

Branimir Anić
Mislav Cerovec

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Klasifikacija vaskulitisa

Classification of vasculitides

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
banic@mef.hr

Sažetak

Vaskulitisi su heterogena skupina upalnih bolesti kojima je zajedničko obilježje upala u stijenci krvne žile. Postavljanje dijagnoze vaskulitisa vjerojatno je jedan od najvećih izazova u medicini. Klinička slika ovisi o opsegu zahvaćanja pojedinog organa ili organskog sustava te o ukupnom broju zahvaćenih organa. Veliki raspon kliničkih očitovanja vaskulitisa te niska incidencija bolesti otežavaju sustavno kliničko istraživanje vaskulitisa. Svakodnevna praksa te potreba sustavnih kliničkih israživanja nameću potrebu razlikovanja pojedinih enti-

teta. Predlagane su podjele vaskulitičnih sindroma prema etiologiji, patogenezi i tipu imunološke reakcije u stijenci krvne žile, histološkom nalazu u zahvaćenim žilama, zahvaćenosti pojedinih organa i organskih sustava. Niti jedna od predloženih metoda klasifikacije i podjele vaskulitisa nije bila potpuno zadovoljavajuća. U tekstu je kratko prikazan povijesni razvoj podjela vaskulitisa. Osobito su naglašene novosti iz recentne podjele i nomenklature vaskulitisa predložene na drugoj konferenciji u Chapel Hillu.

Ključne riječi

vaskulitisi, klasifikacija

Summary

Vasculitides are heterogeneous group of inflammatory diseases with one common feature - inflammation in the blood vessel wall. The diagnosis of vasculitides is probably one of the biggest challenges in medicine. Clinical presentation of the disease depends on the extent of affection of single organ or organ systems and the total number of affected organs. A broad spectrum of clinical manifestations and low incidence of the disease makes it difficult to conduct a systematic clinical research of the disease. Ev-

eryday practise and a need for systemic clinical research of the disease necessitate the differentiation of individual entities that constitute this heterogeneous group of the inflammatory diseases. In past decades various concepts of the disease classification were proposed - according to the etiology, pathogenesis, type of immune response in the blood vessel wall, histological findings in the affected vessels or depending on the involment of particular organs and organ systems. None of the proposed methods

of the classification of vasculitides was entirely adequate. This paper briefly presents the historical development of the classification of the vasculitides. The emphasis of this

paper was on the novelties from the recent classification and nomenclature of vasculitides that was proposed at the second consensus conference held in Chapel Hill.

Keywords

vasculitides, classification

Naziv vaskulitis obuhvaća heterogenu skupinu upalnih bolesti kojima je zajedničko obilježje upalni proces u stijenci krvne žile. Vaskulitisi su rijetke bolesti koje se pojavljuju sporadično. Postavljanje dijagnoze vaskulitisa vjerojatno je jedan od najvećih izazova u reumatologiji ali i cjelokupnoj kliničkoj medicini.

Posljedica upale u stijenci krvne žile je nekroza. Ako proces zahvati cijeli opseg stijenke krvne žile, najčešće se razvije stenoza i posljedična ishemija organa koji zahvaćena žila opskrbljuje krvlju. Ako je pak zahvaćen samo dio stijenke (dakle, ne cijela cirkumferencija), moguća je pojava aneurizama i ruptura krvnih žila. Klinička slika vaskulitisa ovisi o opsegu zahvaćanja pojedinog organa ili organskog sustava te o ukupnom broju zahvaćenih organa. Bolesti su najčešće sistavne naravi. Etiologija upalnog procesa u stijenci krvne žile je uglavnom nepoznata. U poznate i prepoznatljive uzroke vaskulitisa ubrajaju se, primjerice, različite infekcije. U tim se slučajevima radi o izravnoj invaziji stijenke krvne žile infektivnim agensom - opisivani su bolesnici s bakterijskim vaskulitisom (sifilitičkim, riketsijskim) i gljivičnim (aspergiloznim). No, u većini slučajeva etiologija nije jasna već se najčešće pretpostavlja da je riječ o "imunološkom" poremećaju. Patogeneza vaskulitisa je bolje upoznata i opisano je nekoliko različitih patogenetskih puteva kojima se se bolest može razviti (tablica 1).

