

## Układowe zapalenia naczyń

### *Vasculitis systematica*

Witold Tłustochowicz, Małgorzata Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON w Warszawie

#### Definicja

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

#### Podział

Klasyfikacja układowych zapaleń naczyń jest oparta na wielkości zajętego naczynia dominującego w obrazie klinicznym, chociaż zakłada się, że w każdej z kategorii może być zajęty każdy rodzaj naczynia. Duże naczynia to aorta i jej duże odgałęzienia (i odpowiadające im naczynia w układzie żylnym w niektórych postaciach zapalenia, np. w chorobie Behçeta). Naczynia średnie to główne trzewne (wewnątrznarządowe) tętnice i żyły oraz ich początkowe odgałęzienia. Są to naczynia mniejsze, takie jak duże gałęzie odchodzące od aorty, ale w dalszym ciągu na tyle duże, aby mieć: śródbłonek, ciągłą wewnętrzną błonę elastyczną, środkową błonę mięśniową i przydanek. W znaczeniu klinicznym naczynia średniej wielkości to te, które są na tyle duże, aby były widoczne gołym okiem lub w czasie angiografii. Naczynia małe obejmują śródmiażdżowe tętnice, tętniczki, naczynia włosowate, żyłki i żyły, niewidoczne makroskopowo. Te naczynia mają średnicę mniejszą niż 500  $\mu$ , a typowym przykładem takiego zajęcia jest zapalenie kłębuszków nerkowych.

Chociaż rola przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA) w patogenezie układowych zapaleń naczyń nie jest do końca poznana i nie są one obecne u wszystkich chorych (tzw. ANCA – negatywne postacie choroby), są one jednak uważane za istotny znacznik pozwalający na wyodrębnienie oddzielnej grupy zapaleń małych naczyń. Aktualny podział zapaleń naczyń podano w tabeli I [1].

#### Diagnostyka

Wobec braku kryteriów rozpoznania olbrzymiomórkowego zapalenia tętnic należy postawić się kryteriami dla choroby Takayasu (tab. II), ze zmienionym kryterium wieku na > 50 lat oraz z uwzględnieniem dominującego w obrazie zapalenia tętnic skroniowych. Przy braku specyficznych badań laboratoryjnych istotne jest wykazanie aktywnego procesu zapalnego w postaci przyspieszonego odczynu Biernackiego (OB) i zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), którym zwykle towarzyszy niedokrwistość normocytarna. Istotną rolę odgrywają badania obrazowe, takie jak klasyczna angiografia pozostająca „złotym środkiem”, angiografia metodą tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego oraz PET-CT. Ultrasonografię należy traktować jako badanie przesiewowe, jej rola w diagnostyce zapalenia tętnic skroniowych będzie zapewne istotna, ale aktualnie nie została ustalona.

Najczęstszą postacią olbrzymiomórkowego zapalenia naczyń, występującą u ok. 75% chorych, jest zapalenie tętnicy skroniowej rozpoznawane na podstawie kryteriów zestawionych w tabeli III.

U osób dorosłych zapalenie średnich naczyń przebiega w postaci guzkowego zapalenia tętnic, którego kryteria rozpoznania zestawiono w tabeli IV.

Zapalenia małych naczyń związane z ANCA (*ANCA associated vasculitis* – AAV) charakteryzują się brakiem lub nielicznymi złogami immunologicznymi w ścianie naczyń oraz obecnością przeciwciał ANCA skierowanych przeciwko mieloperoksydazie (MPO, p-ANCA, *perinuclear pattern*, okołojądrowe) lub proteinazie 3 (PR-3, c-ANCA, *cytoplasmic pattern*, cytoplazmatyczne). U części chorych z AAV nie stwierdza się przeciwciał ANCA w surowicy, m.in. w ziarniniakowości z zapaleniem naczyń, w ziarniniakowości kwasochłonnej z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniu naczyń (tab. V i VI). Rozpoznaje się je na podstawie kryteriów ACR, w których nie uwzględniono obecności przeciwciał. Próby wydzielenia

