



Astma trudna do leczenia a zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie granulocytów - synopsis

Difficult to treat asthma and antineutrophil cytoplasmic antibodies -associated vasculitis; synopsis

SUMMARY

Antineutrophil cytoplasmic antibody – associated vasculitis is a complex of several different syndromes – eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome, allergic angitis with granulomatosis), granulomatous polyangiitis (Wegener's granulomatosis), and microscopic polyangiitis. These syndromes may accompany asthma or upper airway disease. Their symptoms may also imitate asthma or sinusitis. ANCA-associated vasculitis may lead to serious, even potentially fatal organ dysfunction. Clinical suspicion of ANCA-associated vasculitis should be considered in every case of patient with difficult to treat asthma especially with concomitant nonasthmatic symptoms from respiratory, circulatory or nervous system and the skin. Tissue biopsy is essential for recognition ANCA-associated vasculitis.

Zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał kierowanych przeciwko cytoplazmie granulocytów (ANCA) obejmuje eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga-Straussa, alergiczne zapalenie naczyń z ziarniniakowatością), ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ziarniniakowatość Wegenera) i mikroskopowe zapalenie naczyń. Ww. jednostki chorobowe mogą towarzyszyć astmie i chorobie górnych dróg oddechowych jak również klinicznie imitować astmę czy też zapalenie zatok. Schorzenia te mogą doprowadzić do ciężkiego uszkodzenia organizmu i zgonu. Zapalenie naczyń z obecnością ANCA należy podejrzewać w każdym przypadku astmy trudnej do leczenia z towarzyszącymi nieastmatycznymi objawami ze strony układu oddechowego a także objawami ze strony układów nerwowego, krążenia i skóry. Kluczową rolę w rozpoznaniu tych schorzeń odgrywa biopsja.

Pałczyński C.: Astma trudna do leczenia a zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie granulocytów - synopsis. *Alergia*, 2020, 1; 25-26

Wprowadzenie

Astma jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób niezakaźnych – wg. szacunków epidemiologicznych cierpi na nią około 300 milionów ludzi. Jakkolwiek obecnie stosowane metody terapii w przeważającym odsetku przypadków pozwalają na osiągnięcie pożądanego stopnia kontroli choroby, to jednak u 5-10% chorych na astmę nie udaje się tego uzyskać (1). Czynniki, które wpływają na taki stan rzeczy są między innymi niezdiagnozowane schorzenia towarzyszące astmie czy też choroby, w których objawy astmy stanowią część obrazu klinicznego. Należą do nich m.in. zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie granulocytów (2).

Zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie granulocytów.

Zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochnych (ang. antineutrophil cytoplasmic antibodies –

ANCA) może wystąpić jako powikłanie astmy lub też jako schorzenie pierwotne, któremu towarzyszą objawy astmy lub przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

Do takich zespołów chorobowych, w których dochodzi do zajęcia płuc, należą: eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis – EGPA, zespół Churga-Straussa), należąca do grupy guzkowego zapalenia naczyń, alergiczne zapalenie naczyń z ziarniniakowatością (ang. allergic angitis with granulomatosis – AAG), ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. granulomatosis with polyangiitis –GPA, ziarniniakowatość Wegenera), mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. microscopic polyangiitis- MPA). Należy tutaj zaznaczyć, że jakkolwiek w przeważającym odsetku przypadków ANCA są obecne u chorych z tymi zespołami chorobowymi to jednak u części z nich ANCA nie udaje się wykryć.

A zatem ujemny wyniki badania obecności ANCA w surowicy nie wyklucza obecności zapalenia naczyń (2).



Prof. dr hab. n. med.
Cezary Pałczyński

Klinika Chorób
Wewnętrznych,
Astmy i Alergii,
UM
Łódź

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Piotr Kuna

Słowa kluczowe:

zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie granulocytów, astma, diagnostyka różnicowa, współchorobowość

Key words:

antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis, asthma, differential diagnostics, comorbidity

Szczególna pozycję wśród ww jednostek zajmuje EGPA – prawie zawsze występuje u chorych z astmą o późnym początku i u których rozpoznano astmę przynajmniej 10 lat wcześniej (2,3, 4).

