КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ И РЕВМАТОИДНИ ВЪЗЛИ В БЕЛИТЕ ДРОБОВЕ, ЛЕКУВАНИ С TOCILIZUMAB

С. Емин, Вл. Бояджиева, Н. Стоилов, Р. Стоилов

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски" – София

Резюме. *Ревматоидният артрит е най-често срещаната нозологична единица от спектъра на възпалително-ставните болести в световен мащаб. Представлява хронично автоимунно заболяване, което в повечето случаи се проявява със симетричен ерозивен полиартрит на малки и големи стави. При някои форми на болестта се наблюдава ангажиране на други органи и системи. Представеният от нас клиничен случай е на млада, полиморбидна пациентка, при която поставихме диагноза сероположителен ревматоиден артрит. В хода на лечението с метотрексат при нея се диагностицира рядка изява на болестта с ангажиране на белите дробове, където установихме множество ревматоидни възли посредством няколко образни методики. Находката е биопсирана и хистологично верифицирана. Въпреки че ревматоидните възли са най-честата екстраартикуларна проява на болестта (25%), белодробната локализация е много рядка, вариращa между 1-5% според различни източници. Придружаващите заболявания на болната значително ограничават възможностите за лечение, поради което случаят представлява терапевтичен проблем. Беше инициирана биологична терапия с анти-IL-6 моноклонално антитяло. При контролна рентгенография 5 месеца по-късно ревматоидните възли бяха претърпели обратно развитие.*

Ключови думи: *рематоиден артрит, ревматоидни възли, автоимунни заболявания, биологична терапия*

Въведение

Ревматоидният артрит (РА) е хронично автоимунно заболяване, което се характеризира със симетричен полиартрит на горни и/или долни крайници. Представлява едно от най-често срещаните ревматични заболявания от групата на възпалително-ставните болести. Към 2020 г. приблизително 17.6 милиона души в света страдат от ревматоиден артрит [1]. При 40% от случаите още при диагностицирането или в хода на лечение се наблюдават и екстраартикуларни изяви, които могат да ангажират кожата, очите, бъбреците, гастроинтестиналния тракт, нервната, сърдечно-съдовата и дихателната система [2]. Въпреки че ревматоидните възли са най-честата екстраартикуларна изява на РА, локализацията им в белия дроб е сравнително рядка с честота от < 0,4% на рентгенография на гръден кош до над 30% при биопсия на белодробната находка [3, 4, 5]. Тази форма се наблюдава почесто при серопозитивни за ревматоиден фактор мъже, пушачи, с подкожни ревматоидни възли и на дълготрайно лечение с метотрексат [5, 6, 7]. Ревматоидните възли представляват твърди, неболезнени образувания, разположени най-често подкожно по екстензорните повърхности като проксимална предмишница, пръстите на ръцете, петите и др., предилекционно на места, подложени на репетитивен микротравматизъм. Могат да бъдат разположени и в сухожилия, бурси, около периоста и ставите. По-рядко се локализират и във вътрешните органи [8, 9, 10].

При част от пациентите с РА се наблюдават екстремно високи титри на ревматоидните фактори, други автоантитела, както и изразен възпалителен процес, който е основната причина за изява на извънмускулоскелетните усложнения.

Терапията с биологични болестопроменящи антиревматични лекарства (бБМАРЛ), които блокират основните цитокини, доказали участието в процеса на възпаление – интерлевкин-6 (IL-6), интерлевкин-1 (IL-1), все по-широко намира приложение в лечението на тези прояви [11]. През последните двадесет години лечението на ревматоидния артрит преживя динамично развитие. Тоцилизумаб (TCZ) е първото хуманизирано анти-IL-6 рецепторна субединица-алфа (анти-IL-6R) моноклонално антитяло, одобрено за лечение на РА, рефрактерен на метотрексат или TNF-α инхибитори. Интерлевкин-6 е проинфламаторен цитокин, който играе ключова роля в патогенезата на автоинфламаторния процес при РА и блокирането му води до ефективно повлияване на възпалителния процес и намаляване на болестната активност. Медикаментът може да се използва както в комбинация с конвенционални БМАРЛ, така и като монотерапия [12, 13]. Прогресивно увеличаващият се брой болни, провеждащи биологично лечение с TNF-α инхибитори, както и anti-IL-6 и таргет-синтетични болестопроменящи антиревматични лекарства (тсБМАРЛ),

значително намали инвалидизацията на тези пациенти и подобри качеството им на живот [12, 14, 15].

