

Plaučių vaskulito diagnostika ir gydymas

Diana Barkauskienė, Raimonda Klimaitė, Marius Slabada

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: Goodpasture sindromas, Wegenerio granulimatozė, Churg-Strauss sindromas.

Santrauka. Vaskulitas – kraujagyslės sienelės uždegimas, dažnai lydymas nekrozės, okliuzinių pokyčių, kurie sutrikdo kraujotaką pažeistos kraujagyslės baseine. Plaučių vaskulito klinikiniai sindromai yra įvairūs ir sudėtingi. Sindromai gali būti pirminiai arba jais pasireiškia kita, pagrindinė, liga. Plaučių vaskulitas neturi jokių laboratorinių patognominių požymių, diagnozė grindžiama histologiniais požymiais. Šios ligos sunkiai diagnozuojamos, nes dažniausiai remiamasi kitų ligų paneigimo ir atmetimo principu.

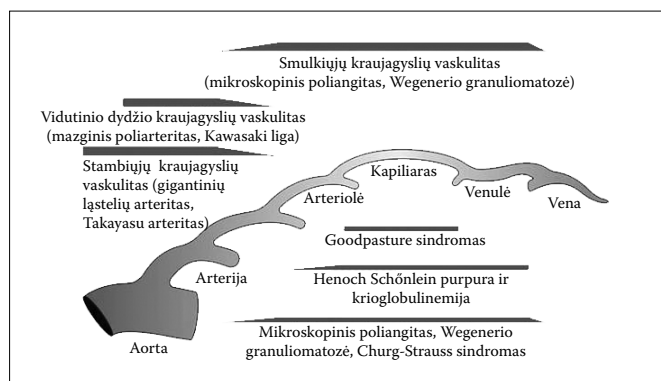
ŠIUOLAIKINĖ VASKULITO KLASIFIKACIJA (1 lentelė, 1 pav.)

- 1990 m. – Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijai (Wegenerio granulimatozė ir Churg-Strauss sindromas).
- 1994 m. – Chapel Hill konferencijos tarptautinis sutarimas.

1 lentelė. Vaskulito klasifikacija pagal kraujagyslių dydį ir ANOA

Vyraujančios kraujagyslės	Pirminiai	Antriniai
Stambiosios arterijos	Takayasu arteritas Gigantinių ląstelių arteritas	Aortitas sukeltas RA, infekcijos (sifilio, tuberkuliozės)
Vidutinės arterijos	Mazginis poliarteritas Kawasaki liga	Mazginis poliarteritas, susijęs su HBV
Vidutinės arterijos/ smulkiosios kraujagyslės	Wegenerio granulimatozė* Churg-Strauss sindromas* Mikroskopinis poliingitas*	Autoimuninės ligos (SRV, Sjögren sindromas, RA) Vaistai, infekcija, onkologinės ligos
Smulkiosios kraujagyslės	Henoch Schönlein purpura Krioglobulineminis vaskulitas Odos leukocitoklazinis angitas	Vaistai Infekcija Onkologinės ligos

*Dažniausiai susiję su ANCA Scott DGI ir Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. British Journal of Rheumatology, 1994.33: 897-900.



1 pav. Vaskulito klasifikacija pagal kraujagyslių dydį ir ANOA

TYRIMAI

Vaskulito diagnostika remiasi laboratoriniais (2 lentelė) ir instrumentiniais tyrimais. Diagnozuojant vaskulitą svarbu įvertinti pagrindinius sindromus, atlikti pažeistų organų biopsiją, radiologinius tyrimus. Turi būti paneigtos ir antrinės vaskulito priežastys, vaskulitą mėgdžiojančios būklės.

Instrumentiniai tyrimai

Pažeistų organų biopsiją reikia stengtis atlikti net ir tada, kai diagnozei patvirtinti, atrodo, užtenka klinikinių ir laboratorinių duomenų.

- Smilkininės arterijos biopsija.
- Odos biopsija.
- Nosies ir sinusų gleivinės biopsija atliekama įtarus smulkiųjų kraujagyslių vaskulitą. Tyrimui reikia paimti didelį kiekį medžiagos, nes granuliomų būna ne kiekviename audinio pjūvyje.
- Plaučių atvira biopsija atliekama tik tada, kai nėra parankesnės vietos.
- Nervo biopsija, paprastai *n. suralis*.