Etiologia i patogenezę

Etiologia ww zespołów pozostaje nieznaną. Uwarunkowania patogenetyczne tych schorzeń są nadal niejasne i heterogeniczne w odniesieniu do każdego z nich obejmując m.in. rolę kompleksów immunologicznych, aktywację komórek T, neutrofilów, eozynofili (to ostatnie szczególnie w EGPA). Proces chorobowy może dotyczyć każdego rodzaju naczynia niezależnie od jego lokalizacji; prowadzi do zmniejszenia średnicy naczynia, powstawania zakrzepów, niedokrwienia tkanek i krwotoków (2,3,4). Coraz wyraźniej podkreśla się rolę Montelukastu w etiopatogenezie zapaleń naczyń u chorych na astmę (5).

Obraz kliniczny i diagnostyka

Obraz kliniczny charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem w zależności od jednostki chorobowej.

EGPA

Najsilniejszy związek z astmą wykazano w stosunku do EGPA, a obecność ANCA jest tu czynnikiem wyraźnie pogarszającym rokowanie. Należy tu nadmienić, że jakkolwiek EGPA należy podejrzewać u każdego chorego z astmą trudną do leczenia czy też w przypadku nietypowych dla astmy objawów ze strony układu oddechowego, to ta jednostka chorobowa może dotyczyć także pacjentów z dobrze kontrolowaną astmą. Nielezione EGPA może doprowadzić do tak poważnych powikłań jak np. zawał serca, mnogie zapalenie pojedynczych nerwów, uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego czy też krwawienia do przewodu pokarmowego. Obecność u chorego na astmę eozynofilii we krwi obwodowej (>500 kk/mm^3) przewlekłego zapalenia zatok przynosowych oraz szczególnie powikłań ogólnoustrojowych takich jak wysypka, cechy zajęcia obwodowego układu nerwowego (np. opadanie stopy), bóle brzucha, objawy ze strony osierdza lub/i mięśnia sercowego oraz zmiany mięśniowe w obrazie radiologicznym płuc stanowią impuls do podejrzewania EGPA.

Istotnym sygnałem obecności EGPA jest pojawienie się objawów tej choroby w przypadku zmniejszenia dawki GKS systemowych czy nawet redukcji wysokiej dawki GKS zastosowanych w inhalacji (GKS przyjmowane w wyższych dawkach maskowały objawy EGPA).

GPA

GPA (ziarniniak Wegenera) charakteryzuje się zajęciem górnych dróg oddechowych manifestującym się przewlekłym zapaleniem zatok o ciężkim przebiegu, przewlekłym wysiękowym zapaleniem ucha środkowego, zapaleniem wyrostków sutkowatych, perforacją lub zapadnięciem przegrody nosa, upośledzeniem/utrata słuchu oraz chrypką. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej można zaobserwować zagęszczenia

miąższowe lub guzkowe. Najczęstszą postacią zmian ogólnoustrojowych w GPA jest zajęcie nerek (objawy zapalenia nerek i laboratoryjne wykładniki upośledzenia ich czynności, hematuria).

MPA

MPA charakteryzuje się krwawieniami z małych naczyń, szczególnie w układzie oddechowym. Mogą być one przyczyną kaszlu, duszności i świstów. Skutkiem krwawień są niewielkie zagęszczenia mięszu płucnego.

