

Układowe zapalenia naczyń

Systemic vasculitis

Witold Tłustochowicz, Małgorzata Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON, Warszawa

Słowa kluczowe: zapalenia naczyń, kryteria rozpoznania, diagnostyka, leczenie.

Key words: vasculitis, diagnostic criteria, diagnosis, treatment.

Streszczenie

Celem pracy było przedstawienie kryteriów rozpoznania, zaleceń diagnostycznych i terapeutycznych w układowych zapaleniach naczyń. W tabelach I–VIII zestawiono aktualne kryteria rozpoznania tych schorzeń, najczęściej Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR). Na podstawie aktualnych zaleceń Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR) przedstawiono punkty do rozważenia w czasie postępowania diagnostycznego i zaproponowano badania niezbędne do ustalenia rozpoznania (tab. IX). Zaprezentowano zalecenia EULAR dotyczące leczenia zapaleń małych i średnich oraz dużych naczyń, ze zwróceniem uwagi na praktyczne aspekty postępowania (tab. X–XII).

Summary

The aim of the study was to present the criteria of diagnosis, diagnostic and therapeutic recommendations in systemic vasculitis. The Tables I–VIII present updated diagnostic criteria of these (mostly according to the American College of Rheumatology). Based on the present EULAR guidelines, the paper gives points to consider while making the diagnosis, including tests and examinations necessary in the process (Table IX). The paper presents EULAR guidelines for the treatment of small, medium and large vessel inflammation, with particular focus on the practical aspects (Tables X–XII).

Definicja

Zapalenia naczyń to niejednorodna grupa schorzeń cechujących się pierwotnymi zmianami w postaci nacieków zapalnych w ścianie naczyń indukowanych przez procesy immunologiczne, z następczymi zmianami niedokrwiennymi w obrębie tkanek zaopatrywanych przez te naczynia.

Diagnostyka

Wobec braku kryteriów diagnostycznych umożliwiających odróżnienie poszczególnych jednostek chorobowych od podobnych chorób niezapalnych używane są kryteria klasyfikacyjne wg Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR) lub *Chapell Hill Consensus Conference* (CHCC) przedstawione w tabelach I–VIII.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel. +48 22 810 48 04, e-mail: tlustochowicz@o2.pl

Tabela I. Kryteria rozpoznania guzkowego zapalenia tętnic wg ACR [1]

Table I. *Diagnostic criteria for polyarteritis nodosa acc. to ACR [1]*

Kryteria
<ol style="list-style-type: none"> 1. Utrata masy ciała, co najmniej 4 kg, bez innej uchwytej przyczyny 2. Zmiany skórne o typie sinicy siatkowatej (<i>livedo reticularis</i>) zlokalizowane na tułowiu lub kończynach 3. Ból jąder u mężczyzn niezwiązany z infekcją lub urazem 4. Nadciśnienie tętnicze o ciężkim przebiegu 5. Rozlane bóle mięśniowe lub uogólnione osłabienie mięśni 6. Objawy neurologiczne w postaci mononeuropatii wieloogniskowej (najczęściej porażenie nerwu strzałkowego) lub polineuropatii 7. Wzrost stężenia kreatyniny powyżej 1,5 mg/dl 8. Obecność antygeny HBs 9. Zmiany w badaniu arteriograficznym, wykazujące obecność tętniaków lub zwężenie naczyń, niedające się wyjaśnić inną przyczyną 10. Widoczne w biopsji nacieki z granulocytów obecne w ścianach naczyń średniego kalibru
Stwierdzenie trzech spośród tych kryteriów pozwala na rozpoznanie guzkowego zapalenia tętnic

Tabela II. Wstępne kryteria diagnostyczne dla pierwotnego zapalenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego (PACNS) wg Calabrese i Mallek [2]

Table II. *Preliminary diagnostic criteria for primary angiitis of the central nervous system (PACNS) acc. to Calabrese and Mallek [2]*

Wstępne kryteria
<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność objawów neurologicznych, których przyczyny nie udało się ustalić, pomimo wykonania wielu badań diagnostycznych, w tym badania płynu mózgowo-rdzeniowego i badań neuroobrazowych 2. Obecność obrazu zapalenia naczyń mózgowych w klasycznej angiografii lub badaniu histopatologicznym 3. Brak dowodów na obecność układowego zapalenia naczyń lub innych stanów, które mogłyby być odpowiedzialne za zmiany angiograficzne lub histologiczne