2 lentelė. Laboratoriniai tyrimai

Laboratorinis tyrimas	Paaikškinimas
Trombocitų kiekis	Būdinga trombocitozė, kuri atspindi ūminę uždegimo fazę Vaskulito atvejais trombocitopenija nebūdinga
Leukocitų skaičius	Leukopenija nebūdinga
ENG	Dažniausiai vidutiniškai didelis, labai didelis būdingas bakterinei infekcijai
CRB	CRB ir ENG tinka ligos eigai stebėti
Antinukleariniai antikūnai (ANA)	Gali būti padaugėję krioglobulineminio, retai leukocitoklazinio vaskulito atvejais
Antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai (ANCA)	Svarbūs esant Wegenerio granulimatozei, mikroskopiniam poliingitui ir glomerulonefrito požymiams
Kraujo pasėlio tyrimas	Visada, kai liga daugiasistemė su karščiavimu
Šlapimo nuosėdų tyrimas	Visada, kai liga sistemė su karščiavimu

- Inkstų biopsija atliekama tikintis rasti nekrozinį ar pusbėnulinį glomerulų pažeidimą, būdingą Wegenerio granulomatozei, mikroskopiniam poliangitui ar Churg-Strauss sindromui.

Vaizdo analizės diagnostikos metodus galima skirti į radiologinius, ultragarsinius ir izotopinius (Peters 2000). Radiologiniai tyrimo metodai: klasikiniai, kompiuterinė tomografija (su kontrastu ar be jo) ir magnetinio rezonanso tomografija (su kontrastu ar be jo) (Provenzale, Allen 1996). Ultragarsinis kraujagyslių tyrimas (dvimatis ir doplerio metodu) tinkamesnis tirti vidutines kraujagysles (bendrosioms miego arterijoms ir jų šakoms, smilkininėms ir šlaunies arterijoms, pasaito ir inkstų kraujagyslėms). Mažai invaziniai yra izotopiniai tyrimo metodai: kraujagyslių scintigrafija, naudojant žymėtus leukocitus, *Galium-67* scintigrafija ir pozitronų emisijos tomografija (Blockmans 2002) [1, 2].

WEGENERIO GRANULIOMATOZĖ

Wegenerio granulomatozė – granuliozinis kvėpavimo takų uždegimas su nekroziniais vaskulitais, pažeidžiančiu kapiliarus, venules, arterioles ir arterijas.

Chapel Hill klasifikacija:

- Granuliozozinis uždegimas, apimantis kvėpavimo takus.
- Nekrozinis smulkiųjų ir vidutinių kraujagyslių (kapiliarų, arterijų, arteriolių, venulių) vaskulitas.
- Dažnas nekrozinis glomerulonefritas.

Simptomai

Sinusitas – dažniausias pažeidimas, kuris klaidingai palaikomas lėtiniu sinusitu ar rinitu. Būdinga gleivinės paburkimas, obstrukcija, gausi sekrecija, išopėjimai, trapumas, kraujavimas. Palankios sąlygos *Staphylococcus aureus* ar grybelinei infekcijai tarpti. Gerklų pažeidimas gali pasireikšti laringitu ar gerklų stenoze (80 proc. atvejų – pakitimai negrįžtami).

Antroje vietoje pagal pažeidimo dažnumą yra **apatiniai kvėpavimo takai**. Pasireiškia nebyliomis granuliozėmis, granuliozėmis ir jas lydiančia plaučių infiltracija ar bronchų obstrukcija, pneumonitu (8, 9 pav.).

Trečia dažniausia pažeidimo sritis yra **inkstai**. Prasižėda besimptomė cilindrija, kuri progresuoja iki inkstų funkcijos nepakankamumo.

Klausos pažeidimas, kuris būna 25–40 proc. atvejų, gali būti pirmasis ligos simptomas ir pasireikšti nekrozinėmis granuliacijomis, būgnelio perforacija ar kurtumu dėl neurosensorinio pažeidimo.

Nervių pažeidimams būdinga *n. facialis* nekrozinis (*v. nervorum*) vaskulitas arba neuritas dėl vidinės ausies granuliozės. Galimos įvairios kranialinės neuropatijos (VI, VII, IX, XII galvinių nervų), kaukolės pamato, smilkininkaulio destrukcija.