---

#### Adres do korespondencji:

Witold Tłustochowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: tlustochowicz@o2.pl

**Tabela I.** Podział zapaleń naczyń w zależności od dominującego w obrazie klinicznym rozmiaru zajętego naczynia (nomenklatura wg *International Chapel Hill Consensus Conference 2012*) [1]

<p><b>I. Zapalenia naczyń dużych</b>                      1. Choroba Takayasu                      2. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic</p>
<p><b>II. Zapalenia naczyń średniej wielkości</b>                      1. Guzkowe zapalenie tętnic                      2. Choroba Kawasaki</p>
<p><b>III. Zapalenie naczyń małych</b>                      A. Choroby związane z ANCA                      1. Mikroskopowe zapalenie naczyń                      2. Ziariniakowatość z zapaleniem naczyń (dawniej zespół Wegenera*)                      3. Ziariniakowatość kwasochłonna z zapaleniem naczyń (dawniej zespół Churga i Strauss)                      B. Choroby powodowane przez kompleksy immunologiczne                      1. Choroba przeciw błonie podstawnej kłębków (anty-GBM)                      2. W przebiegu krieglobulinemii                      3. Zapalenie naczyń związane ze złogami IgA (plamica Henocha-Schönleina)                      4. Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią (zapalenie naczyń anty-C1q)</p>
<p><b>IV. Zapalenia różnych naczyń</b>                      1. Choroba Behçeta                      2. Zespół Cogana</p>
<p><b>V. Zapalenie naczyń w jednym narządzie</b>                      1. Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry                      2. Zapalenie tętnic skóry                      3. Pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego                      4. Izolowane zapalenie aorty                      5. Inne</p>
<p><b>VI. Zapalenia naczyń związane z układowymi chorobami tkanki łącznej</b>                      1. Toczniove zapalenie naczyń                      2. Reumatoidalne zapalenie naczyń                      3. Zapalenie w sarkoidozie                      4. Inne</p>
<p><b>VII. Zapalenia naczyń o prawdopodobnej etiologii</b>                      1. W krieglobulinemii towarzyszącej wirusowemu zapaleniu wątroby typu C                      2. Towarzyszące zapaleniu wirusowemu wątroby typu B                      3. Towarzyszące kile                      4. Towarzyszące kompleksom immunologicznym po stosowanych lekach                      5. Związane z przeciwciałami ANCA                      6. Towarzyszące nowotworom                      7. Inne</p>

\*Ze względu na nazistowską przeszłość Friedrichowi Wegenerowi odebrano honorowe tytuły, w tym tytuł *The American Colleague of Chest Physicians*, i zmieniono nazwę choroby opisanej przez Wegenera na ziariniakowatość z zapaleniem naczyń.

postaci chorobowych oraz ciężkości przebiegu klinicznego w zależności od rodzaju przeciwciał obecnie nie znalazły uzasadnienia.

**Tabela II.** Kryteria rozpoznania choroby Takayasu wg ACR [2]

1. Początek choroby w wieku poniżej 40 lat (obecnie uważa się, że < 50 lat)
2. Chromanie którejkolwiek 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).
Do rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie 3 kryteriów

**Tabela III.** Kryteria rozpoznania olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnicy skroniowej wg ACR [3]

1. Początek choroby powyżej 50. roku życia
2. Nowy rodzaj lub odmienna lokalizacja bólu głowy
3. Wartość 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 konieczne jest spełnienie 3 kryteriów

Wśród zapaleń małych naczyń powodowanych kompleksami immunologicznymi na uwagę zasługuje grupa powodowana krieglobulinami [są to immunoglobuliny lub kompleksy zawierające immunoglobuliny, które w niskiej temperaturze (4°C) spontanicznie precypitują, tworząc żele, a rozpuszczają się, kiedy temperatura podwyższa się do 37°C] [7].