Клиничен случай

Представяме жена на 35 г., бяла раса, с оплаквания от болка и оток в дясна радиокарпална става, силна болка и ограничени движения в двете раменни стави, сутрешна скованост около 2 часа. Болката е по възпалителен тип – най-силна нощем и буди пациентката от сън. Оплакванията са с продължителност два месеца при първото посещение при ревматолог. Пациентката съобщава за епизоди на кожни обриви по капилициума и екстензорната повърхност на лактите, които поради спонтанно изчезване не са биопсирани. При хоспитализицията в Клиника по ревматология е извършена мускулоскелетна ултрасонография (MSUS) на гривнени, раменни и малките стави на ръцете. Установен е интраартикуларен (и.а.) хидропс, синовит 2-ра степен, без PD (Power Doppler) сигнал в радиокарпална става, теносиновит на общото екстензорно сухожилие, без възпалителни изменения на флексорните сухожилия на дясната ръка. Вляво е без съществени възпалителни изменения. Не се визуализират костни ерозии по контура на карпалните кости на двете ръце. Изследването на метакарпофалангеални и проксимални интерфалангеални стави не установи и.а. хидропс, синовит и PD сигнал, не се визуализираха кристални депозити двустранно. MSUS образ доказа бурсит в субакромиална субделтоидна бурса (SASD), ексудативен теносиновит на дългата глава на мускул бицепс брахии и леки начални дегенеративни изменения в лявата раменна става. От проведената рентгенография на длани и пръсти – юкстаартикуларно намалена костна плътност, лекостепенно общо стеснени ставни междини на карпалните стави с гладко и рязко очертани ставни повърхности. Имунологичните изследвания показват силно повишени RF IgM, IgG, anti-CCP, anti-MCV. Започнато е лечение с метотрексат 15 мг седмично и е проведено периартикуларно лечение с КС в SASD бурса с добър ефект. Пациентката е диагностицирана с две съпътстващи автоимунни заболявания – тиреоидит на Хашимото и захарен диабет тип I. Фамилна анамнеза за псориазис вулгарис – майка и сестра.

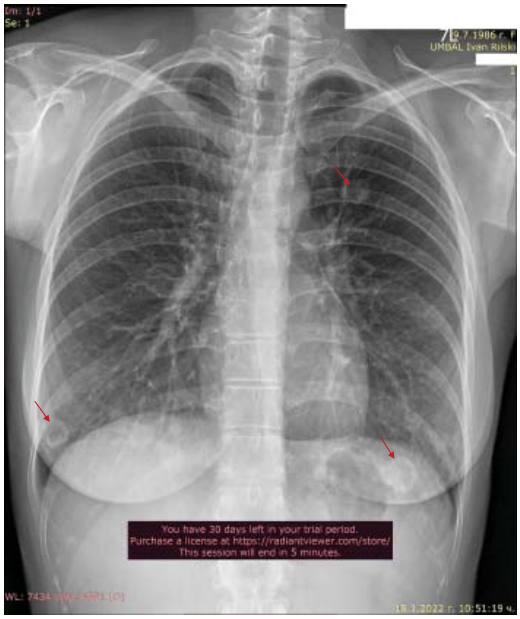
Три месеца след началото на терапията при болната се установи пълна липса на възпалителна активност. Една година по-късно пациентката е с прояви на нежелани лекарствени реакции (НЛР) към МТХ (гадене и световъртеж). В този период съобщава за новопоявила се болка в гръдния кош, задух и суха кашлица. От проведената рентгенография на бели дробове в двете белодробни половини базално се визуализират пръстеновидни овоидни сенки с размер до 23 мм в диаметър. Подобна сянка с нехомогенен вид се установява перихилерно подключично вляво.