Gleivinių pažeidimas pasireiškia nuolatinėmis opomis skruostų, liežuvių, gomurio, ryklės gleivinėse.

Akių pažeidimai – episkleritas, keratitas ar konjunktyvitas (2–7 pav.) [1, 3, 4].

Diagnostika

1990 m. Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijai:

- Nosies ir burnos pažeidimas: opos burnos gleivinėje, pūlingos ar kraujingos išskyros iš nosies.

- Krūtinės ląstos rentgenograma: mazgeliai, fiksuoti infiltratai ar erkmės.
- Šlapimo tyrimas: mikrohematurija, eritrocitų cilindrai.
- Granuliozės biopsijoje: granuliozinis uždegimas arterijos sienelėje ar perivaskuliariai [1].

Gydymas

Jei pažeisti gyvybiškai svarbūs organai, gydoma geriamuoju prednizolonu (1–2 mg/kg/p.) ir geriamuoju ciklofosfamidu (1 mg/kg/p.). Gali būti taikomas pulsinis gydymas (ciklofosfamido 0,7 g/m² į veną, metilprednizolono 1–3 g į veną). Remisija palaikoma gydant gliukokortikoidais ir azatioprino 150 mg/p. ar metotreksatp 25 mg/sav.

Naujas perspektyvus gydymas:

- mikofenolio mofetilio 2 g/p. ir gliukokortikoidai – visiška remisija 80 proc., dalinė – 17 proc. atvejų;
- biologiniai preparatai: infliksimabo 5 mg/kg ir gliukokortikoidai – remisija 88 proc., rituksimabo 400 mg/kg/p. 5 dienas.

Gydymo komplikacijos

Ciklofosfamidai yra gyvybiškai reikalingas vaistas ligoniams, kuriems progresuoja inkstų pažeidimas. Tačiau pastebėta, kad 5 proc. vartojusiųjų ciklofosfamidą po 10 metų susergera šlapimo pūslės vėžiu. Jis gali sukelti ir mielosupresiją, mielodisplaziją, nevaisingumą. Ciklofosfamidai gali aktyvinti oportunistinę infekciją: citomegalo, *Pneumocystis carinii*, grybelinę [1, 4].

GOODPASTURE SINDROMAS

Goodpasture sindromas – tai reta būklė, kuriai būdinga difuzinės alveolių hemoragijos, glomerulonefritas ir cirkuliuojančių antikūnų prieš bazinę membraną (anti GBM) triada.

Simptomai

Goodpasture liga pažeidžia kartu ir plaučius, ir inkstus 60–80 proc. atvejų. Inkstai pažeidžiami 20–40 proc. atvejų, o tik plaučiai – mažiau nei 10 proc. *Hemoptysis* – pagrindinis plaučių pažeidimo sindromas, tačiau jis būna ne visiems ligoniams, kuriems pažeidžiami plaučiai. Ligai progresuojant, ryškėja kvėpavimo nepakankamumas. Be šių, pasireiškia ir bendrieji simptomai: dusulys, kosulys, pykinimas, vėmimas, krūtinės skausmas, karščiavimas ir šaltkrėtis, svorio mažėjimas, anemija [5].

Diagnostika

Ligai diagnozuoti svarbūs imunologiniai, radiologiniai, instrumentiniai ir histologiniai tyrimai. Serologiniai antikūnų tyrimai vertingi diagnozei patvirtinti ir gydymo efektyvumui stebėti. Radioimuniniai arba ELISA tyrimai yra labai jautrūs (> 95 proc.) ir specifiški (> 97 proc.), bet atliekami tik keliuose laboratorijose. Didelis anti-GBM titras serume nesisieja su ligos sunkumu, tačiau stebėti jo pokyčius gali būti naudinga vertinant gydymo efektyvumą. Yang tyrimo duomenimis, didelis kiekis cirkuliuojančių anti-GBM prieš epitopus EA ir EB rodo didesnę inkstų pažeidimą ir blogą prognozę. Iki trečdalyo ligonių, be anti-GBM, randama ir ANCA antikūnų, tiek c-ANCA, tiek p-ANCA. Jų radimas nepagrindžia ligos diagnozės, nes perinukleariniai antineutrofiliniai citoplazminiai



2 pav. Gomurio defektas dėl granuliomos



3 pav. Nosies kremzlės destrukcija



4 pav. Čiuopiama purpura



5 pav. Liežuvio opa



6 pav. Gangreninė pioderma



7 pav. Akių pažeidimas

antikūnai (p-ANCA), kurių gali būti sergant Goodpasture sindromu, būna ir sergant Churg-Strauss vaskulitu, kartais Wegenerio granuliomatoze.

