

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie

Giant cell arteritis — clinical presentation, diagnosis and treatment

Magdalena Żychowska 

Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów

STRESZCZENIE

Układowe zapalenia naczyń stanowią zróżnicowaną grupę schorzeń, w przebiegu których w ścianie naczyń krwionośnych dochodzi do rozwoju mediowanego immunologicznie stanu zapalnego. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA, giant cell arteritis), klasyfikowane według *International Chapel Hill Consensus Conference* z 2012 roku w grupie zapaleń dużych naczyń, jest schorzeniem o nie do końca poznanej etiologii rozwijającym się głównie u kobiet po 50. roku życia. W początkowej fazie dominują niespecyficzne objawy systemowe. W pracy zwrócono szczególną uwagę na objawy dermatologiczne choroby. Podejrzenie GCA należy wysunąć u chorych z rumieniem i obrzękiem w miejscu przebiegu tętnicy skroniowej. Schorzenie może manifestować się również wykwitami plamiczymi, pęcherzowymi lub utratą włosów w okolicy skroniowej. W przebiegu GCA może dojść do martwicy, czasami rozległej i obustronnej, skóry owłosionej głowy oraz rozwoju zapalenia języka, często przebiegającego z obecnością zmian pęcherzowych lub martwiczych. Leczenie systemowe glikokortykosteroidami (GKS) powinno być rozpoczęte jak najszybciej, już w momencie wysunięcia podejrzenia choroby, żeby uniknąć nieodwracalnych powikłań m.in. trwałe utraty wzroku.

Forum Derm. 2020; 6, 2: 59–62

Słowa kluczowe: układowe zapalenie naczyń, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, martwica skalpu

ABSTRACT

A systemic vasculitis is a diverse group of disorders, in which the immune-mediated inflammatory process primarily affects the walls of blood vessels. Giant cell arteritis (GCA), classified according to the *International Chapel Hill Consensus Conference* (2012) in the group of large vessel vasculitis, is a condition of a not fully understood aetiology, which predominantly affects women over 50 years of age. The initial phase of the disease is characterized by unspecific general symptoms. The paper aims to highlight the dermatological manifestations of the condition. GCA should be suspected in patients with erythema and oedema of the skin above the temporal artery and macular/bullous eruption or hair loss in the temporal area. In GCA, scalp necrosis, sometimes extensive and bilateral, as well as glossitis with bullous eruption or necrosis, may also occur. Treatment with systemic corticosteroids (CS) should be started as soon as the suspicion of GCA is raised to avoid irreversible complications, including permanent blindness.

Forum Derm. 2020; 6, 2: 59–62

Key words: systemic vasculitis, giant cell arteritis, scalp necrosis

WPROWADZENIE

Układowe zapalenia naczyń stanowią zróżnicowaną grupę schorzeń, w przebiegu których w ścianie naczyń krwionośnych dochodzi do rozwoju mediowanego immunologicznie stanu zapalnego. Klasyfikacja i nomenklatura zapaleń naczyń budzi sporo kontrowersji. Zgodnie z klasyfikacją opracowaną podczas *International Chapel Hill Consensus Conference* w 2012 roku, nieinfekcyjne zapalenia naczyń dzieli się na grupy w zależności od rodzaju/średnicy zajętych w przebiegu choroby naczyń krwionośnych (tab. 1) [1].

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA, *giant cell arteritis*) dotyczy dużych i średnich naczyń tętniczych i klasyfikowane jest według *International Chapel Hill Consensus Conference* (2012 r.) w grupie zapaleń dużych naczyń. Schorzenie rozwija się głównie u kobiet, prawie wyłącznie po 50. roku życia. Etiologia choroby nie jest w pełni wyjaśniona. W ścianach dużych i średnich tętnic, pod wpływem niezidentyfikowanych do tej pory czynników, dochodzi do aktywacji reakcji immunologicznej z udziałem makrofagów oraz powstawania wielojądrowych komórek olbrzymich.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Żychowska, Zakład i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Rzeszowskiego, ul. Szopena 2; 35–055 Rzeszów, Polska
e-mail: magda.zychowska@gmail.com

Tabela 1. Podział nieinfekcyjnych zapaleń naczyń zaproponowany podczas *International Chapel Hill Consensus Conference* w 2012 roku [1]

