View metadata, citation and similar papers at
brought to you by CORE
provided by Via Medica Journals

2019, tom 5, nr 2, 51–59
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2450–3088
DOI: 10.5603/FR.2019.0007

VIA MEDICA
www.fr.viamedica.pl

Marta Dominika Runowska, Dominik Majewski

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń — rys historyczny

Granulomatosis with polyangiitis — a historical draw

STRESZCZENIE

Zapalenia naczyń to rzadka i bardzo niejednorodna grupa chorób, która charakteryzuje się procesem zapalnym obejmującym ścianę naczynia, prowadzącym do jej uszkodzenia, a w konsekwencji często do niedokrwienia i martwicy zaopatrywanych przez nie tkanek. Obowiązujący system nazewnictwa zapaleń naczyń (na podstawie *Chapel Hill Consensus Conference*, CHCC 2012) opiera się głównie na dominującej wielkości zajętych naczyń: dużych, średnich lub małych, i obejmuje prawie 30 postaci pierwotnych oraz kilka kategorii postaci wtórnych. Choć szeroko pojęte choroby naczyń krwionośnych były znane już w czasach starożytnych, to terminu „zapalenie naczyń" w kontekście odrębnej jednostki chorobowej używa się dopiero od około 150 lat. Od tego czasu dokonał się niewątpliwie ogromny postęp w zakresie diagnostyki, leczenia i klasyfikacji tych schorzeń, z drugiej jednak strony wciąż pozostaje wiele niewiadomych, na przykład w odniesieniu do ich etiologii i patogenezy. Pierwsze opisy przypadków poszczególnych typów zapaleń naczyń dostarczają nie tylko interesującego kontekstu historycznego, ale są także podstawą dla zrozumienia współczesnych kierunków badań. W poniższej pracy przedstawiono rys historyczny ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA, *granulomatosis with polyangiitis*), należącej do grupy zapaleń małych naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (AAV, *ANCA-associated vasculitis*), z uwzględnieniem historii jej odkrycia, leczenia, umiejscowienia w systemie klasyfikacyjnym oraz badań nad znaczeniem przeciwciał ANCA w diagnostyce tej choroby.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 2: 51–59

Słowa kluczowe: zapalenie naczyń; ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; guzkowe zapalenie tętnic; cyklofosfamid; przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych

WSTĘP

Zapalenia naczyń to rzadka i zróżnicowana grupa chorób, których wspólną cechą jest proces zapalny toczący się w obrębie ściany naczynia, mogący prowadzić do jej uszkodzenia, a w rezultacie do niedokrwienia i martwicy zaopatrywanych przez nie tkanek. Obowiązujący system nazewnictwa zapaleń naczyń (opracowany podczas *Chapel Hill Consensus Conference*, CHCC 2012) opiera się głównie na dominującej wielkości zajętych naczyń: dużych, średnich lub małych, i obejmuje prawie 30 postaci pierwotnych oraz kilka kategorii postaci wtórnych [1]. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA, *granulomatosis with polyangiitis*) jest martwiczym zapaleniem ziarniniakowym zajmującym głównie górne i dolne drogi oddechowe oraz martwiczym zapaleniem naczyń zajmującym małe i średnie naczynia (tj. włośniczki, żyłki, tętniczki, tętnice i żyły). Przebiega często z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek, ale może zajmować także inne narządy, między innymi narząd wzroku, układ nerwowy, skórę czy przewód pokarmowy. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń wiąże się z występowaniem w surowicy pacjentów przeciwciał przeciw cytoplazmie

Adres do korespondencji:
Marta Dominika Runowska
Katedra i Klinika Reumatologii
i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147
61–545 Poznań
e-mail: marta.runowska1@gmail.com

neutrofilów (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), które są nie tylko niezwykle istotnym narzędziem diagnostycznym tej choroby, ale prawdopodobnie także odrywają pewną rolę patogenetyczną w jej rozwoju [2, 3]. Historia odkrycia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń jest stosunkowo krótka, gdyż sięga niespełna stu lat. Zdecydowanie później, bo dopiero w latach 80. XX wieku opisano przeciwciała ANCA. Od tego czasu dokonał się jednak znaczący postęp, zarówno z zakresie diagnostyki, jak i leczenia GPA, co przyczyniło się do zmniejszenia śmiertelności i poprawy rokowania u tej grupy chorych [4].

POCZĄTKI BADAŃ NAD ZAPALENIAMI NACZYŃ — GUZKOWE ZAPALENIE TĘTNIC

Szeroko pojęte schorzenia naczyń krwionośnych były znane już w czasach starożytnych [3], jednakże „zapalenia naczyń" zaczęto wyodrębniać i rozpoznawać dopiero około 150 lat temu [5, 6]. Zdecydowanie wcześniej, bo już w XVI wieku, opisano choroby naczyń na podłożu infekcyjnym, głównie wtórne do kiły, która była wówczas powszechnym schorzeniem. Pierwszy opis kiłowego tętniaka aorty, autorstwa francuskiego lekarza Antoine Saporty, pochodzi z 1554 roku [7]. Związek między kiłą a zapaleniem aorty bardziej szczegółowo opisał natomiast Joseph Hodgson w swojej „Rozprawie o chorobach tętnic i żył" w 1815 roku [8].

