

Συστηματικές Αγγειίτιδες με θετικά ANCA και συχνή προσβολή του αναπνευστικού

Δημήτριος Παπαϊωαννίδης, Χρήστος Γιώτης

Παθολογική Κλινική και Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Άρτας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι συστηματικές αγγειίτιδες περιλαμβάνουν διάφορα σύνδρομα, που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή και νέκρωση του τοιχώματος αγγείων. Η προσβολή αρτηριών διαφόρων μεγεθών, καθώς και φλεβών σε πολλές περιοχές του σώματος οδηγεί στην εμφάνιση πολλών και ποικίλων συμπτωμάτων. Η προσβολή των αναπνευστικών οδών και του πνευμονικού παρεγχύματος είναι συχνή και σε μερικές περιπτώσεις αποτελεί την κύρια ή μοναδική εκδήλωση. Προσβολή του αναπνευστικού κλασικά περιγράφεται σε συστηματικές αγγειίτιδες, με προσβολή αγγείων μικρού και μέσου μεγέθους, όπως είναι η κοκκιωμάτωση Wegener, το σύνδρομο Churg-Strauss και η μικροσκοπική πολυαρτηρίτιδα (πολυαγγειίτιδα). Στην παρούσα ανασκόπηση συζητούνται οι σχετιζόμενες με ANCA συστηματικές αγγειίτιδες, που χαρακτηρίζονται από συχνή προσβολή του αναπνευστικού.

Οι συστηματικές αγγειίτιδες είναι σύνδρομα, που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή και νέκρωση του τοιχώματος αγγείων, με αποτέλεσμα την απόφραξη του αγγείου και την ισχαιμία των ιστών και οργάνων, που αιματώνονται από τα προσβληθέντα αγγεία. Μπορεί να προσβληθούν αρτηρίες ποικίλλου μεγέθους και μερικές φορές και φλεβικά στελέχη σε όλο το σώμα, γεγονός που εξηγεί το ευρύ φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων. Η προσβολή του αναπνευστικού (ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού και πνευμονικού παρεγχύματος) στις συστηματικές αγγειίτιδες είναι συχνή και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, οι πνεύμονες αποτελούν το κύριο "όργανο - στόχο". Συμμετοχή του αναπνευστικού κλασικά περιγράφεται σε αγγειίτιδες που χαρακτηρίζονται από προσβολή αγγείων μέσου και μικρού μεγέθους, όπως είναι η κοκκιωμάτωση Wegener, το σύνδρομο Churg - Strauss και η μικροσκοπική οζώδης πολυαρτηρίτιδα ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα. Προσβολή του αναπνευστικού μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς με διάφορες άλλες μορφές αγγειίτιδας (πίνακας 1). Στη συνέχεια περιγράφονται συνοπτικά οι κυριότερες συστηματικές αγγειίτιδες, που σχετίζονται με ANCA και συχνά προσβάλλουν το αναπνευστικό.

ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ WEGENER

Η κοκκιωμάτωση Wegener (KW) κατατάσσεται ως ένα κλινικοπαθολογοανατομικό σύνδρομο εντός του φάσματος των συστηματικών αγγειιτίδων, που χαρακτηρίζονται από προσβολή του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού, των νεφρών και λιγότερο συχνά των αρθρώσεων, του δέρματος, των οφθαλμών,

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία με το
περιοδικό:

Δ. Παπαϊωαννίδης

Τ.Θ. 92, 47100 ΑΡΤΑ

τηλ. (2681) 22222 (νοσοκ.) και 72387 (οικία),

693 320608 (κινητό)

του νευρικού συστήματος, της καρδιάς και άλλων οργάνων (1-5). Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον H. Klínger το 1931 και πέντε χρόνια αργότερα αναλυτικά από τον F. Wegener, του οποίου το όνομα φέρει έκτοτε η νόσος αυτή. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της KW είναι η νεκρωτική κοκκιωματώδης αγγειίτιδα του αναπνευστικού, η εστιακή τμηματική ανοσοπενική (pauci-immune) σπειραματονεφρίτιδα και η αγγειίτιδα μικρών αγγείων ή κοκκιωματώδης αγγειίτιδα σε άλλα όργανα και συστήματα Η κλασική (ή γενικευμένη) KW, σύμφωνα με τα αρχικά κριτήρια των Godman και Churg, (6) περιλαμβάνει την τριάδα "άνωτερο αναπνευστικό, πνεύμονες και νεφροί". Σε μερικές περιπτώσεις όμως η νόσος μπορεί να περιορίζεται στο άνωτερο αναπνευστικό ή/και στους πνεύμονες (limited ή περιορισμένη μορφή), χωρίς προσβολή των νεφρών ή άλλων οργάνων (7).