Zapalenia dużych naczyń	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie tętnic Takayasu • olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
Zapalenia średnich naczyń	<ul style="list-style-type: none"> • choroba Kawasaki • guzkowe zapalenie tętnic
Zapalenia małych naczyń	<p>a) z przeciwciałami ANCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń • eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń <p>b) związane z kompleksami immunologicznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej • zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią • zapalenie naczyń związane z przeciwciałami IgA • pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementem (zapalenie naczyń związane z anty-C1q)
Zapalenia różnych naczyń	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie naczyń w chorobie Behçeta • zapalenie naczyń w zespole Cogana
Zapalenia naczyń jednego narządu	<ul style="list-style-type: none"> • leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry • zapalenie tętnic skóry • pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego • izolowane zapalenie aorty • inne
Zapalenia naczyń w przebiegu schorzeń układowych	<ul style="list-style-type: none"> • toczniowe zapalenie naczyń • reumatoidalne zapalenie naczyń • sarkoidalne zapalenie naczyń • inne
Zapalenia naczyń o prawdopodobnej etiologii	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie naczyń z krioglobulinemią związane z zakażeniem HCV • zapalenie naczyń związane z zakażeniem HBV • kiłowe zapalenie aorty • zapalenie naczyń z odkładaniem kompleksów immunologicznych związane z lekami • zapalenie naczyń z ANCA związane z lekami • zapalenie naczyń związane z nowotworem • inne

ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*) — autoprzeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów; HCV (*Hepatitis C Virus*) — wirusowe zapalenie wątroby typu C; HBV (*Hepatitis B Virus*) — wirusowe zapalenie wątroby typu B

W przebiegu GCA zajęte są najczęściej tętnice skroniowe (stąd dawna nazwa schorzenia — zapalenie tętnicy skroniowej), oczne, potyliczne, kręgowo i rzęskowe tylne. Rzadziej procesem chorobowym objęta jest aorta i jej gałęzie proksymalne [2].

U chorych z GCA mogą występować zmiany skórne, które będą powodem konsultacji dermatologicznej. Stąd też znajomość manifestacji klinicznych schorzenia może okazać się bardzo przydatna w codziennej praktyce klinicznej. Szczególnej uwagi wymagają chorzy ze zmianami martwiczymi skalpu, u których konieczne jest pilne rozpoczęcie leczenia ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju nieodwracalnych powikłań choroby (m.in. utraty wzroku) oraz wysoką śmiertelność.

SYMPTOMATOLOGIA

W początkowej fazie GCA dominują niespecyficzne objawy systemowe — ogólne osłabienie, nocne poty oraz stany podgorączkowe lub gorączka. W przypadku, gdy procesem chorobowym objęte są tętnice czaszkowe, występować mogą: bóle głowy, tkliwość i zaczerwienienie skóry w okolicy przebiegu tętnicy skroniowej, chromanie żuchwy lub dolegliwości bólowe języka. W przypadku zajęcia aorty

i jej głównych odgałęzień oprócz nieswoistych objawów ogólnoustrojowych może wystąpić również jednostronne chromanie kończyny. Jednym z najpoważniejszych powikłań GCA jest trwała utrata wzroku (jednostronna lub obustronna). U chorych może także dojść do udaru, zawału serca lub rozwoju tętniaka aorty. GCA często również współwystępuje z polimialgią reumatyczną (40–60% przypadków) [3].

Do objawów dermatologicznych, które powinny nasuwać podejrzenie GCA, należą rumień i obrzęk skóry w okolicy przebiegu tętnicy skroniowej oraz występowanie wykwitów plamiczych, pęcherzowych lub utraty włosów w okolicy skroniowej (ryc. 1). Czasem stwierdza się również obecność tkliwych guzków w miejscu przebiegu tętnicy potylicznej lub twarzowej. Zmianom skórnym może towarzyszyć słabo wyczuwalne tętno na wyżej wymienionych tętnicach. W przebiegu GCA może również dojść do rozwoju zmian martwiczych, będących wynikiem okluzji naczyń tętniczych. Zmiany te najczęściej lokalizują się na języku i skalpie. Objawy zapalenia języka można zaobserwować u około 10% chorych z GCA [4]. Typowo język przybiera kolor żywo czerwony (kolor „surowej wołowiny”), mogą pojawić się również pęcherze, złuszczenie oraz zmiany martwicze, głównie w przednich 2/3 języka. Zmiany martwicze skalpu, czasa-

mi o rozległym i obustronnym charakterze, są wynikiem okluzji naczyń zaopatrujących okolice skroniową — tętnicy skroniowej, czołowej, zausznej i/lub potylicznej. Martwica skalpu występuje częściej u chorych w podeszłym wieku i może współistnieć z innymi poważnymi powikłaniami GCA — utratą wzroku, martwicą języka lub martwicą przegrody nosa [5]. Uważa się, że obecność zmian martwiczych skalpu jest negatywnym czynnikiem rokowniczym, związanym z częstszym występowaniem ślepoty i wyższą śmiertelnością [2]. W literaturze opisywano również przypadki występowania zmian niedokrwiennych na szyi lub policzkach [6]. Do innych objawów dermatologicznych, obserwowanych



Rycina 1. Zmiany rumieniowo-naciekowe z rozpadem w okolicy skroniowej lewej w przebiegu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA, *giant cell arteritis*)

u chorych z GCA, należą: wybroczyny w okolicy okołoooczodołowej, obrzęk twarzy i szyi (zazwyczaj bolesny, najbardziej nasilony na policzkach i powiekach) oraz obecność zapalnych guzków na twarzy lub kończynach (o niespecyficznym charakterze lub związanych z zapaleniem średniej wielkości tętniczek w skórze właściwej i tkance podskórnej) [7]. Opisywano również przypadki pojawienia się u chorych z GCA zmian skórnych typu ziarniniaka obrączkowatego [8].