Veliki raspon mogućih kliničkih očitovanja vaskulitisa te relativno niska incidencija bolesti u značajnoj mjeri otežavaju sustavno kliničko istraživanje vaskulitisa. Ubrzo nakon uočavanja činjenice da postoji više različitih oblika vaskulitisa u prvoj polovici prošlog stoljeća, nametnula se potreba njihovog razlikovanja. Do danas su predložene podjele vaskulitičnih sindroma prema etiologiji, patogenezi i tipu imunološke reakcije u stijenci krvne žile, histološkom nalazu u zahvaćenim žilama, zahvaćenosti pojedinih organa i organskih sustava (1-6). No, niti jedna od predloženih metoda klasifikacije i podjele vaskulitisa nije bila dovoljno sveobuhvatna, ili pak s druge strane nije zadovoljavala potrebe svakodnevnog rada. Dodatni problem predstavljala je različita terminologija kojom su se istraživači vaskulitisa koristili opisujući iste fenomene.

Na ovom je mjestu potrebno naglasiti razliku između dijagnostičkog i klasifikacijskog postupka za određeni entitet (2,4). Pojam definicije bolesti uključuje jasan naziv i precizno definiranje bolesti što obuhvaća opis osnovnog patološkog poremećaja. U definiciju bolesti uključuju se svi patognomonični nalazi. No, u kliničkoj praksi vrlo često nije moguće poduzeti sve kliničke postupke koji vode prema dijagnozi. Ovo se osobito odnosi na dobivanje primjerenih histoloških uzoraka - već je spomenuto da se većina krvnih žila u bioptičkim uzorcima

Tablica 1. Podjela vaskulitisa prema prevladavajućem tipu imunološke reakcije (imunološke preosjetljivosti) prema Coombsu i Gelu i tipičnom nalazu u perifernoj krvi

Naziv bolesti	Tip (Coombs i Gell)	Nalaz u perifernoj krvi	Imunohistokemija in situ (krvna žila)
Churg-Straussov vaskulitis	I	IgE ↑↑ Eos ↑↑ ANCA	Pauci-imuni depoziti eozinofili ↑↑
Wegenerova granulomatoza	II	PR3-ANCA	Pauci-imuni depoziti
Mikroskopski poliangiitis	II	MPO-ANCA	Pauci-imuni depoziti
Kawasakijev sindrom	II	AECA	?
Poliarteritis nodosa	III	HBV, ↓ komplement	Imunodepoziti
Henoch-Schönleinova purpura	III	IgA ↑	Imunodepoziti s IgA
Krioglobulinemijski vaskulitis	III	HCV, ↓ komplement kriokrit ↑	Imunodepoziti IgM/RF
Gigantocelularni arteritis	IV	CD ⁺ /CD8 ⁺ ↓ aktivirani CD 68 ⁺ ↑	

ubraja u male krvne žile (teško bi bilo očekivati da se rađe biopsije velikih krvnih žila!) (4). Konsenzus u Chapel Hillu uvažio je činjenicu da je u kliničkoj praksi ponekad (često) nemoguće doći do histološkog uzorka te stoga predviđa uvođenje surogatnih biljega koji zamjenjuju histološke uzorke i koji se mogu ravnopravno rabiti u dijagnostičkom postupku. U dijagnostičke kriterije uključene su specifične značajke pojedinog entiteta, ali i opće značajke zajedničke različitim entitetima (2-4).

Nasuprot dijagnostičkim kriterijima, klasifikacijski su kriteriji uglavnom namijenjeni istraživačkom radu. U klasifikacijskim se kriterijima obično izbjegavaju one pojave/značajke koje su zajedničke različitim entitetima bez obzira na njihovu važnost u procesu dijagnostičke obrade individualnog bolesnika. Primjena klasifikacijskih kriterija na pojedinog bolesnika zapravo pretpostavlja da bolesnik već ima dijagnosticiran vaskulitis te da ga se primjenom klasifikacijskih kriterija treba ubro-

jiti u pojedinu bolje definiranu i homogeniju skupinu što pak olakšava istraživanje (2-4).

Najbolji put u razumijevanju najnovije suvremene klasifikacije vaskulitisa koja je predložena početkom 2012. godine jest kratki prikaz povijesti prepoznavanja vaskulitičnih sindroma.