Niewątpliwie pierwszą szczegółowo zbadaną chorobą zapalną naczyń o podłożu pierwotnym było guzkowe zapalenie tętnic, zaliczane obecnie do grupy zapaleń średnich naczyń. Nie ma zgodności co do tego, kto opisał tę chorobę jako pierwszy, choć najczęściej przypisuje się tę zasługę Karlowi Rokitansky-e'mu. Ten wiedeński patolog w swoim artykule z 1852 roku opisał tętniakowate i guzkowe zmiany w obrębie licznych tętnic, uwidocznione w materiale sekcyjnym pochodzącym od zmarłego 23-letniego mężczyzny przyjętego uprzednio do szpitala z powodu krwistych biegunek, bólów brzucha i gorączki [9]. Opisane przez Rokitansky'ego zmiany zostały następnie zbadane pod mikroskopem przez austriackiego profesora Hansa Eppingera, który odkrył, że wspomniane tętniaki nie były jedynie „osadzone" na ścianie naczynia, jak sądził Rokitansky, lecz były rezultatem uszkodzenia całej ściany naczyniowej. Eppinger nie wiązał jednak powstawania tętniaków z podłożem zapalnym, sądził, że mają one charakter wrodzony [5, 10].

Pierwszy pełny, makro- i mikroskopowy opis guzkowego zapalenia tętnic pochodzi natomiast z 1866 roku, kiedy to dwaj niemieccy uczeni: Adolf Kussmaul i Rudolf Maier, przedstawili zespół objawów chorobowych nazwanych przez nich *periarteritis nodosa*. Opis dotyczył Carla Seufartha, 27-letniego krawca, który zmarł po miesiącu od przybycia do szpitala z powodu obezwładniającej choroby. Pacjent zgłaszał początkowo drętwienia w obrębie palców prawej ręki. W kolejnych dniach drętwienia pojawiły się także w lewej ręce, a lekarze obserwowali gwałtownie postępujące osłabienie chorego, z porażeniem kolejnych grup mięśni, tak że nie był on już w stanie wstać z łóżka czy przyjąć samodzielnie posiłku. Objawom neuropatii (nazywanej obecnie mononeuropatią mnogą) towarzyszyła gorączka, tachykardia, bóle brzucha i mięśni, a także zmiany skórne o charakterze guzków zlokalizowane na tułowiu [11]. Kussmaul i Maier poddali ciało zmarłego sekcji, opisując następująco obserwowane pod mikroskopem fragmenty tkanek: „Osobliwe, w większości guzkowate pogrubienie (guzkowe zapalenie tętnic) niezliczonych tętnic kalibru równego lub mniejszego niż tętnica wątrobowa i tętnice wieńcowe, dotyczące głównie naczyń jelita, żołądka, nerek, śledziony, serca i mięśni, przechodzące również na tętnice wątroby, tkanki podskórnej, oskrzeli i przepony" [3, 12]. Temu historycznemu opisowi przypisuje się ogromne znaczenie do chwili obecnej, ponieważ stanowił on punkt odniesienia dla późniejszych badań nad innymi postaciami zapaleń naczyń, a ich charakterystyka i klasyfikacja opierała się głównie na określeniu podobieństw i różnic względem guzkowego zapalenia tętnic.

HISTORIA ODKRYCIA ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń zalicza się współcześnie do grupy zapaleń małych naczyń związanych z przeciwciałami ANCA (AAV, *ANCA-associated vasculitis*). Chorobę jako pierwszy opisał w 1931 roku Heinz Klinger, który przedstawił historię 70-letniego pacjenta z objawami zapalenia nerek, zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia zatok. W badaniu pośmiertnym swojego pacjenta zaobserwował on obecność martwiczych zmian naciekających podstawę czaszki, a także owrzodzeń w obrębie krtani, natomiast badanie histopatologiczne wycinków pobranych z okolicy przegrody nosa wykazało zapalenie

naczyń oraz obecność ziarniniaków. Klinger sądził jednak, że ma do czynienia z nietypową manifestacją guzkowego zapalenia tętnic, a nie odrębną jednostką chorobową [13, 14]. Kilka lat później Friedrich Wegener, niemiecki patolog, który był zresztą kolegą Klingera z czasów szkolnych, opisał trzy podobne przypadki [15, 16] chorych z kilkumiesięcznym wywiadem gorączek, zapalenia błony śluzowej nosa, gardła, krtani i tchawicy, z towarzyszącą anemią i przyspieszonym odczynem opadania erytrocytów. W badaniu histopatologicznym wykonanym przez Wegenera dominowały ziarniniakowe, martwicze zmiany zapalne dróg oddechowych, martwicze zapalenie naczyń oraz martwicze kłębuszkowe zapalenie nerek. Składowe te określono później histologiczną triadą objawów GPA [17]. Wegener był już wówczas przekonany, że odkrył nową, odrębną od guzkowego zapalenia tętnic jednostkę chorobową. Trzydzieści lat po swoim odkryciu, Wegener wydał monografię, w której przedstawił szczegółowo obraz patologiczny i kliniczny choroby [18]. W 1966 roku Carrington i Liebow opisali postać ograniczoną GPA, przebiegającą wyłącznie z zajęciem dróg oddechowych, która charakteryzowała się lepszym rokowaniem w porównaniu z chorym z postacią uogólnioną [19]. Określenia „ziarniniakowatość Wegenera" jako nazwy jednostki chorobowej użyli po raz pierwszy Ringertz i Johnsson, odpowiednio w 1947 i 1948 roku [20, 21], ale przyjęło się ono powszechnie w piśmiennictwie anglojęzycznym za sprawą publikacji (opisu serii przypadków) Godmana i Churga z 1954 roku [22]. Eponim był powszechnie stosowany aż do 2011 roku, kiedy to towarzystwa naukowe (*American College of Rheumatology*, *American Society of Nephrology* i *European League Against Rheumatism*) zaleciły zaprzestanie używania tego terminu, wprowadzając w zamian nową nazwę choroby: „ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń" [23]. Było to podyktowane po części światową tendencją do zastępowania eponimów nazwami w sposób bardziej adekwatny oddającymi charakter schorzenia, z drugiej zaś strony, związane z ujawnieniem niechlubnej, nazistowskiej działalności Wegenera w okresie II wojny światowej [22].

