

Válaszok Professzor Dr. Poór Gyula opponensi kérdéseire

Köszönöm Professzor Úr bírálatát és értékelését. Kérdéseire a következőket válaszolom:

1. Professzor Úr első kérdése: „Az elvégzett vizsgálatok alapján a nem invazív szöveti Doppler echokardiográfia szenzitivitását és specificitását hogyan ítéli meg az invazív szívkatéterezéshez képest a szisztémás sclerosishoz társuló pulmonális artériás hipertónia diagnosztikájában?

A pulmonális hipertónia non-invazív diagnosztikájának kulcsa az echokardiográfiás vizsgálat, melynek során a tricuspidális insuffitientia sebességéből indirekt módon következtetve nyílik lehetőség a jobb kamrai szisztolés nyomás becslésére. A folyamatos hullámú spektrális Dopplerrel mért sebességéből a módosított Bernoulli-egyenlet segítségével (jobb kamrai szisztolés nyomás = $4v^2$ + jobb pitvari nyomás) számítjuk ki a jobb kamrai nyomást úgy, hogy a töltőnyomás értékét vagy az echokardiográfiás laboratórium által használt állandóval (5-10 Hgmm), vagy a nagyobb pontosság kedvéért a vena cava inferior tágassága alapján következtetett értékkel helyettesítjük. A kapott érték akkor tükrözi a valós pulmonális nyomást, ha a pulmonális billentyű stenosisa kizárható. Gyakorlott vizsgáló esetén az echokardiográfiával számított jobb kamrai szisztolés nyomás általánosságban jó ($r = 0,5-0,9$) korrelációt mutat az invazív módon mért pulmonális nyomásértékekkel. Esetenként azonban igen jelentős eltérések mutatkozhatnak, így álpozitív és álnegatív vizsgálat lehetőségével egyaránt számolnunk kell. (1;2). Fontos szem előtt tartanunk, hogy a pulmonális hipertónia definíciójában szereplő 25 Hgmm-es határérték invazív úton mért artériás középnyomás, echokardiográfiával viszont a pulmonális artériában szisztolé idején uralkodó nyomást van lehetőségünk becsülni, így a két érték összevetése részint a különböző mérési metodika miatt, részint a nem szimultán történő meghatározás miatt eltérést okozhat.

Saját, katéteres vizsgálatra került sclerodermás betegeink körében az echokardiográfiával becsült és katéteres mérés során észlelt nyomásértékek korrelációs koefficiense a pulmonális középnyomás értékével $R=0.68$, míg a szisztolés pulmonális nyomásértékkel $R=0.61$ volt. A p érték mindkét esetben <0.0001 . Vizsgálataink során nem minden egyes echokardiográfián átesett betegnél történt katéteres vizsgálat, hanem csak a gyaníthatóan pulmonális hipertóniás betegeknél, így adataink specificitási és szenzitivitási érték megadására (az álnegatív és valódi negatív esetek számának hiányában) nem alkalmasak. Továbbá, az adatainkból kiszámítható ugyan az álpozitív és valódi pozitív betegek aránya, azonban tekintetbe kell vennünk, hogy a katéteres vizsgálat indikációjában az echokardiográfiás lelet kulcsszerepet játszott, ezzel torzítva az adatokat.

A tricuspidális regurgitációs jet sebessége és a klinikum alapján pulmonális hipertóniára gyanús 20 betegünk közül 12 beteg esetében igazolódott pulmonális artériás hipertónia (WHO I. csoport), további két esetben az emelkedett pulmonális nyomás mellett emelkedett pulmonális éknyomás volt kimutatható (WHO II. csoport). A leírtak alapján az álpozitív echokardiográfiás eredmények nagy számára következtethetünk. E jelenség hátterében valószínűleg az áll, hogy a szisztémás sclerosissal foglalkozó több nagy munkacsoport ajánlásait követve „korai invazív” szemléletet alkalmaztunk a betegek kivizsgálása során. (3) Ennek megfelelően a klinikailag panaszos betegek már akkor katéterezésre kerültek, ha echokardiográfiával határérték, vagy ahhoz közeli nyomásértékeket mértünk. Ez az attitűd

segíti a PAH még korai stádiumban történő kiszűrését, és ezáltal a beteg prognózisának javítását. Ugyanakkor, természetes módon, az álpozitív esetek számának emelkedéséhez vezet. (3;4)