Tabela III. Kryteria rozpoznania ziarniniakowatego zapalenia naczyń mózgowych (GACNS) [2]

Table III. *Diagnostic criteria for granulomatous angiitis of the central nervous system (GACNS) [2]*

Kryteria
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przewlekłe bóle głowy 2. Encefalopatia 3. Udary lub przejściowe epizody niedokrwienne 4. Napady drgawkowe 5. Zaburzenia zachowania i funkcji poznawczych 6. Ogniskowe deficyty ruchowe i/lub czuciowe 7. Ataksja 8. Mielopatia

Tabela IV. Kryteria ACR rozpoznania ziarniniakowości Wegenera [3]

Table IV. *Diagnostic criteria for Wegener's granulomatosis [3]*

Kryteria ACR
<ol style="list-style-type: none"> 1. Krwinkomocz – powyżej 5 erytrocytów w polu widzenia lub obecność wałeczków erytrocytowych 2. Zmiany widoczne w RTG klatki piersiowej – guzki, jamy, nacieki 3. Owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub nosowej 4. Stwierdzenie w badaniu histologicznym zapalenia ziarniniakowego
Muszą być spełnione minimum 2 kryteria

RTG – badanie rentgenowskie

Tabela V. Kryteria klasyfikacyjne zespołu Churga i Strauss [4]
Table V. Classification criteria for Churg and Strauss syndrome [4]

Kryteria
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma 2. Eozynofilia > 10% liczby leukocytów w rozmazie krwi obwodowej 3. Mononeuropatia lub polineuropatia – mononeuropatia, mononeuropatia wieloogniskowa lub polineuropatia spowodowane zapaleniem naczyń 4. Nacieki płucne – zwiewne lub przejściowe nacieki płucne stwierdzone w badaniu radiologicznym spowodowane zapaleniem naczyń 5. Zmiany w zatokach przynosowych – wywiad ostrego lub przewlekłego bólu, lub tkliwości zatok, lub radiologiczne zmiany w obrębie zatok przynosowych 6. Pozanaczyniowe nacieki eozynofilowe – stwierdzone w badaniu histopatologicznym nacieki z komórek kwasochłonnych zlokalizowane pozanaczyniowo
Spełnienie minimum 4 kryteriów pozwala na rozpoznanie zespołu

Tabela VI. Kryteria rozpoznania choroby Takayasu wg ACR [5]
Table VI. Diagnostic criteria for Takayasu disease acc. to ACR [5]

Kryteria
<ol style="list-style-type: none"> 1. Początek choroby w wieku poniżej 40 lat 2. Chromanie którejś kończyny, zwłaszcza górnej 3. Osłabienie tętna na tętnicy ramiennej 4. Różnice pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego na obu kończynach górnych > 10 mm Hg 5. Szmer słyszalny nad tętnicą podobojczykową lub aortą brzuszną. 6. Nieprawidłowy arteriogram (zwężenie aorty, zwężenie lub zamknięcie jej głównych odgałęzień lub proksymalnych tętnic kończyn; zmiany o charakterze odcinkowym lub ogniskowym)

Tabela VII. Kryteria rozpoznania olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnicy skroniowej wg ACR [6]
Table VII. Diagnostic criteria for giant cell arteritis acc. to ACR [6]

Kryteria
<ol style="list-style-type: none"> 1. Początek choroby w wieku powyżej 50 lat 2. Nowy rodzaj lub odmienna lokalizacja bólu głowy 3. OB > 50 mm/h 4. Tkliwość tętnicy skroniowej lub osłabienie tętna niezwiązane z miażdżycą naczyń szyjnych 5. Wynik biopsji tętnicy skroniowej wskazujący na zapalenie naczyń, z przewagą nacieków z limfocytów i makrofagów oraz obecnością komórek olbrzymich
Do rozpoznania choroby muszą być spełnione 3 z 5 kryteriów

