

Patogeneza zapaleń dużych tętnic jako przykład powiązań wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej – opis przypadku i przegląd literatury

Pathogenesis of large vessel vasculitis as an example of innate and adaptive immunity relations – case report and literature review

MARCIN MILCHERT, MAREK BRZOSKO

Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Streszczenie

Zapalenia dużych naczyń, czyli olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA) i choroba Takayasu (TAK), łączą komponenty autoimmunologiczne i autozapalne w stopniu zależnym od przewagi nabytej lub wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. W GCA obie składowe mogą występować łącznie, samodzielnie lub też sekwencyjnie. Polimialgia reumatyczna jest chorobą ze spektrum GCA związaną z nadmierną aktywnością głównie odpowiedzi wrodzonej. Bywa ona uważana za formę „*vasculitis sine vasculitis*”. W TAK tradycyjnie wymienia się składowe trójfazowego przebiegu choroby: od niespecyficznego reakcji zapalnej do limfocytowych nacieków ściany tętnic prowadzących do ich uszkodzenia. Artykuł przybliży podstawy patogenezy zapaleń dużych naczyń, podkreślając połączenia między komponentami odporności nabytej i wrodzonej, odpowiedzialne za niejednorodny obraz kliniczny tych chorób. Przedstawia także praktyczne wnioski kliniczne płynące ze zrozumienia patogenezy.

Słowa kluczowe: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Takayasu, patogeneza

Summary

Large vessel vasculitis that include giant cell arteritis (GCA) and Takayasu arteritis (TAK), combine autoimmune and autoinflammatory components to a degree that depends on acquired or innate immune response involvement. In GCA, both components may occur together, independently or sequentially. Polymyalgia rheumatica is a part of GCA-disease spectrum mainly associated with innate immune response hyperactivity. It is sometimes considered to be a form of “*vasculitis sine vasculitis*”. In TAK there are three-phases of the disease traditionally described: from non-specific inflammatory reaction to lymphocytic infiltration of arterial walls leading to their destruction. This article outlines the basics of pathogenesis of large vessel vasculitis, highlighting the links between acquired and innate immunity responsible for the heterogeneous clinical picture of these diseases. It also presents practical clinical implications of understanding pathogenesis.

Keywords: giant cell arteritis, Takayasu arteritis, pathogenesis

© Alergia Astma Immunologia 2018, 23 (1): 29-34

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Marcin Milchert

Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych

i Geriatrii PUM w Szczecinie

ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin

tel. 602298087, fax 91 425 3474

e-mail: marcmilc@hotmail.com

Wykaz skrótów:

GCA - olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (*giant cell arteritis*)

IFN γ - interferon gamma

IL - interleukina

LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby

LVV - zapalenia dużych naczyń (*large vessel vasculitis*)

MTX - metotreksat

PDGF - płytkowy czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor*)

TAK - choroba Takayasu

VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna (*vascular endothelial growth factor*)

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 62-letnia bez istotnych chorób w wywiadzie, została skierowana z powodu nasilonego od miesiąca bólu głowy. Początkowo obejmował on potylicę, potem całą głowę i okolice karku, z przeczulicą skóry uniemożliwiającą czesanie włosów i ułożenie głowy na poduszce. Dodatkowo występował ból żuchwy narastający przy jedzeniu i gorączka do 39°C. Z tego powodu pacjentka była leczona antybiotykami, jednak bez poprawy. W badaniu stwierdzono zmienione gałęzie czołowe tętnicy skroniowej powierzchownej (ryc. 1). W badaniach dodatkowych szybkość OB. 83 mm/h, stężenie białka C-reaktywnego (CRP) 133 mg/l (N<5). Bez istotnych zmian w stężeniu immunoglobulin w osoczu: IgA 2,3 g/l (N 0,7-4); IgG 12,7 g/l (N 7-16), IgM 2,93 g/l (N 0,4-2,3). Konsultujący okulista nie stwierdził zmian na dnie oka. W badaniu USG tętnic skroniowych obecny hipoechogeniczny, symetryczny, jednorodny rąbek pomiędzy światłem naczyń, a otaczającą tkanką - objaw „halo”. W badaniu tomografii komputerowej z opcją naczyniową aorty piersiowej i brzusznej nie stwierdzono cech zapalenia ściany naczyń. Na podstawie całości obrazu ustalono rozpoznanie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (*giant cell arteritis*, GCA). Chora spełniała kryteria klasyfikacyjne zapalenia tętnic skroniowych wg *American College of Rheumatology* (ACR) z 1990 r.: wiek powyżej 50 r.ż., ból głowy o nowym charakterze, tklivość w przebiegu tętnicy skroniowej, OB.>50 mm/h. W leczeniu zastosowano glikokortykosterydy (metyloprednizolon 3 dni po 500 mg/dzień w sześciu comiesięcznych pulsach, jednocześnie prednizon doustnie w dawce 40 mg przez miesiąc, a następnie w dawce stopniowo obniżanej aż do całkowitego odstawienia po roku, bez nawrotu choroby). Uzyskano szybkie ustąpienie objawów i normalizację parametrów zapalnych (CRP 5,6 mg/l po pierwszym pulsie, 1,6 mg/l miesiąc po rozpoczęciu leczenia).