A számított jobb kamrai szisztolés nyomás –fentiekben említett –mérésére a „hagyományos”, más néven spektrális Doppler echokardiográfiát használjuk. A mitrális és trikuspidális anulusok területén végzett szöveti Doppler echokardiográfiás sebességmérések a két kamra diasztolés és szisztolés longitudinális funkciójának karakterizálására használhatóak, ám a konkrét, Doppler mérés alapján meghatározott nyomásérték pontosítását nem segítik. Pulmonális hipertóniás esetekben például a szöveti Dopplerrel nyert adatok a pulmonális nyomásemelkedés jobb kamra funkció károsító hatásának jellemzésére alkalmasak, a klasszikus echokardiográfiás módszereknél finomabb módon. Említett munkánkban a szöveti Doppler echokardiográfiát a jobb kamrai izolált diasztolés diszfunkció kimutatására használtuk, ami hagyományos echokardiográfiás módszerekkel nem megoldható, és lehetővé teszi a nyugalmi PAH-al nem bíró autoimmun betegek közül azok kiválasztását, akikben terhelés indukálta PAH jelenléte valószínűsíthető, és ezáltal a nyugalmi PAH kialakulása szempontjából magasabb kockázatúnak tekintendők.

A nem pulmonális hipertónia miatt vizsgált SSC-s betegekben is számos adat támasztja alá a szöveti Doppler használhatóságát. A mitrális anuluson mért E' paraméter a bal kamrai relaxáció - a szívizom intrinsic tulajdonságának – jellemzője, míg a mitrális E/E' paraméter szoros korrelációt mutat az invazívan mért bal kamrai töltőnyomással és annak non-invazív becslését teszi lehetővé. E két paraméter nagy segítséget nyújt a bal kamra diasztolés funkciójának megítélésében, ami SSC-s betegekben szintén kulcskérdésnek számít.

Ugyanakkor akár a hagyományos, spektrális Doppler, akár a szöveti Doppler mérések a szívben uralkodó nyomások tekintetében csak indirekt mérésnek tekinthetők, így az invazív, szívkatéteres diagnosztika elvégzése nem elkerülhető, akár az artéria pulmonálisban uralkodó nyomás, akár a pulmonális kapilláris éknyomás egzakt megítélésére van szükségünk. Ez utóbbi érték megmérése az emelkedett pulmonális középnyomás esetén az etiológiai differenciáldiagnózis esszenciális lépése.

2. Professzor Úr második kérdése, hogy milyen gyakran találtuk a vizsgált beteganyagban a pericardiális érintettséget.

Nagyon örülök, hogy a kérdés kapcsán a sclerodermás betegek pericarditiszéről is beszélhetünk, amely a betegség kardiális manifesztációjának fontos eleme, ugyanakkor az ezen a területen végzett kutatási tevékenység hiányában a dolgozatomban alulreprezentált mértékben került tárgyalásra.

A 120 sclerodermás beteg kardiológiai vizsgálata során egy betegnél sem észleltünk jelentős mennyiségű pericardiális folyadékgyülemet illetve pericarditiszre utaló klinikai jeleket. A betegek kórtörténeti adataiban 2 esetben szerepelt pericarditiszes epizód. Ezen betegek esetében nem volt a kardiális manifesztáció egyéb komponensével kapcsolat kimutatható.