Spośród trzech wyróżnianych obecnie postaci zapaleń naczyń związanych z ANCA, GPA opisano jako pierwszą. W 1949 i 1951 roku Jacob Churg i Lotte Strauss zdefiniowali zespół objawów chorobowych obejmujących ziarniniakowe zapalenie naczyń, astmę, gorączkę i eozynofilię, który nazwano później, w uznaniu dla autorów, zespołem Churga i Strauss [24, 25]. Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA), opisane w 1923 roku przez Friedricha Wohlwilla [26], uważane było początkowo za formę guzkowego zapalenia tętnic. Z biegiem czasu zaczęto stopniowo wyodrębniać MPA od PAN. W 1950 roku Wainwright wprowadził określenie „mikroskopowe zapalenie tętnic" (*microscopic polyarteritis*) [27], a w 1985 roku Savage i wsp. zdefiniowali je jako zapalenie małych naczyń związane z segmentalnym martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek i krwawieniem pęcherzykowym [28, 29]. Dla podkreślenia różnic względem PAN w zakresie dystrybucji i dominującej wielkości zajętych naczyń, podczas konferencji CHCC 1994 zaproponowano nazwę „mikroskopowe zapalenie naczyń" (*microscopic polyangiitis*), która obowiązuje do chwili obecnej [30].

LECZENIE ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ

Przed wprowadzeniem skutecznych metod leczenia, GPA była gwałtownie postępującą, śmiertelną chorobą, a średni czas przeżycia pacjentów wynosił około pięciu miesięcy [31]. Pierwsze próby leczenia, z zastosowaniem na przykład radioterapii [32] czy antybiotykoterapii [31], kończyły się niepowodzeniem. Rokowanie u chorych zaczęło się poprawiać po wdrożeniu do terapii glikokortykosteroidów, co miało miejsce w latach 50. XX wieku [33, 34]. Stosowane w monoterapii, wydłużały one czas przeżycia chorych, nie zapobiegały jednak progresji choroby, zwłaszcza w przypadku zajęcia nerek [35].

Na przełomie lat 50. i 60. XX wieku w leczeniu GPA zaczęto także wykorzystywać właściwości immunosupresyjne leków cytotoksycznych. Terapia skojarzona doustnym cyklofosfamidem (CYC) i glikokortykosteroidami umożliwiła uzyskanie remisji u 75% chorych, wiązała się jednak także ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, a ponadto u 50% pacjentów dochodziło do nawrotów choroby [35, 36], w związku z czym poszukiwano alternatywnych leków i schematów leczenia, zarówno w celu indukcji, jak i podtrzymania remisji. Obiecujące wyniki terapii pulsacyjnej dożylnym CYC u chorych na toczeń rumieniowaty układowy dały początek badaniom nad zastosowaniem tej formy leczenia u chorych na zapalenia naczyń. Począwszy od lat 70. ubiegłego wieku opracowano wiele protokołów różniących się sposobem

dawkowania i częstością podawania pulsów CYC [37]. W dużym, randomizowanym badaniu CYCLOPS [38], porównującym skuteczność i bezpieczeństwo codziennej (doustnej) *vs.* pulsacyjnej (dożylnej) formy podania CYC, wykazano brak istotnych różnic pod względem przeżycia i zachowania funkcji nerek w obu grupach, co biorąc pod uwagę niższą kumulacyjną dawkę osiąganą przy terapii pulsacyjnej (a tym samym niższe ryzyko wystąpienia odległych działań niepożądanych), skłania obecnie do wyboru tej metody podania CYC w leczeniu indukującym remisję [39].