Ryc. 1. Zmienione zapalnie gałęzie gałązki czołowej prawej tętnicy skroniowej powierzchownej u chorej przed włączeniem leczenia

Po dwóch latach od rozpoznania u chorej wystąpił ból mięśni i stawów obręczy barkowej i biodrowej, o nagłym początku i znacznym nasileniu, z towarzyszącą sztywnością poranną. Chora podejrzewała, że dolegliwości są związane z dodatkową, chociaż niewątpliwie „reumatyczną” chorobą, ponieważ nie przypominały one zupełnie objawów wcześniej występujących. Przedmiotowo stwierdzono tklivość mięśni proksymalnych. Na podstawie typowych objawów klinicznych ustalono rozpoznanie nakładającej się polimialgii reumatycznej (PMR), bez cech aktywności GCA. W leczeniu zastosowano prednizon w dawce 15 mg na dobę, którą stopniowo redukowano do odstawienia w ciągu 12 miesięcy. Uzyskano szybkie ustąpienie objawów, które nie powróciły w okresie 3-letniej obserwacji.

Aktualnie obowiązują oddzielne kryteria klasyfikacyjne dla PMR i GCA. Z klinicznego punktu widzenia ważne jest aby pamiętać, że są one częścią podobnego procesu chorobowego, w którym aktywacja nabytej odpowiedzi immunologicznej prowadzi do objawów GCA, a odpowiedzi wrodzonej - do fenotypu PMR. Monitorowanie aktywności chorób opiera się aktualnie na ocenie klinicznej i obecności podwyższonych parametrów ostrej fazy. Wyraźna przewaga szlaków T komórkowych w patogenezie GCA sprawia trudności w opracowaniu swoistych biomarkerów o klinicznym zastosowaniu. Polimialgia reumatyczna ma dobre rokowanie, jednak GCA może prowadzić do powikłań niedokrwiennych takich jak niedowracalna ślepotą. Zapobieg jej wczesne włączenie adekwatnego leczenia. Pojawienie się objawów PMR jest najczęstszym zwiastunem zaostżenia GCA i jego powikłań [1].

Dwutorowa patogeneza zapaleń dużych naczyń

Choroby układowe tkanki łącznej można klasyfikować z uwagi na rodzaj odpowiedzi immunologicznej do grupy autozapalnych (typowy przykład to choroba Still'a dorosłych, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów) lub autoimmunologicznych (typowy przykład to toczeń rumieniowaty układowy) [2]. Zapalenia dużych naczyń (*large vessel vasculitis*, LVV), do których zalicza się GCA i TAK, łączą oba te komponenty. Dość unikalną cechą jest, że w LVV składowa autozapalna i autoimmunologiczna mogą występować samodzielnie i niezależnie od siebie lub pojawiać się w różnym czasie u jednego chorego. Hipoteza o dwutorowej patogenezie choroby dobrze tłumaczy objawy kliniczne LVV. Według niej objawy ogólnoustrojowe są związane przede wszystkim z wydzielaniem cytokin (np. interleukiny-6 wytwarzanej przez makrofagi), a niedokrwienie narządów jest skutkiem procesu autoimmunizacyjnego w ścianie tętnic. Przykładem niezależności tych procesów są opisywane przypadki aktywnego LVV bez podwyższenia parametrów ostrej fazy lub PMR bez zapalenia naczyń [3]. Objawy kliniczne PMR, GCA lub też obu jednocześnie pojawiają się odpowiednio w zależności od aktywacji szlaków odpowiedzi wrodzonej, nabytej lub obu na raz. Być może GCA i PMR należy rozpatrywać jako zespół składający się z różnych podgrup klinicznych, których ujawnienie determinuje zmienna ekspresja różnych cytokin [1, 4]. W GCA z powikłaniami niedokrwiennymi w biopsjach tętnic chorych wykazano przewagę transkryptów interferonu gamma ($IFN\gamma$), podczas gdy w PMR stężenie interleukiny 2 (IL-2) przeważa nad $IFN\gamma$ [5, 6]. W TAK typowy jest trójfazowy przebieg choroby: na początku dochodzi do niespecyficznego, uogólnionego reakcji zapalnej związanej z aktywacją wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, następnie