Поради ограничената информативна стойност на двуизмерния образ при пациентката се планира компютър-томографско изследване с висока резолюция. В структурата на двата бели дроба – базално, както и в структурата на 6-и сегмент вляво, прилежащо към интерлобарната плевра, се визуализираха множество пръснати и разнокалибрени нодули с неравни очертания. При провеждане на видеоасистирана торакоскопия (VATS) е направена биопсия на находката с последващо хистологично изследване на материала, потвърждаващо ревматоиден възел. Назначена е терапия с метилпреднизолон 40 мг и иницииране на монотерапия с тоцилизумаб интравенозно. На фона на 5-месечна терапия с тоцилизумаб се проведе контролна рентгенография на гръден кош и бял дроб, от която се потвърди обратното развитие на ревматоидните нодули. Кортикостероидното лечение е редуцирано и преустановено в рамките на 6 месеца. Към настоящия момент болната продължава лечение – монотерапия с тоцилизумаб, като от 12 месеца отговаря на критериите за клинична ремисия както на Boolean, така и на Българското дружество по ревматология [16, 17].

Изследвания

Изследване	Резултат
ПКК, ДКК, чернодробни ензими, креатинин, урея, Quantiferon	В норма
СУЕ	35 mm/h (до 30)
CRP	13 mg/L (до 6)
RF IgM	> 500 U/ml (до 20)
RF IgG	318 U/ml (до 20)
Anti-CCP	118 U/ml (до 20)
Anti-MCV Туморни маркери (NSE, Cyfra 21-1)	170.3 U/ml (до 20) В норма
ANCA	Отрицателен
Anti-PR3	2.30 U/ml (< 5)
Anti-MPO	0.60 U/ml (< 5)
Бронхоалвеоларен лаваж	Няма растеж на дрожди и плесени
Хистопатологично изследване	Хистологична картина на ревматоиден възел

Образна диагностика



Фиг. 1. Рентгенография на гръден кош в предно-задна проекция преди лечение с тоцилизумаб



Фиг. 2. Рентгенография на гръден кош в предно-задна проекция след 5-месечно лечение с тоцилизумаб

Обсъждане

След поставянето на диагноза ревматоиден артрит пациентката събира общо три отделни автоимунни заболявания (ЗД тип 1, тиреоидит на Хашимото, РА). Установено е, че при 25% от пациентите с една автоимунна болест се наблюдава тенденция да развият друга.

Въпреки поставянето на диагноза РА в ранен стадий, агресивният ход на болестта се прояви под формата на ревматоидни възли в белия дроб.

Единични или множество възли с малки размери могат да останат асимптомни и да се открият при рутинна рентгенография на гръден кош. Тъй като пулмоналното ангажиране е втората причина за смъртност след сърдечно-съдовите усложнения при РА, при съмнение за ангажиране на белите дробове са нужни детайлни образни изследвания, като най-често това са рентгенография, компютърна томография (КТ), сцинтиграфия на гръден кош. Поради широката диференциална диагноза е наложително провеждане на биопсия и хистопатологично изследване на материала.

Направената литературна справка показва клинични случаи, при които се установява регресия на пулмоналните ревматоидни възли след проведена терапия с тоцилизумаб и ритуксимаб [18, 19, 20, 21, 22]. При нашата пациентка се инициира терапия с тоцилизумаб 8 мг/кг интравенозно през юли 2022 г. При контролна рентгенография на гръден кош през октомври 2022 г. ревматоидните възли не се визуализираха. Към май 2024 г. пациентката продължава монотерапия с тоцилизумаб. При оценка на болестната активност се установява клинична ремисия както по DAS28-CRP (1.89), така и по индексите CDAI (2.5) и SDAI (3.3). (Представеният от нас клиничен случай потвърждава публикуваните данни до момента. Лечението с тоцилизумаб показва значителен ефект както върху ставния синдром при пациенти с РА, така и при екстраартикуларните прояви на болестта [23, 24, 25, 26, 27].

Заключение

Представеният клиничен случай акцентира върху непредсказуемия ход на ревматоидния артрит, въпреки че е открит в ранен стадий. Комбинацията от три автоимунни заболявания и тази рядка форма на болестта с широка диференциална диагноза превръщат случая в диагностично и терапевтично предизвикателство.