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie GCA można postawić na podstawie spełnienia 3 z 5 kryteriów diagnostycznych opracowanych przez American College of Rheumatology w 1990 roku [9]. Kryteria diagnostyczne przedstawiono w tabeli 2.

W badaniach laboratoryjnych zazwyczaj obserwuje się istotnie podwyższone parametry stanu zapalnego. Zwraca uwagę zwłaszcza znacznie podwyższone OB., w niektórych przypadkach przekraczające nawet 100 mm/godzinę. W badaniu histopatologicznym zmienionej chorobowo tętnicy można stwierdzić obecność obejmującego wszystkie warstwy naczynia nacieku zapalnego, które złożone jest z limfocytów, makrofagów i komórek olbrzymich [4]. Ze względu na fakt, że proces chorobowy ma tendencję do odcinkowego zajmowania ścian naczyń tętniczych, wynik biopsji tętnicy skroniowej, uznawanej za złoty standard w diagnostyce GCA, może być jednak fałszywie ujemny. Z kolei w biopsji pobranej z brzegu owrzodzenia lub ogniska martwicy rzadko można zaobserwować cechy ziarniniakowego zapalenia naczyń. Stąd też pobieranie wycinków w tych lokalizacjach ma małą wartość diagnostyczną i nie jest rekomendowane [10]. W diagnostyce GCA pomocne mogą być natomiast badania obrazowe. W przypadku podejrzenia zajęcia tętnic czaszkowych badaniem z wyboru powinno być USG Duplex Doppler. *European League Against Rheumatism* (EULAR) rekomenduje jako badanie obrazowe drugiego rzutu angiografię rezonansu magnetycznego (angio-MR). Ze względu na narażenie na promieniowanie i brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających użyteczność, nie zaleca się wykonywania w GCA z zajęciem tętnic czaszkowych angiografii tomografii komputerowej (angio-TK) ani pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-TK). Badania te znajdują natomiast zastosowanie w ocenie zajęcia naczyń

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne GCA (według *American College of Rheumatology* z 1990 roku) [9]

Kryteria diagnostyczne GCA
1. Wiek w momencie zachorowania ≥ 50 lat
2. Pojawienie się nowego bólu głowy o zlokalizowanym charakterze
3. Odchylenia w badaniu fizykalnym tętnicy skroniowej (np. słabiej wyczuwalne tętno, tkliwość palpacyjna)
4. OB ≥ 50 mm/godz.
5. Odchylenia w biopsji tętnicy (np. naciek z komórek jednojądrzastych lub obecność zapalenia ziarniniakowego z komórkami wielojądroowymi w ścianie tętnicy)

GCA (*giant cell arteritis*) — olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic; OB — odczyn Biernackiego

pozaczaszkowych (m.in. aorty i jej głównych odgałęzień) w przebiegu GCA [11].

LECZENIE

Zalecane jest jak najszybsze, już przy wysunięciu podejrzenia GCA, włączenie leczenia systemowego glikokortykosteroidami (GKS), żeby zapobiec nieodwracalnym powikłaniom choroby w postaci utraty wzroku. U chorych bez zaburzeń widzenia leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 1 mg/kg m. c. (w przeliczeniu na prednizon). W przypadku występowania zaburzeń widzenia lub podwójnego widzenia zalecane jest jak najszybsze rozpoczęcie terapii GKS w postaci dożylnych pulsów (najczęściej 1 g metyloprednizolonu *i.v.* przez 3 kolejne dni). W celu ograniczenia działań niepożądanych długotrwałej steroidoterapii EULAR rekomenduje w zapaleniach dużych naczyń dołączenie leku immunosupresyjnego. Najczęściej stosuje się metotreksat w dawce 10–15 mg tygodniowo [12]. Leczenie immunosupresyjne powinno być kontynuowane przez minimum 1–2 lat. Nawroty GCA są częste (do 75% chorych) i występują głównie w pierwszym roku po odstawieniu GKS [2, 13].