Η νόσος προσβάλλει με την ίδια περίπου αναλογία τα δυο φύλα σε όλες τις ηλικίες και η επίπτωσή της είναι 1-3 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (1,8). Σήμερα είναι γνωστό ότι οι περισσότερες περιπτώσεις KW εκδηλώνονται πρώτα με κοκκιωματώδη φλεγμονή και στη συνέχεια εμφανίζεται η αγγειίτιδα. Η αγγειίτιδα μπορεί στην αρχή να είναι εντοπισμένη και να γενικευτεί μετά την πάροδο αρκετού χρόνιου διαστήματος. (3,5). Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των δυο φάσεων (της αρχικής ή φλεγμονώδους και της φάσης της αγγειίτιδας) ποικίλλει και μπορεί να φθάσει μέχρι και πολλά χρόνια (1,5,9). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς στην αρχική φάση της νόσου να προσέρχονται στο γιατρό με μη ειδικά συμπτώματα από το άνωτερο ή/και κατώτερο αναπνευστικό, γεγονός το οποίο σε συνδυασμό με την βραδεία πορεία της νόσου και την απουσία σοβαρών συστηματικών εκδηλώσεων στη φάση αυτή της νόσου, δημιουργεί διαγνωστικές δυσκολίες. Αναφέρονται περιπτώσεις, όπου η ορθή διάγνωση καθυστέρησε έως και 16 χρόνια μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (9). Στο διάστημα αυτό πολλοί ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία για άλλα νοσήματα (π.χ. λοιμώξεις αναπνευστικού, ΤΒ πνευμόνων, ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα κ.α.). Η εμφάνιση της αγγειίτιδικής φάσης της νόσου, που συνοδεύεται από έντονες συστηματικές εκδηλώσεις, αιματοουρία, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας κλπ., κατευθύνει πια τον κλινικό γιατρό προς τη διάγνωση ενός συστηματικού νοσήματος.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ποικίλλουν (πίνακας 2), ανάλογα με το στάδιο της νόσου και την έκταση της προσβολής. Στη μια άκρη του φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων προεξάρχουν τα ήπια, και αμβληχρά πολλές φορές, συμπτώματα της κοκκιωματώδους φλεγμονώδους φάσης από το άνωτερο αναπνευστικό, όπως εξελκώσεις του ρινικού βλεννογόνου, ρινορραγίες, παραρρινοκολπίτιδα, μαστοειδίτιδα. Στη συνέχεια η νόσος επεκτείνεται προς τα κάτω και εμφανίζονται συμπτώματα από τον στοματοφάρυγγα, τον λάρυγγα, το τραχειοβρογχικό δένδρο και τους πνεύμονες (έλκη στόματος,

υπογλωττιδική ή βρογχική στένωση, πνευμονικές οζώδεις σκιάσεις) ή και προς τον οπισθοβολβικό χώρο (πρόπτωση οφθαλμικού βολβού) ή και το ΚΝΣ (ενδοεγκεφαλικό κοκκίωμα). Στο σημείο αυτό δεν είναι ξεκάθαρο αν στη συνέχεια η νόσος μεταπέσει ταχέως στη γενικευμένη (αγγειίτιδική) φάση, αν εξελιχθεί με πολύ βραδύ ρυθμό ή αν παραμείνει στην αρχική φάση. Κλινικά, οι ολιγοσυμπτωματικές αυτές μορφές της νόσου, εκδηλώνονται ως υπογλωττιδική στένωση, πνευμονικές οζώδεις σκιάσεις με/ή χωρίς κοιλότητα, υποτροπιάζουσα μέση ωτίτιδα, πρόπτωση βολβού, κλπ. και η διάγνωση θα τεθεί με βιοψία της πάσχουσας περιοχής, ενώ θα βοηθήσει και η ανίχνευση αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA) σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών. Η θεραπεία με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη θα οδηγήσει σε ύφεση >50% των ασθενών στην αρχική φάση της νόσου (3,10).

Στην άλλη άκρη του φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων, βρίσκεται το αγγειίτιδικό πνευμονο-νεφρικό σύνδρομο. Η αγγειίτιδα των δυο αυτών οργάνων είναι υπεύθυνη για την κακή πορεία και θάνατο των ασθενών αν δεν δοθεί θεραπεία. Η κυψελιδική αιμορραγία στους πνεύμονες λόγω τριχοειδίτιδας και η νεφρική ανεπάρκεια, που οφείλεται σε ταχέως εξελισσόμενη σπειραματο-νεφρίτιδα, αποτελούν τις κύριες εκδηλώσεις της κεραυνοβόλου μορφής της KW. Στο στάδιο αυτό γενικά είναι δύσκολο να διαγνωσθεί κλινικά η KW. Η μελέτη ανοσοφθορισμού θα δώσει πολύτιμη διαγνωστική βοήθεια. Ο γραμμικός ανοσοφθορισμός συνηγορεί για νόσο αντισώματος κατά της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων (σύνδρομο Goodpasture), ενώ κοκκιώδης ανοσοφθορισμός (εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων) παρατηρείται σε πορφύρα Henoch-Schönlein, ιδιοπαθή κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα και συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο. Υπενθυμίζεται ότι στην KW και σε άλλες σχετιζόμενες με ANCA αγγειίτιδες, θεραπευτικό πρωτόκολλο στις βαριές αυτές περιπτώσεις περιλαμβάνει την επιθετική χρήση ανοσοκατασταλτικών (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη 2-5 mg/kg ημερησίως) και κορτικοστεροειδών. Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς με κεραυνοβόλο KW ενθουμούνται την ύπαρξη στο παρελθόν προδρόμων συμπτωμάτων από το άνωτερο αναπνευστικό (ΩΡΑ συμπτώματα) ή τους πνεύμονες, διάρκειας λίγων μηνών ή μερικές φορές και ετών!

