

Pierwotne systemowe zapalenie naczyń

Primary systemic vasculitis

JOANNA MAJ, ADAM REICH, EUGENIUSZ BARAN

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu,
kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Eugeniusz Baran

Abstract

The term primary systemic vasculitis describes a wide spectrum of systemic diseases of unknown etiology with different morphology, pathogenesis and clinical manifestations, but with one common feature, that is, the damage of vessels. Following diseases are considered as primary systemic vasculitis: cutaneous leukocytoclastic angitis, Henoch-Schönlein purpura, cryoglobulinemic vasculitis, microscopic vasculitis, Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, Kawasaki disease, polyarteritis nodosa, giant-cell arteritis and Takayasu disease. The most important factor responsible for the vessel damage is the deposition of antigen-antibody complexes within the vessel walls. The deposits activate complement and neutrophils, which impair blood vessels. The most often used treatment modalities consist of sulphones, colchicine, corticosteroids, cyclosporine, cyclophosphamide and azathioprine, and recently also new drugs, like etanercept, infliximab or rituximab are even employed.

Key words: primary systemic vasculitis, diagnostics, therapy.

Streszczenie

Pierwotne systemowe zapalenie naczyń obejmuje szereg różnorodnych pod względem morfologicznym, patogenetycznym i klinicznym zespołów chorobowych o nieznannej etiologii, dla których wspólną cechą jest zapalne uszkodzenie lub zniszczenie naczyń. Do tej grupy chorób zalicza się leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry, plamicę Henocha-Schönleina, krieglobulinowe zapalenie naczyń, zapalenie małych naczyń, ziarniniakowatość Wegenera, zespół Churg-Straussa, chorobę Kawasaki, guzkowe zapalenie tętnic oraz wielkokomórkowe zapalenie tętnic i chorobę Takayasu. Za główny czynnik uszkadzający naczynia w pierwotnym systemowym zapaleniu naczyń uważa się odkładanie się kompleksów antygen-przeciwciała w ścianie naczyń, co prowadzi do aktywacji układu dopełniacza oraz granulocytów obojętnochłonnych, które gromadzą się w miejscu odkładania kompleksów immunologicznych i uszkadzają ścianę naczyń. W leczeniu zapalenia naczyń najczęściej stosuje się sulfony, kolchicynę, kortykosteroidy, cyklosporynę, cyklofosfamid i azatioprynę, a ostatnio wprowadza się także nowe leki, takie jak etanercept, infliximab czy rituximab.

Słowa kluczowe: pierwotne systemowe zapalenie naczyń, diagnostyka, terapia.

(PDiA 2004; XXI, 5: 247–254)

Wprowadzenie

Pojęcie pierwotnego systemowego zapalenia naczyń (primary systemic vasculitis – PSV) obejmuje szereg różnorodnych pod względem morfologicznym, patogenetycznym i klinicznym zespołów chorobowych o nieznannej etiologii, dla których wspólną cechą jest zapalne uszkodzenie lub zniszczenie naczyń krwionośnych (uszkodzeniu ulegają wszystkie typy naczyń, zarówno duże naczynia tętnicze czy żyłne, jak też arteriole, wenole czy nawet naczynia włosowate) [1]. Do tej grupy chorób zalicza się leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, plamicę Henocha-Schönleina, krieglobulinowe zapalenie naczyń,

pokrzywkopodobne zapalenie naczyń, zapalenie drobnych naczyń, ziarniniakowatość Wegenera, zespół Churg-Straussa, chorobę Kawasaki, guzkowe zapalenie tętnic oraz wielkokomórkowe zapalenie tętnic i chorobę Takayasu (tab. 1.). Grupę PSV należy różnicować z wtórnym zapaleniem naczyń, mogącym wystąpić w przebiegu nowotworów (np. w chłoniakach nieziarnicznych, zespołach mieloproliferacyjnych, śluzaku przedstonka), infekcji (np. w zakażeniu wirusami HIV, CMV; bakteriami: *Mykobacterium*, *Spirochetae*, *Streptococcus*; grzybami: *Aspergillus*; pasożytami, np. glistą ludzką) i chorób przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna),

Adres do korespondencji: dr n. med. Adam Reich, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu, ul. Chalubińskiego 1, 50-368 Wrocław, tel. +48 71 784 22 88, faks +48 71 327 09 42

Tab. 1. Podział pierwotnego zapalenia naczyń w zależności od rozmiaru zajętych naczyń i patogenezы