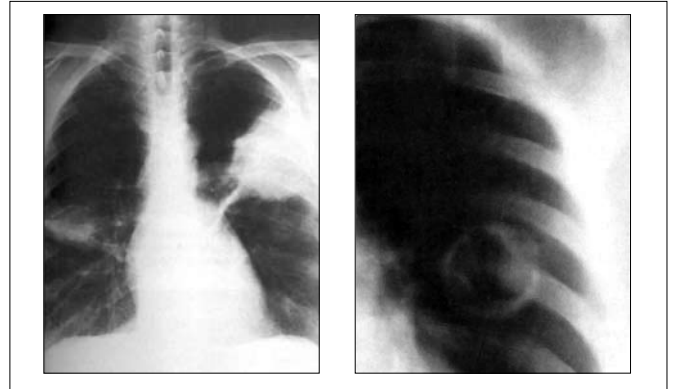
Svarbiausias radiologinis tyrimas yra krūtinės ląstos rentgenograma. Rentgenogramoje matyti parenchimos konsolidacijos plotų. Jie dažniausiai būna abipusiai, simetriniai, išsidėstę prie šaknų ir bibaziliariniai. Viršūnės ir kostofreniniai kampai nepažeidžiami. Neradus pokyčių rentgenogramoje, ligos atmesti negalima, nes net iki 80 proc. Goodpasture ligos atvejų jų nebūna (10, 11 pav.) [4].

Instrumentiniai tyrimai diagnostikos tikslais taikomi retokai, paprastai, kai ligos nepavyksta patvirtinti anksčiau aptartais tyrimais. Bronchoskopija atliekama esant neaiškiai intraalveolinės hemoragijos priežastčiai, o inkstų biopsija – esant difuzinei alveolinei hemoragijai ir inkstų pažeidimui (12 pav.).

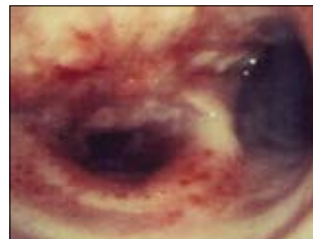
Gydymas

Tris pagrindiniai gydymo principai:

- greitai pašalinti anti-GBM antikūnus, dažniausiai plazmafereze;
- sustabdyti tolesnę antikūnų gamybą vaistais;
- pašalinti provokuojančius agentus, kurie galbūt galėjo paskatinti antikūnų gamybą.



8 pav. Plaučių infiltratai



9 pav. Broncho granuliomos

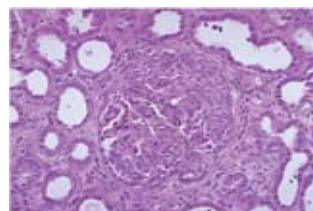


11 pav. 35 metų rūkoriaus, sergančio Goodpasture sindromu, plaučių rentgenograma



10 pav. 45 metų vyro autopsijos duomenys

Gydytas nuo didelės hemoragijos sąlygoto ūminio kvėpavimo nepakankamumo ir ūminio inkstų nepakankamumo. Rasta anti-GBM antikūnų. Matyti konsoliduotas plautis dėl kraujavimo, lėmusio asfiksiją.



12 pav. Inkstų biopsijos duomenys

Tiriant šviesos mikroskopu, matomi nespecifiniai nekrozinio arba proliferacinio glomerulonefrito požymiai su ląstelių pūsmėnuliais. Ilgainiui galima pūsmėnulių fibrozė, židininė glomerulosklerozė, intersticinė fibrozė ir tubulinė atrofija.