Συνήθως η φυσική πορεία της KW βρίσκεται κάπου ενδιάμεσα της βραδέως εξελισσόμενης μορφής με αβληχρά συμπτώματα από το άνωτερο και κατώτερο αναπνευστικό, και της κεραυνοβόλου γενικευμένης μορφής. Στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος αρχίζει με ΩΡΑ συμπτώματα, μη ειδικά κατά κανόνα, που χαρακτηρίζουν την αρχική κοκκιωματώδη φάση. Στο στάδιο αυτό 50-60% των ασθενών έχουν θετικά ANCA (11). Η μετάπτωση από την αρχική στη γενικευμένη (αγγειίτιδική) φάση, κλινικά χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση συστηματικών εκδηλώσεων (πυρετού, νυκτερινών ιδρώτων, απώλειας βάρους) και

ρευματικών ενοχλημάτων (αρθραλγιών, μυαλγιών, αρθρίτιδας, μυοσίτιδας κλπ.). Στη συνέχεια καθίσταται όλο και πιο εμφανής η κλινική εικόνα της κακοήθους (αγγειίτιδικής) μορφής της KW. Ενδείξεις προσβολής μικρών αγγείων αποτελεί η ερυθρότητα των οφθαλμών (επισκληρίτιδα), τα δερματικά εξανθήματα (πορφύρα, έλκη), η περιφερική νευροπάθεια (πολλαπλή μονονευρίτιδα) και κυρίως οι πνευμονικές διηθήσεις και αιμορραγίες (τριχοειδίτιδα) και η νεφρική προσβολή (σπειραματονεφρίτιδα). Στις περιπτώσεις αυτές η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά είναι επείγουσα (12).

Τα αιματολογικά και βιοχημικά ευρήματα στην KW είναι μη ειδικά (πίνακας 3). Συχνά παρατηρούνται ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία, λευκοκυττάρωση με μικρού βαθμού (<10%) ηωσινοφιλία, θρομβοκυττάρωση, αύξηση της ΤΚΕ και πρωτεϊνών οξείας φάσης (όπως η CRP), υπεργαμμασφαιραιμία και αύξηση παραγόντων του συμπληρώματος. Οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με τη φάση, την ενεργότητα και την έκταση της νόσου. Ο αριθμός των λευκών π.χ. μπορεί να είναι φυσιολογικός (αρχική φάση KW) ή πολύ αυξημένος (λευχαιμοειδής αντίδραση σε κεραυνοβόλο KW).

Μεγάλη διαγνωστική βοήθεια τα τελευταία χρόνια προσφέρει ο έλεγχος για την παρουσία ANCA στον ορό των ασθενών. Θετικά ANCA ανευρίσκονται σε 80-90% περίπου των ασθενών με KW. Το ποσοστό είναι μεγαλύτερο σε γενικευμένη ενεργό νόσο, ενώ μόνο 50-60% των ασθενών σε αρχική φάση της νόσου έχουν θετικά ANCA (2,5,11). Τα ANCA στην πλειοψηφία των ασθενών δίνουν κυτταροπλασματικό ανοσοφθορισμό (c-ANCA), ενώ ένα μικρό ποσοστό ασθενών (<20%) έχουν ANCA με περιπυρηνικό φθορισμό (p-ANCA). Σε μια πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η ευαισθησία των c-ANCA στη διάγνωση της KW είναι 66% (91% σε ασθενείς σε ενεργό φάση της νόσου) και η ειδικότητα 98% (13). Πρέπει όμως να τονιστεί ότι η απλή παρουσία των ANCA δεν θέτει τη διάγνωση της νόσου και δεν αντικαθιστά τη διενέργεια βιοψίας για ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου. Η αξιολόγηση των ANCA πρέπει πάντα να γίνεται σε συνδυασμό με τα κλινικά ευρήματα και η παρουσία τους να κατευθύνει τη σκέψη προς μια συστηματική αγγειίτιδα, έτσι ώστε να μη καθυστερεί ο περαιτέρω έλεγχος (βιοψία νεφρού ή άλλου πάσχοντος οργάνου κλπ.). Όταν υπάρχουν απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς κλινικές εκδηλώσεις (πνευμονική αιμορραγία, ολιγουρία) και γενικά η κλινική εικόνα είναι συμβατή με κεραυνοβόλο μορφή KW, η παρουσία ANCA (ιδίως c-ANCA) ενισχύει σοβαρά τη διάγνωση της νόσου και δικαιολογεί την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής πριν τη λήψη ιστολογικών αποτελεσμάτων, για να προληφθεί η εμφάνιση σοβαρών και μη αναστρέψιμων βλαβών.

Η ΤΚΕ και η CRP, αν και μη ειδικές παράμετροι, μπορούν να χρησιμεύσουν ως δείκτες ενεργότητας της νόσου και για την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης των ασθενών. Στην αρχική φάση της νόσου η ΤΚΕ και η CRP μπορεί να είναι φυσιολογικές.

Επίσης, δευτεροπαθείς και ευκαιριακές λοιμώξεις οδηγούν σε αύξηση της ΤΚΕ και της CRP. Στους περισσότερους ασθενείς, ο τίτλος των c-ANCA εμφανίζει θετική συσχέτιση με την ενεργότητα της νόσου (3). Κατά συνέπεια, οι μεταβολές του τίτλου των c-ANCA αποτελούν έναν από τους πλέον σημαντικούς εργαστηριακούς δείκτες για την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου (14). Σε αντίθεση με την ΤΚΕ και CRP, ο τίτλος των ANCA δεν αυξάνεται σε δευτεροπαθείς λοιμώξεις (5). Υποστηρίζεται, ότι η παραμονή αυξημένων τίτλων c-ANCA, παρά την εμφάνιση κλινικής ύφεσης για την χορήγηση θεραπευτικής αγωγής, ή η διαλείπουσα αύξηση του τίτλου, φανερώνουν κίνδυνο υποτροπής της νόσου (15,16). Επίσης, από μερικούς ερευνητές υποστηρίζεται ότι σε πολλές περιπτώσεις προηγείται της κλινικής υποτροπής κατά 1-2 μήνες αύξηση του τίτλου των c-ANCA και η ενίσχυση ή τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής μπορεί να προλάβει στις ανωτέρω περιπτώσεις την εμφάνιση της υποτροπής (17).