	Zapalenie dużych naczyń	Zapalenie średnich naczyń	Zapalenie małych naczyń
zapalenie naczyń związane z chorobami alergicznymi			– pokrzywkopodobne zapalenie naczyń – zespół Churg-Straussa
zapalenie naczyń związane z obecnością autooprzeciwciał		– choroba Kawasaki	– ziarniniakowatość Wegenera – zespół Churg-Straussa – zapalenie drobnych naczyń
zapalenie naczyń związane z kompleksami antygen-przeciwciała		– guzkowe zapalenie tętnic	– leukocytoklastyczne zapalenie naczyń – plamica Henocha-Schönleina – krioglobulinowe zapalenie naczyń
zapalenie naczyń związane z nadwrażliwością typu komórkowego	– wielkomórkowe zapalenie tętnic – choroba Takayasu		

z zapaleniem naczyń krwionośnych spowodowanym lekami lub truciznami (np. przez tyreostatyki, antybiotyki, hydralazynę, kokainę, morfinę) oraz z zapaleniem zapaleniem naczyń w przebiegu chorób tkanki łącznej (w toczniu układowym, reumatoidalnym zapaleniu stawów, czy chorobie Behçeta) [1–3].

Epidemiologia

Szacuje się, że PSV występuje u ok. 115–290 osób na milion mieszkańców, natomiast zachorowalność na PSV

wynosi ok. 42–50 osób/milion/rok [1, 2, 4]. U ok. połowy pacjentów stwierdza się obecność przeciwciał typu ANCA (*antineutrophil cytoplasmatic antibodies*). PSV nieznacznie częściej występuje u płci męskiej, a częstość zachorowań wzrasta z wiekiem [2].

Patogeneza

Czynnikiem uszkadzającym naczynia w PSV może być odkładanie kompleksów antygen-przeciwciała w ścianie naczyń, co prowadzi do aktywacji układu dopełniacza. Przyпуска się, że czynnikiem sprawczym mogą być antygeny endogenne (np. DNA, czynnik reumatoidalny), składniki pokarmu, leki oraz zakażenia (np. wirusowe zapalenie wątroby B lub C, podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia). Aktywowane składniki układu dopełniacza (przede wszystkich składnik C5a) oddziałują chemotaktycznie głównie na granulocyty obojętne, które gromadzą się w miejscu odkładania kompleksów immunologicznych i uszkadzają ścianę naczyń [3]. Konsekwencją zmian zapalnych w naczyniach mogą być albo zmiany krwotoczne w miejscu nacieku, albo zmiany włókniejące samych naczyń, prowadzące do niedokrwienia położonych dystalnie od uszkodzonego naczynia części ciała. Obraz chorobowy u danego pacjenta może być modyfikowany przez wielkość i właściwości fizyczne kompleksów immunologicznych, zaburzenia przepływu krwi w uszkodzonym naczyniu, różnice w reaktywności śródbłonna na uszkodzenie, jak również poprzez wcześniejsze uszkodzenie naczynia. Ponadto uważa się, że w powstawaniu PSV pewną rolę odgrywają predyspozycje genetyczne, zdolność usuwania kompleksów immunologicznych przez układ siateczkowo-śródbłonkowy oraz mechanizmy immunoregulacyjne z udziałem limfocytów, cytokin i chemokin [2, 3, 5]. Do PSV, w którym główną rolę odgrywają kompleksy antygen-przeciwciała, należą plamica Henocha-Schönleina, krioglobulinowe zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry oraz guzkowe zapalenie tętnic.



Ryc. 1. Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń: zmiany o charakterze wyczuwalnej plamicy

Drugą grupę zapaleń naczyń tworzą schorzenia związane z obecnością w krążeniu przeciwciał typu ANCA. Stwierdza się je głównie w przypadku ziarniniakowatości Wegenera, zespołu Churg-Straussa oraz w zapaleniu drobnych naczyń.

W patogenezie PSV pewną rolę odgrywać mogą także zjawiska immunologiczne związane z pierwszym typem nadwrażliwości (IgE zależnej), np. w pokrzywkopodobnym zapaleniu naczyń czy w zespole Churg-Straussa, a także nadwrażliwość typu komórkowego, np. w chorobie Takayasu czy w wielkomórkowym zapaleniu tętnic (tab. 1.).