Spośród zapaleń naczyń w jednym narządzie najbardziej istotne jest pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego ograniczone do mózgu i rdzenia kręgowego. Najczęstsze objawy kliniczne sugerujące tę chorobę zestawiono w tabeli VII, a najczęściej używane kryteria rozpoznania w tabeli VIII [8].

Jako osobną grupę chorób wydzielono zespoły naśladujące pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego (OUN), przede wszystkim zespoły odwracalnego skurczu naczyń mózgowych (*reversible cerebral vasoconstriction syndrome* – RCVS), do których należy łagodna angiopatia OUN. Klinicznie i angiograficznie trudno je odróżnić od zapalenia naczyń OUN, różnią się natomiast przebiegiem, rokowaniem i leczeniem. Zespół odwracalnego skurczu naczyń mózgowych należy roz-

**Tabela IV.** Kryteria rozpoznania guzkowego zapalenia tętnic wg ACR [4]

1. Utrata masy ciała, co najmniej 4 kg, bez innej uchwytniej 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. Zwiększenie stężenia kreatyniny powyżej 1,5 mg/dl
8. Obecność antygenu 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
Do rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie 3 kryteriów

**Tabela V.** Kryteria ACR rozpoznania ziarniniakowości z zapaleniem naczyń [5]

1. Krwinkomoc – powyżej 5 erytrocytów w polu widzenia lub obecność wałeczków erytrocytowych
2. Nieprawidłowy obraz RTG klatki piersiowej – guzki, jamy, nacieki
3. Owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub nosowej
4. Stwierdzenie w badaniu histologicznym cech zapalenia ziarniniakowego
Do rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie minimum 2 kryteriów

**Tabela VI.** Kryteria klasyfikacyjne ziarniniakowości kwasochłonnej z zapaleniem naczyń [6]

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 albo tkliwości zatok lub radiologiczne zmiany w obrębie zatok przynosowych
6. Pozanaczyniowe nacieki eozynofilowe stwierdzone w badaniu histopatologicznym, nacieki z komórek kwasochłonnych zlokalizowane pozanaczyniowo
Do rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie minimum 4 kryteriów

ważyć u chorych z ostrym początkiem objawów w takiej specyficznej sytuacji klinicznej, jak okres poporodowy, migrenowy ból głowy, przyjęcie leków powodujących skurcz naczyń mózgowych, przy braku lub niewielkich zmianach w płynie mózgowo-rdzeniowym, z wieloogniskowymi zwężeniami i poszerzeniami tętnic mózgowych, które ustępują samoistnie lub w wyniku leczenia, zwykle w ciągu 4–12 tygodni.

W diagnostyce zapaleń naczyń należy rozważyć punkty omówione w tabeli IX [9].

#### **Komentarze do tabeli IX**

**Ad 1–3.** Brak jest jednolitych kryteriów histologicznych rozpoznania zapalenia naczyń z wyjątkiem obecności złogów IgA w płamicy Henocha-Schönleina. Czulość biopsji w różnych zapaleniach wynosi od 0 do 87%.

**Ad 4–6.** Czulość oznaczania ANCA w zapaleniach małych naczyń wynosi 34–92%. Optymalne wyniki uzyskuje się, używając równocześnie immunofluorescencji pośredniej i ELISA. Przeciwciała ANCA nie są w 100% specyficzne dla zapaleń naczyń i mogą być stwierdzone

**Tabela VII.** Objawy pierwotnego zapalenia naczyń mózgowych (poprzednio ziarniniakowatego zapalenia naczyń mózgowych) [8]