W 1967 roku Bouroncle i wsp. opisali jako pierwsi przypadek pacjenta z zajęciem górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek w przebiegu GPA, u którego uzyskano istotną poprawę kliniczną po leczeniu azatiopryną (AZA) [40]. Z kolei Capizzi i Bertino w 1971 roku przedstawili dwa przypadki chorych, którzy osiągnęli remisję choroby dzięki zastosowaniu metotreksatu (MTX). Co ciekawe, przez pierwsze miesiące terapii MTX podawano w iniekcjach dożylnych, w dawce 50 mg tygodniowo, przechodząc dopiero po uzyskaniu poprawy na formę doustną, z redukcją dawki do 15–25 mg tygodniowo [41]. Mykofenolan mofetylu (MMF), który jest stosunkowo nowym lekiem (stosowanym od lat 90. XX wieku, początkowo głównie u chorych po przeszczepieniach narządów), wykorzystano po raz pierwszy w terapii podtrzymującej remisję u czterech pacjentów z AAV w 1997 roku [42]. Wyniki wielu badań opublikowanych w kolejnych latach [37] potwierdzały skuteczność, dobrą tolerancję i stosunkowo niską toksyczność tego leku, dzięki czemu MMF znalazł swoje miejsce, obok MTX i AZA, w aktualnie obowiązujących rekomendacjach leczenia AAV [39]. Na początku XXI wieku pojawiły się nowe możliwości terapeutyczne dla chorych, u których nie osiągnięto zadowalającej odpowiedzi po leczeniu CYC lub u których stwierdzano częste nawroty. W 2001 roku opisano pierwszy przypadek zastosowania rytuksymabu (RTX), leku biologicznego, chimerycznego przeciwciała monoklonalnego wiążącego się z antygenem CD20, u chorego na GPA [43]. Późniejsze badania potwierdziły skuteczność RTX w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci zapalenia naczyń związanej z przeciwciałami ANCA [39], w związku z czym, lek ten stał się szansą na uzyskanie długiej remisji choroby u tych chorych, u których nie osiągnięto istotnej poprawy po leczeniu cyklofosfamidem.

PRZECIWCIAŁA PRZECIW CYTOPLAZMIE GRANULOCYTÓW OBOJĘTNOCHŁONNYCH

Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*) są dziś wykorzystywane powszechnie w diagnostyce zapaleń małych naczyń. Zostały wykryte po raz pierwszy metodą immunofluorescencji pośredniej (IIF, *indirect immunofluorescence*) przez Daviesa i wsp. w 1982 roku u 8 pacjentów z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek i objawami układowymi zapalenia naczyń [44]. Badacze już wówczas zaobserwowali, że u większości chorych przeciwciała te przestawały być wykrywalne po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia, choć u dwóch pacjentów utrzymywały się po upływie roku, pomimo utrzymywania się niskiej aktywności choroby. Dwa lata później Hall i wsp. opisali przypadki czterech pacjentów z cechami zapalenia małych naczyń, u których stwierdzono obecność przeciwciał wywołujących fluorescencję cytoplazmy neutrofilów [45]. Szersze zainteresowanie ANCA wzbudził natomiast dopiero artykuł van der Woude i wsp. z 1985 roku, w którym zasugerowano, że przeciwciała ANCA (nazywane wówczas przeciwciałami przeciwcytoplazmatycznymi [ACPA, *anticytoplasmic antibodies*]) charakteryzujące się ziarnistym, cytoplazmatycznym świeceniem w obrębie granulocytów (określanym obecnie jako c-ANCA) są nie tylko specyficzne dla GPA, ale także mogą odrywać pewną rolę patogenetyczną w rozwoju tej choroby, a ich miano może korelować z aktywnością procesu zapalnego [46]. Wyniki późniejszych badań, przeprowadzonych już w większych grupach pacjentów, także wskazywały na istnienie związku między obecnością przeciwciał a aktywnością choroby [47, 48]. Znaczenie ANCA w monitorowaniu przebiegu choroby pozostaje jednak kontrowersyjne aż do dnia dzisiejszego; obecnie uważa się, że nie należy podejmować decyzji terapeutycznych wyłącznie na podstawie wykładników serologicznych [49, 50].

W 1988 roku Falk i wsp. przebadali, za pomocą immunofluorescencji pośredniej, surowice pacjentów z różnymi postaciami zapaleń naczyń (od form ograniczonych do zajęcia nerek, do postaci uogólnionych) pod kątem występowania przeciwciał ANCA, stwierdzając je u 27 z 35 chorych. Następnie, wykorzystując metodę immunoenzymatyczną (ELISA), wyróżnili dwa typy przeciwciał: wykazujących reakcję z mieloperoksydazą (MPO), co odpowiadało okołojądrowemu typowi świecenia

w IIF, oraz niereagujących z MPO (o cytoplazmatycznym typie świecenia w IIF) [51]. Obecność wspólnego markera serologicznego w kilku bardzo zróżnicowanych pod względem klinicznym postaciach zapaleń naczyń, zdaniem autorów, mogła sugerować ich wspólną patogenezę. W 1989 roku Goldschmeding i wsp. odkryli, że antygenem docelowym dla przeciwciał c-ANCA jest proteaza serynowa zlokalizowana w ziarnistościach pierwotnych neutrofilów [52]. Rok później zidentyfikowano ją jako proteinazę-3 (PR-3), trzecią, obok elastazy i katepsyny G, poznaną wówczas neutralną proteazą serynową [53, 54].