Tabela VIII. Kryteria rozpoznania polimialgii reumatycznej wg ACR [6]
Table VIII. Diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica acc. to ACR [6]

Kryteria
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek powyżej 50. roku życia 2. Ból i ograniczenie ruchomości stawów, ze sztywnością poranną, trwające co najmniej 1 miesiąc i zajmujące co najmniej 2 z 3 regionów: szyja, tułów, ramiona, biodra, uda 3. OB > 40 mm/h lub wyższe 4. Dobra i szybka odpowiedź na zastosowane GKS (10–20 mg/dobę)

GKS – glikokortykosteroidy

Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi (*European League Against Rheumatism – EULAR*) zaleca użycie w diagnostyce „punktów do rozważenia” zestawionych w tabeli IX.

Komentarz do tabeli IX

Ad 1–3. Brakuje jednolitych kryteriów histologicznych rozpoznania zapalenia naczyń z wyjątkiem obecności złogów IgA w plamicy Henocha i Schönleina. Czulość biopsji w różnych zapaleniach wynosi 0–87%.

Ad 4–6. Czulość oznaczania ANCA w zapaleniach małych naczyń wynosi 34–92%. Optymalne wyniki uzyskuje się, używając równocześnie immunofluorescencji pośredniej i testu immunoenzymatycznego (*enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA*). Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów nie są w 100% specyficzne dla zapaleń naczyń i mogą być obecne w innych chorobach

z autoagresji i niektórych zakaźnych. Nie powinny być używane w celach skriningowych.

Ad 7–11. Standardem rozpoznania zapalenia dużych naczyń pozostaje klasyczna angiografia. Czulość i swoistość tomografii komputerowej i MRI są zbliżone, dodatkowo metody te pozwalają ocenić zmiany w ścianie naczyń, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby. Obecnie nie ma wystarczających danych, aby rekomendować pozytonową emisyjną tomografię komputerową (*positron emission tomography/computed tomography – PET-CT*) jako badanie standardowe. Ultrasonografia i MRI mogą być alternatywą dla biopsji tętnicy skroniowej.

Ad 15. Choroba Takayasu jest rozpoznawana do 50. roku życia, później olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic. Plamica Henocha i Schönleina występuje u dzieci, ale 10% przypadków u dorosłych. Choroba Kawasaki jest praktycznie chorobą dzieci, u dorosłych występuje rzadko i przebiega łagodnie.

Tabela IX. Punkty do rozważenia w diagnostyce zapaleń naczyń wg EULAR [7]

Table IX. Points to consider in the diagnosis of vasculitis acc. EULAR [7]

Biopsja
1. Mimo że badanie histologiczne jest podstawowe dla rozpoznania zapaleń naczyń i wykluczenia schorzeń podobnych, nie zawsze jest możliwa biopsja zajętego narządu i jej wartość diagnostyczna może być wątpliwa w zależności od warunków i od badanego narządu
2. Biopsja tętnicy skroniowej jest ważnym narzędziem w diagnostyce olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic
3. U chorych na plamicę Henocha i Schönleina zwykle stwierdza się w biopsji obecność złogów IgA
Badania laboratoryjne
4. Badanie w kierunku ANCA odgrywa istotną rolę diagnostyczną w podejrzeniu zapalenia małych naczyń
5. W przypadku podejrzenia guzkowego zapalenia tętnic nieobecność ANCA ma znaczenie diagnostyczne
6. Obraz kliniczny i inne markery zastępcze mogą odgrywać ważną rolę w opracowaniu przyszłych kryteriów diagnostycznych
Diagnostyka radiologiczna
7. Tomografia komputerowa i MRI mogą zastąpić standardową angiografię w rozpoznaniu choroby Takayasu
8. Ultrasonografia i rezonans magnetyczny wysokiej rozdzielczości mogą być przydatne w diagnostyce olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic
9. Znaczenie angiografii naczyń brzusznych w diagnostyce guzkowego zapalenia tętnic jest niejasne
10. Tomografia komputerowa i MRI mogą być przydatne w diagnozowaniu zajęcia uszu, nosa i gardła w przebiegu zespołu Wegenera lub choroby Churga i Strauss
11. Znaczenie radiologii w diagnostyce zapalenia naczyń OUN jest niejasne
Nozologia
12. Będąca w użyciu nomenklatura rozróżniająca „definicję choroby”, kryteria „klasyfikacyjne” i „diagnostyczne” jest myląca i powinna być wyjaśniona
13. Klasyfikacja poszczególnych form zapalenia naczyń powinna odzwierciedlać ich patogenezę, jeśli ta została poznana. Definicja powinna odzwierciedlać jasny i dokładny opis najbardziej istotnych objawów choroby
14. Użycie eponimów powinno być zrewidowane, jeśli pojawi się bardziej racjonalne podejście do nomenklatury oparte na etiopatogenezie, ale jej pozostawienie jest konieczne, aby uniknąć pomyłek
Definicja
15. Wiek powinien być włączony do definicji niektórych postaci <i>vasculitis</i> , ale jego rola nie może być przeceniona