ma miejsce limfocytowy naciek naczyń (nabyta odpowiedź immunologiczna), co doprowadza do ostatniej fazy choroby manifestującej się destrukcją ściany tętnic oraz ich zwężeniem [3].

Wrodzona odpowiedź immunologiczna

Nadmierna aktywacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej związana jest z nieukierunkowaną, uogólnioną reakcją zapalną, gorączką, bólem mięśniowo-stawowym. W tym spektrum mieszczą się przede wszystkim objawy PMR, która charakteryzuje się reakcją zapalną w połączeniu z bólem i sztywnością w obrębie proksymalnych mięśni i stawów. Brakuje badań histopatologicznych układu mięśniowo-szkieletowego, umożliwiających odróżnienie procesu chorobowego w PMR od GCA: jeżeli są dowody na zajęcie tętnic rozpoznaje się po prostu GCA. W przydatce tętnic skroniowych chorych na PMR odkryto jednak aktywowane komórki dendrytyczne [7]. Należą one do wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, ale to prawdopodobnie one zapoczątkują - po zadziałaniu jakiegoś nieznanego czynnika - aktywację odpowiedzi nabytej i autoagresję ukierunkowaną przeciw ścianie naczyń. Interakcja pomiędzy odpowiedzią wrodzoną i nabytą zachodzi na etapie aktywacji MHC na komórkach dendrytycznych z udziałem receptorów typu Toll (*Toll-like receptors*, TLR). W różnych częściach łożyska naczyniowego dochodzi do ekspresji różnych typów receptorów TLR [8]. Podejrzewa się, że to ich różnorodność może odpowiadać za oszczędzanie jednych naczyń, a częstsze występowanie w innych. Tłumaczy ona dlaczego zapalenie tętnic pachowych w GCA jest częstsze niż podobojczykowych. Inną możliwością wytłumaczenia tego zjawiska jest inna budowa tętnic (składu białek podścieliska i komórek) w różnych regionach [9]. Wcześniejsze przypuszczenia, że zapalenie tętnic szerzy się obwodowo przez ciągłość zaczynając od aorty, po analizie wzorów zajęcia tętnic straciły aktualność.

Niektórzy uważają PMR za oddzielną chorobę z uwagi na odmienne od GCA manifestacje kliniczne i możliwość występowania w postaci izolowanej. Często jednak PMR współwystępuje z GCA. Co więcej, może zwiastować wystąpienie GCA. Na przykład u chorego na GCA objawy zajęcia tętnic są często poprzedzone pojawieniem się objawów aktywacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej pod postacią PMR [10]. Zostało to przedstawione w prezentowanym przypadku klinicznym.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Z patofizjologicznego punktu widzenia GCA (podobnie jak TAK) jest autoimmunologicznym zapaleniem tętnic związanym przede wszystkim z nieprawidłową funkcją komórek T, która wyraża się nieadekwatną odpowiedzią na uszkodzenie śródbłonna i finalnie prowadzi do remodelingu ściany naczyń, włącznie z jej rozwarstwieniem lub zamknięciem światła [11]. Limfocyty B są bardzo nieliczne w naciekach ściany naczyń w LVV: nie ma ich tam nawet w GCA z współistniejącą przewlekłą białaczką szpikową, w której limfocyty B często naciekają tkanki [12]. Obecność ziarniaków w ścianie naczyń sugeruje reakcję na antygen z miejscową aktywacją limfocytów T i makrofagów oraz istotną rolę cytokin prozapalnych [13]. Antygen zapoczątkowujący ten proces nie został określony. W GCA jego ujawnienie ma prawdopodobnie związek ze starszym wiekiem chorych. Wysuwano więc hipotezy o roli