W celu wykrycia przeciwciał ANCA za pomocą immunofluorescencji pośredniej, posługiwano się kilkoma technikami, różniącymi się pochodzeniem substratu, sposobem jego oczyszczenia, aplikacji i utrwalenia. Szczególnie istotnym czynnikiem, w kontekście uzyskanego obrazu fluorescencji, okazał się być rodzaj substancji użytej do utrwalenia neutrofilów. Przy zastosowaniu formaliny, poszczególne elementy komórkowe pozostawały utrwalone w swojej pierwotnej lokalizacji wewnątrz granulocytu obojętnochłonnego. Utrwalenie w etanolu powodowało natomiast, że mieloperoksydaza uwalniała się z ziarnistości pierwotnych, a następnie przyłączała się do jądra komórkowego neutrofila, co dawało obraz okołojądrowego świecenia, podczas gdy proteinaza-3 pozostawała w swojej pierwotnej lokalizacji, wywołując cytoplazmatyczny typ fluorescencji [55]. Stąd, podczas pierwszego międzynarodowego zjazdu „*International ANCA Workshop*" w 1988 roku, zalecono standardowe użycie, jako źródła antygenu, leukocytów obojętnochłonnych utrwalonych alkoholem etylowym. Rok później przyjęto natomiast obowiązujące do dziś nazewnictwo poszczególnych typów świecenia neutrofilów: p-ANCA (typ okołojądrowy) i c-ANCA (typ cytoplazmatyczny) [56].

Z czasem dowiedziono, że p-ANCA mogą występować nie tylko w zapaleniach małych naczyń, ale także w innych chorobach, takich jak nieswoiste choroby zapalne jelit, reumatoidalne zapalenie stawów, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroby nowotworowe czy infekcje, ale skierowane przeciwko innym niż MPO antygenom. W związku z tym metoda immunofluorescencji pośredniej okazała się być niewystarczająca do pełnego różnicowania układowych zapaleń naczyń [57]. Równolegle z immunofluorescencją pośrednią, do wykrywania przeciwciał ANCA zaczęto także wykorzystywać metody opierające się na fazie stałej, takie jak metoda radioimmunologiczna [48] czy metoda immunoenzymatyczna (ELISA) [58]. Pierwszy komercyjnie dostępny zestaw ELISA do wykrywania przeciwciał ANCA opisano w 1990 roku [59]. Metoda immunoenzymatyczna umożliwiła wykrycie przeciwciał ANCA skierowanych przeciw konkretnemu antygenowi (MPO, PR3 i innym). Na przestrzeni lat metoda ta uległa wystandaryzowaniu, stając się, obok immunofluorescencji pośredniej, podstawowym narzędziem diagnostycznym AAV [55]. W 1999 roku przyjęto konsensus, w którym zalecono użycie IF jako metody przesiewowej wykrywania przeciwciał ANCA, a w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku — wykonanie badania potwierdzającego specyficzność antygenową [60]. Obecnie pojawia się coraz więcej doniesień sugerujących, że to właśnie rodzaj docelowego antygenu dla ANCA (MPO, PR-3) warunkuje fenotyp choroby i ma znaczenie prognostyczne, a jego określenie może być pomocne przy wyborze właściwej metody leczenia. Dlatego w 2017 roku uaktualniono rekomendacje diagnostyczne AAV, uznając wyższość testów antygenowo specyficznych od immunofluorescencji pośredniej [60].

HISTORIA KLASYFIKACJI ZAPALEŃ NACZYŃ

Na przestrzeni lat, w miarę pojawiania się opisów kolejnych typów zapaleń naczyń i odkrywania, jak złożoną grupę chorób one stanowią, pojawiła się potrzeba utworzenia precyzyjnego systemu klasyfikacyjnego. Pierwszą taką próbę podjęła w 1952 roku Pearl Zeek [3, 61], która zaproponowała podział martwiczych zapaleń naczyń na pięć typów: zapalenia naczyń z nadwrażliwości, alergiczne ziarniniakowe zapalenia naczyń, reumatyczne zapalenie tętnic, guzkowe zapalenie tętnic i zapalenie tętnicy skroniowej. Klasyfikacja ta nie uwzględniała jednak wszystkich znanych już wówczas postaci zapaleń naczyń, w tym GPA. W kolejnych latach opracowano kolejne propozycje klasyfikacji, różniące się między sobą nazewnictwem, wyodrębnionymi podgrupami chorób, czy też głównymi kryteriami podziału, na przykład opartego na etiologii lub dominującej wielkości zajętych chorobowo naczyń [62–65].

Z uwagi na rosnącą potrzebę ujednolicenia systemu klasyfikacyjnego, umożliwiającego porównanie poszczególnych grup chorych, szczególnie w kontekście badań klinicznych i epidemiologicznych, *American*

College of Rheumatology (ACR) opublikowało w 1990 roku kryteria klasyfikacyjne dla siedmiu wybranych typów zapaleń naczyń [66, 67]. Ustalono między innymi cztery kryteria dla ziarniniakowatości Wegenera:

1) nieprawidłowości w osadzie moczu (krwiomocz mikroskopowy lub wałeczki erytrocytarne);
2) nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej (guzki, jamy, zagęszczenia miąższowe);
3) owrzodzenia lub krwista/ropna wydzielina z nosa;
4) ziarniniakowe zapalenie w materiale z biopsji.

Spełnienie co najmniej dwóch z czterech kryteriów umożliwiało odróżnienie ziarniniakowatości Wegenera od innych form zapaleń naczyń z czułością 88,2% i specyficznością 92%. Przeciwciał ANCA nie uwzględniono jako kryterium, ze względu na brak wystarczającej liczby badań potwierdzających ich wartość diagnostyczną w momencie publikacji klasyfikacji [11, 68].