1. Przewlekłe bóle głowy
2. Encefalopatia
3. Zaburzenia widzenia (ograniczenie pola widzenia, podwójne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia widzenia w jednym oku, <i>amaurosis fugax</i> , obrzęk tarczy nerwu wzrokowego)
4. Udary/przejsiowe epizody niedokrwienne
5. Afazja
6. Napady drgawkowe
7. Dyzartria
8. Krwawienia wewnątrzczaszkowe
9. Zaburzenia zachowania i funkcji poznawczych
10. Ogniskowe deficyty ruchowe i/lub czuciowe
11. Parkinsonizm lub objawy pozapiramidowe
12. Mielopatia

**Tabela VIII.** Wstępne kryteria diagnostyczne dla pierwotnego zapalenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego (PACNS) wg Calabrese i Mallek [8]

Obecność objawów neurologicznych, których przyczyny nie udało się ustalić pomimo wykonania wielu badań diagnostycznych, w tym badania płynu mózgowo-rdzeniowego i badań neuroobrazowych
Obecność cech obrazu zapalenia naczyń mózgowych w klasycznej angiografii lub w badaniu histopatologicznym
Brak dowodów na obecność układowego zapalenia naczyń lub innych stanów, które mogłyby być odpowiedzialne za zmiany angiograficzne lub histologiczne

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. Czułość i swoistość metod tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego są zbliżone, dodatkowo dzięki nim można

**Tabela IX.** Punkty do rozważenia w diagnostyce zapaleń naczyń wg EULAR [9]

<b>Biopsja</b>
1. Mimo że badanie histologiczne jest najważniejsze w rozpoznaniu zapaleń naczyń i wykluczeniu schorzeń podobnych, nie zawsze jest możliwa biopsja zajętego narządu, jest ona także różnie skuteczna w zależności od warunków i badanego narządu
2. Biopsja tętnicy skroniowej jest ważnym narzędziem w diagnostyce olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic
3. Chorzy na płamicę Henocha-Schönleina zwykle mają złogi IgA udokumentowane w biopsji
<b>Badania laboratoryjne</b>
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 odegrać ważną rolę w opracowaniu przyszłych kryteriów diagnostycznych
<b>Diagnostyka radiologiczna</b>
7. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny 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 rezonans magnetyczny mogą być przydatne w diagnozowaniu zajęcia uszu, nosa i gardła w przebiegu ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń
11. Znaczenie radiologii w diagnostyce zapalenia naczyń OUN jest niejasne
<b>Nozologia</b>
12. Będąca w użyciu nomenklatura różniąca „definicję choroby”, kryteria „klasyfikacyjne” i „diagnostyczne” jest myląca i powinna być wyjaśniona
13. Klasyfikacja poszczególnych form zapalenia naczyń powinna odzwierciedlać ich patogenezę, jeśli została ona 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
<b>Definicja</b>
15. Kryterium wieku jest warte włączenia do definicji niektórych postaci <i>vasculitis</i> , ale jego rola nie może być przeceniona

**Tabela X.** Zalecenia EULAR dotyczące leczenia zapaleń dużych naczyń [10]

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

ocenić ścianę naczynia, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby. Obecnie brak jest wystarczających danych, aby rekomendować 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-Schönleina występuje u dzieci, ale w 10% przypadków u dorosłych. Choroba Kawasaki jest praktycznie chorobą dzieci, u dorosłych występuje rzadko i ma łagodny przebieg.

#### Zakres badań do ustalenia rozpoznania:

- wywiad i badanie ogólnolekarskie,
- morfologia krwi z rozmazem, wskaźniki ostrej fazy OB i CRP,
- badania serologiczne w zależności od objawów klinicznych: przeciwciała przeciwjądrowe, 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 przedstawiono w tabeli X.

#### Komentarze 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 naczynia nie powinna być krótsza niż 1 cm. Biopsja powinna być wykonana przed końcem 1–2 tygodni od wdrożenia leczenia. Prawidłowe wartości OB i CRP nakazują poszukiwanie innego rozpoznania. Użyteczna może być ultrasonografia po opracowaniu kryteriów rozpoznania.