Prvi opisani oblik vaskulitisa je poliarteritis nodoza u publikaciji Kussmaula i Maiera 1866. godine (8) (navod prema Stone JH (5)). U desetljećima koja su slijedila svi opisi novoprepoznatih vaskulitičnih sindroma su uz opis značajki entiteta nabrajali i razlike prema opisu poliarteritis nodosa. Tako je poliarteritis nodoza postao središnja točka u poimanju, prepoznavanju i liječenju vaskulitisa. Otprilike 100 godina poslije, 1952. godine, Zeek je nekrotizirajuće angiitise podijelila na 5 entiteta (vidi tablicu 2) (1). Uvidom u tablicu uočljivo je da nisu navedeni Takayasuov arteritis i Wegenerova granulomatoza jer se oni pojavljuju u anglosaksonskoj medicinskoj literaturi nešto kasnije (navod prema Stone JH (5)). Iako je mikroskopski poliangiitis histološki opisan 1949. godine, ostao je klinički neprepoznat sve do devedesetih godina prošlog stoljeća.

Američko reumatološko društvo pokušalo je 1990. godine razviti klasifikacijske kriterije za pojedine entitete (tablica 2). Predloženi su klasifikacijski kriteriji za 7 različitih vaskulitisa (8-14). Četiri godine kasnije održana je međunarodna konferencija u Chapel Hillu na kojoj je usvojena i za širu uporabu predložena podjela i nomenklatura za 10 vaskulitičnih entiteta (tablica 3) (4). Ideja ovog skupa bila je definiranje različitih vaskulitičnih entiteta. Osnovni cilj ovog skupa je bio ustanovljavanje jasne terminologije za nazive pojedinih oblika vaskulitisa i jasno je naglašeno da im nije cilj uvođenje novih klasifikacijskih kriterija.

Konsenzus u Chapel Hillu 1994. godine po prvi puta uvodi podjelu vaskulitisa prema veličini krvne žile koju pojedini entitet dominantno zahvaća. U velike krvne žile ubrajaju se aorta i njezini ogranci za pojedine regije tijela (glava, udovi), srednje velike krvne žile su glavne visceralne arterije za pojedine organe (srce, bubreg, jetra, pluća, crijeva). U male krvne žile ubrajaju se arteriole, kapilare i venule te arteriole unutar parenhima pojedinih organa (arteriole u glomerulima) (3).

Teorijska podloga za pojavljivanje određene vrste vaskulitisa u krvnoj žili određene veličine te temelj za podjelu vaskulitisa prema veličini krvnih žila leži u činjenici da se endotel razlikuje u krvnim žilama različitog kalibra te da se na različitim lokalizacijama u tijelu nalazi različiti endotel u krvnim žilama (15). Praktično sve krvne žile koje se vide u bioptičkim uzorcima različitih organa (primjerice kože ili bubrega) su male krvne žile (arteriole, kapilare, venule).

Općenito govoreći, terapijski se pristup razlikuje ovisno o kalibru krvne žile. Tako vaskulitisi velikih krvnih žila do-

Tablica 2. **Prikaz 2 različite podjele (klasifikacije) vaskulitisa - prikazani su vaskulitisi koji su prepoznati kao zasebni entiteti 1952. godine (Zeek (1)) i 1990. godine prema klasifikaciji American College of Rheumatology (2,8-14)**

1952. - Zeek
<ul style="list-style-type: none"> ■ temporalni arteritis ■ alergijski granulomatozni angiitis ■ reumatski arteritis ■ periarteritis nodosa ■ hipersenzitivni angiitis
1990. - ACR
<ul style="list-style-type: none"> ■ gigantocelularni arteritis ■ Churg-Straussov vaskulitis ■ hipersenzitivni vaskulitis ■ poliarteritis nodosa ■ Henoch-Schönleinova purpura ■ Wegenerova granulomatoza ■ Takayasuov arteritis

Tablica 3. **Klasifikacija vaskulitisa prema zaključku konferencije u Chapel Hillu (Chapel Hill Consensus Conference) iz 1994. godine (3)**

Vaskulitis velikih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ Takayasuov arteritis ■ gigantocelularni (temporalni) arteritis
Vaskulitis srednje velikih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ nodozni poliarteritis (PAN) ■ Churg-Straussov vaskulitis (CSS)*
Vaskulitis malih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ Wegenerova granulomatoza (WG)* ■ Kawasakijska bolest ■ mikroskopski poliangiitis (MPA)* ■ hipersenzitivni vaskulitis (Henoch-Schönleinova purpura)

