

А. Кундурджиев, Б. Върбанова, В. Цветкова-Вичева, Д. Желев,  
Д. Кюркчиев, Е. Кирилова, Е. Куртева, Ж. Христова, Зл. Коларов,  
И. Ангелова, Й. Пожарашка, Й. Влахов, К. Давидов, Л. Митева,  
Л. Дурмишев, Л. Маринчев, Л. Терзиев, М. Христова, М. Балева,  
М. Николова, М. Боянов, П. Николов, Пл. Яковлиев,  
Р. Ганчева, Р. Стойчев, Р. Шумналиева, С. Монов,  
Ст. Владева, Т. Тодоров, Ю. Тодоров

## **РЕДКИ БОЛЕСТИ С ИМУННА ПАТОГЕНЕЗА**

*Под редакцията на проф. д-р Марта Балева, дмн*



Централна медицинска библиотека – Медицински университет

София, 2020 г.

## **РЕДКИ БОЛЕСТИ С ИМУННА ПАТОГЕНЕЗА**

**Под редакцията на проф. д-р Марта Балева, дмн**

*© А. Кундурджиев, Б. Върбанова, В. Цветкова-Вичева, Д. Желев, Д. Кюркчиев, Е. Кирилова, Е. Куртева, Ж. Христова, Зл. Коларов, И. Ангелова, Й. Пожарашка, Й. Влахов, К. Давидов, Л. Митева, Л. Дурмишев, Л. Маринчев, Л. Терзиев, М. Христова, М. Балева, М. Николова, М. Боянов, П. Николов, Пл. Яковлиев, Р. Ганчева, Р. Стойчев, Р. Шумналиева, С. Монов, Ст. Владева, Т. Тодоров, Ю. Тодоров, автори, 2020*

Българска

Първо издание

ISBN 978-619-7491-24-1

© Централна медицинска библиотека,  
Медицински университет – София, 2020 г.  
бул. „Св. Г. Софийски“ № 1  
тел. 02 952 23 93, 02 952 31 71, e-mail: library@cml.mu-sofia.bg

## СЪДЪРЖАНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| Arteritis temporalis (болест на Horton) – <i>Марта Балева</i> .....  | 9   |
| Артериит на Takayasu – <i>Пламен Яковлиев, Марта Балева</i> .....  | 14  |
| Анкилозиращ спондилит – <i>Милена Николова</i> .....   | 21  |
| Болест на Бехчет (синдром на Бехчет) – <i>Симеон Монов, Руска Шумналиева, Златимир Коларов</i> .....   | 39  |
| Болест на Kawasaki – <i>Марта Балева</i> .....   | 47  |
| Болест на Köhlmeier-Degos (злокачествена атрофична папулоза или кутанео-интестинален синдром) – <i>Пламен Яковлиев</i> .....   | 58  |
| Болест на Still – <i>Боряна Върбанова</i> .....  | 65  |
| Бъбречни увреждания при реакция на присадката срещу приемателя след алогенна костномозъчна трансплантация – <i>Милена Николова, Атанас Кундурджиев, Мария Христова, Ива Ангелова, Деян Желев</i> ..... | 77  |
| Бързопрогресиращи (полулунни) гломерулонефрити – <i>Милена Николова, Атанас Кундурджиев, Тодор Тодоров, Михаил Боянов, Йордан Влахов</i> .....   | 85  |
| Blue toe синдром – <i>Милена Николова, Любомир Маринчев, Мария Христова, Рада Ганчева, Златимир Коларов, Росен Стойчев, Марта Балева, Атанас Кундурджиев</i> .....                                     | 98  |
| Грануломатоза с полиангиит (Wegener's granulomatosis) – <i>Пламен Яковлиев</i> .....   | 104 |
| Дерматомиозит – <i>Йоана Пожарашка, Любка Митева, Любомир Дурмишев</i> .....   | 113 |
| DRESS синдром – <i>Петър Николов</i> .....   | 124 |
| HELLP синдром – <i>Марта Балева</i> .....  | 132 |
| Хиперсензитивни пневмонити – <i>Марта Балева</i> .....   | 138 |
| Катастрофален антифосфолипиден синдром – <i>Марта Балева</i> .....   | 145 |
| Мезентериален паникулит – <i>Атанас Кундурджиев, Милена Николова, Ива Ангелова, Юрий Тодоров</i> .....   | 151 |
| POEMS syndrome – <i>Марта Балева</i> .....   | 160 |
| Полиартериитис нодоза – <i>Стоянка Владева, Елена Кирилова</i> .....   | 166 |
| Прогресивна системна склероза – имунопатогенеза и имуно-диагностика – <i>Екатерина Куртева, Доброслав Кюркчиев</i> .....   | 182 |
| Пурпура на Henoch-Schönlein – <i>Любомир Дурмишев</i> .....  | 222 |
| Редки заболявания с високи нива на серумния IgE – <i>Марта Балева</i> .....  | 232 |

|  |     |
|--|-----|
| Ретроперитонеална фиброза – <i>Милена Николова, Атанас Кундурджиев, Калоян Давидов</i> .....                                 | 241 |
| Рецидивиращ полихондрит – <i>Любомир Маринчев</i> .....  | 259 |
| Синдром на Cogan – <i>Пламен Яковлиев, Марта Балева</i> .....  | 270 |
| Синдром на Churg-Strauss – <i>Людмил Терзиев, Ваня Цветкова-Вичева</i> .....   | 277 |
| Синдром на Dressler – <i>Марта Балева</i> .....  | 299 |
| Синдром на Felty – <i>Марта Балева</i> .....   | 303 |
| Синдром на Schnitzler – <i>Марта Балева, Жулиета Христова</i> .....  | 307 |
| Синдром на Sjögren – <i>Милена Николова, Рада Ганчева, Атанас Кундурджиев</i> .....  | 314 |
| Синдром на Sneddon – <i>Марта Балева</i> .....   | 325 |
| Синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) – <i>Любомир Дурмишев, Марта Балева</i> ..... | 332 |
| Системен лупус еритематозус – <i>Любомир Маринчев, Марта Балева</i> .....  | 342 |
| Смесена съединителнотъканна болест – <i>Марта Балева</i> .....   | 377 |
| Rhupus – <i>Марта Балева</i> .....   | 384 |
| Urticarial vasculitis – <i>Марта Балева</i> .....  | 392 |



## АВТОРСКИ КОЛЕКТИВ

*Доц. д-р Атанас Кундурджиев, дм* – Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

*Проф. д-р Боряна Върбанова, дм* – Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Анна“, Катедра по педиатрия, Медицински университет – Варна

*Доц. д-р Ваня Цветкова-Вичева, дм* – Отделение по алергология, УМБАЛ „Проф. Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

*Проф. д-р Деян Желев, дмн* – Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

*Проф. д-р Доброслав Кюркчиев, дмн* – Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Катедра по клинична имунология, Медицински университет – София

*Д-р Елена Кирилова, дм* – Медицински факултет, Бургаски университет „Асен Златаров“

*Д-р Екатерина Куртева, дм* – Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

*Д-р Жулиета Христова, дм* – Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по клинична лаборатория, Медицински университет – София

*Проф. д-р Златимир Коларов, дмн* – Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

*Д-р Ива Ангелова* – Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

*Д-р Йоана Пожарашка* – Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

*Д-р Йордан Влахов* – Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Софиямед“ – София

*Доц. д-р Калоян Давидов, дм* – УМБАЛ „Токуда“, Медицински факултет, Софийски университет

*Проф. д-р Любка Митева, дм* – Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

*Доц. д-р Любомир Дурмишев, дм* – Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

*Доц. д-р Любомир Маринчев, дм* – Клиника по ревматология, УМБАЛ „Софиямед“, Медицински факултет, Софийски университет

*Доц. д-р Людмил Терзиев, дм* – Отделение по алергология, УМБАЛ „Проф. Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

*Д-р Мария Христова, дм* – Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

*Проф. д-р Марта Балева, дмн* – ДКЦ „Александровска“ – София; Редактор

*Д-р Милена Николова, дм* – Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

*Проф. д-р Михаил Боянов, дмн* – Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

*Д-р Петър Николов, дм* – гастроентеролог

*Д-р Пламен Яковлиев, дм* – Тракийски университет – Стара Загора

*Д-р Рада Ганчева, дм* – Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

*Доц. д-р Росен Стойчев, дм* – Клиника по съдова хирургия, УМБАЛСМ „Пирогов“ – София

*Д-р Руска Шумналиева, дм* – Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

*Доц. д-р Симеон Монов, дм* – Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

*Проф. д-р Стоянка Владева, дм* – Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

*Доц. д-р Тодор Тодоров, дм* – Катедра по патология, Медицински университет – София

*Д-р Юрий Годоров* – Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

## ОТ РЕДАКТОРА

От няколко години обмислям написването на статия или книга за редките имунообусловени болести. Накрая – в периода март 2019-април 2020 г. и с помощта на някои колеги, които споделиха и своя опит върху наблюденията си за редките болести с имунна патогенеза, тази книга е факт. Част от заболяванията са добре известни – системен лупус, дерматомиозит, склеродермия, смесена съединителнотъканна болест, ретроперитонеална фиброза, синдром на Sjögren, Graft versus host disease, синдром на Dressler, хиперсензитивни пневмонити, системни васкулити, хипер-IgE синдроми, болест на Бехчет, болест на Бехтерев и др., но в повечето случаи не се обръща внимание на факта, че те са редки за практиката и е особено важно да се подчертае участието на имунната система за тяхната поява и развитие. Други са по-малко познати – катастрофален антифосфолипиден синдром, urticarial vasculitis, Rhipus, DRESS синдром. При трети на участието на имунната система в патогенезата на болестта все още се обръща малко внимание – мезентериален паникулит, синдром на Felty, синдром на Sneddon, синдром на Schnitzler и др. Включените в книгата 36 нозологични единици в никакъв случай не изчерпват огромното многообразие от редки заболявания с имунна патогенеза. Те чакат да бъдат преоткрити.

Благодаря на всички колеги, които взеха участие в написването на тази книга. Надявам се тя да бъде интересна и полезна за широк кръг читатели.

Проф. Марта Балева, дмн



*Посвеждавам на светлата памет на моя учител –  
доц. д-р Любомир Станчев, от Първа вътрешна (Чиловата) клиника.*

*Проф. д-р Марта Балева, дмн*

## ARTERITIS TEMPORALIS (БОЛЕСТ НА HORTON)

*Марта Балева*

### **Исторически данни**

Болестта на Horton спада към групата васкулити на големите съдове [1, 2]. Първото ѝ описание като „Thrombotic arteritis of the aged” е представено от J. Hutchinson [3] през 1889 г. В периода 1932-1934 г. В. Т. Horton и сътр. [4, 5] въвеждат наименованието „arteritis of the temporal vessels”. През 1941 г. J. R. Gilmore [6] предлага термина „giant cell chronic arteritis” (giant cell arteritis), тъй като в съдовете на пациентите са установени многоядрени гигантски клетки, а G. C. McMillan [7] на базата на хистологичната картина използва термина „granulomatous arteritis”. Оформя се становището, че болестта е локализирана в темпоралната артерия и се предлага наименованието „болест на Horton” [8, 9]. През 1946 г. E. D. Kilbourne и H. G. Wolff [10] предлагат термина „cranial arteritis” с описанието на болен, при когото е засегната и друга краниална артерия. Други автори използват термина „senile arteritis” [11, 12]. В. Hamrin и сътр. [13] намират връзка с polymyalgia rheumatica и предлагат термина „polymyalgia arteritica”. У нас се използват наименованията „arteritis temporalis”, „giant cell arteritis”, „granulomatous arteritis”, „болест на Horton”.

### **Честота**

В Северна Европа и Америка честотата на болестта е 15-30/100 хил. при жителите над 50-годишна възраст [14]. За Франция, Шотландия, Италия и Израел тази честота е под 10/100 хил. [14]. Много рядко болестта на Horton се среща в Африка и Азия [14].

### **Етиология и патогенеза**

Болестта на Horton е системна възпалителна васкулопатия, дължаща се на патологичен имунен отговор. Тя се установява

предимно в напреднала и старческа възраст, когато имунният отговор е значително променен. Ключова роля за появата ѝ имат Т-клетките и макрофагите и развитието на грануломатозно възпаление с участието на проинфламаторни цитокини [15]. Фактът, че болестта се установява при няколко от членовете на една и съща фамилия, както и носителството на определени HLA-DR алели показва, че може би има генетична предиспозиция за появата ѝ [16, 17, 18]. Някои автори предполагат връзка с такива инфекции като *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и Parvovirus B 19 [19-23].

### **Клинична картина**

Критериите за поставяне на диагнозата болест на Horton според Американската ревматологична асоциация (ARA) [24] са: начало на болестта след 50-годишна възраст, новопоявило се главоболие, промени в темпоралните артерии, повишена СУЕ над 50 mm/h, хистологични данни от биопсия на темпоралната артерия за мононуклеарни инфилтрати или гранулом с многоядрени гигантски клетки.

*Неспецифични симптоми* – болните обикновено имат астено-динамични оплаквания, понякога загуба на тегло, повишена телесна температура – 37-38° С, по-рядко над 38° С.

*Специфични симптоми* – новопоявило се главоболие, болка в областта на каротидните артерии, задебеляване, уплътняване, болезненост и зачервяване на темпоралните артерии с образуване на нодули, намаляване или изчезване на пулсациите. Окципиталните, лицевите и заднокраниални артерии могат да са увеличени или болезнени. Клаудикацията, подуването и некрозата на езика и скалпа са редки. Често се наблюдават нистагъм, загуба на слуха, които обаче са възвратими след лечение с кортикостероиди. Засягането на централната и периферната нервна система води до транзиторни мозъчни атаки, исхемичен инсулт, деменция, спинален инфаркт, мононеврити.

При засягане на артерии извън тези на главата може да се наблюдават: аневризми и дисекации на аортата, инсуфициенция на аортната клапа, клаудикация на долни крайници, чревни ин-

фаркти, коронарна исхемия, тромбоза на белодробната артерия, интраалвеоларна хеморагия, кашлица, периферен артрит, хематурия, бъбречна недостатъчност, вторична амилоидоза. Половината от болните могат да имат симптоми на polymyalgia rheumatica. Според някои автори двете заболявания имат връзка помежду си, но други не поддържат това становище [25].

*Параклинични изследвания* – обикновено СУЕ, CRP и фибриногенът са повишени; често са увеличени чернодробните ензими, налице са тромбоцитоза и анемия. Има съобщения за повишение на антикардиолипиновите антитела и IL-6. От образните изследвания най-голямо приложение имат ехографията на темпоралната артерия, компютърната томография и PET скенерът.

### **Прогноза**

При подходящо и рано започнало лечение смъртността не е повишена. При лош контрол на възпалението или вследствие на усложненията от КС има повишен кардиоваскуларен риск.

### **Лечение**

Метод на избор са кортикостероидите (КС). Обичайно се започва с 40-60 mg дневно преднизон или еквивалентна доза от друг препарат. След постигане на ефект дозата се редуцира до 7,5-10 mg или по-малко на ден. Необходимо е да се следят СУЕ и CRP. Възможна е повторна поява на симптомите след намаляване на първоначалната доза. Препоръчва се спиране на терапията след 2 г. Приложението на пулсова доза КС не е показало предимства. При всички пациенти се препоръчва суплементация с калций и витамин D. Употребата на метотрексат е важна за контролирането на активността на болестта и намаляването на дозата на КС. В единични случаи се прилагат Infliximab и Etanercept.

### **Заклучение**

Болестта на Horton е рядко заболяване, в развитието на което участват имунни механизми с последващо образуване на грануломатозно възпаление в засегнатите съдове. Симптомите са мно-

гообразни и обикновено пациентите се диагностицират от различни специалисти – общопрактикуващи лекари, ревматолози, невролози, кардиолози, офталмолози, стоматолози. Най-точно диагнозата се поставя с биопсия на засегнатата артерия и хистологично изследване. Ранната и точна диагноза, както и приложението на КС осигуряват подобряване на състоянието на пациентите и предпазват от нежелани усложнения, най-вече загуба на зрението.