**Ad 3.** Początkowa dawka prednizonu powinna wynosić 1 mg/kg m.c. na dobę (maksymalnie 60 mg/dobę), utrzymana przez miesiąc i następnie stopniowo obniżana tak, żeby w 3. miesiącu wyniosła 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 glikokortykosteroidami należy zastosować azatioprynę 2 mg/kg m.c. na dobę lub metotreksat 20–25 mg/tydzień.

**Ad 5.** Obecnie brak jest rekomendacji dotyczących monitorowania leczenia w chorobie Takayasu, przydatne mogą być okresowe badania za pomocą angiografii metodą MRI, PET-CT, ultrasonografia tętnic szyjnych i podobojczykowych, ale wymagają one opracowania standardów. W olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic przydatne są badania OB i stężenia CRP.

W przypadku zaostrzenia choroby u tych chorych, u których zaprzestano leczenia z powodu remisji, należy postępować jak w nowym zachorowaniu. W zaostrzeniu u chorych leczonych przewlekłe małymi dawkami glikokortykosteroidów przeważnie wystarcza zwiększenie ich dawki o 5–10 mg. 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. U niektórych chorych wystarczające mogą być angioplastyka i wszczepienie stentu.

Zalecenia EULAR dotyczące leczenia zapaleń naczyń małych i średnich przedstawiono w tabeli XI. W przypadku leczenia dożylnego zalecane dawki cyklofosfamid u w zależności od wieku i wydolności nerek zestawiono w tabeli XII. Obecnie dodatkową opcją terapeutyczną, nieuwzględnioną w zaleceniach EULAR, jest leczenie ry-

**Tabela XI.** Zalecenia EULAR dotyczące postępowania w zapaleniach naczyń małych i średnich [11]

1. Chorzy z pierwotnymi zapaleniami 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 za pomocą biopsji w bardzo dużym stopniu potwierdza rozpoznanie zapalenia naczyń; ta procedura jest rekomendowana w celu ułatwienia rozpoznania i dalszego badania chorych z podejrzeniem <i>vasculitis</i>
4. Zalecane jest przeprowadzanie oceny klinicznej, analizy moczu i innych podstawowych badań laboratoryjnych podczas każdej kontrolnej wizyty lekarskiej pacjenta
5. Zalecane jest, aby u chorych na zapalenia naczyń z obecnością ANCA była przeprowadzana ocena ciężkości stanu i stosownie do tej oceny wdrażane leczenie a) proces miejscowy (górne i dolne drogi oddechowe bez jakichkolwiek objawów układowych) b) wczesna faza układowa (jakiegokolwiek objawy choroby zagrażającej uszkodzeniem narządu lub utratą życia) c) choroba uogólniona (zagrożenie uszkodzeniem nerek lub innych narządów wewnętrznych, stężenie kreatyniny < 500 µmol/l = 5,6 mg/dl) d) postać ciężka (niewydolność nerek lub innych narządów, stężenie kreatyniny > 500 µmol/l = 5,6 mg/dl) e) postępująca postać choroby oporna na leczenie glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem
6. Zalecane jest łączne podawanie cyklofosfamidu (dożylnie lub doustnie) i glikokortykosteroidów w celu indukcji remisji w przebiegu uogólnionej postaci pierwotnego zapalenia naczyń
7. Zalecane jest podawanie metotreksatu (doustnego lub pozajelitowego) łącznie z glikokortykosteroidami jako terapii mniej toksycznej w porównaniu z cyklofosfamidem w celu uzyskania remisji w przebiegu łżejszych form zapalenia naczyń bez zagrożenia utraty życia lub uszkodzenia narządów
8. Należy stosować wysokie dawki glikokortykosteroidów jako ważny element terapii indukującej remisję
9. Zalecana jest wymiana osocza u wybranych chorych z szybko postępującą ciężką chorobą nerek (stężenie kreatyniny > 500 µmol/l = 5,6 mg/dl) w celu poprawienia przeżywalności tego narządu
10. Zalecane jest stosowanie w terapii podtrzymującej remisję niskich dawek glikokortykosteroidów łącznie z metotreksatem lub azatiopryną albo leflunomidem
11. Alternatywną terapię immunomodulującą należy rozważyć u chorych, u których nie uzyskano remisji lub nastąpiło zaostrzenie mimo stosowania maksymalnych dawek leków standardowych. Tacy chorzy powinni być kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków do dalszego leczenia i zakwalifikowania do badań klinicznych
12. Zalecane jest stosowanie leczenia immunosupresyjnego w pierwotnej (nie wirusowej) krieglobulinemii
13. Zalecane jest leczenie przeciwwirusowe u chorych na krieglobulinemię i <i>vasculitis</i> z powodu zakażenia wirusem <i>C hepatitis</i>
14. Zalecane jest skojarzenie terapii przeciwwirusowej, wymiany osocza i podanie glikokortykosteroidów 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