Plaučių audinio biopsija rodo didelę hemoragiją su hemosiderino makrofagų sankaupomis alveolėse. Galimi ir neutrofilinis kapiliaritas, hialininės membranos ir difuzinis alveolių pažeidimas. Imunofluorescencinis dažymas gali būti diagnostinis, bet sunkiai techniškai atliekamas.

Plazmaferezė pradedama, kai patvirtinama diagnozė. Tačiau, esant gyvybei pavojingam kraujavimui iš plaučių, plazmaferezę siūloma pradėti iš karto nelaukiant tyrimų atsakymo. Paprastai atliekami 4 plazmos pakeitimai po 1 litrą kasdien ar kas antrą dieną. Tęsiama 2–3 savaites arba kol pagerėja ligonio klinikinė būklė ir nerandama serumo anti-GBM antikūnų. Imunosupresiniais vaistais nuslopinama antikūnų gamyba ir apsaugoma nuo vėlesnės hipersintezės, kuri gali prasidėti nutraukus plazmaferezės. Geriamuoju ciklofosfamidą 2 mg/kg doze, palaikant leukocitų kiekį apie $5 \times 10^9/l$, gydoma 6 mėnesius. Prednizolono 1–1,5 mg/kg dozė skiriama nuo pradžios, mažinama prasidėjus klinikinei remisijai. Esant gyvybei pavojingam kraujavimui iš plaučių, 3 dienas gydoma metilprednizolono po 1 g/p., toliau gydymas tęsiamas geriamaisiais gliu-

kokortikoidais. Kartu skiriama intraveninio ciklofosfamido 1 g/m² ir kartoama kas 3–4 savaites pagal kraujo atsikūrimą. Imunosupresinės terapijos trukmė nėra apibrėžta. Paprastai gydoma 3–6 mėnesius, kol pasiekama remisija ir išnyksta anti-GBM antikūnai [4].

Prognozė

5 metų išgyvenamumas viršija 80 proc., mažiau nei 30 proc. liognių reikalinga ilgalaikė dializė. Dauguma ligonių, gydytų imunosupresiniais vaistais ir plazmafereze, kurių ligos atvejai aprašyti literatūroje, dar gyvena.

CHURG-STRAUSS SINDROMAS

Churg-Strauss sindromas (CSS) – sisteminis vaskulitas. Ši liga pirmą kartą buvo aprašyta 1951 metais daktaro Jacob Churg ir daktaro Lotte Strauss, kaip sindromas susidedantis iš astmos, eozinofilų padaugėjimo kraujyje, karščiavimo ir įvairių organų sistemų vaskulito. Churg ir Strauss atrado, kad susiformavusios granulomos ir eozinofilų gausa skiria šią ligą nuo mazginio arterito. CSS priežastis nežinoma, bet manoma, kad sindromą lemia daugelis veiksnių. Genetika gali turėti šiek tiek tokios įtakos ligai atsirasti, bet CSS beveik niekada nepasireiškia dviem tos pačios šeimos nariams.

Klasikiniai simptomai ir požymiai

Astma yra vienas pagrindinių CSS simptomų. Kiti ankstyvieji požymiai: nosies polipai ir alerginis rinitas. Kitu ligos etapu būdinga eozinofilija, padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje arba audiniuose. Normaliai eozinofilų būna ne daugiau kaip 5 proc., o CSS atveju gali siekti net 60 proc.

Trečiasis ligos etapas – vaskulitas, kuris apima odą, plaučius, nervų sistemą, inkstus ir kitus organus. Ypač reikėtų paminėti žalojamąjį poveikį nervų sistemai, kuris sukelia stiprų dilgčiojimą, tirpimą, šaudantį skausmą ir raumenų nusilpimą, rankų ir kojų jėgos sumažėjimą (3 lentelė) [9].

Diagnostika

Astma – skiriamasis bruožas, leidžiantis atpažinti CSS. Tačiau ne visi sergantys astma pacientai serga vaskulitu. Tai specifinis derinys ligos simptomų ir požymių, apimančių tam tikrus organus, ir kraujo tyrimų pokyčiai (visų pirma – eozinofilija), kurie padeda nustatyti diagnozę. Be to, diagnozuoti CSS gali padėti išsami anamnezė, fizinis tyrimas, kraujo tyrimai, krūtinės ląstos rentgeninis ir kiti vaizdo tyrimai, nervų laidumo tyrimai ir audinių biopsijos duomenys (pvz.: plaučių, odos, nervo).