Wystąpienie u chorego na astmę objawów ogólnoustrojowych zawsze powinno stanowić impuls do rozważenia współistnienia zapalenia naczyń. Objawy, które wzmacniają takie podejrzenie to niedokrwistość, uczucie ogólnego zmęczenia, objawy ze strony stawów, zmiany skórne o typie wysypki, zapalenie nerwów (szczególnie o typie mononeuritis), utrata słuchu, krwawienia z nosa, utrata masy ciała oraz zwiększenie poziomu wykładników stanu zapalnego (OB., poziom CRP, liczba płytek). Istotnym badaniem jest oznaczenie poziomu ANCA, jakkolwiek dodatni wynik nie przesądza tu o rozpoznaniu a jedynie czyni je bardziej prawdopodobnym. O trafnej diagnozie decydują wyniki badania histopatologicznego uzyskanego droga biopsji z zajętych obszarów tkankowych.

Farmakoterapia

Terapia zapalenia naczyń z obecnością ANCA polega na zastosowaniu glikokortykoidów systemowych (szczególnie dobra odpowiedź na monoterapię GKS charakteryzuje EGPA) często skojarzonych z lekami immunosupresyjnymi (leki alkilujące, antymetabolity). Stosuje się tu także m.in. interferon-alfa, immunoglobuliny podawane dożylnie oraz leczenie biologiczne – omalizumab (anty-IgE), mepolizumab (anty-IL5), reslizumab (anty-IL5), rytuksumab (anty-CD20). Skuteczność leczenia biologicznego nadal pozostaje w stadium ewaluacji, jakkolwiek wyniki wskazują na jego skuteczność u części pacjentów (2,3,4,6,7). Nie wykryto markerów genetycznych determinujących podatność na leczenie mepolizumabem (7).

Podsumowanie

Zapalenie naczyń z obecnością ANCA stanowi grupę schorzeń objawiających się m.in. objawami klinicznymi mogącymi sugerować astmę lub też towarzyszyć tej chorobie. Co warto podkreślić, obecność ANCA nie jest koniecznym warunkiem dla rozpoznania zapalenia naczyń należącego do tej grupy. Każdy przypadek astmy z towarzyszącymi objawami ogólnoustrojowymi, a także objawami ze strony układu nerwowego, zmianami śródmiąższowymi płucach, przewlekłymi objawami laryngologicznymi oraz cechami uszkodzenia serca i nerek powinien być rozważony pod kątem obecności zapalenia naczyń z obecnością ANCA.

Należy zwrócić uwagę, że pojawienie się objawów zapalenia naczyń może być przyporządkowane przez lekarza o niedużym doświadczeniu klinicznym niepożądanym efektem działania GKS, co dodatkowo kreuje istotną pułapkę diagnostyczną. ■

Klinika Chorób Wewnętrznych,
Astry i Alergii
ul. Kopcińskiego 22
90-153-Łódź
Tel : +48 426776950
Fax: +48 426781176
e-mail: kancelaria@barlicki.
inernetd.pl

**Pracę nadesłano
16.03.2020
Zaakceptowano do
druku 08.05.2020**

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Łukaszyk M., Ziętkowski Z., Bodzenta-Łukaszyk A.: Czym jest astma ciężka/trudna – definicje. *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18:69-70.2. Bernstein D.I.: Zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie granulocytów. W: *Astma. Choroby współistniejące i współchorobowości*. Tom 1. Red.: R.F. Lockey, D.K. Ledford. Tłumaczenie: T. Przybyłowski. Wyd. ITEM Publishing; Warszawa, 2016. 3. Villanueva K., Vega L., Espinoza L.: Eosinophilic vasculitis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2020, 22:1 early access. 4. Dermmain J.G: Climate change and the impact on respiratory and allergic disease. 2018. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018, 18:22. 5. Di Salvo E., Patella V., Casciaro M. i wsp.: The leukotriene receptor antagonist Montelukast can induce adverse skin reaction in asthmatic patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2020, 6, 1018K, <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101875>. 6. Maura M., Berti A., Koegh K i wsp.: Asthma control in eosinophilic granulomatosis with polyangitis treated with rituximab. *Clin. Rheumatol.* 2020, early access 7. Condrey L.D., Parham L.R., Xiaroyan A. Qu. i wsp.: Pharmacogenetic investigation of efficacy response to mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangitis. *Rheumatol Int.* 2020, <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04523-6>.