tuksymabem. Proponowane zalecenia dotyczące zastosowania tego leku zestawiono w tabeli XIII.

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

**Tabela XII.** Zalecana modyfikacja dawki cyklofosfamidu podawanego dożylnie w zależności od wieku i wydolności nerek [11]

Wiek (lata)	Stężenie kreatyniny (µmol/l)	
< 300	300–500	
< 60	15 mg/kg m.c. na puls	12,5 mg/kg m.c. na puls
60–70	12,5 mg/kg m.c. na puls	10 mg/kg m.c. na puls
> 70	10 mg/kg m.c. na puls	7,5 mg/kg m.c. na puls

**Tabela XIII.** Zalecenia dotyczące leczenia rytuksymabem ANCA-zależnych zapaleń naczyń [12]

<b>Zalecenie 1. Wskazania do zastosowania rytuksymabu w ANCA-zależnych zapaleniach naczyń</b>
1.1. U chorych ze świeżo rozpoznaną chorobą i dotychczas nieleczonych rytuksymab w indukcji remisji jest równie skuteczny jak cyklofosfamid. Może być preferowany w sytuacjach, w których pożądane jest uniknięcie zastosowania cyklofosfamidu (np. aktywne przewlekłe zakażenia, nietolerancja cyklofosfamidu, duże ryzyko niepłodności lub nowotworu)
1.2. Rytuksymab jest skuteczny i może być rekomendowany w chorobie odpornej i/lub w nawrotach – kiedy zawiedzie konwencjonalne leczenie Przez chorobę oporną należy rozumieć nietolerancję leków, częste nawroty i prawdziwą oporność (dotyka to 20–30% chorych)
1.3. W podgrupach chorych 1.3.1. Ziarniniak z objawami ze strony głowy i szyi (kiedy zawiodło leczenie konwencjonalne, skuteczny jest rytuksymab, prawdopodobnie nie można orzec nieskuteczności rytuksymabu, jeśli chory nie otrzymał dwu kursów leczenia i nie był obserwowany przez co najmniej 6 miesięcy) 1.3.2. ANCA-zależne zapalenie naczyń u dzieci Należy rozważyć leczenie rytuksymabem w przypadku niepowodzenia konwencjonalnej terapii indukującej, składającej się z kortykosteroidów i cyklofosfamidu lub u chorych z nawracającą chorobą w przypadku obaw o skumulowaną toksyczność kortykosteroidów i/lub cyklofosfamidu 1.3.3. Odpowiedź w ziarniniakowości kwasochłonnej odpornej/nawracającej wydaje się podobna do innych postaci zapalenia naczyń i zastosowanie rytuksymabu można rozważyć w przypadku, gdy zawiodło leczenie konwencjonalne
<b>Zalecenie 2. Jaki jest optymalny sposób dawkowania rytuksymabu w indukcji remisji?</b>
Obydwa sposoby (375 mg/m <sup>2</sup> p.c. na tydzień przez 4 tygodnie lub 1000 mg i powtórne podanie po 2 tygodniach) wydają się równoważne w wywoływaniu remisji, ale nie były formalnie porównywane. Wydaje się jednak, że obydwa mogą być zalecane
<b>Zalecenie 3. Jak są odległe wyniki leczenia rytuksymabem?</b>
3.1. Liczba nawrotów Ogólnie odpowiedź na rytuksymab w chorobie odpornej może być lepsza niż obserwowana w terapiach alternatywnych. Brak jest jednak wystarczających danych na odległe wyniki działania rytuksymabu w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym u nowo zdiagnozowanych chorych. Nawroty po rytuksymabie są częste i chory powinien być odpowiednio monitorowany
3.2. Potencjalne czynniki prognozujące nawrót Żaden z biomarkerów nie prognozuje niezawodnie nawrotu