### Литература

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthr Rheum* 2013; 65(1):1-11.
2. Jannette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of Vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthr Rheum* 1994; 37:187-92.
3. Hutchinson J. Diseases of the arteries. *Arch Surg (London)* 1889; 90 (1):323.
4. Horton BT, Magath TB, Brown GE. An undescribed form of the temporal vessels. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1932; 7:700-701.
5. Horton BT, Magath TB, Brown GE. Arteritis of the temporal vessels: previously undescribed form. *Arch Int Med* 1934; 53:400-409.
6. Gilmore JR. Giant – cell chronic arteritis. *J Pathol Bacteriol* 1941; 53:266-277.
7. McMillan GC. Diffuse granulomatous aortitis with giant cells associated with partial rupture and dissection of the aorta. *AMA Arch Pathol* 1950; 49: 63-69.
8. Andersen T. Arteritis temporalis (Horton): survey and case with glaucoma. *Acta Med Scand* 1947; 128:151-178.
9. Schmidt D. Arteritis temporalis Horton. St Gallen, Freiburg, Germany: Elephas Buchverlag; 1995; 612.
10. Kilbourne ED, Wolff HG. Cranial arteritis: a critical evaluation of the syndrome “temporal arteritis” with report of a case. *Ann Intern Med* 1946; 24: 1-10.
11. Olhagen B. Polymyalgia rheumatica: a form of senile arteritis? *Acta Rheumatol Scand* 1963; 20:157-164.
12. Alestig K, Barr J. Giant-cell arteritis: a biopsy study of polymyalgia rheumatica, including one case of Takayasu’s disease. *Lancet* 1963; 1:1228-1230.
13. Hamrin B, Jonsson N, Landberg T. Arteritis in “polymyalgia rheumatica”. *Lancet* 1964; 1:397-401.
14. Emmerich J, Fiessinger JN. Epidemiology and etiological factors in giant cell arteritis (Horton's disease and Takayasu's disease). *Ann Med Intern (Paris)* 1998; 149(7):425-32.

15. Weyand CM, Tetzlaff N, Bjornsson J, et al. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:19-26.
16. Salvarani C, Machioni P, Zizzi F, et al. Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in Northern Italy. *Arthritis Rheum* 1991; 34:351-6.
17. Dababneh A, González-Gay MA, García-Porrúa C, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica can be differentiated by distinct patterns of HLA class II association. *J Rheumatol*. 1998; 25:2140-5.
18. Fietta P, Manganelli P, Zanetti A, et al. Familial giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: aggregation in 2 families. *J Rheumatol*. 2002; 29:1551-5.
19. Elling P, Olsson AT, Elling H. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Rheumatol* 1996; 23:112-9.
20. Wagner AD, Gerard HC, Fresemann T, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1543-51.
21. Rimenti G, Blasi F, Cosentini R, et al. Temporal arteritis associated with *Chlamydia pneumoniae* DNA detected in an artery specimen. *J Rheumatol* 2000; 27:2718-20.
22. Duhaut P, Bosshard S, Calvet A, et al. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and viral hypotheses: a multicenter, prospective case-control study. *Groupe de Recherche sur l'Arterite a Cellules Geantes*. *J Rheumatol* 1999; 26:361-9.
23. Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, et al. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1255-8.
24. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1122-8.
25. Calvo-Romero JM. Giant cell arteritis. *Postgrad Med J* 2003; 79:511-515.

## АРТЕРИИТ НА TAKAYASU

*Пламен Яковлиев, Марта Балева*

### **Исторически данни**

За първи път болестта е описана от японския офталмолог Mikito Takayasu през 1908 г. На поредната конференция на Японското офталмологично дружество той докладва за специфични съдови прояви върху ретината на 21-годишна жена, с 2 кръгови анастомози около зрителния нерв и липса на пулс върху артериите на китката, при наличие на сърдечен ритъм [1]. Болестта е позната под наименованията „синдром на Takayasu”, „артериит на Takayasu (ТАК)”, „безпулсова болест”, „синдром на аортната дъга”, „arteritis brachiocephalicus”. Последният консенсус от 2012 г. предлага да се използва терминът „артериит на Takayasu” [2].

### **Честота**

ТАК е рядко заболяване, тъй като се установява при 2/1 000 000 души годишно [3]. По-често се доказва при жителите на Япония, Югоизточна Азия и Мексико [4]; 9-10 пъти по-често е при млади жени и по-често във възрастта от 15 до 35 години.

### **Етиология и патогенеза**

ТАК е грануломатозен артериит, засягащ предимно аортата и нейните главни разклонения. Етиологията на болестта не е изяснена. Предполага се участието на следните фактори:

– Инфекции – най-много проучвания има за връзка с туберкулозата – доказана е молекулна мимикрия между 65 kDa Heat shock protein (HSP) антиген на туберкулозния бактерий и човешкия 65 kDa HSP, което може да доведе до кръстосана реактивност и автоимунен отговор [5].

– Имунологични и автоимунни механизми – в серума на болните са установени антиендотелни антитела (АЕСА) срещу анти-

ген с м.т. 60-65 kDa, а в засегнатите съдове – инфилтрати от клетки, продуциращи антитела [6]. Има данни за участието на CD8+ Т-лимфоцитите, перфорина и гранзим В [7]. В патогенезата на болестта участват и редица цитокини – IL-6, IL-8, IL-17A, IL-18, IFN-alpha, TNF-alpha [8, 9, 10, 11].

– Има съобщения за връзка между ТАК и саркоидоза [12] и между ТАК и улцерозен колит [13].

– Ендокринни фактори – болестта е по-честа при жени.

– Генетични – редица проучвания показват връзка с HLA алелите. Най-често това е HLA-B\*52:01 алелът, установен при всички проучвания, засягащи различни популации по всички краища на Земята [14]. Този алел се свързва с клинични прояви на заболяването като аортна регургитация, левокамерна дисфункция, конгестивна кардиопатия, ранна поява на болестта [14]. При японци с ТАК е повишена и честотата на HLA-B\*39 и HLA-B\*67:01 алелите. Описани са и редица локуси извън HLA системата – FCGR2A/FCGR3A, IL12B, IL6, RPS9/LILRB3 и др. [14].

### **Клинична картина**

*Американската колегия по ревматология дефинира през 1990 г. следните критерии за поставяне на диагнозата артериит на Takayasu [15]:*

- *Възраст при началото на заболяването  $\leq 40$  години*
- *Клаудикацио*
- *Намалена пулсация, установена на едната или на двете брахиални артерии*
- *Разлика  $> 10$  mm Hg при измерване на систолното кръвно налягане между двете ръце*
- *Специфичен шум над едната или и над двете субскапуларни артерии или абдоминалната аорта при аускултация*
- *Артериографско стесняване или оклузия на цялата аорта, нейните първични разклонения или на големи артерии в проксималните участъци на горните или долните крайници, които не са причинени от артериосклероза, фибромускулна дисплазия или подобни причини.*

За да се постави диагнозата ТАК, е необходимо наличието на поне 3 от тези 6 критерия (чувствителност 90.5% и специфичност 97.8%).

На табл. 1 е представена класификацията на ТАК на базата на ангиографските данни [16], а на табл. 2 – клиничната класификация на болестта [17].

**Табл. 1. Класификация на базата на ангиографските данни**

| Тип | Засегнат съд  |
|-----|---|
| I   | Разклонения на аортната дъга  |
| Па  | Възходяща аорта, аортна дъга и нейните разклонения                            |
| Пб  | Възходяща аорта, аортна дъга и нейните разклонения, торакална низходяща аорта |
| III | Низходяща торакална аорта, абдоминална аорта и/или бъбречни артерии           |
| IV  | Абдоминална аорта и/или бъбречни артерии                                      |
| V   | Комбинация между Пб и IV  |

Според тази класификация ангажирането на коронарните или пулмоналните артерии се означава съответно като С (+) и Р (+).

**Табл. 2. Клинична класификация**

| Група | Клинични белези  |
|-------|--|
| I     | Неусложнено заболяване, със/без ангажиране на белодробната артерия       |
| Па    | Лекостепенно/умерено единично усложнение на базата на неусложнена болест |
| Пб    | Тежко единично усложнение на базата на неусложнена болест                |
| III   | Две или повече усложнения на базата на неусложнена болест                |

ТАК протича в две фази:

– В началото клиничната картина се владее от астено-динамичен синдром – отпадналост, лесна уморяемост и безапетитие. Пациентите съобщават за световъртеж, продължително и силно главоболие, промени в настроението, емоционална нестабилност, отслабване.

– Във втората фаза се проявяват характерните симптоми на артериална оклузия и исхемия (липсващ пулс, клаудикацио, сърдечен шум, хипертония). Ако диагнозата не се постави навреме, болестта прогресира, което води до стеноза, аневризми и органна исхемия. Главни причини за смъртта са мезентериалната исхемия и аортната аневризма.

ТАК се характеризира с няколко клинични синдрома:

- Синдром на каротидна недостатъчност – главоболие, невъзможност за концентрация, амнезия, синкопи, стесняване на очните параметри, двойно виждане и временна амавроза и много тежка неврологична симптоматика.
- Синдром на вертебробазиларна инсуфициенция – световъртеж, гадене с многократно повръщане, загуба на равновесие.
- Синдром на подключичния крадец – клиничната изява на синдрома е след физическо натоварване на ръката, като се предизвиква „откраждане“ на кръвта от малкомозъчното кръвообращение.
  - Хипертонията е резултат от засягането на реналните артерии.
  - Симптоматика от горните крайници – лесна умора в ръката и Raynaud синдром.

*Инструментални изследвания:* ЕКГ, ехокардиография, ехографско изследване на бъбреците, доплер-сонография, компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс. За „златен стандарт“ при стадирането и за диагнозата се счита контрастната ангиография.

От лабораторните изследвания се установяват повишени СУЕ и С-реактивен протеин, левкоцитоза и еозинофилия.

Хистологично в ранната фаза на болестта се установяват оток, „patchy“ некроза на медията на съдовата стена, инфилтрат от лимфоцити, плазмоцити, еозинофили, хистиоцити и рядко гигантски клетки в медията, адвентицията и vasa vasorum, водещи до задебеляване на интимата и фиброза. В късната фаза е налице трансмурална склероза. Наблюдава се вторично тромбозиране с частично или пълно запушване на съда [18].

## Диференциална диагноза

В съображение идват: възпалителни аортити при сифилис, туберкулоза, лупус, ревматоиден артрит, спондилартроза, болест на Behçet, болест на Kawasaki, гигантоклетъчен артериит, вродени заболявания (коарктация на аортата, синдром на Марфан), атеросклероза.

## Лечение

*Неоперативно лечение* – метод на избор са кортикостероидите (КС), обикновено преднизолон и метилпреднизолон в доза 1-2 mg/kg. При положителен ефект дозата на лекарствата се намалява до минимум, средно след 3 седмици от началото на приема. Общият курс на терапия с КС продължава поне 1 година. В зависимост от прогресията на заболяването и общото състояние на болния могат да се прилагат още цитостатици (метотрексат 20-25 mg седмично, азатиоприн – 2 mg/kg дневно [19]). Някои автори препоръчват циклофосфамид при много тежки и трудно лечими форми на болестта [20]. Антикоагулантите (аспирин и дипиридамол) са полезни за предотвратяване на исхемичните атаки. При по-тежко протичане и незадоволителен отговор от КС се прилага и мусорphenolate tofetil [21]. Напоследък има редица съобщения за използването на моноклоналното анти тяло срещу IL-6R – Tocilizumab [22, 23]. При болните с хипертония се назначават ACE инхибитори.

В случаите, когато медикаментозната терапия не дава резултат, е препоръчителна *оперативна намеса* – перкутанна ангиопластика, стентирание.

## Прогноза

При адекватно лечение прогнозата за пациентите е доста благоприятна – 5-годишната преживяемост надхвърля 85-90%. При ранна диагностика и подходящо лечение на артериита на Такаясу често се наблюдава спонтанна ремисия на заболяването и оздравяване. При пациентите, при които състоянието е установено късно или не е лекувано ефективно, възпалителните процеси прогресират и причиняват тежки усложнения – мозъчносъдови и сърдечно-съдови инциденти.

## Заклучение

Болестта на Такаясу е автоимунно заболяване, при което имунната система атакува ендотелните клетки в артериите. Точната причина засега остава неясна. Лечението е с добър ефект, особено при ранна диагноза. Безпулсовата болест може да има по-бавно протичане, но въпреки това крайната прогноза остава недобра.

## Литература

1. Takayasu M. A case with peculiar changes of the central retinal vessels. *Acta Soc Ophthalmol Jap Tokyo* 1908; 12:554.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthr Rheum* 2013; 65(1):1-11.
3. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(8):1008-11.
4. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002; 55 (7):481-6.
5. Kumar Chauhan S, Kumar Tripathy N, Sinha N, et al. Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its human homologue in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol* 2004; 138:547-53.
6. Chauhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of antiaortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthr Rheum* 2006; 54:2326-33.
7. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, et al. Immunophenotypic analysis of the aortic wall in Takayasu's arteritis: involvement of lymphocytes, dendritic cells and granulocytes in immuno-inflammatory reactions. *Cardiovasc Surg* 2000; 8:141-8.
8. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology* 2006; 45:545-8.
9. Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(2 Suppl. 89):S-32-5.
10. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, et al.. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthr Rheum* 2015; 67:1353-60.
11. Kong X, Sun Y, Ma L, et al. The critical role of IL- 6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(Suppl. 97):S21-7.

12. Chapelon-Abrie C, Saadoun D, Marie U, et al. Sarcoidosis and Takayasu arteritis: A model of overlapping granulomatosis. A report of seven cases and literature review. *Int J Rheumatol* 2018; 21(3):740-745.
13. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, et al. Takayasu arteritis and ulcerative colitis: High rate of co-occurrence and genetic overlap. *Arthr Rheum* 2015; 67:2226-2232.
14. Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017; 46(7-8 2):e179-e187.
15. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1129-34.
16. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, et al. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan—new classification of angiographic findings. *Angiology* 1997; 48:369-79.
17. Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Circulation* 1978; 57:27-35.
18. Regina G, Angiletta D, Bortone A, et al. Aortic Aneurysms in Takayasu Arteritis. In: *Diagnosis, Screening and Treatment of Abdominal, Thoracoabdominal and Thoracic Aortic Aneurysms*, In Tech 2011, Prof. Reinhart Grundmann (Ed.), 311-328.
19. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:318-323.
20. Sun Y, Ma L, Ma L, Kong X, et al. Cyclophosphamide could be a better choice than methotrexate as induction treatment for patients with more severe Takayasu's arteritis. *Rheumatol Int* 2017; 37(12):2019-2026.
21. Dai D, Wang Y, Jin H, et al. The efficacy of mycophenolate mofetil in treating Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017; 37(7):1083-1088.
22. Nakaoka Y, Isobe M, Syuji Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018; 77:348-354.
23. Singh A, Danda D, Hussain S, et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Treatment of Takayasu Arteritis: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Atherosclerosis* 2018; 32 S:121-122.

## АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ

*Милена Николова*

Анкилозиращият спондилит (АС) е рядко възпалително ставно заболяване, което засяга предилекционно аксиалния скелет (гръбначен стълб и сакроилиачни стави), ентезите (залавни места на сухожилия, връзки, капсули или фасции към костта) и рядко периферните стави, очите, белите дробове, кожата, бъбреците, червата и други органи [1-7]. Причислява се към групата на т.нар. *серонегативни спондилоартропатии* – възпалителни ставни заболявания с негативен ревматоиден фактор. Характеризира се с прогресивен ход, водещ до развитие на костни анкилози и деформации на гръбначния стълб с усложнения от страна на дишателната, сърдечно-съдовата система и бъбреците. Известен е още като болест на Von Bechterew, болест на Marie-Strümpell, ревматоиден спондилит.