Beteganyagunkban az irodalmi adatokkal összevetve a pericarditis ritkább előfordulását észleltük, melynek magyarázata lehet az, hogy a vizsgálatunkba a rendszeres reumatológiai kezelés alatt álló betegcsoport került elsősorban bevonásra. Ez tükröződik abban is, hogy a betegek átlagos követési ideje 50 hónap fölötti volt.

Szisztémás sclerosisban (SSc) a szív érintettsége gyakori, ezen belül a szívburokgyulladás nagy számban alakul ki. Hemodinamikai következményekkel, klinikai tünetekkel járó nagy

menyiségű pericardialis folyadék felszaporodása ritkán fordul elő. Sokkal gyakoribb a klinikailag tünetmentes, véletlenszerűen felfedezett pericardialis folyadékgyülem. SSc-ben elsődleges fontosságú annak megválaszolása, hogy a pericarditis önálló kórkép, vagy más alapbetegséghez, uremiához, veseelégtelenséghez, pulmonális hipertóniához, malignitáshoz esetleg mycobacterium fertőzéshez társul-e. Krónikus, vagy visszatérő pericarditis rossz prognózist jelent, amely a juvenilis SSc-s betegcsoportban, illetve közvetlenül a diagnózis felállítását követően különös jelentőséggel bír.

Pericardialis érintettség a post-mortem vizsgálatok során az esetek 33-72%-ban között igazolódik szisztémás sclerosisban.(6) Meg kell jegyeznünk, hogy a pericarditises betegek mindössze 7-20%-ában észlelhetők tünetek, míg az esetek többsége tünetmentes marad.(6) Egy olasz kontrollált tanulmány SSc-ben 33/77 esetben (43%), míg a kontroll csoportban 2/45 esetben (4%) igazolt pericardialis folyadékgyülemet, azonban mindössze 11/77 betegnél (14%) volt jelentős a folyadékgyülem.(7) Egy francia tanulmány 15/100 (15%) betegnél írt le pericardialis folyadékgyülemet, ami nem bizonyult magasabbnak a kontroll csoportban (1/26; 4%) talált aránynál. Ezek alapján a pericarditis a rutin echokardiográfia során gyakori lelet, azonban általában ritkán okoz jelentős hemodinamikai eltérést.(5)

Szisztémás sclerosisban végzett prospektív kohort tanulmányok igazolják, hogy a pericarditis diagnosztizálását követően rossz a prognózis, magasabb a halálozási kockázat. (8;9) Munkacsoportunk korábbi vizsgálatában 171 főből álló SSc-s betegcsoportban a pericarditis kialakulása csupán az utánkövetés első évében számít kedvezőtlen prognosztikai jellemzőnek. (10) Számos tanulmány a pericarditist a szív érintettség részjelenségeként, annak kompozit definíciójába belefoglalva vizsgálta, ezért ezen közleményekből a pericarditis előfordulásából származtatható kockázat nem ítélt meg. (11)

3. Az EUSTAR-MYOCARDIUM vizsgálatban a csökkent LVEF csoport magasabb életkora és férfi aránya nem befolyásolta-e a csökkent bal kamra funkció kockázati tényezői között szereplő életkor és férfi nem szerepét?

Az EUSTAR-MYOCARDIUM vizsgálatban a csökkent bal kamra funkciójú betegek életkora átlagosan 5,2 évvel magasabb volt. Ezek között a betegek közt a férfiak aránya 10%-al volt magasabb. Az egyszeres változós regressziós modellben a férfi nem a csökkent bal kamrai ejekciós frakció rizikóját kétszeresére, míg az életkor a rizikót évenként 2%-al növelte. Az ehhez a két tényezőhöz köthető rizikó kimutatható volt a többszörös regressziós modellben is, mely a változók prediktív értékét a többi, a modellben szereplő változó átlagértékénél vizsgálja. Ugyanezek az összefüggések a betegek rizikófaktorait és gyógyszerelési adatait is magában foglaló esetkontrollos vizsgálati fázis adataiban is konzekvensen kimutathatóak voltak. Ennek alapján az említett paraméterek a csökkent balkamra funkció önálló rizikófaktorainak tekinthetők.