zwapnień miażdżycowych w indukowaniu powstawania komórek olbrzymich, jak i uszkodzeniu włókien aktywnych tętnic spowodowanym długotrwałym narażeniem na światło słoneczne [14, 15]. Istnieje również hipoteza, że antygenem pierwotnie indukującym autoimmunizację w GCA jest elastyna [16]. Komórki olbrzymie i ziarniaki tworzą się przede wszystkim w sąsiedztwie pofragmentowanej wewnętrznej blaszki elastycznej. Elastyny brakuje w tętnicach wewnątrzczaszkowych (nie mają wewnętrznej blaszki elastycznej), co tłumaczy dlaczego GCA nie powoduje zmian śródczaszkowych [17]. Przydatka jest uważana za pierwotne i główne miejsce nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Sekwencja zdarzeń patofizjologicznych jest lepiej zbadana w GCA w porównaniu do TAK. Proces zapalny obejmuje wszystkie trzy warstwy ściany naczyń, jednak komórki zapalne wnikają do ściany tętnic od strony *vasa vasorum*. Miejscem inicjacji procesu zapalnego jest więc prawdopodobnie przydatka, ponieważ pozostałe warstwy ściany naczyń są fizjologicznie pozbawione naczyń odżywczych. Aktywowane komórki dendrytyczne w przydatce i w *vasa vasorum* produkują chemokiny, które rekrutują kolejne limfocyty T pomocnicze (CD4+). Początkowym etapem właściwego zapalenia dużych tętnic jest rozwój zapalenia drobnych naczyń okołoprzydatkowych, uważane już za histopatologiczny podtyp GCA (a nie PMR). Jest on odmienny z uwagi na brak zapalenia całej ściany i ma nieco inny obraz kliniczny. Aktywowane komórki T CD4+ po przeniknięciu do ściany naczyń polaryzują się do komórek Th1 (wytwarzających IFN γ) i komórek Th17 (wytwarzających IL-17). Interferon gamma powoduje rekrutację kolejnych komórek Th1, limfocytów T CD8+ i monocytów. Monocyty różnicują się w makrofagi i łączą się tworząc wielojądrowe komórki olbrzymie. Na tym etapie dochodzi do pobudzenia odpowiedzi wrodzonej ponieważ monocyty i komórki olbrzymie są źródłem nie tylko zapalenia lokalnego, ale również ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Wytwarzają one interleukiny (o działaniu lokalnym i systemowym), metaloproteiny (MMP), enzymy proteolityczne, czynniki wzrostu i reaktywne formy tlenu. Metaloproteiny powodują zniszczenie wewnętrznej blaszki elastycznej. Dochodzi do pogarszania integralności strukturalnej tętnicy. Hiperplazja komórek w warstwach intima i media prowadzi do rozrostu ściany. Przypuszczalnie jest ona mechanizmem naprawczym uszkodzenia. Za przerost komórek naczyń i neoangiogenezę odpowiada płytkowy czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor*, PDGF) i czynnik wzrostu śródbłonna (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Unikalną cechą GCA jest to, że PDGF pochodzi z makrofagów i komórek olbrzymich. W miażdżycy PDGF jest wytwarzany głównie przez komórki mięśni gładkich. Proliferacja komórkowa w LVV prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi i różnie nasilonego niedokrwienia tkanek i narządów zaopatrywanych przez zajęte tętnice (np. ślepotą w GCA), a osłabienie struktury ściany prowadzi do istotnie częstszego powstawania tętniaków dużych tętnic. Neoangiogeneza w LVV ma wyjątkowe znaczenie. Z jednej strony nowo powstałe naczynia są źródłem chemokin prozapalnych. Jednocześnie jednak nowo powstałe naczynia kompensują skutki niedokrwienia narządów. Obserwacje kliniczne [18] potwierdzają, że u chorych ze znacznie nasiloną uogólnioną reakcją zapalną rzadziej dochodzi do ślepoty w porównaniu do chorych z niskim stężeniem parametrów ostrej fazy [19-25].