### Исторически данни

Археологическите проучвания показват, че АС е бил разпространен още в античността – ексхумирани са египетски мумии с характерни за заболяването скелетни промени [5]. Заболяването е коментирано още от Galen [8], но първото по-подробно описание принадлежи на Realdo Colombo, който през 1559 г. в своята книга *De re anatomica* [11] подробно документира скелетните промени, характерни за заболяването. Почти 150 г. по-късно, между 1693 и 1695 г., ирландският лекар Bernard Connor описва човешки скелет с характерно гръбначно изкривяване, довело до намаляване на ръста на индивида, в комбинация със сливане (*фузия*) на прешлени в гръдния, поясния и сакралния отдел на ребрата и костни анкилози към ребрата [12-13]. До края на XIX век в медицинската литература са публикувани и други подобни описания на гръбначни анкилози, спондилит с анкилози към ребрата и засягане на

сакроилиачните стави, като тези на Lyons, Adams, Todd, Hare, Brodie, Wilson, Brodhurst, Hilton, Von Thaden, Fagge и Sturge [5, 14]. В края на XIX век трима известни за времето си лекари – Владимир Бехтерев (*Wladimir von Bechterew*) през 1893 г. в Русия, Адолф Щрюмпел (*Adolph Strümpell*) през 1897 г. в Германия и Пиер Мари (*Pierre Marie*) през 1889 г. във Франция, дават първите подробни и задълбочени описания на клиничните прояви и анатомичните изменения при АС, поради което заболяването е известно с наименованията *болест на Бехтерев* и *болест на Мари-Щрюмпел*. Първите описания на рентгеновите промени при заболяването (синдесмофити, сакроилиит, анкилози) са направени през 30-те години на XX век от Krebs, Scott, Forestier и Roberts [5].

През 1916 г. Hans Reiter описва съчетание на негонококов уретрит, артрит и дизентерия [15], а впоследствие се оказва, че подобни артрити и артропатии могат да се развият и при други инфекции, особено с вътреклетъчни и грам-негативни микроорганизми [5], и през 1969 г. са наречени *реактивни артрити* [16]. През 1973 г., след откриването на HLA-B27 антиген, става ясно, че всички възпалителни ставни заболявания със засягане на аксиалния скелет и сакроилиачните стави, със или без периферни артрити и органно засягане, се развиват по-често при носителите на HLA-B27 [17].

Постепенно в медицинската литература се натрупва огромно количество данни за развитието на възпалителни ставни заболявания с негативен ревматоиден фактор в серума, по-чести при млади мъже – носители на HLA-B27, със засягане на аксиалния скелет и сакроилиачните стави, по-рядко и на периферните стави, а понякога и на други органи – кожа и лигавици, черва, очни структури и др. През 1974 г. J. M. Moll и сътр. [18] обединяват тези състояния в общото понятие *серонегативни спондилоартропатии*, за да ги диференцират от ревматоидния артрит, при който в повечето случаи ревматоидният фактор е положителен и е налице симетрично засягане на периферни стави и по-рядко на аксиалния скелет и сакроилиачните стави, без да има повишена честота на HLA-B27 носителство, но също се наблюдава засягане и на очите, и на вътрешните органи. В термина *серонегативни*

*спондилоартропатии* авторите са включили следните заболявания: АС, синдром на Райтер (Reiter), реактивен артрит, псориази-чен артрит, ювенилни серонегативни спондилоартропатии и арт-ропатиите при възпалителни заболявания на дебелото черво (ул-церозен колит и болест на Crohn [18], а през 1991 г. са добавени и недиференцираните серонегативни спондилоартропатии.

## **Честота**

Честотата на АС е между 0.1 и 1.4% от населението на Земята, средно около 1% [1, 4, 5, 6]. Асоциира се с HLA-B27 антиген (ло-кализиран в шестата хромозома – 6p21.33) [4-8]. Честотата на HLA-B27 антиген в човешката популация е различна при различ-ните раси [9]: най-висока е при бялата раса – около 8%, по-ниска при негроидната (около 4% от северноафриканците), а при жъл-тата раса е между 9% при китайците и под 1% при населението в Япония. Много висока честота на B27 носителство се описва в Лапландия (24% от населението), но АС се наблюдава при едва 1.8% от популацията там [9]. Над 90% от пациентите с АС са носители на HLA-B27 антиген, но в общата популация едва около 5% (4-7%) от носителите на този антиген заболяват от АС.

## **Етиология**

Етиологията на АС е неизвестна. Предполага се, че се развива като реактивен на инфекция или ставна/костна микротравма арт-рит при генетично предразположени индивиди, носители на HLA-B27 и/или други промени в имунния отговор с дисрегула-ция на тумор-некротизис фактор-алфа (TNF- $\alpha$ ), IL23, IL18, IL13 – т.е. рискът от развитие на заболяването е генетично детермини-ран [7, 8]. В подкрепа на това са данните, че белтъкът ERAP1 (тип 1 аминокептидаза в ендоплазмения ретикулум) може да вза-имодейства с HLA-B антигени (B27 и B40) и да повишава риска от развитие на АС, но не и тежестта на рентгеновите промени [8]. Описват се и други генетични полиморфизми и промени в имун-ния отговор [7, 8], като HLA-B\*13:02, HLA-B\*40:01, HLA-B\*47, HLA-B\*51 (повишават риска от АС), *TLR7* ген (повишава риска

от АС само при мъже, а при жени има протективен ефект), генетични полиморфизми в IL-12B и IL-6 рецептори, промени в Th17/23 оста (характерни за АС, възпалителните заболявания на дебелото черво, псориазиса и др.), мутации в ARTS-1, IL-23R, IL-1A, промени в интерлевкиновата секреция [5, 8, 19].

### Патогенеза

Патогенезата на АС не е добре изяснена. Известно е, че при носителство на *HLA-B27* или други HLA-B антигени (напр. B40) микротравмите и възпалителните промени в областта на ентезите, особено на аксиалния скелет, очите, белите дробове и червата, могат да доведат до неадекватно мощен възпалителен отговор със свръхстимулация на секрецията на TNF- $\alpha$  и IL-23, с последваща свръхсекреция на IL-17 от гама-делта Т-клетки, CD4+ Т-клетки, а вероятно и от неизвестни на този етап имунокомпетентни клетки, водеща до свръхстимулация на репаративните/регенеративните процеси в костната тъкан с формиране на нова костна тъкан (неоостеогенеза), остеофити, анкилози и фузия на прешлени или анкилоза в областта на сакроилиачните стави [7]. Тези промени настъпват и в очните структури, белите дробове и други вътрешни органи. Нивата на TNF- $\alpha$  обаче не отразяват болестната активност и не са предиктор за отговора към терапията [2].

Така, АС вероятно представлява неадекватен репаративен отговор към микротравми в областта на ставите, аксиалния скелет, очите и други органи или неадекватен отговор спрямо промени в чревната микробиота.

Съществуват *три хипотези* за ролята на B27 в иницирането на описаните промени [7]:

– Според хипотезата за *артритогенните пептиди* HLA-B27 има общи антигенни детерминанти с бактериални и други белтъци, срещу които в хода на инфекции се синтезират антитела, реагиращи кръстосано с B27 (*антигенна мимикрия*).

– Според хипотезата за *отговора към променения белтък* B27 може да се натрупа в ендоплазмения ретикулум вследствие конформационни промени и да тригерира стресов отговор, водещ до

освобождане на IL-23. В полза на тази хипотеза са и данните за взаимодействията между B27 и ERAP1.

– Според хипотезата на *HLA-B27 хомодимерен модел* хомодимерите от B27 могат да взаимодействат с NK и CD4+ Т-клетки посредством свързване с KIR тип рецептори, което води до отделяне на IL-17 и последващо освобождение на IL-6, TNF- $\alpha$  и други хемокини.

Известно е също така, че IL-17 и IL-23 стимулират Т-клетъчния отговор на ниво чревна лигавица, което е в подкрепа на връзката между имунните процеси в ставите и червата.

### ***Роля на микробиома***

При по-голямата част от пациентите с АС (до 70%) [7] се описват възпалителни промени по чревната лигавица, но прогресия към възпалително заболяване на дебелото черво (IBD) се наблюдава при едва 5%. Известно е, че при IBD е налице дисбиоза, каквато се наблюдава и при АС. Проучванията GIANT [20-22] показват връзка между развитието на АС и възпалителните промени в червата, най-вероятно в резултат на активиране на Т-клетките на фона на постоянното антигенно дразнене в червата, както и на повишен пермеабилитет на чревната лигавица с проникване на микроорганизми през последната.

Известно е освен това, че *Kl. pneumoniae* експресира протеини, които са структурно близки до B27 [23] и биха могли да индуцират имунен отговор към него. Описани са и други инфекциозни агенти, които биха могли да провокират развитие на АС: *Lachnospiraceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Bacteroidaceae*, вкл. нечревни обитатели – *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* (причинители на хронични периодонтити) [7].

### ***Значение на пола***

Болестта засяга и двата пола, развива се по-често при мъже (съотношение мъже:жени = от 2 до 3:1) [1, 4, 5, 6]. Дебютът на АС обичайно е преди тридесетата година от живота, рядко се

наблюдава в детска възраст (ювенилен анкилозиращ спондилит – по-чест при момчета) [1, 4, 5, 6].

АС е по-рядък при жени, но протича с по-висока активност и по-често засягане на периферни стави, дактилит, ентезит. Отговорът към лечението при жени е по-лош. При мъжете се наблюдават по-тежки рентгенови промени и по-изразено намаляване на подвижността на гръбначния стълб, но индексите за качество на живот и отговорът към терапията са по-благоприятни. Причините за тези полови различия са неизвестни.

### Патохистология

Основната хистологична характеристика на АС (и на всички серонегативни спондилоартропатии) е *ентезитът* – развитие на възпалителни и некротични промени (деструктивен синовит и миксоиден субхондрален костен мозък), последвани от деструкция на съседните ставни повърхности, развитие на фиброзни промени, оформяне на костни лезии и формиране на нова хрущялна тъкан, сливане на хрущялните повърхности, неоостеогенеза и оформяне на синдесмофити и анкилози, костна фузия.

Възпалителните промени са свързани с едем и лимфоцитна инфилтрация на периставния костен мозък, ставния хрущял, впоследствие на синовията и околоставните структури. Подобни промени се наблюдават и в очите и съдовите стени, както и в чревната лигавица. При сравняване с пациенти с ревматоиден артрит прави впечатление, че възпалителните инфилтрати при АС са по-богати на CD8+, CD4+, CD20+ и най-вече на CD3+ лимфоцити [5, 24]. Възпалителните инфилтрати се разпространяват не само към ентезите и към вътреставните структури, но и към междупрешленните дискове и фибрознния пръстен. Предполага се, че съдържащите се в инфилтратите CD8+ Т-клетки произхождат от околоставно разположения костен мозък, откъдето навлизат към ставния хрущял и съседните компартменти. На този етап обаче не е известно кой е антигенът, срещу който е насочен имунният отговор на ниво хрущял. Предполага се, че това са колаген тип II и протеогликани [4].

## Клинични симптоми

Обичайно АС започва с поясна болка или поява на болкова симптоматика ниско в поясната област (low-back pain), скованост/намалена подвижност на гръбначния стълб, поява на ентезити и ентезопатии (възпаление и/или болка в областта на захващане на сухожилия, лигаменти, капсули или фасции към костни повърхности), а понякога – с очна симптоматика (иридоциклит, увеит) или периферен моно-/олигоартрит, или се развива на фона на друго предшестващо заболяване – псориазис, възпалително заболяване на дебелото черво и др. [10].

Най-важният клиничен симптом на АС е *хроничната болка в гърба* с давност над 6-12 седмици [5, 10] и с характеристики на *възпалителна болка*: появява се главно нощем или призори; появява се постепенно, често незабелязано; свързана е със сутрешна скованост > 30 минути; подобрява се при движение и не се подобрява в покой; свързана е с повишени острофазови показатели. Болката обикновено е първият симптом на заболяването, появява се във възрастта под 40 год., засилва се при натиск, свързана е с намалена подвижност на гръбначния стълб. С прогресията на болестта се оформят и деформации със загуба на лумбалната лордоза, наклоняване на таза във верикалната плоскост, увеличена цервикална лордоза и торакална кифоза, оформяне на гръбначен стълб *тип бамбукова пръчка* с първоначално нарушаване на екстензията и впоследствие и на флексията, тенденция към флексия в тазобедрените и коленните стави, промени в акта на дишане поради анкилозиране на косто-вертебралните стави и формиране на рестриктивен тип дихателна недостатъчност с последващо развитие на хронично белодробно сърце, промени в паравертебралната и коремната мускулатура, невъзможност за флексия в шията.

Друг типичен симптом са *ентезопатиите* – болка и възпаление с ограничаване на движенията в областта на захващане на сухожилия, капсули, лигаменти и фасции към костта – най-често болки в областта на ахилесовото сухожилие, плантарната фасция.

По-рядко се наблюдава *периферно засягане* – главно при жени, под формата на моно-/олигоартрит. При около 20% от паци-

ентите с АС се наблюдава засягане на тазобедрената става, което е *лош* прогностичен белег [4].

Основните клинични белези, които се търсят при съмнение за АС, са:

– гръбначен стълб:

- цервикален гръбнак – при предна флексия на главата разстоянието между брадичката и стернума е над 2 cm (в норма 0 cm);

- торакален гръбнак – намалена подвижност при теста на Ott;

- лумбален гръбнак – намалена подвижност при теста на Schober;

– сакроилиачни стави: болка при натиск, симптом на Mennell (ретрофлексията на горната част на долния крайник провокира болка в сакроилиачната става.

– ребра: намалена експанзия на гръдния кош (под 4 cm разлика между максимален инспириум и максимален експириум при норма над 4 cm).

*Преден увеит, иридоциклит* се наблюдава при голяма част от пациентите със серонегативни спондилоартропатии. Може да предхожда ставното засягане и да рецидивира.

Макар и рядко, се наблюдава *сърдечно засягане* – блокове в сърдечната проводимост и аортит с развитие на аортна клапна инсуфициенция.

При около 5-10% от пациентите с АС има клинични прояви на колит и/или терминален илеит, а латентно чревно възпаление има при до 50% от болните.

Така, в зависимост от клиничните прояви на АС, се описват следните клинични форми на заболяването [3]:

– централна форма – засягане само на гръбначния стълб;

– ризомиелична форма – засягане на гръбначния стълб и на тазобедрените и раменните стави;

– гръбначно-периферна форма – засягане на гръбначния стълб и на периферните стави;

– скандинавска форма – със засягане на малките стави на крайниците (ръце и крака);

– висцерална форма – със засягане на вътрешните органи и очите.

### *Клинико-лабораторни и инструментални изследвания*

Кръвните изследвания при остро ставно или друго органно възпаление демонстрират покачване на острофазовите показатели – СУЕ и CRP, левкоцитоза. При по-голямата част от пациентите се доказва носителство на B27, негативен ревматоиден фактор и антистрептолизинов титър. ANA, ANCA и DNA антитела обичайно са негативни, а фракциите на комплемента – в норма. Нивата на IL-6 не могат да се използват като биомаркер за АС [6]. Правени са опити за оценка на калпротектина като маркер за АС, които сочат, че този маркер може да се използва за откриване на болните с повишен риск от развитие на възпалително чревно заболяване (IBD) [6].