Obraz kliniczny

Zmiany skórne

Obraz zmian chorobowych w przypadku zapalenia naczyń może być bardzo różnorodny. Do najczęstszych wykwitów na skórze w przypadku zapalenia naczyń należą bąble pokrzywkowe, wyczuwalne zmiany krwotoczne (ang. *palpable purpura*), guzki i owrzodzenia ustępujące z pozostawieniem blizny [3, 6]. Zmiany skórne w przypadku zapalenia drobnych naczyń najczęściej przedstawiają się jako wyczuwalne palpacyjne wybroczyny, wielkości od łebka od szpilki do kilku centymetrów, często z centralnie położonym ogniskiem martwicy [3, 7]. Czasami obserwuje się pęcherze krwotoczne. Obraz chorobowy jest praktycznie identyczny ze zmianami występującymi w przypadku plamicy towarzyszącej posocznicy gonokokowej. Jednakże na podstawie wywiadu oraz towarzyszących objawów chorobowych te dwie jednostki są zwykle łatwe do rozróżnienia. Również PLEVA (*pityriasis lichenoides et varioliformis acuta*) może przedstawiać się jako wyczuwalne zmiany krwotoczne z centralną martwicą. Jednakże choroba ta jest przykładem uszkodzenia naczyń indukowanego poprzez komórki jednojądrzaste, a odmienny przebieg schorzenia i lokalizacja zmian, przy braku objawów z innych narządów, pozwalają najczęściej na pewne postawienie właściwego rozpoznania. W sytuacjach, gdy proces chorobowy dotyczy większych naczyń, choroba zazwyczaj prezentuje się jako podskórne wykwity guzkowe, większe obszary zapalnej martwicy lub owrzodzenia.

Do najczęstszych zapaleń naczyń ze zmianami skórnymi należą:

- ▶ leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry – obraz chorobowy jest bardzo zmienny. Najczęściej wykwity skórne mają charakter petechii lub większych wybroczyn (ryc. 1. i 2.), grudek z centralnie położonym ogniskiem martwicy (ryc. 3.), pęcherzy krwotocznych, owrzodzeń czy nawet krost. Zmiany chorobowe prawie zawsze mają układ symetryczny [7, 8];



Ryc. 2. Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń: rozległe zmiany w zakresie kończyn dolnych o charakterze wyczuwalnej plamicy. Zwraca uwagę symetryczna lokalizacja zmian



Ryc. 3. Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń: rozlane grudki z centralnie położonym ogniskiem martwicy, zlokalizowane wokół stawu łokciowego



Ryc. 4. Guzkowe zapalenie tętnic: owrzodzenia typowo zlokalizowane w obrębie podudzi

- ▶ krioglobulinowe zapalenie naczyń – choroba związana jest z obecnością krążących krioglobulin, charakteryzuje się występowaniem wyczuwalnej plamicy, głównie w zakresie kończyn dolnych. U ok. 10–30% pacjentów ekspozycja na zimno powoduje nasilenie zmian chorobowych, a u 20–50% stwierdza się obecność objawu Reynauda. Czasami obserwuje się podbiegnięcia krwawe, grudki rumieniowe oraz drobne guzki, natomiast takie zmiany, jak livedo, pokrzywka, zmiany pęcherzowe czy owrzodzenia należą do rzadkości [9],
- ▶ pokrzywkopodobne zapalenie naczyń – choroba dotyczy ok. 5–10% pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Jednak w odróżnieniu od pokrzywki wykwity utrzymują się dłużej niż 24 godz., ustępując, pozostawiając niejednokrotnie przebarwienie pozapalne i często, zamiast świądu, chorzy skarżą się na uczucie pieczenia. Bąblom pokrzywkowym może także towarzyszyć plamica [10],
- ▶ plamica Henocha-Schönleina – schorzenie związane z obecnością kompleksów IgA, charakteryzuje się obecnością wyczuwalną palpacyjnie plamicą, zapaleniem stawów, objawami ze strony przewodu pokarmowego i nerek (patrz niżej). Zmiany skórne najczęściej lokalizują się na kończynach dolnych i pośladkach. Choroba często występuje po przebytej infekcji górnych dróg oddechowych, a także po niektórych lekach (blokerach ACE, lewodopie) [6, 11, 12],
- ▶ ziarniniak Wegenera – w ziarniniakowatym zapaleniu naczyń stwierdza się obecność przeciwciał typu ANCA. Zajęcie skóry dotyczy ok. 2/3 pacjentów. Najczęściej obserwuje się wyczuwalną plamicę, owrzodzenia w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, grudki z centralną martwicą, guzki podskórne oraz owrzodzenia (czasami imitujące piodermię zgorzelinową). Grudki z centralną martwicą najczęściej zlokalizowane są w okolicy stawu łokciowego i czasem przypominają guzki w reumatoidalnym zapaleniu stawów [13, 14],
- ▶ zespół Churg-Straussa – obserwuje się występowanie wyczuwalnej plamicy oraz guzków podskórnych, rzadziej stwierdza się *livedo reticularis*, zmiany pokrzywkowe oraz grudki z tendencją do nekrozy. Wykwity na skórze mogą być bardzo podobne do tych występujących w przypadku ziarniniaka Wegenera, a o rozpoznaniu decyduje stwierdzenie obecności granulocytów kwasochłonnych w badaniu histologicznym zmian, eozynofilia w krwi obwodowej, a także odrębny obraz zmian narządowych [3, 15–17]. Podobnie jak w ziarniniaku Wegenera, w zespole Churg-Straussa często stwierdza się obecność przeciwciał typu ANCA,
- ▶ zapalenie drobnych naczyń – choroba charakteryzuje się występowaniem wyczuwalnej plamicy. U ok. 90% pacjentów stwierdza się obecność przeciwciał typu AN-