Choroba Takayasu

W odróżnieniu od GCA, które wyraźnie częściej występuje w populacji skandynawskiej, choroba Takayasu występuje w różnych grupach etnicznych na całym świecie. Zauważono jednak, że niezależnie od populacji w TAK częściej występują geny HLA-B52 i HLA-DR4, które podejrzewa się o związek z autoimmunizacją odpowiedzialną za TAK [26]. Nieokreślony czynnik indukuje ekspresję białka szoku cieplnego-65 kd (*heat shock protein-65*), który z kolei indukuje łańcuch A związany z głównym układem zgodności tkankowej klasy I (*MHC class I-related chain A*, MICA) na komórkach tętnic. Rola receptorów TLR i komórek dendrytycznych w indukcji autoimmunizacji w GCA i TAK jest uważana za podobną. Nie wiadomo jednak z czego wynikają różnice w dystrybucji zapalenia tętnic w GCA i w TAK (np. dlaczego TAK oszczędza tętnice skroniowe). Komórki NK oraz T gamma-delta rozpoznają MICA na komórkach mięśni gładkich naczyń. Aktywowane komórki NK i limfocyty T są źródłem MMP, perforyn i cytokin, powodując zapalenie i wzmacniając ekspresję antygenów w kontekście MHC. Prowadzi to na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego do aktywacji komórek jednojądrzastych. Limfocyty Th1, poprzez IFN γ , aktywują makrofagi, które z kolei uwalniają czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). To prowadzi do migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich. Aktywowane limfocyty Th17 za pośrednictwem IL-23 przyczyniają się do zmian w ścianie naczynia poprzez rekrutację i aktywację neutrofilii. W ścianie tętnic wykazano silną ekspresję IL-6 [27].

Interesujące jest częste występowanie gruźlicy u chorych na TAK, co było przyczyną podjęcia badań na temat związku przyczynowego. Jedna z prac wykazywała pewne podobieństwo pomiędzy ekspresją alleli z grupy HLA-B w obu chorobach [28]. W doniesieniu kazuistycznym w TAK opisywano istotnie wyższe stężenia przeciwciał przeciwko *M. tuberculosis* oraz zwiększoną ekspresję białka szoku cieplnego-65 kd, prawdopodobnie związanego z indukcją autoimmunizacji w TAK [29].

Różnice pomiędzy chorobą Takayasu, a olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic

Choroba Takayasu występuje przede wszystkim w krajach słabo rozwiniętych, chociaż również w Japonii. Doniesień naukowych na jej temat jest wyraźnie mniej niż na temat GCA. Badanie histopatologiczne nie różnicuje GCA z TAK [1]. Nie brakuje zwolenników traktowania obu chorób jako podobnego procesu patogenetycznego, z różnicami wynikającymi z immunizacji przeciwko innym antygenom i różnic w obrazie chorobowym różnych grup etnicznych [30]. Dyskretnych, ale istotnych różnic klinicznych jest jednak wiele. Należy jednak pamiętać, że część z nich może wynikać z odmiennej metodologii badań stosowanej w biedniejszych krajach gdzie występuje TAK i wysokorozwiniętych gdzie dominuje GCA. Trudną do wytłumaczenia różnicą jest różny wiek chorych. GCA jest chorobą starzejącego się układu immunologicznego, odpowiedź zapalna jest jednak znacznie nasiloną co jest nietypowe dla starszego wieku. Zachorowania występują prawie wyłącznie po 50 r.ż. Pojedyncze opisy zachorowań na GCA w wieku poniżej 50 r.ż., odnotowywano u chorych z wtórnymi niedoborami immunologicznymi (zakażenie HIV, stan po chemioterapii z powodu chłoniaka Hodgkina) [31]. Chociaż objawy ogólnoustrojowe i ból stawów mogą

występować w TAK, to jedynie w GCA mogą przyjmować charakterystyczną postać nazywaną PMR. Dystrybucja zajęcia tętnic różni się brakiem zapalenia tętnic głowowych (w tym skroniowych) w TAK, które są najczęstszą lokalizacją GCA. W GCA nieco rzadziej zajęte są tętnice pachowe, kręzkowe, nerkowe i wieńcowe [32-34]. W TAK częściej dochodzi do powstawania mikrotętniaków zajętych tętnic.