От образните изследвания най-голямо значение имат конвенционалната рентгенография на кости и стави и магнитно-резонансната томография на *сакроилиачните стави, гръбначния стълб и тазобедрените стави*; за визуализиране на ентезите се използва и ехография [4, 24]. Рентгенографските изследвания демонстрират характерните деформации, склеротични изменения, хиперостози, синдесмофити и анкилози и периставна остеопороза (със или без патологични фрактури) в областта на гръбначния стълб и оформяне на *квадратни прешлени* [6] с промени в гръбначния стълб тип *бамбукова пръчка*. В областта на сакроилиачните стави може да се наблюдава стесняване и неравномерност, с последващо разширяване на ставната междина, костни ерозии и едем със или без периставна остеопороза на костите, с последващо развитие на анкилозни изменения. Според Модифицираните нюйоркски рентгенологични критерии измененията в сакроилиачните стави се подразделят в четири рентгенови стадия [4, 6, 25]:

– *Стадий 0* – нормален рентгенов образ (нормална ставна междина, резки граници на ставните повърхности).

– *Стадий I* – воалиране на ставните повърхности (съмнителен рентгенов образ).

– *Стадий II* – единични (солитарни) ерозии и периартикуларна остеосклероза в малки зони от сакрума или илиачните кости.

– *Стадий III* – манифестна периартикуларна склероза, множествени ерозии с разширяване на ставната междина и поява на частични анкилози.

– *Стадий IV* – тотална анкилоза.

Описаните изменения могат да бъдат едностранни или двустранни.

Магнитнорезонансната томография (МРТ) демонстрира едем на костния мозък в областта на засегнатите кости, костни ерозии и деформации, анкилози, оток на капсули, синовия, ентезит [6]. Тези изменения в областта на междупрешленните пространства корелират с хистологичните промени [24]. МРТ промени могат да се поделят на две големи групи – активни (остри) и хронични [6]. Активни изменения са: оток на костния мозък, капсулит, синовит, ентезит, а хроничните: склероза, ерозии, отлагане на мазнини, костни мостове/анкилози. МРТ и ехографското изследване могат да демонстрират и наличието на ентезит [4]. Костната сцинтиграфия може да покаже симетрично натрупване на радиофармацевтик в областта на сакроилиачните стави при наличие на сакроилиит или да обективизира спондилит или периферен артрит.

### Диагноза

Най-типични за болестта са [1, 3-6]:

- лумбо-сакрална болка и скованост (low back pain and stiffness) с давност повече от три месеца, неповлияваща се от покой и повлияваща се от движение;
- болка и скованост на торакалния отдел на гръбначния стълб;
- ограничени дихателни екскурзии на гръдния кош (ограничено вдишване и издишване);
- ограничена подвижност в лумбалния отдел на гръбнака;
- иридоциклит или анамнеза за такъв;
- двустранен сакроилиит;
- рентгенови данни за синдесмофити;
- носителство на HLA-B27
- негативни RF, AST, ANA в серума
- данни от образни и биопсични изследвания.

Разработени са няколко групи класификационни критерии за поставяне на диагнозата АС [25]:

– Модифицирани нийорски класификационни критерии (най-често използвани):

|  |
|--|
| <p>1. <i>Рентгенологичен критерий</i>: двустранен сакроилиит II или едностранен III-IV рентгенов стадий.</p> <p>2. <i>Клинични критерии</i>:</p> <p>а) болка и скованост в кръста с давност поне 3 месеца, която се подобрява при движение, но не и в покой;</p> <p>б) ограничена подвижност на лумбалния гръбнак в сагиталната и във фронталната равнина;</p> <p>в) ограничена експанзия на гръдния кош спрямо нормата за възрастта и пола.</p> <p><i>Диагнозата АС се поставя при наличие на рентгенологичен и два или три клинични критерия</i></p> |
|--|

– ASAS класификационни критерии за аксиален спондилоартрит:

|  |     |   |
|--|-----|---|
| Пациент с поясна болка с давност $\geq 3$ месеца<br>и начало на симптомите $< 45$ -годишна възраст   |     |   |
| Сакроилиит, доказан с образно<br>изследване<br>+<br>$\geq 1$ белег за спондилоартрит   | или | HLA-B27<br>+<br>$\geq 2$ други белега<br>за спондилоартрит  |
| Белези за спондилоартрит<br>– възпалителна болка в гръбнака<br>– артрит<br>– ентезит (на петата)<br>– увеит<br>– дактилит<br>– псориазис<br>– IBD (болест на Кроун/улцерозен колит)<br>– добър отговор към НСПВС<br>– фамилна анамнеза за спондилоартрит<br>– HLA-B27<br>– повишен CRP |     | Белези за сакроилиит при образно изследване<br>– МРТ: данни за активно (остро) възпаление<br><br>или<br><br>– данни за сакроилиит (в съответствие с Модифицираните нийорски рентгенологични критерии) |

– ASAS критерии за периферен спондилоартрит:

| Артрит или ентезит, или дактилит                                 |     |  |
|--|-----|--|
|  |     | +  |
| 1 от следните симптоми:  | или | 2 от следните симптоми:                        |
| – псориазис  |     | – артрит                                       |
| – IBD  |     | – ентезит                                      |
| – предшестваща симптомите инфекция                               |     | – дактилит                                     |
| – HLA-B27  |     | – анамнеза за възпалителна болка в гръбнака    |
| – доказан при образно изследване сакроилиит (рентгеново или МРТ) |     | – позитивна фамилна анамнеза за спондилоартрит |

### Диференциална диагноза

АС трябва да се диференцира от дегенеративните и възпалителните ставни болести, особено от туберкулозния спондилит и септичните артрити. По възможност трябва да се търси подлежащо заболяване (псориазис, възпалителни чревни заболявания, постинфекциозен/реактивен артрит, болест на Behçet и др.) във връзка с различния отговор към лечението. Трябва да се прави диференциална диагноза и с ревматоиден артрит, системен лупус и васкулити, както и с инфекциозни заболявания, протичащи със ставна симптоматика, като лаймска болест, рикетсиози и др.

### Асоциирани заболявания

АС се асоциира с редица състояния, като автоимунни тиреоидни заболявания, първичен склерозиращ холангит, ретроперитонеална фиброза, IgA гломерулонефрит и др. Тези асоциации до голяма степен потвърждават имуномедираната патогенеза на заболяването и налагат внимателен подбор на терапевтични агенти с цел повлияване и на двете състояния при минимален риск от странични ефекти.

## Лечение

Лечението на АС е насочено към [1-6, 8, 26]: подобряване и поддържане на гъвкавостта на гръбначния стълб и физиологичната поза, облекчаване на симптомите, намаляване на функционалните ограничения/оптимизиране на физическия капацитет и намаляване на усложненията. Прилагат се няколко типа лечение: фармакологично, физикална и кинезитерапия, хирургично и лъчелечение.

Фармакологичното лечение е насочено към намаляване на възпалителната активност и болката. Прилагат се НСПВС, кортикостероиди, както и цитотоксични агенти, сулфасалазин, лефлуномид и други биологични (болестопроменящи средства) – моноклонални антитела срещу TNF- $\alpha$ , IL-17A, инхибитори на JAK (Janus kinase).

Приложението на НСПВС трябва да бъде умерено във връзка с високия риск от гастроинтестинално кървене и бъбречни увреждания. Кортикостероидите понастоящем се прилагат по-рядко, в ниски дози, във връзка с изразените странични ефекти върху метаболизма и хомеостазата. Прилагането им е насочено към по-бързо намаляване на болестната активност, особено при очно и сърдечно засягане. От цитотоксичните средства място в лечението на АС има метотрексатът, особено при изразена периферна симптоматика и подлежащ псориазис. Сулфазалазинът е подходящ при пациенти с подлежащо IBD и рискове от прилагане на други медикаменти. Инхибиторите на TNF- $\alpha$  засега се смята, че имат най-добър ефект при пациентите с АС. Прилагането им се ограничава от високия риск от инфекции (особено туберкулоза и опортюнистични инфекции) и вторични неоплазми. Добър ефект имат и инхибиторите на IL-17A и JAK, както и моноклоналните антитела срещу IL-6 и CD20, но отдалечените им ефекти и рисковете от приложението им при АС на този етап не са добре познати. Лефлуномид (инхибитор на дихидрооротат дехидрогеназата) успешно се прилага за лечение на ревматоиден артрит. Опитът с медикамента при АС е окуражаващ. Не се прилага в комбинация с метотрексат. Лечението с лефлуномид е свързано с

повишен риск от костномозъчна супресия, инфекции (особено белодробни) и чернодробно увреждане.

Правени са опити за лечение на АС с циклоспорин А, микофенолат мофетил и др., но нежеланите реакции и рисковете превъзхождат ефекта от терапията, поради което не се прилагат широко в практиката.

Хирургичното лечение е насочено към възстановяване на подвижността на гръбначния стълб, корекция на деформациите и ставна алопластика. Прилага се по-рядко, при изразени деформации и неуспех от консервативната терапия.

Лъчелечението е доста остарял терапевтичен метод при АС и не се прилага рутинно, особено предвид значителния онкогенен риск.

Кинезитерапията и физикалните методи на лечение са особено важни при болните с АС, тъй като са насочени към повлияване на болката и позволяват намаляване на дозата на НСПВС, както и осигуряват поддържане на подвижността на гръбначния стълб, дихателните екскурзии и подобряват физическия капацитет, укрепват мускулатурата и намаляват риска от тромбоемболични усложнения.

### **Усложнения**

Усложненията на АС могат да бъдат скелетни и извънскелетни. Скелетните са свързани с формиране на костни анкилози и синдесмофити с намалена подвижност в различни отдели на гръбначния стълб и гръдния кош до невъзможност за самообслужване; развитие на рестриктивен тип вентилаторна недостатъчност и хронично белодробно сърце; вторични белодробни и други инфекции при залежаване и повишен риск от венозен тромбоемболизъм; остеопороза с патологични фрактури.

Извънскелетните усложнения могат да бъдат свързани със заболяването или с неговото лечение.

Свързани със самото заболяване са очните усложнения (повишено вътреочно налягане, промени в зрението до слепота), сърдечните усложнения (ритъмни и проводни нарушения, разви-

тие на десностранна сърдечна недостатъчност), неврологични усложнения (неврологичен дефицит при изразени деформации и анкилози, напр. синдром на кауда еквина), белодробни усложнения (вторични инфекции и дихателна недостатъчност), чернодробни и бъбречни увреждания (развитие на имунен хепатит и нефрит – тубулоинтерстициален и гломерулонефрит, най-често IgA), чревни усложнения (IBD), кожни промени (васкулит, псориаатични лезии), и др. Във връзка с хроничното възпаление с продължителна еволюция съществува риск от развитие на вторична амилоидоза (AA).

Усложненията от лечението могат да бъдат:

- развитие на язвена болест при прием на НСПВС и/или кортикостероиди;
- вторични неоплазми на фона на кортикостероидно, цитотоксично и биологично лечение (най-често – лимфоми и кожни карциноми);
- вторични инфекции на фона на кортикостероидно, цитотоксично и биологично лечение (най-често – туберкулоза и опортюнистични инфекции);
- бъбречни увреждания: тубулоинтерстициални нефрити (лечение с НСПВС и биологични средства) и гломерулонефрити (IgA и по-рядко други гломерулонефрити – мембранозен, рядко мезангиокапилярен или друг тип гломерулопатия);
- костно-ставни: остеопороза;
- имунни феномени и аутоимунни/имуномедиирани заболявания при лечение с биологични средства;
- неоплазми след провеждано цитотоксично или лъчелечение и др.

## **Прогноза**

На този етап не разполагаме с общовалидни предиктори за развитието, прогнозата и усложненията на АС. Разработени са два валидирани индекса за оценка на активността на заболяването: BASDAI (за оценка на активността) и BASFI (за оценка на функционалния капацитет). Но те не позволяват предвиждане на преживяемостта и продължителността на живот.

Независимо от инициращия фактор, АС има прогресивен ход с развитие на анкилози и деформации и трайна инвалидизация на пациентите. Във връзка с прогресивния ход на заболяването и незадоволителните резултати от лечението при немалка част от пациентите, както и поради високия риск от развитие на усложнения от страна на сърдечно-съдовата и дихателната система и нежелани реакции към терапията, от особена важност е ранното диагностициране и правилното лечение на АС, вкл. провеждане на адекватна рехабилитация и кинезитерапия. Болестта се свързва със сериозен проблем, както здравословен, така и социален, във връзка с прогресивния ход, резистентността към терапията при немалък процент от пациентите и сериозните усложнения, вкл. белодробни, сърдечно-съдови и бъбречни.

Без лечение прогнозата на АС е неблагоприятна във връзка с високия риск от развитие на костни анкилози, вентилаторна недостатъчност и хронично белодробно сърце, вторична амилоидоза, усложнения на имобилизацията (инфекции и венозен тромбоемболизъм). На фона на съвременните средства за лечение продължителността на живота на пациентите с АС се доближава до очакваната. Прогнозата е по-неблагоприятна при много ранно начало на болестта, наличие на друго коморбидно състояние, нежелани ефекти и реакции към лечението, засягане на тазобедрената става и развитие на усложнения, вкл. вторична амилоидоза, както и при съпътстваща зависимост или злоупотреба с алкохол [27, 28].

**В заключение,** АС е рядко имуномедирано заболяване, свързано с развитие на възпалителни промени в аксиалния скелет (сакроилиачни стави и гръбнак) и периферните стави, по-рядко и на други органи, със стимулиране на неконтролиран възпалителен отговор и фибро-/остеогенеза на места на минимални травми в областта на аксиалния скелет, периферните стави, очите, червата и др. АС има прогресивен ход и води до сериозни, понякога животозастрашаващи усложнения. Диагнозата се поставя трудно, особено при жени, в по-напреднала възраст и при олигосимптомни пациенти без други подлежащи или придружаващи заболява-

ния. Особено важно е ранното започване на противовъзпалително лечение и прилагането на физикални методи и кинезитерапия с цел поддържане на подвижността на пациента и предпазване от развитие на трайни деформации и анкилози.

### Литература

1. Иванова М, Стоилов Р, Манолова И. Анкилозиращ спондилит. Таурус Адвертайзинг, С., 2013.
2. Иванова М, Стоилов Р, Платиканова М, Манолова И. Пилотно проучване на серумните нива на TNF- $\alpha$  във връзка с клиничните и лабораторните параметри на болестната активност при българска популация от болни с анкилозиращ спондилит. Ревматология. 2011; 19(2):25-30.
3. Шейтанов Й, Рашков РК. Системни заболявания на съединителната тъкан (колагенози). ЦИМ, София, 1999.
4. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007; 369:1379-1390.
5. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis. 2002; 61 (Supple III): iii8-iii18.
6. Mahmood F, Helliwell P. Ankylosing spondylitis: a review. Eur Med J. 2017. <https://www.emjreviews.com/rheumatology/article/ankylosing-spondylitis-a-review/>
7. Watad R, Bridgewood Ch, Russell T, et al. The early phases of ankylosing spondylitis: emerging insights from clinical and basic science. Frontiers in Immunology. 2018; 9; Article 2668.
8. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. F1000 Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1512.
9. Khan MA. HLA and spondyloarthropathies. In Narinder K. Mehra (ed.). The HLA Complex in Biology and Medicine. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2010.
10. Golder V, Schachna. Ankylosing spondylitis: an update. Austral Fam Phys 2013; 42(11):780-784.
11. Colombo MR. De Re Anatomica. Venice, 1559.
12. Connor B. Lettre écrite à Monsieur le chevalier Guillaume de Waldegrave, premier médecin de sa Majeste Britannique. Paris, 1693:17 [An extract from a letter to Sir Charles Walgrave, published in French at Paris: Giving an account of a extraordinary humane skeleton, whose vertebrae of the back, the ribs and several bones down to the os sacrum, were firmly united into one solid bone, without jointing or cartilage. Philos Trans. 1695; 19:21-7.].