* povezuje se s neutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA)

bro reagiraju na primjenu visokih doza glukokortikoida, dok vaskulitis malih krvnih žila dobro reagira na primjenu malih doza glukokortikoida (ako su one uopće indicirane). U slučaju vaskulitisa srednje velikih krvnih žila dobar učinak ima kombinirana primjena ciklofosfamida i glukokortikoida. U zaključku konferencije u Chapel Hillu iz 1994. godine pretpostavlja se važnost protutijela ANCA (eng. *anti-neutrophil cytoplasmatic antibody*) no oni nisu izdvojeni u posebnu skupinu vaskulitisa. Konačno, treba napomenuti da je u praktičnoj primjeni zaključaka konsenzusa veliku poteškoću predstavljalo razlikovanje poliarteritisa nodoza i mikroskopskog poliangiitisa. Zaključci

konferencije u Chapel Hillu imali su veliki odjek u stručnoj javnosti i gotovo 20 godina bili su osnovni putokaz za brojna istraživanja i polazišta za druge predložene klasifikacijske/dijagnostičke kriterije (3).

Napredak reumatologije, prepoznavanje novih entiteta, nove dijagnostičke mogućnosti te uvođenje novih terapijskih opcija nametnule su potrebu za revizijom nomenklature vaskulitisa te je godine 2012. održana nova konferencija u Chapel Hillu (4). Predložena je nova podjela i nomenklatura koja bi trebala biti praktičnija i primjenjivija - prikazana je u tablici 4. U nastavku ovog teksta biti će prikazane osnovne značajke ove nomenklature.

Tablica 4. **Nomenklatura vaskulitisa usvojena 2012. godine na međunarodnom sastanku u Chapel Hill (2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides)** (4)

Vaskulitis velikih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ Takayasuov arteritis ■ gigantocelularni vaskulitis
Vaskulitis srednje velikih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ polyarteritis nodosa (PAN) ■ Kawasakijska bolest
Vaskulitis malih krvnih žila
<p>Vaskulitis povezan s protutijelima ANCA</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ mikroskopski poliangiitis (MPA) ■ granulomatoza s poliangiitisom (GPA, Wegenerova granulomatoza) ■ eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA, Churg-Straussova bolest) <p>Vaskulitis povezan s odlaganjem imunokompleksa</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ bolest protutijela protiv glomerularne bazalne membrane (anti-GBM) ■ krioglobulinemični vaskulitis ■ vaskulitis povezan s IgA (Henoch-Schönlein) ■ hipokomplementemični urtikarijalni vaskulitis (HUV), vaskulitis s antiC1q protutijelima
Vaskulitis različito velikih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ Behçetova bolest ■ Coganov sindrom
Vaskulitis jednog organa
<ul style="list-style-type: none"> ■ kožni leukocitoklastički angiitis ■ kožni arteritis ■ primarni arteritis središnjeg živčanog sustava ■ izolirani aortitis ■ ostali
Vaskulitis udružen sa sustavnom bolešću
<ul style="list-style-type: none"> ■ lupusni vaskulitis ■ reumatoidni vaskulitis ■ sarkoidni vaskulitis ■ ostali
Vaskulitis s vjerojatno poznatom etiologijom (sekundarni)
<ul style="list-style-type: none"> ■ krioglobulinemični vaskulitis povezan s hepatitisom C ■ vaskulitis povezan s hepatitisom B ■ aortitis povezan sa sifilisom ■ vaskulitis s odlaganjem imunokompleksa povezan s primjenom lijekova ■ vaskulitis udružen s protutijelima ANCA povezan s primjenom lijekova ■ vaskulitis povezan s malignomima ■ ostali sekundarni vaskulitisi

Nomenklatura iz 2012. godine odnosi se samo na vaskulitise neinfektivne naravi - dakle na one koji nisu uzrokovani izravnom invazijom stijenke krvne žile infektivnim agensom. Novim je konsenzusom zadržana osnovna podjela prema veličini krvne žile, iako je u uvodnim napomenama jasno naglašena činjenica da se bilo koji vaskulitis može pojaviti u bilo kojoj krvnoj žili. Razlozi za zadržavanje ove podjele prikazani su u prethodnim odjeljcima ovog teksta (vidi ranije). Uvedena je nova kategorija vaskulitisa koji se tipično pojavljuju u krvnim žilama različitog kalibra (Behçetova bolest i Coganov sindrom). Dodatna je novost u nomenklaturi iz 2012. godine uvođenje kategorije vaskulitisa bez sustavnih značajki koji zahvaćaju samo jedan organ (koža, središnji živčani sustav, srce, bubreg, mezenterij). U ovu se kategoriju treba ubrojiti i izolirani aortitis (4).