Diagnostyka zapaleń dużych tętnic w kontekście patogeny choroby

W LVV brakuje produkcji swoistych przeciwciał, co ma związek z faktem, że komórki B odgrywają niewielką rolę w patogeniezie. Są jednak doniesienia o znacznej częstości (do 33% w GCA) występowania przeciwciał przeciwko komórkom śródbłonna naczyniowego (*anti-endothelial cell antibodies*, AECA). Nie są one jednak swoiste dla LVV [35]. Metody oceny elementów odpowiedzi nabytej nie mają do tej pory praktycznego zastosowania klinicznego. Pomimo słabego związku zapalenia tętnic z uogólnioną reakcją zapalną do oceny aktywności choroby wykorzystuje się z konieczności przede wszystkim ocenę parametrów zapalnych w surowicy. Najczęściej jest to stężenie CRP i szybkość OB. Niektórzy postulują, że dodatkową wartość wnosi ocena stężenia fibrynogenu i aktywności czynnika von Willebranda [36-39]. Z aktywnością GCA najlepiej koreluje stężenie IL-6 w surowicy. Nie wykazano jednak zależności pomiędzy stężeniem IL-6 ani czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* , TNF- α), a zapalnym pogrubieniem ścian tętnic i jego konsekwencjami, takimi jak obecność tętniaków i wystąpieniem ślepoty [40].

Podstawą diagnostyki LVV pozostają badania obrazowe oraz biopsja tętnicy skroniowej w GCA. Umożliwiają one zobrazowanie przerostu i typowych zmian struktury ściany naczyń oraz rodzaju nacieków w przypadku biopsji. Zmiany w warstwach intima i media są wtórne do zmian w przydanie, ale łatwiejsze do zaobserwowania w badaniach histopatologicznych i obrazowych [41].

Leczenie zapaleń dużych tętnic w kontekście patogeny choroby

Podstawowym lekiem w LVV pozostają GKS. Warunkiem ich powodzenia jest stosowanie dużych dawek (>40 mg prednizonu). Nawet w mniejszych dawkach GKS doskonale hamują przejawy aktywacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Powodują poprawę jakości życia i zmniejszenia stężenia parametrów ostrej fazy. Pomimo tego istnieje niebezpieczeństwo, że niższe dawki GKS nie zahamują zapalenia naczyń. W modelach doświadczalnych GKS hamowały odpowiedź tylko niektórych limfocytów zlokalizowanych w tętnicy skroniowej (Th17, ale nie Th1) [42]. Przedłużone podawanie GKS ma działanie miazdżycogenne i może przyspieszać powstawanie tętniaków w zmienionych zapalnie częściach aorty, co wykazano w TAK [43]. Wydaje się więc właściwa wczesna kwalifikacja do leczenia immunosupresyjnego. Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) w LVV mają niestety dość ograniczoną skuteczność w porównaniu do innych chorób reumatycznych. Stosowany jest głównie metotreksat (MTX), który został przebadany w największej liczbie badań. Dowody naukowe potwierdzają skuteczność MTX w GCA, zwłaszcza przy wprowadzeniu go na wczesnym etapie choroby. Jest to zbieżne z obserwacjami w innych chorobach reumatycznych potwierdzającymi korzyści z wczesnej modyfikacji

procesu autoimmunologicznego [44]. Cyklofosfamid (CYC) stosowano z powodzeniem, ale jedynie w małych grupach chorych na LVV o najcięższym przebiegu [45-47]. Wprowadzenie pewnych leków biologicznych do terapii LVV wydaje się być długo oczekiwany przełomem. Niestety leki z grupy anty-TNF α wykazały skuteczność jedynie w zmniejszeniu dawki skumulowanej GKS w GCA, a dołączenie rytuksymabu (anty CD20) do leczenia nie spowodowało różnic w porównaniu do grupy kontrolnej (co potwierdza dominującą rolę limfocytów T w patogenezie) [48, 49]. Efekty zastosowania tocilizumabu - przeciwciała skierowanego przeciw IL-6 - w GCA są bardzo pozytywne. W dużych badaniach umożliwił on niemalże dwukrotną redukcję dawki GKS w porównaniu do leczonych tylko GKS [50-52]. Można to tłumaczyć znaczącą rolą IL-6, której stężenie w surowicy najlepiej koreluje z aktywnością choroby i której wysokie