CA. Chorobie bardzo często towarzyszą objawy uszkodzenia nerek i zajęcia płuc [6, 15],

- ▶ guzkowe zapalenie tętnic – procesem chorobowym dotknięte są naczynia średniej wielkości. Objawy skórne występują u ok. 20–50% pacjentów. Obserwuje się *livedo reticularis*, bolesne guzki podskórne oraz owrzodzenia (ryc. 4.). Zmiany zlokalizowane są typowo na podudziach, w pobliżu kostek. W trakcie gojenia owrzodzeń tworzą się zanikowe blizny o układzie gwiaździstym [3, 6],
- ▶ w choroba Kawasaki – zapalenie naczyń średniej wielkości, zwykle występujące u dzieci. Do typowych objawów skórnych należą symetryczny rumień oraz obrzęk dłoni i stóp, zapalenie czerwieni wargowej oraz błony śluzowej jamy ustnej i gardła, czerwona zabarwienie języka (*język truskawkowy*) oraz bolesna limfadenopatia [6].

Zmiany narządowe

Do najczęstszych objawów ogólnoustrojowych towarzyszących PSV należą bóle stawowe i zapalenie stawów, bóle mięśni, ogólne osłabienie, gorączka oraz zmiany nerkowe. Rzadziej obserwuje się dolegliwości związane z zajęciem wątroby, płuc, układu pokarmowego, serca czy też centralnego i/lub obwodowego układu nerwowego [1–3].

Zmiany stawowe mogą dotyczyć jednego lub wielu stawów, nierzadko obserwuje się wędrowanie zapalnych zmian stawowych. Do najczęściej zajętych stawów należą stawy skokowe, kolanowe, łokciowe oraz stawy nadgarstka. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego często występują w plamicy Henocha-Schönleina i mogą mieć charakter bólów kolkowych, krwawej biegunki lub smolistych stolców [11, 12]. Bardzo rzadko obserwuje się perforację jelita oraz stenozę dwunastniczo-czczą. Zaburzenia funkcji nerek prezentują się jako różne postacie zapalenia kłębuszków nerkowych, które mogą prowadzić do przewlekłej niewydolności nerek z koniecznością prowadzenia dializ lub wykonania przeszczepu nerki wyłącznie. U niektórych chorych w wyniku uszkodzenia naczyń nerkowych może ponadto dojść do rozwoju nerkowopochodnego nadciśnienia tętniczego [3]. Równoczesne zajęcie górnych i dolnych dróg oddechowych jest charakterystyczne dla ziarniniakowatości Wegenera [13, 14]. Objawy ze strony układu oddechowego, w tym również krwawienia z płuc, stosunkowo często występują także w przypadku zapalenia drobnych naczyń, co jest jednym z kryteriów odróżniających tę jednostkę chorobową od guzkowego zapalenia tętnic [3, 18]. Astma oskrzelowa jest jednym z trzech głównych objawów zespołu Churg-Straussa [16], jednakże należy pamiętać, że zdarzają się przypadki zespołu Churg-Straus-

Tab. 2. Kryteria rozpoznawcze pierwotnego systemowego zapalenia naczyń wg *The American College of Rheumatology* [3]