W 1994 roku opracowano kolejną klasyfikację zapaleń naczyń (*Chapel Hill Consensus Conference*, CHCC 1994), w której za główne kryterium podziału przyjęto wielkość zajętych chorobowo naczyń. Klasyfikacja ta jako pierwsza zdefiniowała mikroskopowe zapalenie naczyń oraz umożliwiła odróżnienie tej formy zapalenia małych naczyń od guzkowego zapalenia tętnic. Podobnie jak w klasyfikacji ACR, w definicjach chorób nie uwzględniono ANCA, zwrócono jednak uwagę na znaczenie diagnostyczne tych przeciwciał [30]. W 2012 roku opublikowano uaktualnioną wersję klasyfikacji (CHCC 2012) [1], która rekomendowała między innymi zmianę nazewnictwa niektórych postaci zapaleń naczyń i rezygnację z eponimów na rzecz nazw opisowych, oddających patofizjologię choroby. I tak, ziarniniakowatość Wegenera zastąpiono ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń, a zespół Churga i Strauss — eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń. Zapalenia małych naczyń podzielono na dwie zasadnicze grupy: związane z przeciwciałami ANCA (AAV) i związane z kompleksami immunologicznymi. Przedstawiono definicje poszczególnych grup chorób (które poszerzono o zapalenia naczyń różnej wielkości, zapalenia naczyń pojedynczego narządu oraz zapalenia naczyń o prawdopodobnej etiologii), a także definicje konkretnych jednostek chorobowych. Powyższa klasyfikacja obowiązuje do dnia dzisiejszego, choć w 2017 roku ACR i EULAR przedstawiło propozycję nowego systemu klasyfikacyjnego AAV [69].

PODSUMOWANIE

Historia odkrycia oraz badań nad ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń jest stosunkowo krótka, gdyż sięga niespełna stu lat. Charakteryzuje ją jednak gwałtowny postęp, w wyniku którego rokowanie w tej pierwotnie śmiertelnej chorobie znacząco się poprawiło. Pomimo dużego postępu wiedzy na temat GPA, dokonanego na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci, wciąż wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi, szczególnie w odniesieniu do jej etiologii i patogenezy. Należy podkreślić, że współcześnie stosowane metody diagnostyczne i lecznicze, choć ulegały wielu modyfikacjom i ulepszeniom, opierają się na odkryciach sprzed kilkudziesięciu lat. Poznanie rysu historycznego GPA ułatwia zatem zrozumienie współczesnej problematyki badawczej oraz przewidywanie nowych kierunków badań nad tą wciąż zagadkową chorobą.

ABSTRACT

Vasculitides are rare and very heterogeneous group of diseases characterized by the inflammation of the blood vessel walls that may lead to their destruction and, as a consequence, to ischaemia and necrosis of supplied tissues. The current nomenclature system of vasculitides (according to Chapel Hill Consensus Conference, CHCC 2012) categorizes the diseases on the basis of the predominant size of affected vessels into: large-, medium- and small vessel vasculitis, encompassing almost 30 primary and several secondary forms. Although broadly understood vascular diseases have been known since ancient times, the term "vasculitis" in the context of a separate disease entity, has been used for about 150 years. Since then, the undeniably great progress has been made in terms of diagnostics, treatment and classification of the vasculitides. On the other hand, there are still many questions that need to be answered, for example with regard to the etiology and pathogenesis of these disorders. The first case reports of vasculitides provide not only the interesting historical context, but also serve as the basis for better understanding of contemporary research trends. In the following paper, the historical overview of granulomatosis with polyangiitis (GPA), which belongs to the group of ANCA-associated vasculitis (AAV), is presented in the terms of history of its discovery, treatment, classification and investigation of the diagnostic significance of ANCA.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 2: 51–59

Key words: vasculitis; granulomatosis with polyangiitis; polyarteritis nodosa; cyclophosphamide; antineutrophil cytoplasmic antibodies