4. Milyen számú hazai beteg került be az EUSTAR-MYOCARDIUM vizsgálat egymást követő két fázisába, és ezen betegek körében hogyan alakultak az aggregáltan elemzett tényezők?

A betegbevonás során a munkacsoportunk által gondozott szisztémás sclerosisos betegek közül 136 beteg (119 nő és 16 férfi) adatai kerültek bevitelre. A vizsgálat második,

esetkontrollos vizsgálati fázisába 36 beteg, 12 csökkent ejekciós frakciójú és 24 kontroll került bevonásra.

Centrumunk betegei közt a bal kamrai szisztolés diszfunkció gyakorisága 8.8% volt. Az 1. táblázatban a csökkent (bal kamrai EF < 55%) és megtartott kamrafunkciójú betegek klinikai jellemzői láthatóak.

1. táblázat Az EUSTAR-MYOCARDIUM vizsgálatba a pécsi centrumból bevonásra került betegek klinikai adatai

	Bal kamrai ejekciós frakció (LVEF)		p érték
	Csökkent (n=12)	Normal (n=124)	
Kor (év)	61.7 (14.8)	54.2 (11.7)	NS
Nem (nő/férfi %)	9/3	111/13	NS
Betegségtartam (év)	21.6 (17.4)	11.0 (7.8)	0.06
Bőrfolyamat kiterjedtsége (diffúz %)	33.3	41.9	NS
Dörzszőrej (%)	8.3	6.4	NS
Synovitis (%)	8.3	4.0	NS
Raynaud szindróma (%)	91.7	96.0	NS
Digitalis ulceráció (%)	29.0	28.5	NS
Izomgyengeség (%)	41.7	23.4	NS
Pulmonális fibrózis (mellkas Rtg) (%)	41.6	35.5	NS
Emelkedett szisztolés PAP (%)	25.0	34.7	NS
Palpitatio (%)	50.0	43.6	NS
Vezetési zavar EKG (%)	33.3	17.7	NS
Renális krízis (%)	8.3	0.8	NS
Pozitív antinuclearis antitest (%)	100.0	73.4	0.04
Pozitív antitopoisomerase-1 antitest(%)	50.0	40.3	NS
Pozitív anticentromer antitest (%)	16.7	16.1	NS
Emelkedett creatin- phosphokinase (CK) (%)	8.3	3.2	NS
Emelkedett akut fázis reaktáns (%)	25.0	14.5	NS
Proteinuria (%)	8.3	0.0	0.08

A logisztikai regressziós analízist a központunk betegein elvégezve a csökkent balkamra funkcióval a betegségtartam szignifikáns és a renális krízis trendszerű kapcsolatot mutatott egyváltozós modellben. A többszörös változós analízis során a csökkent balkamra funkcióval csak a betegségtartam mutatott összefüggést. (OR: 1.16 95% CI 1.034-1.202, $p < 0,005$) Az egyszeres változós analízis eredményeit a 2. sz. táblázatban mutatom be. Összevetve a teljes betegcsoport analízisének eredményeivel a vizsgált változókhoz asszociált rizikó hasonló mértékű volt, ugyanakkor a centrumunkban gondozott betegek analízise során a szélesebb konfidencia intervallumok alapján, az egyes tényezők jelentőségének kimutatásához nem volt megfelelő statisztikai erő.