Σε ασθενείς με ενεργό νόσο ανευρίσκονται στον ορό αυξημένες συγκεντρώσεις διαλυτών υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2 (sIL-2R) και διαφόρων προϊόντων των ενδοθηλιακών κυττάρων (αντιγόνου του παράγοντα VIIIa ή vWFag, θρομβομοντουλίνης κ.α.). Αυξημένες συγκεντρώσεις sIL-2R σε ασθενείς με νόσο σε ύφεση μπορεί να αποτελεί προάγγελο υποτροπής (18).

Πρέπει τέλος, να τονιστεί ότι πολλές φορές η αντιμετώπιση των ασθενών με KW απαιτεί τη στενή συνεργασία πολλών ειδικοτήτων (παθολόγων, πνευμονολόγων, ρευματολόγων, νεφρολόγων, ΩΡΛ, οφθαλμιάτρων και βεβαίως παθολογοανατόμων). Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα, που διαθέτουν αρκετή εμπειρία. Με την εφαρμογή ανοσοκατασταλτικής αγωγής, η πρόγνωση της νόσου άλλαξε και ενώ παλιά οδηγούσε σε θάνατο μέσα σε λίγους μήνες από την εμφάνιση της αγγειίτιδικής φάσης, τώρα οι περισσότεροι ασθενείς εισέρχονται με τη σωστή θεραπεία σε φάση ύφεσης για πολλά χρόνια, αν και ένα ποσοστό 40-70% εμφανίζει κλινικές υποτροπές (9,19).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ CHURG-STRAUSS

Το σύνδρομο Churg-Strauss (σCS) ή αλλεργική κοκκιωμάτωση και αγγειίτιδα είναι μια σπάνια διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ηωσινοφιλία και συστηματική αγγειίτιδα σε άτομα με άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα (5,20,21). Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου έχουν περιγραφεί από τους Churg και Strauss το 1952. Προσβάλλει με την ίδια περίπου αναλογία τα δυο φύλα (άνδρες προς γυναίκες 1,1) σε όλες τις ηλικίες (7-74 ετών) και η επίπτωση της νόσου είναι 4 ανά 1 εκατομμύριο κατοίκους (8,20). Σχεδόν όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα πριν την εμφάνιση της αγγειίτιδας (20). Η πρόδρομη αυτή φάση, που μπορεί να διαρκέσει αρκετά χρόνια, χαρακτηρίζεται από

αλλεργικές διαταραχές, όπως η αλλεργική ρινίτιδα και οι ρινοοί πολύποδες, και συχνά ακολουθεί η εμφάνιση βρογχικού άσθματος (5). Η μέση διάρκεια του άσθματος πριν την εμφάνιση του σCS είναι 3 χρόνια (5) ή και 8 χρόνια (22). Η δεύτερη φάση της νόσου χαρακτηρίζεται από περιφερική ηωσινοφιλία και διήθηση των ιστών με ηωσινοφίλια. Η φάση αυτή διαρκεί για αρκετά χρόνια, αλλά στο τέλος διακόπτεται από την τρίτη, απειλητική για τη ζωή φάση (αγγειίτιδική φάση), που αποτελεί το πλήρες εκδηλωθέν σCS. Βεβαίως, δεν είναι απαραίτητο η μια φάση να διαδοθεί την άλλη με την συντηρητική σειρά (23), ενώ περιγράφονται και άτυπες μορφές της νόσου (24).

Γενικά το σCS χαρακτηρίζεται από άσθμα, συστηματική αγγειίτιδα που αφορά δυο ή περισσότερα εξωπνευμονικά όργανα ή περιοχές και περιφερική ηωσινοφιλία. Οι πνευμονικές διηθήσεις αποτελούν κεντρικό χαρακτηριστικό του σCS και παρατηρούνται στην πλειοψηφία (>90%) των ασθενών (5,20). Στους μισούς ασθενείς η ηωσινοφιλία και τα μεταναστευτικά χαρακτηριστικά πνευμονικά διηθήματα προηγούνται της συστηματικής αγγειίτιδας (5). Με την εμφάνιση της αγγειίτιδας, το βρογχικό άσθμα υποχωρεί, χωρίς να αποκλείεται η επανεμφάνισή του στο μέλλον. Δερματικές βλάβες παρατηρούνται σε 70% των ασθενών. Οι συχνότερες βλάβες έχουν τη μορφή βλατίδων ή οζώδων σχηματισμών, διαμέτρου 0,2-2 cm και ιστολογικά διαπιστώνονται εξωαγγειακά νεκρωτικό κοκκιώματα (25). Νευροπάθεια (πολλαπλή μονονευρίτιδα και πολυνευροπάθεια) παρατηρούνται σε 60% των ασθενών και η ιστολογική εξέταση αποκαλύπτει αγγειίτιδα των αγγείων των νεύρων (vasa nervorum), που μπορεί να συνοδεύεται από περινευρική ηωσινοφιλία ή διήθηση (5,25). Σπανίως η νόσος επιπλέεται από εγκεφαλικά έμφρακτα (26). Η νευρολογική αποκατάσταση απαιτεί μακρό χρονικό διάστημα και συχνά είναι απειλητική (20).