Osobito je važna novost uvođenje kategorije vaskulitisa udruženih s prisutnošću protutijela ANCA (eng. *ANCA associated vasculitis* - AAV). U ovu se kategoriju ubrajaju Wegenerova granulomatoza, Churg-Straussov vaskulitis te mikroskopski poliangiitis. Njihovo izdvajanje u posebnu kategoriju opravdava činjenica da se spomenuta protutijela pojavljuju samo u ovim entitetima. Čini se da njihova patogeneza ne ovisi o stvaranju i odlaganju imunokompleksa u stijenci malih krvnih žila (kao u drugih vaskulitisa malih krvnih žila) te da razvoj bolesti izravno ovisi o učinku protutijela ANCA. Drugim riječima, protutijela ANCA nisu samo biljeg bolesti. Vaskulitisi udruženi s protutijelima ANCA pojavljuju se uglavnom u malim krvnim žilama, ali se mogu pojavljivati u krvnim žilama srednjeg kalibra. U stijenkama krvnih žila prisutni su oskudni imunodepoziti. Vrlo često se povezuju s razvojem glomerulonefritisa. Zajednička im je osobina i dobar klinički odgovor na primjenu ciklofosfamida (4).

Uz novosti u klasificiranju vaskulitisa povezanih s ANCA protutijelima uvedene su i novosti u terminologiji. Pokušali su se izbjeći eponimi te iznaći bolji opisni nazivi za pojedine entitete. Tako je za Wegenerovu granulomatozu predložen naziv granulomatoza s poliangiitisom (GPA), za Churg-Straussov vaskulitis naziv eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA) što se prikladno uklopilo uz postojeći naziv za treći entitet u ovoj skupini - mikroskopski poliangiitis (MPA). Tako je konačno jasno uspostavljena klinički prepoznatljiva i primjenjiva razlika mikroskopskog poliangiitisa i poliarteritisa nodosa (4).

Vaskulitisi udruženi s protutijelima ANCA ubrajaju se u skupinu vaskulitisa malih krvnih žila. Drugi predstavnici skupine vaskulitisa malih krvnih žila su vaskulitisi udruženi s odlaganjem imunokompleksa u stijenci krvnih žila. Za razliku od vaskulitisa s protutijelima ANCA u ovoj je skupini karakterističan histološki nalaz obilnih imunodepozita u stijenci krvne žile (4).

Konačno, konsenzus predlaže uvođenje dvije nove kategorije vaskulitisa - vaskulitise udružene sa sustavnom bolesti te vaskulitise s vjerojatno poznatom etiologijom. U obje kategorije terapijski postupak ali i liječenje usmjereni su na osnovnu bolest (4).

Zadržavanje osnovnog načela podjele vaskulitisa prema veličini krvne žile, uvažavanje novih spoznaja o patogenezi i uvođenje novih kategorija vaskulitisa, terminološke promjene s izbjegavanjem eponima i pokušaj izbora imena koje bolje opisuje pojedini entitet - osnovne su značajke nove nomenklature predložene na skupu u Chapel Hillu 2012. godine. Vrlo je izvjesno da predložena nomenklatura nije konačna te da će i ona s vremenom doživjeti izmjene. Pozornom raščlambom može se zaključiti da je nova podjela praktična i prihvatljiva za svakodnevni klinički rad s bolesnicima ali da istodobno pruža dobru osnovu za klinička istraživanja.

Literatura

1. Zeek PM. Periarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol* 1952;22:772-790.
2. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-1067.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. i sur. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA. i sur. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2012;65:1-11.
5. Stone JH. The classification and epidemiology of systemic vasculitis. U: Harris ED, Budd RC, Firestein GS i sur, ur. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005:1336-1342.
6. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, Merkel PA, Watts R. Nomenclature and classification of vasculitis - update on the ACR/EULAR Diagnosis and Classification of Vasculitis Study (DCVAS). *Clin Exp Immunol* 2011(suppl1):11-123.
7. 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 Klin Med* 1866;1:484-518.
8. Lightfoot RW Jr, Beat AM, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088-1093.
9. Masi AT, Hunder GG, Lie JT. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification

of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.

10. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-1107.

11. Calabrese LH, Beat AM, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1108-1113.

12. Mills JA, Beat AM, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification

of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-1121.

13. Hunder GG Bloch DA, Michel BA i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-1128.

14. Arend WP, Michel BA, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-1134.

15. Kallenberg CGM. Biology and immunopathogenesis of vasculitis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. 4. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2008:1499-1508.