Pierwotne sytemowe zapalenie naczyń	Kryteria	Uwagi
leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry	<ul style="list-style-type: none"> – wiek >16 lat – wyczuwalna palpacyjnie plamica – obecność zmian skórnych – zażycie leków, które mogły sprowokować chorobę – charakterystyczne zmiany w histologii 	konieczność spełnienia przynajmniej 3 kryteriów (czułość 71%, specyficzność 83,9%)
plamica Henocha-Schönleina	<ul style="list-style-type: none"> – wyczuwalna palpacyjnie plamica – wiek zachorowania <20 lat – kolkowe bóle brzucha – w badaniu histologicznym obecność granulocytów w ścianie naczyń 	konieczność spełnienia przynajmniej 2 kryteriów (czułość 87%, specyficzność 88%)
ziarniniak Wegenera	<ul style="list-style-type: none"> – zapalenie w obrębie jamy ustnej lub nosowej – obecność guzków, nacieków lub jam w płucach, widocznych na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej – krwinkomocz – w badaniu histologicznym ziarniniaki położone w obrębie ścian naczyń lub okołonaczyńniowo 	konieczność spełnienia przynajmniej 2 kryteriów (czułość 88,2%, specyficzność 92%)
zespół Churg-Straussa	<ul style="list-style-type: none"> – astma – eozynofilia (>10%) – neuropatia – nacieki zwiewne w płucach – zapalenie zatok obocznych nosa – w badaniu histologicznym obecność pozanaczyńniowo położonych granulocytów kwasochłonnych 	konieczność spełnienia przynajmniej 4 kryteriów (czułość 85%, specyficzność 99,7%)
guzkowe zapalenie tętnic	<ul style="list-style-type: none"> – utrata wagi >4 kg – <i>livedo reticularis</i> – tkliwość lub bolesność jąder – bóle mięśni, objawy miopatii – neuropatia – nadciśnienia (ciśnienie rozkurczowe >90 mmHg) – objawy niewydolności nerek – wirusowe zapalenie wątroby typu B – nieprawidłowa arteriografia – w badaniu histologicznym cechy zapalenia naczyń średniego kalibru 	konieczność spełnienia przynajmniej 3 kryteriów (czułość 82,2%, specyficzność 86,6%)
choroba Takayasu	<ul style="list-style-type: none"> – wiek zachorowania <40 lat – chromanie przestankowe – >10 mmHg różnicy w pomiarach ciśnienia na obydwóch kończynach górnych – osłabiony puls na tętnicy ramiennej – nieprawidłowy arteriogram – szmery naczyniowe 	konieczność spełnienia 3 kryteriów (czułość 90,5%, specyficzność 97,8%)
wielkokomórkowe zapalenie tętnic	<ul style="list-style-type: none"> – wiek zachorowania >50 lat – pojawienie się nowego typu bólu głowy – stwierdzenie badaniem fizykalnym nieprawidłowości w obrębie tętnicy skroniowej (osłabiony puls, wzmożone napięcie) – podwyższone OB – cechy zapalenia naczyń w biopsji tętnicy skroniowej 	konieczność spełnienia przynajmniej 3 kryteriów (czułość 93,5%, specyficzność 91,2%)

sa bez współistniejącej astmy [19]. Często stwierdza się także zapalenie *miocardium*. Guzkowemu zapaleniu tętnic mogą towarzyszyć bóle stawowe i mięśniowe, bóle jąder, choroba niedokrwienna serca, owrzodzenia prze-

wodu pokarmowego (w tym również perforacja jelit) oraz polineuropatia [6]. W rozpoznawaniu poszczególnych typów PSV przydatne mogą być także kryteria *The American College of Rheumatology* (tab. 2) [3].

Badania dodatkowe

W przypadku zapalenia naczyń najczęściej obserwuje się podwyższone OB, leukocytozę, eozynofilię, trombocytopenię i anemię. Czasami stwierdza się obecność krioglobulin (krioglobulinowe zapalenie naczyń), czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciwjądrowych oraz obniżone stężenie składników dopełniacza (np. pokrzywkopodobne zapalenie naczyń lub zapalenie naczyń związane z chorobami tkanki łącznej). Stwierdzenie tego typu zaburzeń może świadczyć o współistniejącym schorzeniu i powinno skłonić lekarza do dokładniejszego poszukiwania podłoża zmian zapalnych w naczyniach. Każdy pacjent powinien być także zbadany w kierunku istnienia ewentualnych ognisk infekcji (przewlekłe zapalenie zatok, ogniska zapalne w jamie ustnej), które mogą być odpowiedzialne za indukowanie zapalenia naczyń. Niejednokrotnie zapalenie naczyń może być spowodowane zakażeniem wirusowym, np. infekcją HBV, parwowirusem B19 i HIV stwierdza się w przypadku guzkowego zapalenia tętnic, natomiast infekcją HCV u chorych z krioglobulinowym zapaleniem naczyń.