Piśmiennictwo

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism. 2012; 65(1): 1–11, doi: 10.1002/art.37715.
2. Jennette JC, Falk RJ, Gasim AH. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011; 20(3): 263–270, doi: 10.1097/MNH.0b013e3283456731, indexed in Pubmed: 21422922.
3. Wardyn K, Życińska K. Pierwotne układowe zapalenia naczyń. Urban & Partner, Wrocław 2004.
4. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. Arthritis Rheum. 2011; 63(1): 257–266, doi: 10.1002/art.27763, indexed in Pubmed: 20862686.
5. Matteson EL. A history of early investigation in polyarteritis nodosa. Arthritis Care Res. 1999; 12(4): 294–302, indexed in Pubmed: 10689994.
6. Matteson EL. Historical perspective of vasculitis: polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. Curr Rheumatol Rep. 2002; 4(1): 67–74, indexed in Pubmed: 11798985.
7. Saporta A. Tractus de lue venerea: ex instructissima biblioteca Ranchiniana eruti, & publici juris facti, cura,& studio Henrici Gras. Sumptibus Petri Ravaud, Lyon 1624.
8. Hodgson JA. treatise on the diseases of arteries and veins, containing the pathology and treatment of aneurisms and wounded arteries. London: T, Underwood 1815.
9. von Ro. Ueber einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Repr from Denkschr Akad der Wissensch , Wien 1852.
10. Eppinger H. Pathogenesis (Histogenesis und Aetiologie) der Aneurysmen einschliesslich des Aneurysma equi verminosum. Pathologisch-anatomische Studien Arch Klin Chir. 1887; 35: 1–563.
11. Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB. O'Dell J.R. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology. Elsevier, Philadelphia 2016.
12. Kussmaul A, Maier R. Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender, allgemeiner Muskellähmung einhergeht. Dtsch Arch Für Klin Med. 1866; 1: 484–518.
13. Klinger H. Grenzformen der Periarteriitis nodosa, Frankfurt Ztschr. Pathol. 1931; 42: 455–480.
14. Matteson EL. Notes on the History of Eponymic Idiopathic Vasculitis: The Diseases of Henoch and Schonlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behcet, and Kawasaki, Arthritis Care Res. 2000; 13: 237–245.
15. Wegener F. Uber generalisierte, septische Gefasserkrankungen. Verhandl Deutsch Gesellsch Pathol. 1936; 29: 202–210.
16. Wegener F. Uber eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. Beitr Pathol Anat Allg Pathol. 1939; 102: 36–68.
17. Wegener F. Wegener's granulomatosis. Thoughts and observations of a pathologist. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1990; 247(3): 133–142, indexed in Pubmed: 2190624.
18. Wegener F. Die pneumogene allgemeine Granulomatose - sog. Wegenersche Granulomatose. W: Staemmle M., Kaufmann E. Lehrb. Der Spez. Pathol. Anat. De Gruyter, Berlin. 1967: 225–299.
19. Carrington CB, Liebow A. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. Am J Med. 1966; 41(4): 497–527, indexed in Pubmed: 5923596.
20. Ringertz N. En egenartad form av periarteritis nodosa (Wegener's granulomatos). Nord Med. 1947; 36: 2252–2253.
21. Johnsson S. A case of Wegener's granulomatosis. Acta Pathol Microbiol Scand. 1948; 25(5): 573–584, indexed in Pubmed: 18102532.
22. Woywodt A, Matteson EL. Wegener's granulomatosis--probing the untold past of the man behind the eponym. Rheumatology (Oxford). 2006; 45(10): 1303–1306, doi: 10.1093/rheumatology/kel258, indexed in Pubmed: 16887845.
23. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's Granulomatosis. Arthritis Rheum. 2011; 63: 863–864.

24. Churg . Churg J , Strauss L Allergic granulomatosis [abstract] Am J Pathol. 1949; 25: 817.
25. Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa, Am. J Pathol. 1951; 27: 277–301.
26. Wohlwill F. Über die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteriitis nodosa. Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin. 1923; 246(1): 377–411, doi: 10.1007/bf01947911.
27. Wainwright J, Davson J. The renal appearances in the microscopic form of periarteritis nodosa. J Pathol Bacteriol. 1950; 62(2): 189–196, indexed in Pubmed: 15437245.
28. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. Q J Med. 1985; 56(220): 467–483, indexed in Pubmed: 4048389.
29. Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis. Rheum Dis Clin North Am. 2010; 36(3): 545–558, doi: 10.1016/j.rdc.2010.04.003, indexed in Pubmed: 20688249.
30. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994; 37(2): 187–192, indexed in Pubmed: 8129773.
31. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). Br Med J. 1958; 2(5091): 265–270, doi: 10.1136/bmj.2.5091.265, indexed in Pubmed: 13560836.
32. Merrill MD. Roentgen therapy in Wegener's granulomatosis; a case report. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1961; 85: 96–98, indexed in Pubmed: 13769717.
33. Jardel S, Puéchal X, Le Quellec A, et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Mortality in systemic necrotizing vasculitides: A retrospective analysis of the French Vasculitis Study Group registry. Autoimmun Rev. 2018; 17(7): 653–659, doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.022, indexed in Pubmed: 29730524.
34. Hollander D, Manning RT. The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. Ann Intern Med. 1967; 67(2): 393–398, indexed in Pubmed: 6036397.
35. Langford CA, Langford CA. Wegener's granulomatosis: current and upcoming therapies. Arthritis Res Ther. 2003; 5(4): 180–191, doi: 10.1186/ar771, indexed in Pubmed: 12823849.
36. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med. 1992; 116(6): 488–498, indexed in Pubmed: 1739240.
37. Iglesias-Gamarra A, Peñaranda-Parada E, Cajas-Santana L, et al. Historia del tratamiento de las vasculitis primarias. Revista Colombiana de Reumatología. 2012; 19(3): 131–157, doi: 10.1016/s0121-8123(12)70022-1.
38. De Gr, Harper L, Jayne DR, et al. W. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission. Ann Intern Med. 2009; 150: 670–680.
39. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016; 75(9): 1583–1594, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133, indexed in Pubmed: 27338776.
40. Bouroncle BA, Smith EJ, Cuppage FE. Treatment of Wegener's granulomatosis with Imuran. Am J Med. 1967; 42(2): 314–318, indexed in Pubmed: 6018538.
41. Capizzi RL, Bertino JR. Methotrexate therapy of Wegener's granulomatosis. Ann Intern Med. 1971; 74(1): 74–79, indexed in Pubmed: 4321711.
42. Nowack R, Birck R, van der Woude FJ. Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. Lancet. 1997; 349(9054): 774, doi: 10.1016/S0140-6736(05)60198-5, indexed in Pubmed: 9074580.
43. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. Arthritis Rheum. 2001; 44(12): 2836–2840, indexed in Pubmed: 11762944.
44. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? Br Med J (Clin Res Ed). 1982; 285(6342): 606, doi: 10.1136/bmj.285.6342.606, indexed in Pubmed: 6297657.
45. Hall JB, Wadham BM, Wood CJ, et al. Vasculitis and glomerulonephritis: a subgroup with an antineutrophil cytoplasmic antibody. Aust N Z J Med. 1984; 14(3): 277–278, indexed in Pubmed: 6208890.
46. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet. 1985; 1(8426): 425–429, doi: 10.1016/s0140-6736(85)91147-x, indexed in Pubmed: 2857806.
47. Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. Arch Intern Med. 1989; 149(11): 2461–2465, indexed in Pubmed: 2684074.
48. Savage CO, Winearls CG, Jones S, et al. Prospective study of radioimmunoassay for antibodies against neutrophil cytoplasm in diagnosis of systemic vasculitis. Lancet. 1987; 1(8547): 1389–1393, doi: 10.1016/s0140-6736(87)90591-5, indexed in Pubmed: 2884494.
49. Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, et al. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. Autoimmun Rev. 2014; 13(3): 313–318, doi: 10.1016/j.autrev.2013.11.003, indexed in Pubmed: 24225075.
50. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, et al. Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. Arthritis Rheumatol. 2016; 68(7): 1700–1710, doi: 10.1002/art.39637, indexed in Pubmed: 26882078.
51. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med. 1988; 318(25): 1651–1657, doi: 10.1056/NEJM198806233182504, indexed in Pubmed: 2453802.
52. Goldschmeding R, van der Schoot CE, ten Bokkel Huinink D, et al. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. J Clin Invest. 1989; 84(5): 1577–1587, doi: 10.1172/JCI114335, indexed in Pubmed: 2681270.
53. Lüdemann J, Utecht B, Gross WL. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis recognize an elastinolytic enzyme. J Exp Med. 1990; 171(1): 357–362, doi: 10.1084/jem.171.1.357, indexed in Pubmed: 1688612.
54. Gross WL, Schmitt WH, Csernok EA. ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. Clin Exp Immunol. 2008; 91: 1–12.