IgA – immunoglobulina A, ANCA – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), MRI – rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging*), OUN – ośrodkowy układ nerwowy

Zakres badań do ustalenia rozpoznania

- Wywiad i ogólne badanie lekarskie.
- Morfologia krwi z rozmazem, wskaźniki ostrej fazy OB i białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP).
- Badania serologiczne w zależności od objawów klinicznych: przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA).
- Badania obrazowe: w zależności od obrazu klinicznego USG naczyń z zastosowaniem dopplera mocy, angio-CT, angio-MRI, klasyczna angiografia.
- Biopsja z badaniem histopatologicznym – w zależności od wskazań klinicznych.

Postępowanie terapeutyczne w zapaleniu dużych naczyń zestawiono w tabeli X.

Komentarz do tabeli X

Ad 1. Metodami preferowanymi w obrazowaniu zapalenia aorty są angiografia metodą rezonansu magnetycznego i emisyjna tomografia pozytonowa. W przypadku ich braku należy rozważyć konwencjonalną angiografię.

Ad 2. Wykazanie zmian histopatologicznych jest złotym standardem rozpoznania. Długość pobranego wycinka naczynia nie powinna być krótsza niż 1 cm. Biopsja nie powinna być wykonana później niż w 1–2 tygodnie od wdrożenia leczenia. Prawidłowe wartości OB i CRP nakazują poszukiwanie innego rozpoznania. Użyteczna może być ultrasonografia (USG) po opracowaniu kryteriów rozpoznania.

Ad 3. Początkowa dawka prednizonu powinna wynieść 1 mg/kg m.c. na dobę (maksymalnie 60 mg/dobę), utrzymana przez miesiąc i następnie stopniowo obniżana, tak aby w 3. miesiącu wynosiła 10–15 mg/dobę. Czas

leczenia zależy od objawów klinicznych i może wynosić kilka lat. Nie należy stosować leczenia co drugi dzień. W przypadku zagrożenia utratą wzroku należy zastosować dożylny puls z metyloprednizolonu.

Ad 4. W celu ograniczenia dawki i czasu leczenia GKS należy zastosować azatioprynę w dawce 2 mg/kg m.c. na dobę lub metotreksat w dawce 20–25 mg/tydzień.

Ad 5. Obecnie nie ma rekomendacji dotyczących monitorowania leczenia w chorobie Takayasu, przydatne mogą być okresowe badania za pomocą angiografii metodą MRI, PET-CT, USG tętnic szyjnych i podobojczykowych, ale wymagają one opracowania standardów. W olbrzymiomórkowym zapaleniu tętnic przydatne jest określenie OB i CRP.

W przypadku zaostrzenia choroby u tych osób, u których zaprzestano leczenia z powodu remisji, należy postępować jak przy nowym zachorowaniu. W przypadku zaostrzenia u chorych leczonych przewlekłe małymi dawkami GKS zwiększenie ich dawki o 5–10 mg jest zwykle wystarczające. W przypadku wystąpienia objawów ocznych należy zastosować pełne dawki (1 mg/kg m.c. na dobę).

Ad 6. Kwas acetylosalicylowy należy zastosować u wszystkich chorych, u których nie ma przeciwwskazań, należy rozważyć profilaktykę powikłań jelitowych.

Ad 7. Leczenie chirurgiczne należy rozważyć w zależności od wskazań. Angioplastyka i wszczepienie stentu mogą być wystarczające u niektórych chorych.