Ważnym elementem diagnostyki jest oznaczenie obecności przeciwciał typu ANCA, charakterystycznych dla ziarniniaka Wegenera, zespołu Churg-Straussa oraz zapalenia małych naczyń. Przeciwciała typu ANCA są krążącymi przeciwciałami, które reagują ze specyficznymi i niespecyficznymi antygenami granulocytów. Wyróżnia się 3 typy przeciwciał typu ANCA: cytoplazmatyczne (cANCA), okołojądrowe (*perinuclear* – pANCA) oraz atypowe – aANCA. Przeciwciała typu cANCA skierowane są przeciwko proteinazie 3 i uznawane są za charakterystyczne dla ziarniniaka Wegenera (stwierdza się je u ok. 75–80% pacjentów) oraz dla zapalenia drobnych naczyń (obecne są u ok. 25–35% pacjentów). Przeciwciała typu cANCA stwierdzane są czasami także w zespole Churg-Straussa (u ok. 10–15% chorych). Przeciwciała typu pANCA są mniej charakterystyczne, gdyż mogą być skierowane przeciwko mieloperoksydazie, laktoferynie, katepsynie G, elastazie oraz innym białkom. Dlatego w przypadku stwierdzenia przeciwciał typu pANCA należy określić specyficzność tych przeciwciał, ponieważ tylko przeciwciała przeciwko mieloperoksydazie odgrywają rolę w patogenie PSV. Przeciwciała typu pANCA stwierdza się w przypadku zespołu Churg-Straussa (u ok. 55–60% chorych), zapaleniu drobnych naczyń (u ok. 50–60% chorych) oraz sporadycznie w przypadku ziarniniaka Wegenera (u 10–15% pacjentów). Atypowe ANCA charakteryzują się rozlanym, kłaczkowatym typem świecenia, przypominającym *zamieć śnieżną*. Niejednokrotnie obraz jest bardzo podobny do typu świecenia przeciwciał pANCA, dlatego czasami aANCA klasyfikuje się jako wariant przeciwciał pANCA. Atypowe ANCA nie odgrywają, jak dotychczas, żadnej roli w diagnostyce klinicznej [3, 5, 6].

Istotna jest także ocena histologiczna wycinka zmienionej chorobowo skóry. Czasami zapalenie naczyń może towarzyszyć nowotworom, dlatego pacjenci powinni być także poddani podstawowej ocenie w kierunku istnienia ewentualnego procesu nowotworowego (USG jamy brzusznej, zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej) [3, 6].

Ze względu na to, że często PSV nie ogranicza się tylko do zapalenia naczyń skóry, w badaniach dodatkowych stwierdza się szereg zaburzeń, w zależności od zajętych narządów. Najczęściej diagnozuje się cechy uszkodzenia nerek (białkomocz, krwinkomocz, podwyższone stężenie kreatyniny), serca i dużych naczyń (nieprawidłowy zapis EKG, podwyższone rozkurczowe ciśnienie krwi), płuc (astma, nacieki widoczne na zdjęciu klatki piersiowej), nerwów obwodowych i mięśni (nieprawidłowy zapis EMG, podwyższone stężenie aminotransferaz) i inne.

Leczenie

Przed rozpoczęciem leczenia PSV należy wykluczyć, czy zmiany chorobowe nie są spowodowane czynnikami egzogennymi (np. lekami), czy też zmiany naczyniowe nie są wtórnym objawem choroby układowej. Należy także pamiętać, że wiele przypadków zapalenia naczyń ma tendencję do samoograniczania i ustępuje samoistnie w przeciągu 2–3 tyg. W takich przypadkach postępowanie lecznicze powinno ograniczać się do leczenia objawowego (leki przeciwhistaminowe w przypadku świądu, niesteroidowe leki przeciwzapalne w przypadku towarzyszących bólów mięśni i stawów).

Dapson jest skuteczny wśród chorych z leukoklastycznym zapaleniem drobnych naczyń, plamicą Henoch-Schönleina oraz mieszaną krioglobulinemią. Lek ten stosuje się doustnie w dawce 25–200 mg/dzień. Głównym problemem w przypadku leczenia PSV jest stosunkowo długi okres stosowania leku, zanim zaobserwuje się wyraźną poprawę stanu klinicznego. Ponadto dapson wykazuje kilka istotnych działań niepożądanych, m. in. może powodować hemolizę, agranulocytozę czy neuropatię [20].

Kolchicyna jest lekiem, który jako pierwszy powinien być stosowany u osób z idiopatycznym, leukoklastycznym zapaleniem naczyń. Jest ona skuteczna nie tylko w przypadku zmian skórnych, ale łagodzi również objawy towarzyszącego zapalenia stawów. Mechanizm działania leku w PSV pozostaje nieznan. Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,6 mg doustnie, początkowo raz dziennie, stopniowo zwiększając do 3 razy dziennie. Poprawę stanu chorego obserwuje się najczęściej w przeciągu 2 tyg. W przypadku poprawy dawkę leku można stopniowo zmniejszać. Leczenie można zakończyć ok. 2 tyg. po ustąpieniu wszystkich zmian chorobowych. Do

najczęstszych objawów niepożądanych należą dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Przy podawaniu pozajelitowym kolchicyny obserwowano również anemię aplastyczną, jednakże w przypadku stosowania leku doustnie ciężkie powikłania zdarzają się rzadko. U chorych, u których po odstawieniu leku doszło do nawrotu choroby, ponowne zastosowanie kolchicyny jest najczęściej wystarczające [1].

Leki przeciwmalaryczne mogą być pomocne w przypadku *livedo vasculitis* oraz u niektórych chorych z zapaleniem naczyń towarzyszącym toczeniowi. Natomiast u pacjentów z PSV wydają się być nieskuteczne.