13. Connor B. *Dissertationes medico-physicae*. Sheldonian Theatre, Oxford, 1695:206.
14. Arnett FC. Ankylosing spondylitis 1992: from Connor to transgenes. *J Ir Coll Physicians Surg*. 1993; 22:207-11.
15. Benedek TG. The first reports of Dr. Hans Reiter on Reiter's disease. *J Albert Einstein Med Center*. 1969; 17:100-5.
16. Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheumatol Scand*. 1969; 15:232-53.
17. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HLA antigen, B27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 1973; 288:704-6.
18. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974; 53:343-64.
19. Brionez TF, Reveille JD. The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20(4):384-91.
20. Jacques P, Elewaut D, Mielants H. Interactions between gut inflammation and arthritis/spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22(4):368-74.
21. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(3):414-7.
22. Asquith M, Elewaut D, Lin P, et al. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014; 28(5):687-702.
23. Ebringer A: The relationship between *Klebsiella* infection and ankylosing spondylitis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1989; 3(2):321-38.
24. Appel H, Loddenkemper C, Grozdanovich, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthr Res Ther*. 2006; 8(5):R143.
25. Rachaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 20014; 48-49:128-133.
26. Zhu, W., He, X., Cheng, K. et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*. 2019; 7:22.
27. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20 (Suppl. 28):S16-S22.
28. Lee SH, Lee EJ, Chung SW, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- $\alpha$  blocker. *Rheumatol Int*. 2013; 33(7):1689-1692.

## **БОЛЕСТ НА БЕХЧЕТ (СИНДРОМ НА БЕХЧЕТ)**

*Симеон Монов, Руска Шумналиева, Златимир Коларов*

### **Исторически данни**

Болезтта на Бехчет, или синдромът на Бехчет (Morbus Behçet), е автоимунно, мултисистемно, възпалително заболяване с неясна етиология и хетерогенна клинична картина. Болезтта носи името на турския професор по дерматология – Hülûsi Behçet, който през 1937 г. описва синдром на рекурентни афти, генитални улцерации и увеит, водещ до слепота [1, 2].

### **Честота**

Болезтта на Бехчет е разпространена в целия свят. Честотата ѝ е най-голяма сред населението по т.нар. „път на коприната“ – от Азия до Средиземноморието. В Турция е 70-80/100 000 население, в Средния изток 13-20/100 000, а в страните от Западна Европа и САЩ от 0,12-2/100 000 население. Вариациите в честотата на болезтта на Бехчет до голяма степен се определят и от липсата на специфичен диагностичен тест. По литературни данни болезтта на Бехчет засяга мъжете спрямо жените в съотношение 11:1 до 0.2:1, отново в зависимост от географския регион [3, 4].

### **Етиология и патогенеза**

Болезтта на Бехчет е с неясна етиология. Приема се, че възниква при взаимодействието на генетични и епигенетични фактори с фактори на околната среда. Носителството на гени от системата на HLA, напр. HLA-B51 алел, се асоциира с болезтта, но алелът е без диагностична или прогностична стойност. Доказана е ролята и на унаследени гени извън HLA системата, напр. локусите за IL-10 и IL-23R [5-7].

Патоморфологично при болезтта на Бехчет се наблюдава васкулит в зоните на лезиите, васкулит на vasa vasorum на големите

съдове и съдови промени, насложени върху повишена склонност към хиперкоагулация, наблюдавана при някои пациенти. В местата на кожно убождане се наблюдава инфилтрация с неутрофили, а лимфоцитите показват клонално разрастване на автореактивни Т-клетки [8].

### **Клинична картина**

Клиничната картина на болестта на Бехчет варира според географския регион, болестните прояви са с тенденция за групиране [9-14]. Заболяването може да се прояви под формата на:

1. **Афтозни улцерации в устната кухина** – болезнени, наподобяващи злокачествени улцерации (афтозен стоматит). Най-често това е първата и най-честа проява на болестта на Бехчет. Започват като надигнати, окръглени или овални лезии с червеникави граници, които бързо преминават в болезнени улцерации. Могат да засегнат всички области от устната лигавица. Изчезват за период от няколко дни до 1-3 седмици без цикатрикс, но често рецидивират. Афтозният стоматит може да предшества останалите прояви на болестта на Бехчет с години.

2. **Афтозни улцерации в областта на гениталиите** – болезнени, окръглени улцерации най-често по скротума и главичката на пениса при мъжете и вулвата при жените. Понякога те са по-големи и по-дълбоки от тези в устната кухина. За разлика от оралните улцерации, при оздравяване те са с тенденция към цикатризиране.

3. **Кожно засягане** – пустулозен акнеподобен и/или псевдофоликуларен обрив по тялото; понякога с болезнени, надигнати и червеникави подкожни възли (подобни на еритема нодозум лезии), най-често по долни крайници, които преминават спонтанно, понякога с леко цикатризиране и дисколоризация.

4. **Очно засягане** – преден (иридоциклит) или заден увеит. Предният увеит се съпровожда с болка, повишена лакримация и акумулиране на ексудат в предна камера (хипопион). Засягането на ретината се придружава от нарушено зрение, фотофобия и/или хориоретинит. Рецидивирването на очното засягане при болестта на Бехчет може да доведе до частична загуба на зрението с нама-

лена зрителна острота или при нелекуване – до пълна слепота. В някои случаи очните прояви са първите симптоми на болестта на Бехчет, в други случаи се появяват години след останалите прояви.

**5. Ставно засягане** – най-често под формата на полиартрит, обхващащ коленни, лакътни, гривнени и глезенни стави. Артритът при болестта на Бехчет може да се прояви преди, по време на или след останалите прояви на болестта, да варира от лек до тежък. Най-често отшумява след 1 до 3 седмици. Възможно е да хронифицира, но рядко остават трайни последици.

**6. Възпаление на кръвоносни съдове** (артерии и вени) – възпалението на кръвоносните съдове може да предизвика кръвни съсиреци със зачервяване, болка и оток. Засягането на съд с голям калибър е възможно да се усложни с пълна или частична оклузия или с аневризми. За разлика от другите васкулити засягането на бъбреците и периферните нерви е изключително рядко.

**7. Прояви от страна на храносмилателна система** с рекурентни улцерации, водещи до абдоминален дискомфорт, болка, диария или кървене.

**8. Засягане на централната нервна система** – наблюдава се при 10-20% от болните месеци или години след първоначалните симптоми на болестта. Включва рекурентни възпалителни атаки на мозъчния паренхим (паренхимен невро-Бехчет) или на мозъчните обвивки (менингит или менингоенцефалит). Наблюдават се главоболие, температура, дезориентация, координационни нарушения със засягане на волевите движения (церебеларна атаксия), псевдобулбарна парализа или нарушения в мозъчното кръвообращение, вкл. инсулт, рядко гърчове. Неврологичните прояви при болестта на Бехчет са относително рядко срещани.

## **Диагноза**

Липсва диагностичен тест за болестта на Бехчет. В практиката широко се прилагат диагностичните критерии на International Study Group (1990 г.), отразени на табл. 1. За поставяне на диагнозата е необходимо наличието на задължителния критерий и два от малките критерии [15].

**Табл. 1. Диагностични критерии за болест на Бехчет**

|   |   |
|---|---|
| <b>Задължителен критерий</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>рекурентни афтозни улцерации – малки афтозни улцерации, големи афтозни улцерации или херпетиформени улцерации, установени от лекар или пациент, които се появяват най-малко 3 пъти в годината</li> </ul>                                 |
| Малки критерии  | <ul style="list-style-type: none"> <li>рекурентни генитални улцерации – афтозни улцерации или цикатризиращи улцерации, установени от лекар или пациент</li> </ul>   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>очно засягане – преден или заден увеит, възпалителни клетки във витреума при изследване с щпалт лампа или ретинален васкулит, установен от офталмолог</li> </ul>   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>кожно засягане – подобни на еритема нодозум лезии, установени от лекар или пациент, псевдофоликулит или папуло-пустулозни лезии, или акнеподобен обрив при пациент в постадоlescцентна възраст, без терапия с кортикостероиди</li> </ul> |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>положителен тест на Патерджи* (Behcetine test), отчетен от лекар на 24-48 час</li> </ul>   |
| <p>*Терминът Патерджи (<i>Pathergy</i>) се използва за обозначение на кожна хиперреактивност, която се появява в резултат на минимална травма. Позитивен кожен тест на Патерджи, характеризиращ се с еритематозна индукция на мястото на убождане с игла, с образуване на малка пустула със стерилно съдържание в центъра, е типично за болестта на Бехчет.</p> |   |

През 2006 г. същата група въвежда в практиката и класификационни критерии за болестта на Бехчет, според които заболяването е налице при наличие на три или повече точки (табл. 2) [16].

**Табл. 2. Класификационни критерии за болестта на Бехчет от 2006 г.**

|         |   |
|---------|---|
| 1 точка | орална афтоза   |
| 1 точка | кожни прояви (псевдофоликулит, акнеподобен обрив)   |
| 1 точка | съдови лезии (флебит, повърхностен флебит, тромбоза на голям венозен съд, аневризма, артериална тромбоза) |
| 1 точка | положителен тест на Патерджи  |
| 2 точки | генитална афтоза  |
| 2 точки | очно засягане   |

## Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза на болестта на Бехчет е широка и се определя от разнообразните ѝ клинични прояви. Тук влизат HLA-B27 асоциирани заболявания, като анкилозиращ спондилит, реактивен артрит, псориазичен артрит, преден увеит, асоцииран с HLA-B27 носителство; системни васкулити, като системен лупус еритематозус, полиартериитис нодоза, грануломатоза с полиангиит (грануломатоза на Вегенер). Некротичният херпетиформен ретинит също може да наподобява оклузивния ретинален васкулит при болестта на Бехчет. Хипопионът трябва да се разграничи от наличие на такъв при корнеална улцерация, ендофталмит, панувеит/панофталмит, странична реакция на някои лекарства (рифамбутин), а панувеит, подобен на този при болестта на Бехчет, е описан при хронична миелоидна левкемия [14, 17].

## Лечение

Лечението на болестта на Бехчет включва имunosупресивни препарати и хирургично лечение, най-често при очни прояви [18].

Целта е да се овладеят симптомите, да се ограничат рецидивите и да се предотвратят необратимите последици на болестта:

- Кортикостероиди, вкл. локално – при наличие на остро възпаление за постигане на бърз имunosупресиращ ефект във висока доза с постепенно намаляване на дозата до поддържаща доза от 2-4 таблетки за няколко месеца. Факторите, които ограничават дългосрочното им приложение, включват поява на странични ефекти и медикаментозна резистентност при дългосрочна терапия. Често се прилагат ретробулбарно от офталмолог при изрязани увеити и иридоциклити.

- Имunosупресиращи и имуномодулиращи медикаменти – колхицин, азатиоприн, циклоспорин, такролимус, микофенолат мофетил, хлорамбуцил, циклофосфамид, антитумор-некротизиращ фактор-алфа (анти-TNF $\alpha$ ) антитела, вкл. инфликсимаб, адалимумаб. Предпочитан имуномодулатор на първи избор е азатиоприн поради съхраняващия му ефект върху зрителната острота [18-21].

## Прогноза

Болестта на Бехчет е с ремитентно-рецидивиращ ход. Прогнозата до голяма степен се определя от очното ангажиране. Зависи от тежестта на клиничните прояви и своевременната терапевтична намеса. Факторите, повишаващи риска от развитие на заболяването и по-тежкото протичане на болестта, са:

1. Произход – честотата на болестта е по-висока при лица от Средния изток и Източна Азия, вкл. Турция, Иран, Япония и Китай.

2. Възраст – най-често болестта на Бехчет възниква във възрастта между 20-30 години и за двата пола, наблюдава се и при деца, и при по-възрастни лица.

3. Пол – болестта възниква и при двата пола, с по-тежко протичане е при мъжете.

Една от най-тежките последици на болестта на Бехчет е загубата на зрение поради едем на макулата, оклузивен ретинален васкулит, атрофия на зрителен нерв, закритоъгълна глаукома вследствие на хипопион или предни синехии. Около 25% от болните от Бехчет са с тежко засягане на зрението (зрителна острота под 20/200) [9, 21].

Засягането на нервната система е друга проява на болестта на Бехчет, при която могат да се наблюдават сериозни последици. Свързват се с по-късна възраст на поява, продължително боледуване и промени в хемисферите, установени на ядрено-магнитен резонанс. Със сериозна прогноза се свързват паренхимните лезии, повишените нива на протеини или плеоцитоза в цереброспиналната течност, засягането на мозъчния ствол и други мозъчни структури и обострянния при опит за намаляване на дозата на кортикостероидите [9, 22, 23].

## Заклучение

Болестта на Бехчет е рядко срещан васкулит с ремитентно-рецидивиращ ход и неясна етиопатогенеза, засягащ съдове от различен калибър, с изразени кожно-лигавични, очни, ставни и възможни други системни прояви от страна на храносмилателна-

та и нервната системи. Липсва специфичен диагностичен тест на болестта, диференциалната диагноза е широка поради разнообразните клиничните прояви. Лечението е мултидисциплинарно с приложение на кортикостероиди и болестомодифициращи биологични и небологични медикаменти, както и с хирургична намеса при необходимост. Прогнозата се определя от рисковите фактори, тежестта на клиничните прояви и своевременната терапевтична намеса.

### Литература

1. Dilsen N. History and development of Behçet's disease. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996; 63(7-8):512-519.
2. UStün C. A famous Turkish dermatologist, Dr. Hulusi Behçet. *Eur J Dermatol.* 2002; 12(5):469-70.
3. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, et al. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthr Rheum.* 2009; 61(5):600-604.
4. Davatchi F. Behçet's disease. *Int J Rheum Dis.* 2018; 21(12):2057-2058.
5. Leccese P, Alpsoy E. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis. *Front Immunol.* 2019; 10:1067.
6. Salmaninejad A, Zamani MR, Shabgah AG, et al. Behçet's disease: An immunogenetic perspective. *J Cell Physiol.* 2019; 234(6):8055-8074.
7. Gül A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol.* 2015; 37(4):413-8.
8. Gündüz O. Histopathological Evaluation of Behçet's Disease and Identification of New Skin Lesions. *Patholog Res Int.* 2012; 2012:209316.
9. Mat MC, Sevim A, Fresko I, Tüzün Y. Behçet's disease as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014; 32(3):435-42.
10. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behçet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol.* 2010; 29:823-833.
11. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007; 3:148.
12. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16:38.
13. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Ocular inflammation in Behçet disease: incidence of ocular complications and loss of visual acuity. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146:828-836.

14. Kokturk A. Clinical and Pathological Manifestations with Differential Diagnosis in Behçet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012; 2012:690390.
15. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990; 335:1078.
16. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ICBD). *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24 (Suppl 42):S14-S15.
17. Ambrose NL, Haskard DO. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9(2): 79-89.
18. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol.* 2005; 50:297.
19. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014; 5(3):112-134.
20. Barnes CG. Treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology.* 2006; 45(3): 245-247.
21. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatology.* 2007; 46(5):736-741.
22. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol.* 2014; 261(9):1662-1676.
23. Sorgun MH, Kural MA, Yücesan C. Clinical characteristics and prognosis of Neuro-Behçet's disease. *Eur J Rheumatol.* 2018; 5(4):235-239.