Zalecenia EULAR dotyczące leczenia zapaleń naczyń małych i średnich przedstawiono w tabeli XI.

Komentarz do tabeli XI

Ad 2. Zalecane jest, aby wszystkie surowice dodatnie w kierunku ANCA były testowane za pomocą immunofluorescencji pośredniej w celu oceny obrazu świecenia.

Tabela X. Zalecenia EULAR dotyczące leczenia zapaleń dużych naczyń [8]

Table X. EULAR recommendations for the treatment of large vessel vasculitis [8]

Zalecenia
1. Zalecane jest staranne badanie kliniczne i za pomocą technik obrazowych w zakresie tętnic w przypadku podejrzenia choroby Takayasu
2. W każdym przypadku podejrzenia olbrzymiomórkowego zapalenia tętnic należy wykonać biopsję tętnicy skroniowej, ale nie może to opóźniać leczenia. Biopsja drugostronnej tętnicy nie jest zalecana
3. Zalecane jest wczesne wdrożenie leczenia dużymi dawkami GKS w celu indukcji remisji
4. Zalecane jest rozważenie podania leków immunosupresyjnych jako terapii uzupełniającej
5. Leczenie powinno być monitorowane klinicznie i uzupełnione przez mierzenie wskaźników zapalenia
6. Zalecane jest użycie małych dawek aspiryny u wszystkich chorych
7. Chirurgiczne zabiegi rekonstrukcyjne powinno się wykonywać w okresie niskiej aktywności choroby i tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach

GKS – glikokortykosteroidy

Tabela XI. Zalecenia EULAR dotyczące postępowania w zapaleniach naczyń małych i średnich [9]**Table XI.** EULAR recommendations for dealing with vessel vasculitis small and medium [9]

1. Chorzy na pierwotne zapalenia naczyń małych i średnich powinni być leczeni w ośrodkach specjalistycznych lub we współpracy z nimi
2. Zaleca się oznaczanie ANCA (metodą immunofluorescencji pośredniej i ELISA) w przypadku odpowiednich wskazań klinicznych
3. Pozytywny wynik badania biopsyjnego mocno potwierdza rozpoznanie zapalenia naczyń i ta procedura jest rekomendowana w celu ułatwienia rozpoznania i dalszego badania chorych z podejrzeniem zapalenia naczyń
4. Zalecane jest przeprowadzanie oceny klinicznej, analizy moczu i innych podstawowych badań laboratoryjnych podczas każdej kontroli lekarskiej pacjenta
5. Zalecane jest, aby u chorych na zapalenie naczyń z obecnością ANCA była przeprowadzana ocena ciężkości stanu i aby stosownie do tej oceny wdrażano leczenie:
 - proces miejscowy (górne i dolne drogi oddechowe bez jakichkolwiek objawów układowych)
 - wczesna faza układowa (jakiegokolwiek objawy choroby zagrażającej uszkodzeniem narządu lub utratą życia)
 - choroba uogólniona (zagrożenie uszkodzeniem nerek lub innych narządów wewnętrznych, stężenie kreatyniny < 500 $\mu\text{mol/l}$, tj. 5,6 mg/dl)
 - postać ciężka (niewydolność nerek lub innych narządów, stężenie kreatyniny > 500 $\mu\text{mol/l}$, tj. 5,6 mg/dl)
 - postępująca postać choroby oporna na leczenie GKS i cyklofosfamidem
6. Zalecane jest łączne podawanie cyklofosfamidu (dożylnie lub doustnie) z GKS w celu indukcji remisji w przebiegu uogólnionej postaci pierwotnego zapalenia naczyń
7. Zalecane jest podawanie metotreksatu (doustnego lub pozajelitowego) z GKS jako terapii mniej toksycznej w porównaniu z cyklofosfamidem w celu uzyskania remisji w przebiegu lżejszych form zapalenia naczyń bez zagrożenia utraty życia lub uszkodzenia narządów
8. Należy stosować wysokie dawki GKS jako ważny element terapii indukującej remisję
9. Zalecana jest wymiana osocza u wybranych chorych z szybko postępującą ciężką chorobą nerek (stężenie kreatyniny > 500 $\mu\text{mol/l}$, tj. 5,6 mg/dl) w celu poprawy przeżywalności tego narządu
10. Zalecane jest stosowanie w terapii podtrzymującej remisję niskich dawek GKS łącznie z metotreksatem lub azatiopryną albo leflunomidem
11. Alternatywną terapię immunomodulującą należy rozważyć u chorych, u których nie uzyskano remisji lub u których nastąpiło zaostrzenie, mimo stosowania maksymalnych dawek leków standardowych. Chorzy ci powinni być kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków w celu dalszego leczenia i włączenia do badań klinicznych.
12. Zalecane jest stosowanie leczenia immunosupresyjnego w pierwotnej (niewirusowej) krieglobulinemii
13. Zalecane jest zastosowanie leczenia przeciwwirusowego u chorych na krieglobulinemię i zapalenie naczyń z powodu zakażenia wirusem C
14. Zalecane jest skojarzenie terapii przeciwwirusowej, wymiany osocza i podanie GKS u chorych na guzkowe zapalenie tętnic związane z zakażeniem wirusem B zapalenia wątroby
15. Zalecane jest przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki u chorych z przetrwałą hematurią z nieznanego powodu, leczonych w przeszłości cyklofosfamidem