3.3. Ponowne leczenie rytuksymabem W przypadku nawrotu po remisji wywołanej rytuksymabem zalecane jest jego ponowne podanie. Można rozważyć leczenie profilaktyczne rytuksymabem w celu zmniejszenia liczby nawrotów
<b>Zalecenie 4. Jak powinno się stosować inne leki immunosupresyjne u chorych leczonych rytuksymabem?</b>
4.1. Czy cyklofosfamid powinien być stosowany jednocześnie z rytuksymabem? Eksperci nie zalecają rutynowego łączenia tych dwu leków. Zastosowanie cyklofosfamidu może być rozważane w zapaleniu ciężkim, zagrażającym życiu lub utratą narządu (np. w gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniu nerek) w celu osiągnięcia szybkiej kontroli choroby. Średni czas do wystąpienia remisji po podaniu rytuksymabu wynosił 2 miesiące
4.2. Czy powinno się kontynuować leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi po podaniu rytuksymabu? Z obecnych danych nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących tego problemu. W większości przypadków stosowano podtrzymujące leczenie immunosupresyjne, ale prawdopodobnie takie same wyniki daje profilaktyczne podawanie rytuksymabu
4.3. Który schemat leczenia glikokortykosteroidami powinien być stosowany u chorych leczonych rytuksymabem i czy można odstawić to leczenie? Wysokie dawki podawane dożylnie lub doustnie można zastosować jednocześnie z początkowym kursem rytuksymabu w celu uzyskania szybszej kontroli choroby. Brak jest danych, aby wprowadzić jakieś rekomendacje co do odstawiania
<b>Zalecenie 5. Czy rytuksymab jest bezpieczny w ANCA-zależnych zapaleniach naczyń?</b>
Brak jest przekonujących dowodów na to, że rytuksymab zwiększa częstość ciężkich zakażeń w przypadku, gdy jest stosowany w leczeniu zapaleń naczyń. Inne działania niepożądane leku występują z podobną częstością jak w innych wskazaniach. Autorzy zalecają szczepienia na co najmniej 1 miesiąc przed podaniem pierwszej dawki rytuksymabu
5.1. Ryzyko zakażeń Nie wydaje się, aby było większe niż u chorych leczonych cyklofosfamidem
5.2. Inne ryzyka Najczęstszym objawem niepożądanym jest reakcja poinfuzyjna, w tym objawy grypopodobne i duszność (występująca u 41%). Nie wydaje się, aby były związane z obecnością przeciwciał

**Ad 3.** Miejsce biopsji powinno być wyznaczane w zależności od objawów. Sama biopsja może być przydatna szczególnie u chorych z nieobecnyymi ANCA.

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

Cyklofosfamid może być podawany w pulsach 15 mg/kg m.c. (maks. 1,2 g) co 2 tygodnie pierwsze 3 pulsy, następnie co 3 tygodnie dalsze 3–6 pulsów, aby zmniejszyć liczbę działań niepożądanych. W przewlekłym leczeniu doustnym należy 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 może być przydatna u chorych leczonych cyklofosfamidem doustnym. Zalecana jest profilaktyka infekcji za pomocą sulfametoksazolu (Biseptol 480 mg codziennie lub 960 mg co drugi dzień) u wszystkich chorych leczonych cyklofosfamidem, jeśli nie jest on przeciwwskazany.