stężenia potwierdzono w biopsjach tętnicy skroniowej. W GCA potwierdzono również skuteczność abataceptu, blokera kostymulacji limfocytów T [53]. Postęp w leczeniu biologicznym TAK jest wolniejszy [54]. Potencjalne cele terapeutyczne w przyszłość mogą obejmować następujące elementy układu immunologicznego: wybiórcze hamowanie funkcji komórek Th1 oraz komórek dendrytycznych naczyń, blokowanie proliferacji komórek ściany tętnic i neoangiogenezy, blokowanie sygnałów pomiędzy komórkami układu immunologicznego, a komórkami naczyń [55].

Warto przypomnieć zaproponowany w latach 70-tych termin *polymyalgia arteritica* [56]. Podsumowywał on w koherentny sposób obserwacje kliniczne o związku PMR i GCA, które dziś klasyfikowane są oddzielnie.

Piśmiennictwo

- Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003; 139: 505-15.
- Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 22-30.
- Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Discrepancies between vascular and systemic inflammation in large vessel vasculitis: an important problem revisited. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 7, doi: 10.1093/rheumatology/kex333 (w druku).
- Salvarani C, Pipitone N, Boiardi L, et al. Do we need treatment with tumour necrosis factor blockers for giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 577-9.
- Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, et al. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 484-91.
- Weyand CM, Tetzlaff N, Björnsson J, et al. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 19-26.
- Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 160-9.
- Przychep O, Ma-Krupa W, Younge BR, et al. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation* 2008; 118: 1276-84.
- Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 731-40.
- Milchert M, Brzosko M. Comment on "Polymyalgia rheumatica as the manifestation of unclassified aortitis". *Mod Rheumatol* 2008; 18: 427-8.
- Brack A, Geisler A, Martinez-Taboada VM, et al. Giant cell vasculitis is a T cell-dependent disease. *Mol Med* 1997; 3: 530-43.
- Martinez-Taboada V, Brack A, Hunder GG, et al. The inflammatory infiltrate in giant cell arteritis selects against B lymphocytes. *J Rheumatol* 1996; 23: 1011-1014.
- Pache M, Kaiser HJ, Haufschild T, et al. Increased endothelin-1 plasma levels in giant cell arteritis: a report on four patients. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133: 160-2.
- Brouns K, Verbeken E, Degreef H, Bobbaers H, Blockmans D. Fatal calciphylaxis in two patients with giant cell arteritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 836-40.
- O'Brien JP, Regan W. Actinically degenerate elastic tissue is the likely antigenic basis of actinic granuloma of the skin and of temporal arteritis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 214-22.
- Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. *Autoimmun Rev* 2012; 11: A544-A554.
- Wilkinson IM, Russell RW. Arteries of the head and neck in giant cell arteritis. A pathological study to show the pattern of arterial involvement. *Arch Neurol* 1972; 27: 378-91.
- Cid MC, Hernández-Rodríguez J, Esteban MJ, et al. Tissue and serum angiogenic activity is associated with low prevalence of ischemic complications in patients with giant-cell arteritis. *Circulation* 2002; 106: 1664-71.
- Hoffman GS. Giant Cell Arteritis. *Ann Intern Med* 2016; 165: ITC-65-ITC80.
- Diaz VA, DeBroff BM, Sinard J. Comparison of histopathologic features, clinical symptoms, and erythrocyte sedimentation rates in biopsy-positive temporal arteritis. *Ophthalmology* 2005; 112: 1293-8.
- Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S, et al. Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 833-44.
- Rodríguez-Pla A, Bosch-Gil JA, Rosselló-Urgell J, et al. Metalloproteinase-2 and -9 in giant cell arteritis: involvement in vascular remodeling. *Circulation* 2005; 112: 264-9.
- Eberhardt RT, Dhady M. Giant cell arteritis: diagnosis, management, and cardiovascular implications. *Cardiol Rev* 2007; 15: 55-61.
- Goodwin JS. Progress in gerontology: polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 515-25.
- Ly KH, Régent A, Tamby MC, et al. Pathogenesis of giant cell arteritis: More than just an inflammatory condition? *Autoimmun Rev* 2010; 9: 635-45.
- Flores-Domínguez C, Hernández-Pacheco G, et al. Alleles of the major histocompatibility system associated with susceptibility to the development of Takayasu's arteritis. *Gac Med Mex* 2002; 138: 177-83.
- Arnaud L, Haroche J, Mathian A, et al. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 61-7.
- Yagi K, Kobayashi J, Yasue S, et al. Four unrelated cases with Takayasu arteritis and CD36 deficiency: possible link between these disorders. *J Intern Med* 2004; 255: 688-9.
- Aggarwal A, Chag M, Sinha N, et al. Takayasu's arteritis: role of Mycobacterium tuberculosis and its 65 kDa heat shock protein. *Int J Cardiol* 1996; 55: 49-55.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- Chen ZW, Symons SP, Young B, et al. A 24-year-old male with headaches. *Brain Pathol* 2010; 20: 863-6.
- Grishman E. Disseminated giant cell arteritis. *Mod Pathol* 1993; 6: 633-6.