Στις καρδιακές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνονται περιαρθρίτιδα, μυοκαρδιοπάθεια και έμφραγμα του μυοκαρδίου και ευθύνονται για το 50% των θανάτων από τη νόσο. Η καθυστέρηση της έναρξης θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε βαριά καρδιακή ανεπάρκεια λόγω κεραινοβόλου ηωσινοφιλικής κοκκιωματώδους μυοκαρδίτιδας. Η θεραπεία ενδείκνυται στην περίπτωση αυτή είναι τα γλυκοκορτικοειδή σε μεγάλη δόση. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις χορηγούνται και τυταροτοξικά φάρμακα (5).

Ειδιαιρέσεις από το γαστρεντερικό εμφανίζονται στους μισούς περίπου ασθενείς. Υποβλεπνογόνια διηθήματα μπορούν να προκύψουν ως οζώδεις μάζες με αποφρακτικά φαινόμενα, ενώ η προσβολή του βλεννογόνου οδηγεί σε διάρροια και αιμορραγία. Προσβολή του περιτοναίου προκαλεί ηωσινοφιλική περιτονίτιδα και παιση, ενώ μπορεί να προσβληθούν από αγγειίτιδα και τα αγγεία του μεσεντηρίου.

Η νεφρική προσβολή είναι λιγότερο συχνή σε σχέση με την KW (πίνακας 4). Σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας παρατηρείται σπανίως και

μπορεί να οφείλεται σε πειραματονεφρίτιδα ή σε διάμεση νεφρίτιδα (27,28). Ρευματικές εκδηλώσεις με τη μορφή αρθρίτιδας και μυαλγίας παρατηρούνται στους μισούς ασθενείς (20, 21).

Η διάκριση του σCS από την KW δεν είναι δύσκολη όταν οι ασθενείς προσέρχονται με πλήρως εκδηλωμένη τη νόσο. Διαγνωστικές δυσκολίες δημιουργούνται σε ατελείς ή άτυπες μορφές σCS, π.χ. σε περιπτώσεις όπου λείπουν οι εκδηλώσεις άσθματος ή άλλα αλλεργικά ενοχλήματα ή όταν η νόσος επιπλάκει από κυψελιδική αιμορραγία (29). Παρά το γεγονός ότι υπάρχει κάποια αλληλεπικάλυψη μεταξύ των εκδηλώσεων σCS και KW, γενικά οι ασθενείς με σCS εμφανίζουν με μεγαλύτερη συχνότητα εκδηλώσεις από τους πνεύμονες, την καρδιά, τα νεύρα και το δέρμα και σπανιότερα συμπτώματα από το μυοσκελετικό και προσβολή των οφθαλμών (2,5,30) (πίνακας 4). Επίσης, λιγότερο συχνή και μικρότερης βαρύτητας είναι η νεφρική προσβολή, ενώ σπανίως παρατηρούνται καταστροφικές βλάβες και παραμορφώσεις στο ανώτερο αναπνευστικό. Ο έλεγχος για ANCA στο σCS αποβαίνει θετικός σε 60-70% των ασθενών και πιο συχνά ο φθορισμός είναι περιπυρηνικός (p-ANCA) (πίνακας 4 (2,21)).

Αναιμία και αυξημένη ΤΚΕ παρατηρούνται κατά τη φάση της ενεργού αγγειίτιδας. Η ηωσινοφιλία είναι σταθερή και συνήθως ο αριθμός των ηωσινοφίλων στο αίμα υπερβαίνει τα $1 \times 10^9/l$ (21). Η ηωσινοφιλία μπορεί να απουσιάζει όταν έχει προηγηθεί θεραπεία του άσθματος με κορτικοστεροειδή. Με την έναρξη της θεραπείας ο αριθμός των ηωσινοφίλων ελαττώνεται σημαντικά, ενώ νέα αύξηση μπορεί να αποτελέσει προμήγυμα κλινικής υποτροπής (21). Σε 75% των ασθενών η IgE είναι αυξημένη. Για την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου χρειάζεται συχνή μέτρηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης και του αριθμού ηωσινοφίλων. Σε εξειδικευμένα εργαστήρια χρησιμοποιείται για τον ανωτέρω σκοπό και η μέτρηση της διαλυτής θρομβομοντουλίνης και των sIL-2R (5).

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΟΛΥΑΓΓΕΙΪΤΙΔΑ

Η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (ΜΠΑ) ή μικροσκοπική οζώδης πολυαρθρίτιδα, όπως ήταν παλιότερα η ονομασία της, είναι συστηματική αγγειίτιδα που χαρακτηρίζεται από προσβολή των μικρών αγγείων, σε αντίθεση με την κλασική οζώδη πολυαρθρίτιδα, που προσβάλλει αγγεία μέσου μεγέθους (5, 21, 31, 32, 33). Προσβάλλει ελαφρώς πιο συχνά τους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (αναλογία 1,8) και η επίπτωση είναι 3,5 περιπτώσεις / 1 εκατομμύριο πληθυσμό. Σε αντίθεση με την KW, ιστολογικά δεν παρατηρούνται κοκκιωματώδεις βλάβες. Η πορεία της νόσου αρχικά μπορεί να είναι βραδεία (βραδεία φάση όπως και στην KW), για να χαρακτηρίζεται από εκδηλώσεις ενεργού αγγειίτιδας (εστιακή τμηματική πειραματονεφρίτιδα με επιδεινωσή της νεφρικής λειτουργίας, πνευμονική αιμορραγία λόγω κυψελιδικής τριχοειδίτιδας κλπ.).