**Ad 7.** Podawanie metotreksatu należy zacząć od dawki 15 mg/tydzień i zwiększyć do 20–25 mg/tydzień w ciągu następnych 1–2 miesięcy. U chorych z zajęciem płuc jego działanie może być wolniejsze w porównaniu z cyklofosfamidem.

**Ad 8.** Leczenie prednizonem/prednizonem należy zacząć od dawki 1 mg/kg m.c. na dobę i utrzymać ją przez 1 miesiąc. Nie powinna być zmniejszana poniżej dawki dobowej 15 mg przez pierwsze 3 miesiące. Następnie powinna być obniżona do 10 mg/dobę lub mniej w okresie remisji. Aby uzyskać szybki efekt, można podać w uzupełnieniu do leczenia doustnego metyloprednizolon w postaci pulsów.

**Ad 9.** Wymiana osocza stanowi uzupełnienie leczenia cyklofosfamidem i prednizonem/prednizonem. Nie poprawia ogólnego przeżycia, nie wiadomo, czy jest skuteczniejsza w łagodniejszej chorobie i wobec innych narządów.

**Ad 10.** Toksyczność cyklofosfamidem 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 wynosi < 130  $\mu\text{mol/l}$  = 1,5 mg/dl), leflunomid 20–30 mg/dobę. Leczenie podtrzymujące remisję należy stosować przez co najmniej 18 miesięcy (24 miesiące wg BSR). Należy w tym czasie kontynuować profilaktyczne podawanie sulfametoksazolu. W okresie remisji dawka prednizonu/prednizonu powinna być zredukowana do 10 mg/dobę (lub mniej).

**Ad 11.** U chorych, którzy weszli w stan niskiej aktywności choroby, ale nie osiągnęli remisji, należy rozważyć dożylną podanie immunoglobulin w celu jej osiągnięcia. U chorych z selektywnym niedoborem IgA może wystąpić reakcja anafilaktyczna z hipergammaglobulinemią, stan nadlepkoci. U chorych, u których utrzymuje się aktywna choroba pomimo optymalnego leczenia, należy rozważyć podanie mykofenolanu mofetylu, białek antytymocytowych, infliksymabu (inhibitor TNF) lub rytuksymabu (anty-CD20).

**Ad 12.** Chorzy z mieszaną krieglobulinemią niepowodowaną przez zakażenie wirusem C zapalenia wątroby powinni być leczeni tak jak chorzy z innymi zapaleniami małych naczyń.

**Ad 14.** Zalecane jest użycie wysokich dawek glikokortykosteroidów obniżanych po 2 tygodniach z następczym leczeniem przeciwwirusowym.

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

## Ocena aktywności i ciężkości choroby

W ocenie aktywności choroby zalecany jest wskaźnik BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*), w ocenie zaawansowania uszkodzeń indeks VDI (*Vasculitis Damage Index*) [13].

W wyborze metody leczenia pomocny może być wskaźnik FFS-5 (*Five Factor Score*), który oblicza się, uwzględniając następujące objawy [14]:

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

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

### Piśmiennictwo

1. Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
2. 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.
3. 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.



4. Lightfoot RW, 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.
5. 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.
6. 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.
7. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1183-1190.
8. Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen J, et al. *Rheumatology*, third edition. Elsevier Limited, Philadelphia 2004.
9. 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.
10. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M, et al. EULAR recommendations for the management of large vessels vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 318-323.
11. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-317.
12. Guerry M, Brogan P, Bruce I, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 634-643.
13. Flossmann O, Bacon P, de Groot K, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 283-292.
14. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, French Vasculitis Study Group (FVSG). 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.