Amerikos reumatologijos kolegija (ARK) nustatė kriterijus, kuriuos turi atitikti pacientas, kad būtų diagnozuotas CSS. ARK atrinko 6 ligos požymius (kriterijus), kurie geriausiai atskirtų CSS nuo kitų vaskulitinių ligų. Kad pacientui būtų diagnozuotas CSS, būtini 4 kriterijai iš 6:

- Astma;
- Eozinofilija > 10 proc. leukocitų;
- Mononeuropatija ar polineuropatija;
- „Lakieji“ plaučių infiltratai;
- Nosies sinusų pažeidimas – skausmas, skausmingumas, pritemimas rentgenogramoje;
- Ekstravazaliniai eozinofilai apie arterijas, arterioles, venules [9].

Gydymas

CSS paprastai reaguoja į gydymą prednizolonu. Iš pradžių, kad ligos remisija būtų pasiekta kuo greičiau, galima skirti

3 lentelė. Churg-Strauss sindromo pažeidžiami organai ir ligos eiga

Organas	Eiga
Nosis	Sinusitas, įskaitant alerginį rinitą Nosies polipai
Plaučiai	Plaučių infiltratai (trečdalis visų pacientų) Kraujavimas į plaučius (retai) Difuzinė intersticinė plaučių liga (retai)
Oda	Išėrimai Čiuopiama purpura Mazgeliai virš odos ar po ja, dažnai spaudžiamose vietose, pvz., alkūnėse
Inkstai	Glomerulonefritas Hipertenzija
Virškinamasis traktas	Vaskulitinis virškinamojo trakto pažeidimas (kartais) Granulomos blužnyje (kartais)
Širdis	Vaskulitinis širdies pažeidimas, gali sukelti širdies nepakankamumą ar širdies priepuolį
Nervų sistema	Periferinių nervų pažeidimas sukelia skausmą, tirpimą ar dilgčiojimą galūnėse

didelę dozę geriamojo prednizolono (pvz., 40–60 mg/p.). Po mėnesio prednizolono dozė palaipsniui mažinama. Kiti imunosupresiniai vaistai, kaip antai azatioprinas, *CellCept*, metotreksatas ar ciklofosfamidas, gali būti skiriami papildomai prie prednizolono. Didelės dozės intraveninių gliukokortikoidų (metilprednizolono) gali būti naudingos pacientams, sergantiems sunkia liga ar neįautriems gydymui geriamuoju prednizolonu, derinamu su kitais imuninę sistemą slopinančiais vaistais [9].

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LUNG VASCULITIS

DIANA BARKAUSKIENĖ, RAIMONDA KLIMAITĖ, MARIUS SLABADA

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: Goodpasture syndrome, Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome.

Summary. Vasculitis is defined as inflammation supported by necrosis and occlusive changes in the wall of the vein that damages blood circulation in the vein. Clinical syndroms of these diseases are different and complicated. They can appear as primary syndroms or manifestation of some other illness. Very often clinical features of vasculitis are completely different, unusual, having nothing in common with each other. Vasculitis normally do not have any laboratorial pathognomic manifestations and their diagnosis is based on the features of minute anatomy, although they might not be specific in case of concrete attachment. Considering variety and singularity of these diseases their diagnosis is usually based on rejection of other illnesses.

LITERATŪRA

1. Rubin E, Farber JL, editors. Pathology. Third edition. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers; 1999.
2. <http://www.mayoclinic.com/health/wegeners-granulomatosis/DS00833>
3. Popper HH, course director Lung, pleural and mediastinal diseases. Handout part 1 – II Graz; 2010.
4. <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/goodpasture/>
5. <http://emedicine.medscape.com/article/240556-overview>
6. <http://www.patient.co.uk/doctor/Goodpasture-proc.275-Disease.htm>
7. <http://www.mayoclinic.com/health/churg-strauss-syndrome/DS00855>
8. <http://emedicine.medscape.com/article/333492-overview>
9. <http://www.hopkinsvasculitis.org/types-vasculitis/churgstrauss-syndrome-css/>
10. http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/wegeners.asp