Kortykosteroidy stosowane są głównie w przypadku, gdy proces chorobowy dotyczy dużych naczyń. Najczęściej stosuje się doustnie prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./dzień. Rola kortykosteroidów doustnych w leczeniu idiopatycznego zapalenia drobnych naczyń budzi pewne kontrowersje. Jeśli proces chorobowy dotyczy tylko skóry i nie jest bardzo mocno nasilony, wskazania do zastosowania kortykosteroidów wydają się być ograniczone. Natomiast w przypadku chorych, u których obserwuje się szybką progresję zmian, szczególnie w przypadku ryzyka powstania owrzodzeń, krótkotrwała terapia kortykosteroidami może przynieść znaczne korzyści. Ponadto wiele osób po zastosowaniu doustnej kortykosteroidoterapii odczuwa znaczne złagodzenie dolegliwości stawowych. Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od 40–60 mg prednizonu, a następnie dawka jest stopniowo zmniejszana. Podawanie leku powinno się zakończyć w ciągu 2–3 tyg. [2]. Jeśli zastosowanie kortykosteroidów okaże się nieskuteczne lub też dojdzie do zaostrzenia choroby przy próbie redukcji dawki, konieczne jest rozważenie innych metod leczenia.

Alternatywą w stosunku do terapii kortykosteroidami może być zastosowanie azatiopryny. Azatiopryna może być także zastosowana w przypadku chorych, u których podanie kolchicyny i/lub dapsonu okazało się nieskuteczne, lub też ze względu na obserwowane działania niepożądane leczenie takie należało przerwać. Stosowanie azatiopryny wspólnie z kortykosteroidami pozwala na redukcję dawki tych ostatnich. Azatioprynę najczęściej stosuje się w dawce 50–150 mg/dzień pod kontrolą morfologii i funkcji wątroby.

Wśród pacjentów z zapaleniem dużych naczyń, u których zastosowanie dużych dawek kortykosteroidów nie przyniosło zadowalających rezultatów, leczenie może być wsparte cyklofosfamidem. Najczęściej zaleca się terapię doustną 1–2 mg/kg m.c./dzień, a w przypadku postaci piorunujących można zastosować 3-dniowy puls w dawce 4 mg/kg m.c./dzień, a następnie kontynuację leczenia doustnie, jak przedstawiono powyżej. Terapię należy konty-

nuować przynajmniej przez rok po uzyskaniu remisji. Lek powoduje szereg działań ubocznych, w tym krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, supresję szpiku kostnego (konieczna cotygodniowa kontrola morfologii krwi), zaburzenie czynności rozrodczych (w tym bezpłodność), a nawet sporadycznie raka pęcherza moczowego [2, 3].

Ostatnio coraz powszechniej w dermatologii stosowane są nowe leki, będące wynikiem wdrożenia w przemyśle farmaceutycznym metod biomolekularnych. Etanercept – sztuczny receptor dla TNF-alpha oraz infliximab – przeciwciało skierowane przeciwko TNF-alpha, wydają się być potencjalnymi skutecznymi lekami przyszłości w terapii PSV. Badania na małych grupach chorych pokazały, że leki te są skuteczne w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, zapaleniu naczyń towarzyszącemu reumatoidalnemu zapaleniu stawów i krioglobulinemii oraz w przypadku zespołu Churg-Straussa [21, 22]. W badaniu Stone i wsp. [23] etanercept w dawce 25 mg podanej podskórnie zastosowano u 20 pacjentów, którzy bądź słabo odpowiedzieli na stosowane dotychczas leczenie, bądź też w trakcie terapii doszło u nich do zaostrzenia choroby. Lek był podawany 2-krotnie w ciągu tygodnia, przez 6 mies. Badanie miało charakter otwartej próby i wykazało, że tego typu terapia jest bezpieczna oraz cechuje się dużą skutecznością, przy jednoczesnej możliwości redukcji dawki prednizonu [23]. Także w przypadku stosowania infliximabu u znacznego odsetka pacjentów udaje się uzyskać trwałe remisje, jednakże zastosowanie tego leku w dawce 5 mg/kg wiązało się ze znacznym ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań infekcyjnych [21, 24]. Celem obniżenia ryzyka infekcji rozpoczęto próby stosowania leku w dawce 3 mg/kg, jednakże dostępne dane nie pozwalają jeszcze na stwierdzenie, czy taka ilość leku jest wystarczająca w leczeniu ziarniniaka Wegenera [21]. W zespole Churg-Straussa dodanie infliximabu lub etanerceptu do cyklofosfamidu pozwoliło na uzyskanie remisji u pacjentów, którzy nie reagowali na leczenie samym cyklofosfamidem [25]. Podobnie w krioglobulinowym zapaleniu naczyń donoszono o ustępowaniu zmian martwiczych w obrębie skóry oraz objawów uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w trakcie leczenia infliximabem w dawce 5 mg/kg [26].