Το κλινικό προφίλ των ασθενών με ΜΠΑ μοιάζει πιο πολύ με αυτό των ασθενών με KW παρά με της κλασικής οζώδους πολυαρθρίτιδας. Των εκδηλώσεων της συστηματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας συχνά προηγούνται συστηματικά ενοχλήματα και μη ειδικά ρευματικά συμπτώματα (μυοσκελετικά ενοχλήματα). Πορφύρα και άλλες δερματικές βλάβες απαντούν συχνά και η βιοψία αποκαλύπτει κυρίως λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα. Πνευμονική προσβολή παρατηρείται σε 15-40% των ασθενών, κυρίως με τη μορφή πνευμονικής αιμορραγίας (ακτινολογικά κυψελιδικές διηθήσεις) και διαταραχών της διάχυσης (5, 21, 31). Νεφρική προσβολή εμφανίζεται στους περισσότερους (>90%) ασθενείς με τη μορφή εστιακής νεκρωτικής ανοσοπενικής σπειραματονεφρίτιδας (ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα που οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια είναι συχνή). Συχνά προσβάλλεται ο ρινοφάρυγγας (έλκη στόματος, επίσταξη, παραρρινοκολπίτιδα), αλλά στην ιστολογική εξέταση υλικού από τις βλάβες δεν παρατηρούνται κοκκιώματα. Συχνές είναι και οι εκδηλώσεις από το πεπτικό (π.χ. κοιλιακό άλγος, αιμορραγία), ενώ νευρολογικές και καρδιακές εκδηλώσεις είναι σπάνιες (5, 21).

Αναιμία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση και αυξημένες συγκεντρώσεις πρωτεϊνών οξείας φάσης παρατηρούνται όπως και στην KW. Παθολογικό ίζημα ούρων (αιματουρία, κυλινδρουρία) και αυξημένες τιμές κρεατινίνης διαπιστώνονται στους περισσότερους ασθενείς. Η ΜΠΑ σχετίζεται στενά με αντισώματα που στρέφονται κατά μυελοϋπεροξειδάσης (MPO-ANCA ή p-ANCA). Θετικά ANCA διαπιστώνονται σε 75% των ασθενών με ΜΠΑ και στους περισσότερους από αυτούς (50-60%) είναι p-ANCA (5, 21, 34). Αντίθετα, στην KW προεξάρχουν τα c-ANCA (κατά πρωτεϊνάσης -3 ή PR3-ANCA).

Τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στη ΜΠΑ είναι ίδια με τα σχήματα που χρησιμοποιούνται στην KW.

Συνοπτικά τονίζεται ότι οι συχνές κλινικές εκδηλώσεις της KW και της ΜΠΑ, που σε μεγάλο βαθμό είναι όμοιες, είναι αποτέλεσμα μικρών αγγείων. Και στα δυο νοσήματα εμφανίζονται βλάβες στο ανώτερο αναπνευστικό ή/και στους πνεύμονες και σπειραματονεφρίτιδα. Η κλινική υποτροπή είναι συχνή με την ελάττωση ή διακοπή της ανοσοκατασταλτικής (κυτταροτοξικής) θεραπείας. Οι κύριες διαφορές μεταξύ των δυο διαταραχών είναι η απουσία κοκκιώματος στη ΜΠΑ και η στενή συσχέτιση της KW με c-ANCA (PR3-ANCA), ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με ΜΠΑ έχουν p-ANCA (MPO-ANCA). Η παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου στη ΜΠΑ γίνεται με τον ίδιο τρόπο, όπως και στην KW.

SUMMARY

ANCA - associated systemic vasculitides with frequent respiratory involvement

D. Papaioannides, C. Yiotis

The systemic vasculitides include a multiplicity of syndromes characterized by inflammation and necrosis of blood vessel walls. Arteries of various sizes and sometimes veins may be involved throughout the body, resulting in a great diversity of symptoms. Respiratory tract, both upper and lower, and pulmonary parenchyma involvement is common and in certain cases it is the major "target organ". The classical description of the respiratory tract involvement in systemic vasculitis occurs in diseases associated with inflammation of small and medium sized vessels such as Wegener's granulomatosis, Churg - Strauss syndrome and microscopic polyarteritis (polyangiitis). This review deals with the primary systemic ANCA-associated vasculitic illnesses frequently affecting the respiratory tract.