## БОЛЕСТ НА KAWASAKI

*Марта Балева*

### Исторически данни

През 1961 г. Т. Kawasaki [по 1] наблюдава 4-годишно момче с фебрилно заболяване, което оздравява спонтанно и е изписано с „неясна диагноза“. По-късно се разбира, че подобни случаи са описвани в Япония още през 50-те години на ХХ век [по 1]. Първоначално той счита, че заболяването е саморегулиращо се и описва 7 болни с „non-scarlet fever syndrome with desquamation“ през 1962 г. [1]. Две години по-късно описва 22 пациенти като „mucocutaneous ocular syndrome“ (MCOS) [по 1]. По това време все още се счита, че това не е ново заболяване, а е вариант на синдрома на Stevens–Johnson. През 1965 г. патологоанатомът N. Tanaka аутопсира внезапно починало дете с диагноза MCOS и установява коронарна тромбоза [1]. През 1967 г. Т. Kawasaki [2] публикува вече 50 болни с подобни симптоми, но медицинската общност в Япония все още не приема твърдението на автора, че това е ново, неописано до този момент заболяване. Дебатът е свързан главно с неясната връзка между фебрилния синдром, кожния обрив и сърдечните усложнения. През 1968 г. Т. Yamamoto докладва 23 болни с такива оплаквания, половината от които имат и ЕКГ промени [3, 4]. Вероятно Т. Yamamoto е първият, който диагностицира случаи с болестта на Kawasaki (KD) в САЩ през 1963 г. [1]. Едва в началото на 70-те години научната общност приема, че при тази болест се наблюдават увреждания на сърцето. В този период в японската медицинска литература се обсъжда връзката между KD и периаартериитис нодоза в детска възраст (IPN) [5, 6, 7] и се изказва предположението, че IPN е тежка форма на KD [7].

В началото на 70-те години на ХХ век в САЩ педиатрите М. Meslish и R. Hicks в Хавайския университет описват подобен на

KD случай, а патологът E. Larson от болницата в Хавай заедно с B. Landing от Детската болница в Лос Анджелис диагностицират KD от направена през 1971 г. аутопсия и обсъждат възможността, описана и в японската литература за IPN [1]. Остава неизяснен фактът защо болестта се разпознава едва през 60-70-те години на миналия век. Обсъждат се следните версии: KD е ново заболяване, което започва от Япония и след това се разпространява през Хаваите в Западния свят, и то предимно при децата с азиатски произход; KD и IPN са части от едно и също заболяване и клинично зад по-леката форма на KD се крие друго заболяване като скарлатина в доантибиотичната ера; факторите, които причиняват заболяването, са внесени в Япония след Втората световна война, а след това по-вирулентните причинители са се разпространили в индустриализирания Западен свят; употребата на антибиотиците намалява активността на обрива и треската и поради това KD се разпознава като различно заболяване.

### Честота

Счита се, че където по света има деца, там може да се регистрира и KD [8]. Все пак честотата на болестта е различна в различните региони. Най-висока е тя при децата под 5-годишна възраст в Азия: в Япония – 264,8/100 000 през 2013 г. [9], Южна Корея – 134,4/100 000, Тайван – 3,67/1000 през 2009 г. [10], Китай – 40,9-55,1/100 000 в периода 2000-2004 г. [11], Шанхай – 27,3/100 000 [12]. В САЩ през 2006 г. се съобщава за честота 20,8/100 000 [13], в Англия през периода 1998-2003 г. – 8,4/100 000 [14], Франция – 9/100 000 в периода 2005-2006 г. [15]. През втората декада на XXI век случаите с KD в Европа са 5-10/100 000 [15-19]. Най-висока е честотата в Ирландия – 15,2/100 000 деца под 5-годишна възраст [20].

В България има единични съобщения за KD [21, 22]. В две поредни публикации A. Telcharova и сътр. [23, 24] обобщават опита си от наблюдението на 107 деца с тази болест в периода 1993-2014 г.

## Етиология и патогенеза

По-често боледуват момчетата: съотношението мъже : жени е 1,5-2 : 1 [25-27], по-често през зимата и ранната пролет в умерения климат [63], в Азия – през лятото [45]. 75% от случаите са под 5-годишна възраст [13, 26], най-често са в Азия, както и сред децата от азиатски произход в другите континенти [28-30]. Високата честота на заболяването в Азия, Хаваите и островите в Тихия океан, както и при децата от азиатски произход, родени и живеещи в други континенти, предполага участието на генетични фактори в етиологията на болестта [29, 31].

Въпреки многобройните проучвания, няма сигурни доказателства за причинителя на болестта. Предполага се участието на непознат RNA вирус, който прониква през дихателните пътища [32, 33].

Съобщава се за няколко генни полиморфизма, за които се смята, че предразполагат към развитие на болестта и последваща коронарна аневризма:

– ITPKC генът е разположен в 19q13.2 хромозома; установен е при японци, тайванци, корейци, евроамериканци [34]. Тъй като ITPKC генът е модулатор на Т-клетъчната активност, се предполага, че участва в предиспозицията към болестта и по-тежкото ѝ протичане [35].

– Fc-gamma RIIa locusът се намира в 1q23 хромозома и е свързан с нискоафинитетния рецептор за Fc фрагмента на IgG. Рисковият алел има по-слаб афинитет на свързване [36]. Доказан е при европейци, тайванци, корейци, китайци Хан.

– CASP 3 генът, разположен в 4q34-35 хромозома, медира апоптозата на имунните клетки и кардиомиоцитите. Рисковият алел намалява генната транскрипция [37]. Установен е при японци, тайванци, корейци, китайци, евроамериканци.

– BLK ген – разположен в 8p23-22 хромозома, свързан с В-клетъчната сигнална трансдукция. Установен е при японци, тайванци, корейци [38].

– CD40 ген – разположен в 20q12-13.2 хромозома, свързан с повишена транслация. Установен е при японци, тайванци, корейци [38].

– Някои алели на HLA клас II – разположен в бр21.3 хромозома, активационен маркер за имунните клетки, антигенно представяне [38].

Полиморфизмите в Fc-gamma RIIa, HLA клас II, BLK CD40 гените са установени в рамките на Genome-Wide Association Study (GWAS); CASP 3 и ИТПКС – чрез Linkage analysis. Проучени са главно при представителите на азиатската популация. Варианти на гените transforming factor-beta (TGF-beta) се асоциират с повишен риск от аневризма при европейци [34, 39].

Първоначалните предположения за тригериращата роля на суперантигените в имунния отговор впоследствие не се оправдават, тъй като и обикновените антигени предизвикват същия отговор при KD [40]. Първото събитие, което се наблюдава, е активирането на вродените имунни реакции – повишен неутрофилен брой и активиране на IL-1, IL-6 и TNF-alpha сигналните пътища [41]. Още през първата седмица на болестта се активизира и адаптивният имунен отговор – увеличават се регулаторните и проинфламаторните Т-клетки [42]. Заболяването има саморегулиращ се ход и рядко рецидивира, което предполага, че се образуват Т- и В-паметови клетки.

### **Клинични симптоми**

Според международния консенсус от 1994 г. в Chapel Hill [43] KD е артериит, засягащ големите, средните по размер и малките съдове, който се асоциира с mucocutaneous lymphnode syndrome. Често са засегнати коронарните артерии, както и аортата, и вените. Обикновено се наблюдава при деца. Номенклатурата на консенсуса от Chapel Hill [44] през 2012 г. уточнява, че заболяването засяга средните по размер и малките артерии и потвърждава използването на наименованието болест на Kawasaki.

Болестта протича в 4 фази [27, 45-48]:

– Остра – ако не се лекува, продължава 1-2 седмици и се характеризира с много висока, често ремитентна температура до 40° С. Още тук може да се наблюдават валвулит, перикардит и миокардит.

– Подостра – продължава 2 седмици след понижаване на температурата. В този период рискът от засягане на сърцето е най-голям.

– Конвалесценция – симптомите изчезват, нормализират се лабораторните показатели на острата фаза.

– Хронична – при пациентите с усложнения от страна на коронарните артерии.

Диагнозата се поставя при наличие на следните критерии [49]:

– Висока телесна температура, продължила повече от 5 дни и поне 4 от следващите 5 критерия:

– Промени по крайниците, вкл. индуративен ангиоедем и десквамация

– Полиморфен екзантем

– Двустранна булбарна конюнктивална инекция без ексудат

– Промени по устните и устната кухина, вкл. възпаление на фаринкса, напукани устни и/или малинов език

– Остра непурулентна лимфаденопатия (по-големи от 1,5 cm).

При наличие на по-малко от 4 критерия, но при ехокардиографски данни за засягане на коронарната артерия, се поставя диагнозата непълна болест на Kawasaki [49]. Засягането на сърдечно-съдовата система е тежко усложнение на болестта: наблюдават се неравности, дилатация, аневризми на коронариите; миокарден инфаркт или руптура и аневризма; аритмия, исхемична болест на сърцето.

Лабораторните критерии са: албумин  $< 3 \text{ g/dL}$ , CRP  $> 3 \text{ mg}$ , СУЕ  $> 40 \text{ mm/h}$ , левкоцити  $> 15\,000/\text{mm}^3$ , нормохромна, нормоцитна анемия за възрастта, стерилна пиурия  $> 10$  левкоцита/ $\text{mm}^3$ . Важна за ранната диагноза на сърдечната патология е ехокардиографията.

### **Промени в имунологичните маркери**

Счита се, че при KD е налице дисфункция във вродения имуноен отговор, тъй като миелоидните дендритни клетки са намалени в острата фаза [50], а CD14+ макрофагите са повишени при

засягане на коронариите, което предполага, че абсолютният брой на CD14+ моноцитите може да бъде маркер за тежестта на болестта [51].

В острата фаза CD8+ Т-клетките са намалени [52], Th са активирани [51, 53], а маркерът на ранната Т-клетъчна активация CD69+CD8+ е повишен [54], което може да се използва като критерий за прогресия на болестта и отговор на терапията с интравенозни имуноглобулини (IVIg). В острия стадий има дисбаланс между Th 17 клетки и Th reg [55]. Предполага се, че отложените CD8+ Т-лимфоцити в коронарните артерии причиняват васкулитните изменения [56].

### **Диференциална диагноза**

В съображение най-често влизат инфекция с Epstein-Barr вирус, аденовирус, шарка, еховирус, скарлатина, Rocky Mountain spotted fever, лептоспироза; отравяне с живак, toxic shock syndrome, нежелани лекарствени реакции, вкл. Stevens-Johnson syndrome, ювенилен артрит, PAN [57, 58].

### **Прогноза**

Прогнозата на болестта зависи до голяма степен от навременното откриване и приложеното лечение. Изходът може да бъде: оздравяване без сърдечни усложнения, засягане на коронариите, миокардит, аневризма и тромбоза, сърдечна аритмия, миокарден инфаркт, повторно заболяване при 3% от болните. С по-лоша прогноза са продължителен период на висока температура, нисък серумен албумин, възраст под 1 г. и над 1 г., резистентност към лечение с IVIg, както и непълна KD.

### **Лечение**

Основна задача на лечението е да се потисне възпалението и да се предотврати появата на коронарит и миокардит. Препоръчва се [49, 59] прилагането на аспирин още в началото на болестта, при риск от коронарит – инфузии IVIg в доза 2 g/kg. Приемът на

IVIg в България се регулира съгласно критериите за европейската популация [24, 60]. При спадане на температурата дозата на аспирина се намалява и продължава поне 6 седмици при липса на усложнения от страна на сърцето. Кортикостероидите не са първа линия на лечение и се препоръчват само при рискови пациенти [61]. Лечението с биологични медикаменти засега не се прилага широко.

### **Заклучение**

Болестта на Kawasaki е системен васкулит, засягащ главно малките съдове. Малко по-често боледуват момчета, особено в по-ранната детска възраст, по-често през зимата [62]. Етиопатогенезата на болестта не е изяснена достатъчно, но има голям брой съобщения за определени генетични фактори, предразполагащи към развитието на болестта, особено сред представителите на азиатската популация. В патогенезата на болестта участие имат както елементи на вродения имунен отговор, така и на придобития имунитет. Няма характерна лабораторна констелация, потвърждаваща или отхвърляща тази диагноза. Ранната диагноза, ехокардиографските изследвания и приложението на аспирин и на IVIg значително намаляват риска от увреждане на сърцето и подобряват прогнозата на болестта.

### **Литература**

1. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics* 2000; 106(2):1-8.
2. Kawasaki T. Pediatric acute mucocutaneous lymph node syndrome: clinical observation of 50 cases (in Japanese). *Arerugi (Jpn J Allergy)* 1967; 16:178-222.
3. Yamamoto T, Oya T, Watanabe A, et al. Clinical features of Kawasaki disease [in Japanese]. *Shonika Rinsho (Jpn J Pediatr)* 1968; 21:291-297.
4. Yamamoto T, Kimura J. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki): subtype of mucocutaneous ocular syndrome of erythema multiforme complicated with carditis [in Japanese]. *Shonika Rinsho (Jpn J Pediatr)* 1968; 21:336-339.

5. Kosaki F, Kawasaki T, Okawa S, et al. Clinicopathological conference on 10 fatal cases with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (in Japanese). *Shonika Rinsho (Jpn J Pediatr)* 1971; 24:2545-2559.
6. Tanaka N, Naoe S, Kawasaki T. Pathological study on autopsy cases of MCLS in childhood – particularly in relation with periarteritis nodosa like arteritis (in Japanese). *Nisseki Chuo byoin Iho (Med J Jpn Red Cross Central Hosp)* 1972; 1:85-94.
7. Tanaka K, Onouchi Z, Tomisawa M, et al. A study of Kawasaki disease: presentation of an autopsy case and relationship with infantile periarteritis nodosa (in Japanese). *Nippon Shonika Gakkai Zasshi (J Jpn Pediatr Soc)* 1973; 77:397-411.
8. Taubert KA. Epidemiology of Kawasaki disease in the United States and worldwide. *Prog Pediatr Cardiol* 1997;6:181-185.
9. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 2015; 25(3):239-45.
10. Wu MH, Lin MT, Chen HC, et al. Postnatal risk of acquiring Kawasaki disease: a nationwide birth cohort database study. *J Pediatr* 2017; 180:80-86.e2.
11. Du ZD, Zhao D, Du J, et al. Beijing Kawasaki Research Group. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(5):449-51.
12. Huang GY, Ma XJ, Huang M, et al. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Shanghai from 1998 through 2002. *J Epidemiol* 2006; 16:9-14.
13. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012 22(2):79-85.
14. Harnden A, Mayon-White R, Sharma R, et al. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:21-4.
15. Heuclin T, Dubos F, Hue V, et al. Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *J Pediatr* 2009; 155:695-9.
16. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, et al. Kawasaki disease in Germany: a prospective, population-based study adjusted for underreporting. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(2):129-34.
17. Salo E, Griffiths EP, Farstad T, et al. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. *Pediatr Int* 2012; 54(6):770-2.
18. Tacke CE, Breunis WB, Pereira RR, et al. Five years of Kawasaki disease in the Netherlands: a national surveillance study. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(8):793-7
19. Dolezalová P, Telekesová P, Nemcová D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol* 2004; 31(11):2295-9.
20. Lynch M, Holman RC, Mulligan A, et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in Ireland, 1996 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(11):959-63.

21. Telcharova-Mihaylovska A, Stefanov S, Nikolova I. Kawasaki disease and acute haemolytic anaemia after two IVIG infusions. *Biotechnol Biotechnol Equip* 2016; 30(3):448-452.
22. Boikinov I, Stanchev Z, Rashev B, et al. Four cases of Kawasaki disease. *Pediatrics*. 1984; 23(6):23-30.
23. Telcharova-Mihaylovska A, Nikolova I, Rumen Marinov R, et al. Kawasaki disease – experience of Pediatric University Hospital, Sofia, Bulgaria, 1993-2014. Part I: Clinical manifestations, *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2017; 31(4):800-806. DOI:10.1080/13102818.2017.1316683
24. Telcharova-Mihaylovska A, Nikolova I, Rumen Marinov R, et al. Kawasaki disease – experience of Pediatric University Hospital, Sofia, Bulgaria, 1993-2014. Part II: Cardiovascular manifestations and treatment, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, DOI:10.1080/13102818.2017.1347522
25. Singh-Grewal D, Wong M, Isaacs D. Diagnosis, treatment and outcome of Kawasaki disease in an Australian tertiary setting: a review of three years experience. *J Paediatrics Child Health* 2005; 41(9-10):495-499.
26. Lin YT, Manlhiot C, Ching JCY, et al. Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006. *Pediatrics Int* 2010; 52(5):699-706.
27. Gerding R. Kawasaki disease: a review. *J Pediatric Health Care* 2011; 25(6):379-387.
28. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; 22(3):216-221.
29. Burns JC, Newburger JW. Genetics insights into the pathogenesis of Kawasaki disease. *Circulation. Cardiovascular Genetics* 2012; 5 (3): 277-278.
30. Burns JC, Glodre MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364 (9433): 533-544.
31. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circulation J* 2012; 76, (7): 1581-1586.
32. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease. *PLoS One* 2008; 3:e1582. doi: 10.1371/journal.pone.0001582.
33. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a “new” virus associated with Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2011; 203:1021-1030. doi: 10.1093/infdis/jiq136.
34. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nature Genetics* 2008; 40(1):35-42.
35. Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opinion Rheumatol* 2010; 22(5):551-560.