ANCA – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), ELISA – test immunoenzymatyczny (*enzyme-linked immunosorbent assay*), GKS – glikokortykosteroidy

Badanie w kierunku ANCA powinno być wykonywane w akredytowanych laboratoriach uczestniczących w zewnętrznych programach kontroli. Ujemny wynik nie jest kluczowy choroby (zwłaszcza łagodnych postaci).

Ad 3. Miejsce biopsji powinno być wyznaczone w zależności od objawów. Sama biopsja może być przydatna szczególnie u chorych, u których nie wykryto ANCA.

Ad 6. W indukcji remisji zalecana jest skojarzenie cyklofosfamidu doustnie w dawce 2 mg/kg m.c. na dobę (maksymalnie 200 mg/dobę) z prednizolonem/prednizonem 1 mg/kg m.c. na dobę (maksymalnie 60 mg/dobę).

Cyklofosfamid może być podawany w pulsach 15 mg/kg m.c. (maksymalnie 1,2 g) co 2 tygodnie pierwsze 3 pulsy, następnie co 3 tygodnie dalsze 3–6 pulsów w celu zmniejszenia działań niepożądanych. W przewlekłym leczeniu doustnym zmniejszyć dawkę o 25% u osób > 60. roku życia i o 50% u osób > 75. roku życia. W przypadku leczenia dożylnego zalecane dawki w zależności od wieku i wydolności nerek zestawiono w tabeli XII. Należy zalecić chorym picie dużej ilości płynów w dniu wlewu, podać mesnę. Mesna jest przydatna u chorych leczonych cyklofosfamidem doustnym. Zalecana

Tabela XII. Zalecana modyfikacja dawki cyklofosfamidu podawanego dożylnie w zależności od wieku i wydolności nerek [9]

Table XII. Recommended modification of intravenous cyclophosphamide dose according to age and renal function [9]

Wiek (lata)	Stężenie kreatyniny w $\mu\text{mol/l}$	
	< 300	300–500
< 60	15 mg/kg m.c./puls	12,5 mg/kg m.c./puls
60–70	12,5 mg/kg m.c./puls	10 mg/kg m.c./puls
> 70	10 mg/kg m.c./puls	7,5 mg/kg m.c./puls

jest profilaktyka infekcji za pomocą preparatu Biseptol (480 mg codziennie lub 960 mg co drugi dzień) u wszystkich chorych leczonych cyklofosfamidem, o ile nie ma przeciwwskazań.

Ad 7. Stosowanie metotreksatu należy zacząć od dawki 15 mg/tydzień i zwiększyć ją do 20–25 mg/tydzień w ciągu następnych 1–2 miesięcy. U chorych z zajęciem płuc działanie metotreksatu może być wolniejsze niż cyklofosfamidu.