Duże nadzieje na skuteczne i bezpieczne leczenie GCA pokłada się w lekach biologicznych. W pojedynczych randomizowanych badaniach klinicznych oceniano skuteczność antagonistów czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) — infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu [14–16]. Wyniki tych badań są jednak rozczarowujące. Ostatnie doniesienia wskazują na skuteczność inhibitora receptora α dla interleukiny (IL)-6 — tocilizumabu [17]. Dalszej weryfikacji wymaga natomiast użyteczność abataceptu (rekombinowanego białka fuzyjnego składającego się z CTLA-4 połączonego ze zmodyfikowanym fragmentem Fc immunoglobuliny ludzkiej IgG1), ustekinumabu (przeciwciała monoklonalnego blokującego szlak IL12/IL23) i anakinry (rekombinowanego antagonisty receptora dla IL-1) w leczeniu GCA [18].

WNIOSKI

Układowe zapalenia naczyń są zróżnicowaną grupą schorzeń o podstępny przebiegu. U chorych z GCA mogą wystąpić objawy skórne, które pozwalają na wysunięcie podejrzenia zapalenia naczyń. Pacjenci ze zmianami rumieniowo-obrzękowymi, plamiczowymi, pęcherzowymi lub martwiczymi w okolicy skroniowej wymagają dalszej diagnostyki i wykluczenia GCA. U pacjentów ze zmianami martwiczymi skalpu lub języka konieczne jest pilne rozpoczęcie leczenia w celu uniknięcia rozwoju nieodwracalnych powikłań choroby.

Konflikt interesów

Autor pracy deklaruje, że nie zachodzi żaden konflikt interesów w związku z publikowaną pracą.

PIŚMIENNICTWO

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 65(1): 1–11, doi: 10.1002/art.37715.
- Rinden T, Miller E, Nasr R. Giant cell arteritis: An updated review of an old disease. *Cleve Clin J Med*. 2019; 86(7): 465–472, doi: 10.3949/ccjm.86a.18103, indexed in Pubmed: 31291180.
- Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, et al. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA*. 2016; 315(22): 2442–2458, doi: 10.1001/jama.2016.5444, indexed in Pubmed: 27299619.
- KINMONT PD, MCCALLUM DI, KINMONT PD, et al. SKIN MANIFESTATIONS OF GIANT-CELL ARTERITIS. *Br J Dermatol*. 1964; 76: 299–308, doi: 10.1111/j.1365-2133.1964.tb14533.x, indexed in Pubmed: 14183141.
- Currey J. Scalp necrosis in giant cell arteritis and review of the literature. *Br J Rheumatol*. 1997; 36(7): 814–816, doi: 10.1093/rheumatology/36.7.814, indexed in Pubmed: 9255121.
- Hansen BL, Junker P. Giant cell arteritis presenting with ischaemic skin lesions of the neck. *Br J Rheumatol*. 1995; 34(12): 1182–1184, doi: 10.1093/rheumatology/34.12.1182, indexed in Pubmed: 8608365.
- Goldberg JW, Lee ML, Sajjad SM. Giant cell arteritis of the skin simulating erythema nodosum. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46(9): 706–708, doi: 10.1136/ard.46.9.706, indexed in Pubmed: 3675013.
- Yáñez S, Val-Bernal JF, Peña-Sagredo JL, et al. Generalized granuloma annulare and giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26(3 Suppl 49): S108–S110, indexed in Pubmed: 18799066.
- Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(8): 1122–1128, doi: 10.1002/art.1780330810, indexed in Pubmed: 2202311.
- Bowling K, Rait J, Atkinson J, et al. Temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: Does the end justify the means? *Ann Med Surg (Lond)*. 2017; 20: 1–5, doi: 10.1016/j.amssu.2017.06.020, indexed in Pubmed: 28663795.
- Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(5): 636–643, doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649, indexed in Pubmed: 29358285.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(3): 318–323, doi: 10.1136/ard.2008.088351, indexed in Pubmed: 18413441.
- Żychowska M, Baran W. Choroby naczyniowe. [w:] *Terapia w dermatologii*. Szepietowski J, Baran W (red.), PZWL, Warszawa. ; 2019: 292–318.
- Seror R, Baron G, Hachulla E, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12): 2074–2081, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203586, indexed in Pubmed: 23897775.
- Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(5): 625–630, doi: 10.1136/ard.2007.082115, indexed in Pubmed: 18086726.
- Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, et al. Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146(9): 621–630, doi: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00004, indexed in Pubmed: 17470830.
- Villiger P, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016; 387(10031): 1921–1927, doi: 10.1016/s0140-6736(16)00560-2.
- González-Gay MÁ, Pina T, Prieto-Peña D, et al. Treatment of giant cell arteritis. *Biochem Pharmacol*. 2019; 165: 230–239, doi: 10.1016/j.bcp.2019.04.027, indexed in Pubmed: 31034796.