36. Khor CC, Davila S, Shimizu C, et al. US and International Kawasaki Disease Genetics Consortia. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in *ABCC4* for Kawasaki disease. *J Med Genet* 2011; 48:467-472. doi: 10.1136/jmg.2010.086611.
37. Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, et al. Common variants in *CASP3* confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet* 2010; 19:2898-2906. doi: 10.1093/hmg/ddq176.
38. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al. Japan Kawasaki Disease Genome Consortium; US Kawasaki Disease Genetics Consortium. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2012; 44:517-521. doi: 10.1038/ng.2220.
39. Shimizu C, Jain S, Davila S, et al. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4:16-25. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.940858.
40. McCrindle, BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association *Circulation* 2017; 135:e927-e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484
41. Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 141:381-387. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02821.x.
42. Franco A, Shimizu C, Tremoulet AH, Burns JC. Memory Tcells and characterization of peripheral T-cell clones in acute Kawasaki disease. *Autoimmunity* 2010;43:317-324. doi: 10.3109/08916930903405891.
43. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthr Rheum* 1994; 37:187-192.
44. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthr Rheum* 2013; 65:1-11.
45. Harnden A, M. Takahashi M, Burgner D. Kawasaki disease. *BMJ* 2009; 338: b1514.
46. Wood L, Tulloh R. Kawasaki disease: diagnosis, management and cardiac sequelae. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5 (3): 553-561.
47. Endocarditis, Council on Cardiovascular Disease in the Young Committee on Rheumatic Fever, and Endocarditis and Kawasaki Disease American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Circulation* 2001; 103 (2):335-336.
48. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up. Myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(21):1911-1920.

49. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114(6):1708-1733.
50. Tomoyuki Takahashi SK. Circulating myeloid dendritic cells is decreased in the acute phase of kawasaki disease. *J Clin Exp Cardiol* 2013; 4:272. doi: 10.4172/2155-9880.1000272
51. Furukawa S, Matsubara T, Yabuta K. Mononuclear cell subsets and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1992; 67:706-8. doi: 10.1136/adc.67.6.706
52. Brogan PA, Shah V, Clarke LA, et al. T cell activation profiles in Kawasaki syndrome. *Clin Exp Immunol* 2008; 151:267-74. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03567.x
53. Wang Y, Wang W, Gong F, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in relation to Th1/Th2 cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. *Arthr Rheum* 2013; 65:805-14. doi: 10.1002/art.37815
54. Ehara H, Kiyohara K, Izumisawa Y, Ito T. Early activation does not translate into effector differentiation of peripheral CD8T cells during the acute phase of Kawasaki disease. *Cell Immunol* 2010; 265:57-64. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.07.003
55. Jia S, Li C, Wang G, et al. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2010; 162:131-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04236.x
56. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, et al. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001; 184:940-3. doi: 10.1086/323155.
57. Weiss PF. Pediatric vasculitis. *Ped Clin North Am* 2012; 59(2):407-423.
58. Scuccimarri R. Kawasaki disease. *Ped Clin North Am* 2012; 59(2):425-445.
59. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young. American Heart Association. *Circulation*. 1994; 89:916-922.
60. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014; 99:74-83.
61. Телчарова-Михайловска АЛ. Болест на Кавазаки – клинични особености, лечение и коронарен риск. Дисертация, МУ – София, 2015 г.
62. Chang R-K R. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. *Pediatrics* 2002; 109(6):e87.

# **БОЛЕСТ НА КÖHLMEIER-DEGOS (ЗЛОКАЧЕСТВЕНА АТРОФИЧНА ПАПУЛОЗА ИЛИ КУТАНЕО-ИНТЕСТИНАЛЕН СИНДРОМ)**

*Пламен Яковлиев*

## **Исторически данни**

Заболяването е описано през 1941 г. от W. Köhlmeier – австрийски патоанатом, който съобщава за един пациент с тромбоза на мезентериалните съдове и кожни обриви [1]. През 1942 г. R. Degos и сътр. [2] описват още един случай със сходна симптоматика, като предполагат, че това е нова нозологична единица, наречена болест на Köhlmeier-Degos, или „*rapulose atrophiante maligne*“ (на английски – *malignant atrophic papulosis* – MAP) – злокачествена атрофична папулоза [2].

## **Честота**

Описани са около 250 пациенти с това заболяване. Засегнати са обикновено млади хора на възраст 20-40 години, в съотношение мъже/жени 3:1. Има съобщение и за прояви на болестта при бебе на 7 месеца [3].

## **Етиология и патогенеза**

Описани са фамилии, при които заболяването е наблюдавано в няколко поколения [4], което предполага наличието на аутозомно-доминантен генетичен дефект, но засега няма сигурни данни за това. В патогенезата на болестта се обсъждат най-често следните 3 причини: васкулит, коагулопатия и дисфункция на ендотелните клетки. В подкрепа на васкулитната хипотеза са находките от кожен некротичен лимфоцитарен васкулит [5], отлагането на комплементните фракции C5b-C9 и повишената експресия на IFN-alpha в засегнатите съдове [6].

Проблемната когулация като причина за MAP се подкрепя от данните за фибролитична дисфункция при тези пациенти [7, 8, 9, 10, 11], повишена тромбоцитна агрегация [12, 13], повишена активност на инхибитора на плазминогеновия активатор (РАI-1) [14], ниски стойности на плазминогена [15], положителни анти-фосфолипидни антители [16, 17], повишени тромбин-антитромбин III комплекс и плазмин-алфа-2-инхибиторен комплекс [18], периваскуларно, интраваскуларно и периневрално отлагане на stromal cell-derived factor (SDF)-1/CXCL12, който активира мегакариоцитните прекурсори и костимулира тромбоцитната активация [19].

Ендотелната дисфункция при MAP може да се дължи на натрупването на тубулоретикуларни агрегати в ендотелните клетки [20, 21] вследствие на инфекции, причинени от вируси и бактерии [20, 21, 22]. При някои болни се доказват и антиендотелни антители [6].

Допуска се, че всички изброени причини водят до ендотелен оток със съдова тромбоза и тъканен инфаркт. Тези резултати подкрепят теорията, че *болестта на Köhlmeier–Degos е ендотелна болест, при която поради различни причини, вкл. имунологични и проблемна коагулация, са увредени ендотелните клетки, с последваща тромбоза и инфаркт в засегнатите тъкани.*

### **Клинична картина**

Болестта на Köhlmeier–Degos е мултисистемна васкулопатия, която засяга кожата, стомашно-чревния тракт и централната нервна система. Други органи, като бъбреците, белите дробове, плеврата, черния дроб, сърцето и очите, също могат да бъдат увредени. Освен злокачествената форма на болестта съществува и доброкачествена.

**Кожните лезии** обикновено са първият признак на заболяването. *Наблюдава се папулозен обрив по гръдния кош, корема, слабините и крайниците. Ранните лезии са малко по-тъмни и имат ясно очертани граници. Папулите са с розов до червен цвят, с големина от 2 до 15 mm в диаметър, могат да изглеждат теле-*

*ангиектатични и са в различни стадии на развитие. Те са с порцелановобял център, с изразена атрофия и са обградени с червен пръстен. Обривите са безсимптомни, с изключение на няколко случая, при които се съобщава за сърбеж. При доброкачествената форма се засяга само кожата. При повечето пациенти средният брой на макулопапулозни обрив е от 10 до 40, но са описани и случаи с повече обривни единици. Само с кожно засягане са 37% от пациентите.*

Кожната биопсия е важна за диагнозата. В различните етапи на развитието на папулите се наблюдават различни хистологични промени. Първоначално е налице сквамозирание на дермо-епидермалния възел, загуба на меланин, епидермална атрофия и развиваща се зона на папиларна дермална склероза, наподобяваща ранните стадии на склерозиращ атрофичен лишей. Тази реакция неизменно се ограничава до централната част на биопсията, съответстваща на наблюдаваната клинично централна порцелановобяла зона. При напълно развити папули се наблюдават още *лимфоцитен васкулит*, засягащ венулите, слаб инфилтрат от неутрофили и/или еозинофили и *отлагане на интерстициален муцин*.

В късния стадий папулите с порцелановобели участъци и атрофия са по-изразени и лезиите са сплескани; възпалителните изменения са оскъдни и цялостната картина отразява класическото хистологично описание с централна груба клиновидна зона на склероза, заобиколена от атрофичен епидермис, и хиперкератотичен компактен слой роговица, тромбоза в папиларната дерма и в съдовете под лезиите, дифузни трансмурални улцерации и точковидни перфорации, свързани с оклузивна фиброза на артерии, и вени със среден и малък диаметър.

Засягането **на стомашно-чревния тракт** е при около 50% от съобщените случаи. Болните се оплакват от генерализирана остра коремна болка, подуване на корема, повръщане, лошо храносмилане, запек, диария, гастропареза и висока температура. Много често се налага извършването на лапаротомия, но повръщането и подуването на корема не се подобряват след операцията. Загубата на тегло, средно 6-10 kg на месец, е често. Повторната лапаротомия поради чревна оклузия или остър перитонит е животоспаса-

ваща [23]. Патохистологични промени при злокачествената форма на болестта се доказват в много органи – сърце, бели дробове, бъбреци, пикочен мехур, очи, черен дроб, генитална и устна лигавица [24]. Макроскопски се наблюдават лезии от бели и жълтеникави или перленорозови макули с хиперемичен ръб [25]. Една или повече перфорации могат да се открият обикновено в йеюнума, илеума и дебелото черво, което налага резекция на засегнатия участък поради развиване на перитонит. За да се избегнат фистулни проблеми, *никога не трябва да се правят биопсии на стената на червата*. Вместо това *трябва да се вземат биопсии от париеталните перитонеумни лезии*. При микроскопското изследване на хистологичните препарати се наблюдава лимфоцитен инфилтрат, обикновено без грануломатозен процес, васкулит или неоплазма [25].

**Неврологичното засягане** е по-рядко – при 19% от случаите, и се манифестира с хемипареза, със или без афазия, моноплегия, тетраплегия и засягане на краниалните нерви. Съобщавани са случаи на възходящ полирадикулит или миеломалация. Чести са оплакванията от главоболие, психична дисфункция и слабост на крайниците [26].

### **Лабораторни и образни изследвания**

Налице са левкоцитоза (над 30 000 клетки/mm<sup>3</sup>) и ниски нива на хемоглобин и тромбоцити. Кръвногазовият анализ показва респираторна алкалоза със съпътстваща метаболитна ацидоза в повечето случаи. При някои пациенти е установено повишено ниво на фибриноген. Компютърната томография (КТ) на гръдния кош и корема може да разкрие плеврален излив в долните белодробни полета и свободна течност в коремната кухина с оток на червата, паралитичен илеус.

### **Диференциална диагноза**

Диференциалната диагноза включва възпалителни заболявания на червата като болест на Crohn, синдром на Zollinger-Ellison, мезентериална тромбоза, системен лупус еритематозус, прогресивна склеродермия, дерматомиозит и др.

## Лечение

Няма доказано ефективно лечение на болестта на Köhlmeier–Degos, особено при пациенти със системно засягане. Лечението обикновено започва с антиагреганти (ацетилсалицилова киселина, пентоксифилин) и антикоагуланти (хепарин) и може да се прилага в комбинация с кортикостероиди, най-вече при доброкачествената форма. Имуносупресивната терапия с циклоспорин А, азатиоприн, циклофосфамид и стероиди, някои биологични средства, както и интравенозни имуноглобулини, не дават добър резултат. Известен ефект се постига с приложението на Eculizumab (Soliris) – моноклонално антитяло срещу C5 фракцията на компонента. Отговорът на екулизумаб, в доза 300-900 mg седмично, често е незабавен и драматичен, но е с ограничена продължителност, а медикаментът е много скъп. Има съобщения за добър ефект от приложението на Treptostinil (Remodulin, Orenitram, Tyvaso) – синтетичен аналог на простаглицин (Pgl<sub>2</sub>). Медикаментът се прилага при лечението на белодробна артериална хипертония. При болни с болестта на Köhlmeier–Degos подобрява и дори ликвидира симптомите от страна на стомашно-чревния тракт, подобрява оплакванията от страна на централната нервна система, изчиства кожните лезии. Treptostinil увеличава популацията на циркулиращи ендотелни клетки и така подобрява ангиогенезата [27].

## Прогноза

При приблизително 15% от пациентите с MAP се отчита дългосрочна преживяемост, когато заболяването се ограничава до кожата. При засягане на множество органи болестта води до фатален край, в рамките на 2-3 години. Някои пациенти живеят повече от 3 години. Най-честите причини за смърт са перитонит (61%), усложнения от централната нервна система (18%) и плеврит и/или перикардит (16%). Неконтролируемата септицемия и постоянните стомашно-чревни кръвоизливи, свързани с бъбречна недостатъчност и церебрални съдови лезии, са фатални.

## Заклучение

Болестта на Koehlmeier–Degos е рядко заболяване, в чиято патогенеза са доказани нарушения в ендотелната функция, участие на имунни механизми и проблемна коагулация. Злокачествената форма е сериозно и смъртоносно заболяване. Необходими са нови и по-точни методи за ранна диагностика и нови терапевтични подходи, особено при тежките и неподдаващи се на лечение случаи.

## Литература

1. Köhlmeier W. Multiple Hautnekrosen bei Thrombangitis obliterans. Arch Dermatol Syph 1941; 181:783-792.
2. Degos R, Delort J, Tricot R. Dermite papulosquameuse atrophiante. Bull Soc Fr Derm Syph 1942; 49:148-150.
3. Torrelo A, Sevilla J, Medier IG, et al. Malignant atrophic papulosis in an infant. Br J Dermatol 2002; 146 (5):916-918.
4. Katz SK, Mudd LJ, Roenigk HH. Malignant atrophic papulosis (Degos' disease) involving three generations of a family. J Am Acad Dermatol 1997; 37(3):480-484.
5. Su WP, Schroeter AL, Lee DA, et al. Clinical and histologic findings in Degos' syndrome (malignant atrophic papulosis). Cutis 1985; 35(2):131-138.
6. Magro CM, Poe JC, Kim C, et al. Degos disease: a C5b-9/interferon- $\alpha$ -mediated endotheliopathy syndrome. Am J Clin Pathol 2011; 135(4):599-610.
7. Daniel F, Foix C, Gray JM, et al. Papulose atrophiante maligne avec insuffisance de la fibrinolyse sanguine. Ann Dermatol Venerol 1982; 109:763-764.
8. Paramo JA, Rocha E, Cuesta B, et al. Fibrinolysis in Degos' disease. Thromb Haemost 1985; 54(3):730.
9. Roenigk HH Jr, Farmer RG. Degos' disease (malignant papulosis). Report of three cases with clues to etiology. JAMA 1968; 206(7):1508-1514.
10. Howsden SM, Hodge SJ, Herndon JH, Freeman RG. Malignant atrophic papulosis of Degos. Report of a patient who failed to respond to fibrinolytic therapy. Arch Dermatol 1976; 112(11):1582-1588.
11. Black MM, Nishioka K, Levene GM. The role of dermal blood vessels in the pathogenesis of malignant atrophic papulosis (Degos' disease). A study of two cases using enzyme histochemical, fibrinolytic, electronmicroscopical and immunological techniques. Br J Dermatol 1973; 88(3):213-219.
12. Stahl D, Thomsen K, Hou-Jensen J. Degos' disease treated with platelet suppressive drugs. Lancet 1977; 2(8027):46-47.