55. Rasmussen N, Wiik A, Jayne DR. A historical essay on detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30 Suppl 1: i8–13, doi: 10.1093/ndt/gfv070, indexed in Pubmed: 25805749.
56. Savige JA, Paspaliaris B, Silvestrini R, et al. A review of immunofluorescent patterns associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and their differentiation from other antibodies. J Clin Pathol. 1998; 51(8): 568–575, doi: 10.1136/jcp.51.8.568, indexed in Pubmed: 9828813.
57. Ryba M, Hruby Z, Witkiewicz W. Układowe zapalenia naczyń związane z występowaniem przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofili – ANCA. Przegl Lek. 2013; 70(3): 149–156, indexed in Pubmed: 24003670.
58. Lüdemann J, Utecht B, Gross WL. Detection and quantitation of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis by ELISA using affinity-purified antigen. J Immunol Methods. 1988; 114(1-2): 167–174, indexed in Pubmed: 3053908.
59. Rasmussen N, Sjölin C, Isaksson B, et al. An ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). J Immunol Methods. 1990; 127(1): 139–145, indexed in Pubmed: 2156937.
60. Csernok E, Mahrhold J, Hellmich B. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA): Recent methodological advances-Lead to new consensus recommendations for ANCA detection. J Immunol Methods. 2018; 456: 1–6, doi: 10.1016/j.jim.2018.01.007, indexed in Pubmed: 29395165.
61. Zeek PM. Periarteritis nodosa; a critical review. Am J Clin Pathol. 1952; 22(8): 777–790, doi: 10.1093/ajcp/22.8.777, indexed in Pubmed: 14943695.
62. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med. 1988; 318(25): 1651–1657, doi: 10.1056/NEJM198806233182504, indexed in Pubmed: 2453802.
63. Fauci AS, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. Ann Intern Med. 1978; 89(5 Pt 1): 660–676, indexed in Pubmed: 31121.
64. Gilliam JN, Smiley JD. Cutaneous necrotizing vasculitis and related disorders. Ann Allergy. 1976; 37(5): 328–339, indexed in Pubmed: 11718.
65. Lie JT. Systemic and isolated vasculitis. A rational approach to classification and pathologic diagnosis. Pathol Annu. 1989; 24 Pt 1: 25–114, indexed in Pubmed: 2654839.
66. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Vasculitis. Arthritis Rheum. 1990; 33: 1068–1073.
67. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. Arthritis Rheum. 1990; 33(8): 1065–1067, indexed in Pubmed: 2390119.
68. 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(8): 1101–1107, indexed in Pubmed: 2202308.
69. Sharma A, MB A, Naidu S, et al. Validation of the ACR EULAR Provisional 2017 Classification Criteria of Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) Amongst Patients with ANCA Associated Vasculitis [abstract] Arthritis Rheumatol. 2017; 69(suppl. 10).