Ad 8. Leczenie prednizonem/prednizolonem należy zacząć od 1 mg/kg m.c. na dobę i utrzymać tę dawkę przez 1 miesiąc. Dawka nie powinna być obniżona poniżej dawki dobowej 15 mg przez pierwsze 3 miesiące, a następnie powinna zostać zmniejszona do 10 mg/dobę lub mniej w okresie remisji. W celu uzyskania szybkiego efektu można podać, w uzupełnieniu do leczenia doustnego, metyloprednizon w postaci pulsów.

Ad 9. Wymiana osocza stanowi uzupełnienie do leczenia cyklofosfamidem i prednizonem/prednizonem. Nie poprawia ogólnego przeżycia, nie wiadomo, czy jest skuteczniejsza w łagodniejszej postaci choroby i w przypadku zajęcia innych narządów.

Ad 10. Toksyczność cyklofosfamidu w leczeniu podtrzymującym powoduje, że powinien on być zastąpiony innym lekiem po uzyskaniu remisji. Może to być azatiopryna w dawce 2 mg/kg m.c. na dobę, metotreksat w dawce 20–25 mg/tydzień (jeśli stężenie kreatyniny jest < 130 $\mu\text{mol/l}$, tj. 1,5 mg/dl), leflunomid 20–30 mg/dobę. Leczenie podtrzymujące remisję należy stosować co najmniej przez 18 miesięcy (24 miesiące wg BSR). Należy w tym czasie kontynuować profilaktyczne podawanie preparatu Biseptol. W okresie remisji dawka prednizonu/prednizonu powinna być zredukowana do 10 mg/dobę (lub mniej).

Ad 11. U chorych, u których uzyskano niską aktywność choroby, ale nie stwierdzono remisji, należy rozważyć dożylne podanie immunoglobulin w celu osiągnięcia remisji. Chorzy z selektywnym niedoborem IgA mogą mieć reakcję anafilaktyczną, z hipergammaglobulinemią i stanem nadlepkkości. U chorych, u których utrzymuje się

aktywna postać choroby, mimo optymalnego leczenia, należy rozważyć podanie mykofenolanu mofetylu, białek antytymocytowych, infliksymabu lub rytuksymabu.

Ad 12. Chorzy z mieszaną krioglobulinemią, której przyczyną nie było zakażenie wirusem C zapalenia wątroby, powinni być leczeni jak chorzy z innymi zapaleniami małych naczyń.

Ad 14. Zalecane jest użycie dużych dawek GKS zmniejszanych po 2 tygodniach z następczym leczeniem przeciwwirusowym.

Ad 15. Rak pęcherza moczowego u chorych leczonych cyklofosfamidem może pojawić się w ciągu miesięcy lub lat po zaprzestaniu tego leczenia. Wszyscy chorzy powinni mieć wykonywane okresowo badanie ogólne moczu, w razie wystąpienia krwimoczu niekłębuszkowego konieczna jest konsultacja urologiczna.

Ocena aktywności i ciężkości choroby

W ocenie aktywności choroby zalecane jest postępowanie się wskaźnikami BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*), w ocenie zaawansowania uszkodzeń wskaźnikiem VDI (*Vasculitis Damage Index*) [10].

W wyborze metody leczenia pomocny może być wskaźnik FFS-5 (*Five Factor Score*), który oblicza się, uwzględniając następujące objawy [11]:

- białkomocz > niż 1 g/dobę,
- niewydolność nerek (kreatynina > 140 $\mu\text{mol/l}$, tj. > 1,58 mg/dl),
- zajęcie serca,
- zajęcie przewodu pokarmowego,
- zajęcie OUN.

Jeśli czynnik FFS wynosi 0 i nie istnieje ryzyko zajęcia ważnych dla życia narządów, w celu wywołania remisji wystarczające jest leczenie samymi GKS.

Piśmiennictwo

1. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1088-1095.
2. Calabrese LH. Primary angitis of the central nervous system. In: *Rheumatology*. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen J, et al. (eds.). Elsevier Limited, Philadelphia 2004.
3. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-1107.
4. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-1100.
5. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129-1134.

6. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-1128.
7. Basu N, Watts R, Bajema I, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1744-1750.
8. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessels vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 318-323.
9. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-317.
10. Flossmann O, Bacon P, de Groot K, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 283-292.
11. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 19-27.