33. Morris CR, Scheib JS. Fatal myocardial infarction resulting from coronary arteritis in a patient with polymyalgia rheumatica and biopsy-proved temporal arteritis. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1158-60.
34. Katz-Agranov N, Tanay A, Bachar DJ, et al. What to do when the Diagnosis of Giant Cell Arteritis and Takayasu's Arteritis Overlap. *Isr Med Assoc J* 2015; 17: 123-5.
35. Navarro M, Cervera R, Font J, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance. *Lupus* 1997; 6: 521-6.
36. McCarthy EM, MacMullan PA, Al-Mudhaffer S, et al. Plasma fibrinogen is an accurate marker of disease activity in patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 465-71.
37. van der Geest KS, Abdulhad WH, Rutgers A, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1397-402.
38. Goronzy JJ, Weyand CM. Cytokines in giant-cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: SII91-SII94.
39. Cutolo M, Montecucco CM, Cavagna L, et al. Serum cytokines and steroidal hormones in polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1438-43.
40. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Espígol-Frigolé G, et al. Clinical relevance of persistently elevated circulating cytokines (tumor necrosis factor alpha and interleukin-6) in the long-term follow up of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 835-41.
41. Aschwanden M, Kesten F, Stern M, et al. Vascular involvement in patients with giant cell arteritis determined by duplex sonography of 2x11 arterial regions. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1356-9.
42. Deng J, Younge BR, Olshen RA, et al. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation* 2010; 121: 906-15.
43. Seyahi E, Ucgul A, Cebi Olgun D, et al. Aortic and coronary calcifications in Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 96-104.
44. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2789-97.
45. Look J, Henes J, Kötter I, et al. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: a retrospective analysis of 35 patients from three centres. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: S70-S76.
46. Quartuccio L, Maset M, De Maglio G, et al. Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1677-86.
47. Henes JC, Mueller M, Pfannenbergs C, et al. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: assessment of response by PET/CT. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: S43-48.
48. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 621-30.
49. Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, et al. The role of biological agents in the management of large vessel vasculitis (LVV): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e115026.
50. Sciascia S, Rossi D, Roccatello D. Interleukin 6 blockade as steroid-sparing treatment for 2 patients with giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2011; 38: 2080-1.
51. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Giant Cell Arteritis: Primary and Secondary Outcomes from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (suppl 10).
52. Adler S, Reichenbach S, Kuchen S, et al. Termination of Tocilizumab-Treatment in Giant Cell Arteritis: Follow-up of Patients after the RCT [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (suppl 10).
53. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 837-45.
54. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 846-53.
55. Weyand CM, Liao YJ, Goronzy JJ. The immunopathology of giant cell arteritis: diagnostic and therapeutic implications. *J Neuroophthalmol* 2012; 32: 259-65.
56. Hamrin B. Polymyalgia arteritica. *Acta Med Scand Suppl* 1972; 533: 1-131.