Rituximab – monoklonalne przeciwciało reagujące z antygenem CD20 na limfocytach B – okazał się skutecznym w zapaleniu naczyń towarzyszącemu krioglobulinemii [27] oraz w ziarniniakowatości Wegenera [28]. Lek podawany w dawce 375 mg/m² przez 4 tyg. dożylnie spowodował ustąpienie bólów stawowych, gorączki, objawów skórnych oraz objawów obwodowej neuropatii. Jednakże dotychczasowe obserwacje dotyczą głównie pojedynczych pacjentów i konieczne są dalsze badania, obejmujące większą grupę chorych, aby ustalić przydatności tego leku w leczeniu PSV.

Piśmiennictwo

1. Gross WL: Primär systemische Vaskulitiden. Teil I: Allgemeine Übersicht. Internist 1999, 40: 779-794.
2. Piette WW: Primary systemic vasculitis. In: Cutaneous Manifestations of Rheumatic Diseases. Eds. RD Southeimer, TT Rovost. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2004, 159-196.
3. Fiorentino DF: Cutaneous vasculitis. J Am Acad Dermatol 2003, 48: 311-340.
4. Herlyn K, Gros WL, Reinhold-Keller E: Langzeitprognose und – outcome von Patienten mit primär systemischen Vaskulitiden (PSV): erste Ergebnisse in der BRD. Z Rheumatol 2000, 59: 131-134.
5. Csernok E, Gross WL: Primary vasculitides and vasculitis confined to skin: clinical features and new pathogenic aspects. Arch Dermatol Res 2000, 292: 247-36.
6. Gross WL: Primär systemische Vaskulitiden. Teil II: Krankheitsbild. Internist 1999, 40: 951-968.
7. Pietrzykowska-Fryca I, Raszeja-Kotelba B, Żmudzińska M i in.: Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń – opis trzech przypadków. Post Dermatol Alergol 2004, 21: 91-96.
8. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al.: Diseases of the blood vessels. In: Dermatology. Eds. O Braun-Falco, G Plewig, HH Wolff, WHC Burgdorf. Springer. Berlin 2001, 881-954.
9. Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP: Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. J Am Acad Dermatol 1991, 25: 21-27.
10. Wisniewski JJ: Urticarial vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2000, 12: 24-31.
11. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. Arthritis Rheum 1990, 33: 1114-1129.
12. Saulsbury FT: Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. Medicine 1999, 78: 395-409.
13. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al.: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992, 116: 488-498.
14. Lie JT: Wegener's granulomatosis: histological documentation of common and uncommon manifestation in 216 patients. Vasa 1997, 26: 261-270.
15. Lhote F, Guillevin L: Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: clinical aspects and treatment. Rheum Dis Clin North Am, 1995, 21: 911-947.
16. Lanham J, Elkon K, Pusey C, et al.: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine 1984, 63: 65-81.
17. Churg A: Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. Mod Pathol 2001, 14: 1284-1293.
18. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al.: Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum 1999, 42: 421-430.
19. Dańczak-Pazdrowska A, Raszeja-Kotelba B, Stępień B et al.: Zespół Churg-Straussa u chorego bez dychawicy oskrzelowej. Dermatol Klin 2004, 6: 89-94.
20. Czubek M, Roszkiewicz J, Sopolnińska E i in.: Dapson wczoraj i dziś. Dermatol Klin 2004, 6: 23-28.
21. Gause A, Arbach O, Lamprecht P: Der Einsatz von TNF α -Antagonisten bei primär systemischen Vaskulitiden. Z Rheumatol 2003, 62: 228-234.
22. Lewine S, Stone J: New approaches to treatment in systemic vasculitis: biological therapies. Best Pract Res Clin J Med 2002, 69, suppl. 2: 110-116.
23. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellman DB et al.: Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-labeled trial to evaluate safety. Arthritis Rheum 2001, 44: 1149-54.
24. Booth A, Harper L, Hammad T et al.: Prospective study of TNF α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. J Am Soc Nephrol 2004, 15: 717-21.
25. Arbach O, Gross WL, Gause A: Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrome (CSS) by TNF- α blockade. Immunobiology 2002, 206: 496-501.
26. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P et al.: Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. Rheumatology 2002, 41: 1126-32.
27. Zaja F, De Vita S, Russo D et al.: Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. Arthritis Rheumatol 2002, 46: 2252-64.
28. Specks U, Ferverza FC, McDonald TJ, Hogan MC: Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. Arthritis Rheum 2001, 44: 2836-40.