Βιβλιογραφία

1. Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis, *Rheum Dis Clin North Am* 1995, 21: 949-86.
2. Hoffman GS. Advances in Wegener's granulomatosis. *Hosp Pract* 1995, 30 (4): 33-40.
3. Gross WL. New concepts in Wegener's granulomatosis. In: Ansell BM et al (eds), *The Vasculitides: Science and practice*, London, Chapman and Hall Medical, 1996: 145-70.
4. Allen NB. Wegener's granulomatosis. In: Bennett JC, Plum F (eds), *Cecil Textbook of Medicine*, 20th edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996: 1495-8.
5. Gross WL. Systemic necrotizing vasculitis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1997, 11: 259-84.
6. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1954, 58: 533-53.
7. Carrington CB, Liebow AA. Limited form of angitis and granulomatosis of Wegener type. *Am J Med* 1996, 41: 497-507.
8. Watts RA, Scott DGI. Classification and epidemiology of the vasculitides. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1997, 11: 191-217.
9. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992, 116: 488-98.
10. Reinhold - Keller E, De Groot K, Rudert H et al. Response to trimethoprim-sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *Am J Med* 1996, 89: 15-23.
11. Nolle B, Specks V, Ludemann J et al. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989, 111: 28-40.
12. Gross WL. New developments in the treatment of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1994, 6: 11-9.
13. Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ et al. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody testing in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. *Ann Intern*

Med 1995, 123: 925-32.

14. Cohne Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CGM. Serial ANCA testing is useful in monitoring disease activity of patients with ANCA-associated vasculitides. *Sarcoidosis* 1996, 13: 241-5.
15. Kallenberg CGM. Laboratory findings in the vasculitides. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1997, 11: 395-421.
16. Παπαϊωαννίδης ΔΧ, Χατζηγεωργίου ΓΧ, Γιώτης ΧΧ. Ο διαγνωστικός ρόλος των ANCA στις παθήσεις των πνευμόνων. *Πνεύμων* 1997, 19 (τεύχος 2β): 234-41.
17. Cohen Tervaert JW, Haitema MG, Hene RJ et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titer. *Lancet* 1990, 336: 709-11.
18. Schmitt WH, Heesen C, Csernok E et al. Elevated serum levels of soluble interleukin -2-receptor (sIL-2R) in Wegener's granulomatosis: association with disease activity. *Arthritis Rheum* 1992, 35: 108-10.
19. Gordon M, Luqmani RA, Adu D et al. Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med* 1993, 86: 779-89.
20. Lanham JG, Churg-Strauss syndrome. In: Churg A, Churg J (eds), *Systemic Vasculitides*. New York, Igaku-Shoin 1991: 101-120.
21. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995, 21: 911-47.
22. Haas C, Geneau C, Odinet JM et al. L'angeite allergique avec granulomatose: syndrome de Churg et Strauss. *Ann Med Interne* 1991, 142: 335-42.
23. Specks U, DeRemee RA. Granulomatous vas-

- culitis. *Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome*. *Rheum Dis Clin North Am* 1990, 16: 377-97.
24. Churg A, Brallas M, Cronin S, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995, 108: 320-3.
25. Lie JT. Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995, 21: 883-909.
26. Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995, 70: 337-41.
27. Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1990, 5: 161-7.
28. Abu-Shakra M, Smythe H, Lewtas J et al. Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 1798-1803.
29. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case 18-1987. *N. Engl J Med* 1987, 316: 1139-47.
30. Chakravarty K. Vasculitis by organ systems. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1997, 11: 357-93.
31. Savage COS, Winearis CG, Evans DJ et al. Microscopic polyarteritis. Presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985, 56: 467-82.
32. Adu D, Howie AJ, Scott DGI et al. Polyarteritis and the kidney *Q J Med* 1987, 62: 221-37.
33. Jennette JC, Falk RJ, Adrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international conference. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 187-92.
34. Gross WL, Csernok E. Immunodiagnostic and pathophysiologic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1995, 7: 11-9.

Πίνακας 1. Κλινικοπαθολογοανατομικά σύνδρομα πνευμονικών αγγειϊδων

Νόσος	Μεγεθος και τυπος προσβληθεντος αγγειου		
	Μεγιστες πνευμονικες αρτηριες	Ασθηρες μεσου και μικρου μεγεθους	Αρτηριδια, τριχοειδη, φλεβιδια, μικρες φλεβιδες
Κοκκιωματωση Wegener		Γιγαντιακη νεκρωση	Πυκνωση & ενδοκυψελιδικη αιμορραγια
Σύνδρομο Churg Strauss			Πνευμονικη πυκνωση
Μικροσκοπικη πολυαγγειτιδα			Ενδοκυψελιδικη αιμορραγια
Σύνδρομο Αδαμαντιδη - Behcet	Ακτινωματα & στενωση		Σπτανως πνευμονικη & ενδοκυψελιδικη αιμορραγια
Αρτηριδια Takayasu	Στενωση αποφραξη		
Κροταφικη αρτηριδα		Παρεγχυματικη νεκρωση	Σπτανως πνευμονικη πυκνωση
Αλλες αγγειιτιδες			Πνευμονικη πυκνωση ενδοκυψελιδικη αιμορραγια διεμεση νεκρωση πνευμονικη υπερταση
κρουσθαιρινηλιτιδα	παρρηλια	Hansch Schonlein	νοσος καλλομαζου

Πίνακας 2. Κλινικες εκδηλωσεις της κοκκιωματωσης Wegener.