2. táblázat A teljes betegcsoportban a csökkent bal kamra funkcióhoz kapcsolódó faktorok a pécsi centrum betegek között

	Egyszeres változós analízis	
	OR (95% CI)	p érték
Kor	1.00 (1.00 - 1.00)	NS
Férfi nem	2.85 (0.68 - 11.9)	NS
Betegség tartam (év)	1.09 (1.03 - 1.16)	0.005
Diffúz kután alcsoport	0.69 (0.20 - 2.42)	NS
Dörzszőrej	1.31 (0.15 - 11.5)	NS
Synovitis	2.16 (0.23 - 20.2)	NS
Digitális fekélyek	0 (0 - 0)	NS
Izomgyengeség	2.34 (0.69 - 7.93)	NS
Pulmonális fibrózis	2.39 (1.94 - 2.95)	NS
Renális krízis	11.2 (0.65 - 19.1)	0.096
Pozitív antitopoisomerase-1 antitest	1.48 (0.45 - 4.85)	NS
Pozitív anticentromer antitest	1.04 (0.21 - 5.10)	NS
Emelkedett akut fázis reaktáns	1.96 (0.48 - 7.95)	NS
Aktív betegség (Európai score)	2.55 (2.06 - 316)	NS
Emelkedett szisztolés PAP,	0.68 (0.16 - 2.44)	NS

5. Az SSc-s betegek kardiális érintettségének komplex értelmezéséhez tervezi-e a vizsgálatainak a kontrasztanyagot MRI, a szívizom szcintigráfias illetve adott esetben autopsziás leletekkel való összevetését?

A további kutatási terveink közt az ischemia / fibrosis / falmozgászavar hármának kialakulását, esetleges terápiás intervenciót lehetővé tévő mechanizmusainak feltárását célzó vizsgálata szerepel. Az egyes mechanizmusok közti kapcsolat bizonyos részleteit több vizsgálat is megkísérelte tisztázni, ugyanakkor ilyen irányú átfogó vizsgálat még nem készült.

A növekvő felbontásnak köszönhetően a mágneses rezonanciavizsgálatok a falmozgászavarok kiterjedtségét nagy pontossággal képesek meghatározni. A gadolinium kontrasztanyag késői halmozódását felhasználva a fibrosis igen részletes morfológiai leírása érhető el. A szív mágneses rezonancia vizsgálata emellett lehetővé teszi a regionális perfúzió vizsgálatát is. Ezt a lehetőséget szeretnénk kihasználni, kiegészítve a koronária reaktivitás (coronaria flow rezerv) non-invazív meghatározásával.

Korlátozott számban állnak rendelkezésünkre az elhunyt betegeink kórbonctani vizsgálataiból származó szövettani minták. A kardiális érújdonképződésben szerepet játszó lokális faktorok vizsgálatára a Debreceni Egyetem Rheumatológiai Tanszék kutatócsoportjával tervezünk kooperációban vizsgálatot végezni.

Végezetül ismételtelen köszönöm Professzor Úr értékes bírálatát. Bízom benne, hogy kérdéseire kimerítő válasszal szolgáltam.

dr. Komócsi András

Pécs, 2012. május 24.

Irodalom

- (1) Denton CP, Cailes JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997 Feb;36(2):239-43.
- (2) Bossone E, Duong-Wagner TH, Paciocco G, Oral H, Ricciardi M, Bach DS, et al. Echocardiographic features of primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 Aug;12(8):655-62.
- (3) Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005 Dec;52(12):3792-800.
- (4) Hachulla E, Launay D, Yaici A, Berezne A, de GP, Sitbon O, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2010 May;49(5):940-4.
- (5) Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008 May 31;58(6):1803-9.
- (6) McWhorter JE, LeRoy EC. Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). *Am J Med* 1974 Oct;57(4):566-75.
- (7) Maione S, Cuomo G, Giunta A, Tanturri dH, La Montagna G, Manguso F, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2005 Apr;34(5):721-7.
- (8) Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Jan;42(1):71-5.
- (9) Martini G, Vittadello F, Kasapcopur O, Magni MS, Corona F, Duarte-Salazar C, et al. Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Feb;48(2):119-22.
- (10) Nagy Z, Czirjak L. Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Rheumatol* 1997;16(5):454-60.
- (11) Komocsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pinter T, Lenkey Z, Kolto G, et al. The impact of cardio-pulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Jan 5.