Συστημα οργανω	Σημερα ή συμπτωματα
Ανωτερο αναπνευστικη	2/3 ημερα, ρινορροια, εξέλκωσις ρινικου βλεννογονου παρερρινοκοιλιαδα, διαταση ρινικου διαφραγματος, μεση ορθωσις ωπιου, μαστοειδιδα, εληκ στοματος, κεφαλαλγια, φαρυγγιτιδα, ωτιτις (σε μεταγενεστερα σταδια)
Κατωτερο αναπνευστικη	Επιχειρ δια-πνευ, αμφοτεριες, πνευμονια πνευμοεικεσ διεθρησις (μετανοστωτικου χαρακτρα η μόνιμες) υπεζυκετικη συλλογη, υπαγωγυλιδικη στενωση, ενδοθροακτικες βλαβες, διεμεση πνευμονοπαθεια
Νεφροι	Παθολογικη εστια ουρων (μικροσκοπικη αιματοουρια, αιμολυουρια, λευκοκυτταουρια), επιδωμιση νεφρικης λειτουργιας, υπερφωσφορμια, υπερταση
Μυοσκελετικη	Πολυαρθραλγικες μυαλγιας, μοναρθραλγία, ολιγοαρθριτιδα η πολυαρθραλγία, μυοαλγία, μικρη αδυναμια
Δέρμα	Ψηλαφητη πορφουρα, πεταχες, υποθωρια οδονια, φλυκταινες, εληκ, φαγομυομα Ruyssch, ισχαιμια δακτυλων, διακτωστη πελιδνωση, νεκρωτικες βλατιτιδες, γαγγραινη δεξ πυροδεσμο (στηριασις)
Οφθαλμοι	Επιθηλιοκυτιδα, σκληριτιδα, υποκλιτηριδα, ραγοειδιτιδα, προπρωση βολβου, αποφραξη ρινοδακρικού πορου, ενδοαγγειτικες μαζες, εξέλκωσις κτιμακωδους και σκληρου χιτωνος, αγγειοθητικες βλαβες οφθαλμοσπερας δους
Νευρικη συστημα	Γολοσπη, μονονευριτιδα, περιφερικη νευροπαθεια, προσβληση κρονιακων ουρων, αγγειτιδα κεντρικου νεφρικου συστηματος, εγκεφαλικη αιμορραγια και υπαρακτα κυκλοφοριδα, λιπιδωμια επισυσθια, σπτανως διαβητηριδα
Καρδια	Περικαρδιτιδα, παγκαρδιτιδα, υποκαρδιοπαθεια, αρρυθμιας, αγγυλιδη στεφανιακων
Ενδοκρινολογικη	Αυξηση αλκαλικης φωσφαταισης (για τρανοσφαινωσων κοκκιωματωσις ηπαιτος δε η κοκκιωματωσις φλεμωση ημυλων διασπασμων, αγγειτιδα λεπτου εντερου (εμφορική), αποφραγη ελαφροα κυλικου ανασ)
Διαφορα οφθαλμολογικη	Κοκκιωματωσις βλαβης μαστιγω προπρωτη, ορχων οφθητρας, σφρητηρων, κελπου πτερυγιων ωτος, παρρηλιων, Ακτινωδων πνευμονικη η κροταφικη αρτηριδα, κτλ
Τυπικες εκδηλωσεις	Πυρετος, κροταφια, νεφριτιδα, αποβληση δυναμων σπυλαια βαρως

Πίνακας 3. Εργαστηριακές διαταραχές στην κοκκιωμάτωση Wegener.

Διαταραχές	Χαρακτηριστικά (τυπικά) ευρήματα	Σπανιότερα ευρήματα
Αιματολογικές	Ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία, λευκοκυττάρωση, ηωσινοφιλία, αύξηση ΤΚΕ	Θρομβοκυττάρωση, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (σπανίως)
Βιοχημικές	Υπολευκωματιναιμία, νεφρική ανεπάρκεια	Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης ή/και τρανσαμινασών, αύξηση αλδολάσης, LDH και CPK
Από τα ούρα	Μικροσκοπική αιματοουρία, λευκωματουρία, ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι	Άσηπτη πυουρία
Ορολογικά	Θετικά C-ANCA, θετικός ρευματοειδής παράγοντας, υπεργαμμασφαιριναιμία, αύξηση CRP, sIL-2R, vWFAg, sICAM-1, sVCAM-1 και sE-selectin	Θετικά P-ANCA, θετικά ανηπιυρηνικά αντισώματα (ANA), αύξηση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων

Πίνακας 4. Διαφορές μεταξύ συνδρόμου Churg – Strauss και κοκκιωμάτωσης Wegener.

Κλινικό χαρακτηριστικό ή εκδήλωση	Σύνδρομο Churg-Strauss	Κοκκιωμάτωση Wegener
Ιστορικό άσθματος	Κατά κανόνα	Όχι
Περιφερική ή ιστική ηωσινοφιλία	Σημαντικού βαθμού	Μικρού βαθμού
Ιστορικό αλλεργίας	Πολύ συχνά	Όχι
Προσβολή καρδιάς	Συχνή και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο (50%)	Λιγότερο συχνή (<20%)
Νεφρική προσβολή (σπειρ/φρίπδα)	Λιγότερο συχνή (<50%)	Συχνή (80%)
Προσβολή πεπτικού	Συχνή (περίπου 50%)	Λιγότερο συχνή (10-30%)
Δερματικά εξανθήματα	Πιο συχνά (>70%)	Λιγότερο συχνή (<50%)
Πολλαπλή μονονευρίπδα	Πιο συχνή (>50%)	Σπανιότερη (<20%)
Πνευμονικές οζώδεις σκιάσεις	Σπανίως	Πολύ συχνά
Καταστροφικές βλάβες ανώτερου αναπνευστικού	Σπανίως	Πιο συχνά
C-ANCA	Σπανίως (<10%)	>80% των ασθενών με ενεργό γενικευμένη νόσο
P-ANCA	Συχνά (≈60%)	5-10%