13. Drucker CR. Malignant atrophic papulosis: response to antiplatelet therapy. *Dermatologica* 1990; 180(2):90-92.
14. Vázquez-Doval FJ, Ruiz de Erenchun F, Páramo JA, Quintanilla E. Malignant atrophic papulosis. A report of two cases with altered fibrinolysis and platelet function. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18(5):441-444.
15. Paramo JA, Rocha E, Cuesta B, et al. Fibrinolysis in Degos' disease. *Thromb Haemost* 1985; 54(3):730.
16. Englert HJ, Hawkes CH, Boey ML, et al. Degos' disease: association with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6445):576.
17. Farrell AM, Moss J, Costello C, et al. Benign cutaneous Degos' disease. *Br J Dermatol* 1998; 139(4):708-712.
18. Yoshikawa H, Maruta T, Yokoji H, et al. Degos' disease: radiological and immunological aspects. *Acta Neurol Scand* 1996; 94(5):353-356.
19. Meephansan J, Komine M, Hosoda S, et al. Possible involvement of SDF-1/CXCL12 in the pathogenesis of Degos disease. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(1):138-43.
20. Nishida S, Howard RO. Is Degos' disease of viral origin? *Lancet* 1968; 1(7553):1200-1201.
21. Howard RO, Nishida S. A case of Degos' disease with electron microscopic findings. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1969; 73(6):1097-1112.
22. Pati S, Muley SA, Grill MF, et al. Post-streptococcal vasculopathy with evolution to Degos' disease. *J Neurol Sci* 2011; 300(1-2):157-159.
23. Thomson KF, Hight AS. Penile ulceration in fatal malignant atrophic papulosis (Degos disease). *Br J Dermatol* 2000; 143:1320-1322.
24. Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Malignant atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos disease). A review. *Orphanet J Rare Diseases* 2013; 8:10. doi:10.1186/1750-1172-8-10.
25. Su WP, Schroeter AL, Lee DA, et al. Clinical and histologic findings in Deogo's syndrome (malignant atrophic papulosis). *Cutis* 1985; 35:131-138.
26. Snow J L, Muller SA. Degos syndrome: malignant atrophic papulosis. *Semin Dermatol* 1995; 14(2):99-105. doi:10.1016/S1085-5629(05)80004-5.
27. Shapiro LS, Toledo-Garcia AE, Farrell JS. Effective treatment of malignant atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos disease) with treprostinil – early experience. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:52. doi:10.1186/1750-1172-8-52.

# БОЛЕСТ НА STILL

*Боряна Върбанова*

## Исторически данни

През 1897 г. George Frederic Still публикува своите наблюдения върху протичането на хроничен артрит при 22 деца, при 12 от които освен ставното засягане са наблюдавани системни прояви като температура, хепатоспленомегалия, лимфаденомегалия, перикардит, анемия и изоставане в растежа [1]. Артритът в детската възраст е наречен болест на Still и запазва това име до 1975 г., когато за първи път в EULAR класификацията на ювенилния хроничен артрит това наименование е отнесено от A. Ansell и E. Wywaters към системната форма на заболяването [2]. Оттогава във всички следващи класификации на артритите в детска възраст терминът „болест на Still” се отъждествява със системната форма на заболяването.

През 1971 г. E. Wywaters описва 14 възрастни болни с клинична картина, подобна на системната форма на ювенилния идиопатичен артрит, дефинирайки нова нозологична единица „адултна болест на Still”. Авторът счита, че предшестващото описание от Wissler (1943 г.) на „subsepsis hyperergica”, както и това от Fanconi (1946 г.) на „subsepsis allergica”, съответстват на наблюдаваното от него заболяване [3]. Понастоящем ювенилният и адултният вариант на болестта на Still се отнасят към идиопатичните фебрилни състояния от групата на автоинфламаторните заболявания [4, 5].

## Честота

Болестта на Still с късно начало в зряла възраст (AOSD) е рядко заболяване с честота 0.16 на 100 000 население.

## Патогенеза

През последното десетилетие интересно събитие беше прекласифицирането на болестта на Still като полигенно автоинфламаторно заболяване. Причина за това бяха доказателствата за основната роля на вродения имунен отговор, най-вече на процеси, свързани с функциите на два цитокина от семейството на IL-1, а именно IL-1 $\beta$  и IL-18 [20, 22]. Други цитокини, като IL-6 и в по-малка степен тумор-некротичен фактор-алфа (TNF- $\alpha$ ), също участват в патогенезата на ЮИА и AOSD [11, 17, 20].

Резултатите от изследванията при системна форма на ЮИА показват повишена секреция на IL-1 (16 пъти повече) от активирани моноцити от болни с ЮИА, в сравнение със здрави контроли. Повишение на нивата на IL-18 са доказани в обострена фаза на системна форма на ЮИА, както и при синдрома на активирани макрофаги (MAS). Повишени нива на IL-6 съпровождат епизодите на клинична активност на системен ЮИА и корелират с данните за тромбоцитопения, анемия, остеопения и тежестта на ставно засягане. Данните от генетични и имунологични проучвания, заедно с драматичния ефект от биологичните терапии, потвърдиха основната роля на тези цитокини [8, 15, 23, 24].

При по-голямата част от пациентите с активен системен ЮИА производството на растежен хормон е нормално, но нива на IGF-1, основен медиатор на активността на растежния хормон, както и на неговия първичен свързващ протеин – IGF-свързващ протеин 3 (IGFBP-3), са ниски. Патогенетична роля за нарушението на растежа играе и хроничното свръхпроизводство на IL-6, доказано в експериментални и клинични изследвания [15, 16, 17]. Множество проучвания демонстрират, че приложението на растежен хормон води до усиляване скоростта на растежа, но не повлиява съществено окончателния ръст [8, 14].

## Клинични особености на системната форма на ЮИА

Според класификационните критерии на ILAR, системният артрит в детска възраст (болест на Still) се определя като разновидност на ювенилния идиопатичен артрит (ЮИА). Тези критерии включват висока температура за най-малко 2 седмици (доку-

ментирана като ежедневна поне за 3 дни), в допълнение към артрит в различен брой стави и с най-малко една от следните характеристики: еритематозен обрив, генерализирана лимфаденопатия, серозит и хепатомегалия или сплено­мегалия [6].

Началото обикновено е рязко, като най-ранната проява обикновено е висока температура. Треската има уникален характер: ежедневна с един или два пика до 39° С или по-висока, обикновено се появява късно през деня. Често се придружава от студени тръпки и нарушено общо състояние, което се подобрява със спадане на температурата. Друга особеност на треската е, че температурата често спада до субнормална рано сутринта. Температурата е един от основните диагностични белези на заболяването и се наблюдава при 100% от пациентите [7, 8, 9].

Важна характеристика на системния ЮИА е обривът. При около 90% от пациентите обривите съпровождат температурните пикове. Обривът може да предхожда развитието на другите характеристики на заболяването със седмици или дори месеци. Най-често обривът е с розов цвят (на съомга), характерно концентриран в по-топли части на тялото (бедрата, аксилите и торса). Понякога се появява по лицето, ръцете и краката. Макулите могат да имат области на централно просветляване и понякога се сливат, за да образуват по-големи лезии. Обривът може да се появи като линейни ивици в зони на притискане и може да бъде предизвикан чрез потупване върху кожата (феномен на Koebner). Понякога обривът наподобява силен тласък на уртикария, придружен от изразен сърбеж. Наличието на температура при обостряне на обрива не е задължително [10, 11, 12].

Ангажирането на ретикулоендотелната система се наблюдава при около 75% от пациентите с дифузна лимфаденопатия, хепатомегалия и сплено­мегалия. Тестовете за чернодробна функция често показват леко повишени нива на серумните трансаминизи [7, 8].

Серозитът е друга съществена клинична проява и обикновено се появява с гръдна болка или задух. При повече от 80% от пациентите се установяват малки перикардни изливи, които обикновено са безсимптомни. Необичайно е наличието на симптоматичен серозит при липса на други признаци на активно системно

заболяване като треска и обрив. Понякога плевро-перикардното възпаление може да доведе до кардио-респираторна недостатъчност и дори сърдечна тампонада, изискваща перикарден дренаж. Рядко наблюдаваното перитонеално засягане води до тежка коремна болка [10, 11, 12].

Артритът може да протече с олигоартикуларно или полиартикуларно засягане, да бъде транзитoren и придружаващ системните атаки или персистиращ. Не е задължително да се прояви в началото на заболяването, но при преобладаващата част от пациентите се манифестира през първите три месеца. Рядко може да се наблюдава по-късно – повече от една година след появяване на системните симптоми. Липсата на артрит в началото на заболяването прави диагнозата още по-трудна. Възможно е ставното увреждане да настъпи бързо, особено в тазобедрените и гривнените стави, с изтъняване на хрущяла, ерозии и анкилоза. Засягането на гръбначния стълб също възниква рано с анкилоза на С2-3 фасетните стави, която може да прогресира до анкилоза на почти целия цервикален гръбнак. Хроничен персистиращ артрит се развива приблизително при 50% от пациентите [8, 13, 14].

Компрометирането на растежа е съществена особеност на системния ЮИА [1, 2, 14]. Това е почти неизбежно, особено при тежко и продължително заболяване с дебют преди пубертета. Основните причини за нарушаването на растежа са продължителността и тежестта на активното заболяване и продължителността и кумулативната доза системен кортикостероид [8, 13]. Други фактори, като хиперкатаболизъм и субоптимално хранене, също допринасят за това. Въпреки че при повечето пациенти се наблюдава поне частично навакване на растежа след преустановяване на кортикостероидите, крайната височина за възрастни е по-малка от прогнозираната при 87% от тях и се понижава с повече от 2 стандартни отклонения при 41% [8, 10, 14].

Редки описани клинични прояви на системния ЮИА са увеит, плеврално засягане, интерстициален пневмонит, енцефалопатия и асептичен менингит, миозит и др. [14].

Лабораторните изследвания при системен ЮИА показват изразена острофазова реакция, състояща се от: левкоцитоза с оле-

вяване, анемия (обикновено хипохромна и микроцитна) и тромбоза. Алиментарният дефицит на желязо също допринася за анемията и е резултат на лошо хранене. СУЕ и CRP са значително повишени. Постоянно повишеният CRP корелира с персистираща ставна увреда, лоша прогноза и развитие на амилоидоза. Други белези на възпалителна реакция са хипергамаглобулинемия, хипоалбуминемия и повишени нива на фибриноген. Повишените нива на имуноглобулини могат да създадат затруднения в интерпретацията на някои специфични антитела. Например приблизително 1/4-1/3 от пациентите ще имат повишени нива на антистрептолизин титър (AST/ASO), без това да е непременно свързано със стрептококова инфекция [8, 13, 14].

Може също да се наблюдава повишен серумен феритин заедно с повишаване на други протеини на острата фаза като серумен амилоид А. Повишеният феритин в този случай е слабо отражение на запасите от желязо и дефицитът на желязо е най-добре да се определи чрез измерване на серумните нива на разтворимия трансферинов рецептор, които не се засягат от хроничното възпаление. Силно повишение на феритина е характерно за MAS (macrophage activation syndrome) и е един от най-съществените диагностични критерии. Отклоненията в тестовете за чернодробна функция са чести, особено при активно системно заболяване. Възможно е да има лека коагулопатия с повишаване на d-димерите [8, 14, 17].

Както RF, така и ANA обикновено са негативни, което помага да се разграничи системният ЮИА от други автоимунни съединителнотъканни заболявания. Генетичните тестове за автоинфламация не са полезни за диагнозата на този етап [14, 17].

Образните изследвания имат важно значение за оценката на ставното увреждане при болните с персистиращ артрит. При 1/3 от болните до края на втората година се установяват рентгенови белези за ерозии и стесняване на ставното пространство, най-изразени в китките и тазобедрените стави. Остеометрията е важен метод за проследяване на костната плътност, която при повечето болни с активно заболяване и на системна кортикостероидна терапия е компрометирана [2, 8, 14].

Широк набор от лабораторни и инструментални изследвания са необходими в диференциалнодиагностичен план за изключване на вирусни и бактериални инфекции, малигнени заболявания, както и други автоимунни заболявания на съединителната тъкан.

Протичането и прогнозата на системния ЮИА варират съществено от моноциклично заболяване с благоприятен изход до тежко хронично заболяване със сериозна морбидност и морталитет. Около 1/2 от болните имат моноциклично заболяване с ремисия в рамките на 2-4 години. При други се наблюдава хронично рецидивиращо протичане със системни прояви и лек артрит. При някои болни системните прояви се овладяват, но остават да персистират ставните симптоми. При около 1/3 от болните е налице тежък ерозивен полиартрит. Тежко усложнение на системния ЮИА е MAS, при който смъртността достига до 22% [11, 14].

### **Клинични особености на болестта на Still с късно начало (адултна)**

Най-честите прояви на AOSD са треска, артралгия, обрив и фарингит. Температурата най-често е циклична, с температурни пикове над 39° C, предимно вечер, свързана с втрисане, болки в ставите и обриви. Болките в ставите са най-изразени по време на температурните епизоди, в началото са мигриращи, а по-късно – постоянни [18].

Типичният обрив на AOSD е преходен, от малки, дискретни, несърбящи, розови макулопапули и често съвпада с температурните пикове. Най-често засяга проксималните части на крайниците и торса, и рядко включва лицето, дланите или ходилата. Може да се наблюдава феноменът на Koenig [4, 18, 19].

Артритът засяга 64-100% от болните, най-често е симетричен полиартрит, но може да бъде и асиметричен и да ангажира по-малък брой стави. Може да засегне всяка става, но най-често поражда коленете, китките и глезените. Хроничният ерозивен артрит е честа находка, а двустранният анкилозиращ карпален артрит – класическа особеност. Миалгиите са друга честа проява (56-84%) и обичайно съпровождат температурните тласъци [3, 4, 19].

Фарингит се установява при 70 до 90% от пациентите и е непурulentен. Други характерни симптоми са: хепатоспленомегалия (40-75%), периферна лимфаденопатия (57%), плеврит (14-26%), перикардит (15-24%). Рядко са установени пневмонит, интерстициален нефрит, хематологични и неврологични прояви [18, 19, 20].

Лабораторните изследвания показват белези за възпаление. Левкоцитозата е характерен белег – при около 50% от болните тя надвишава  $15 \times 10^9/l$ , а при около 1/3 е над  $20 \times 10^9/l$  с изразена неутрофилия. Тромбоцитозата е често явление. Повишаване на СУЕ се наблюдава при 100% от болните. При повечето от тях са повишени също CRP и други острофазови белтъци. Анемия от възпалителен характер съпровожда епизодите на обостряне на заболяването. Други, по-чести лабораторни отклонения са повишение на лактатдеhidрогеназа, чернодробни ензими и феритинови нива. Счита се, че гликозилираният феритин има по-съществена корелация с активността на заболяването [20, 21]. Силно повишените нива на феритин са маркер за заплашващ MAS. Коагулационни смущения са наблюдавани рядко. Автоантитела като ANA и RF са негативни [18, 19].

Диференциалната диагноза е широка и задължително налага изключване на системни инфекции, малигнени хемопатии, други автоинфламаторни синдроми и автоимунни заболявания.

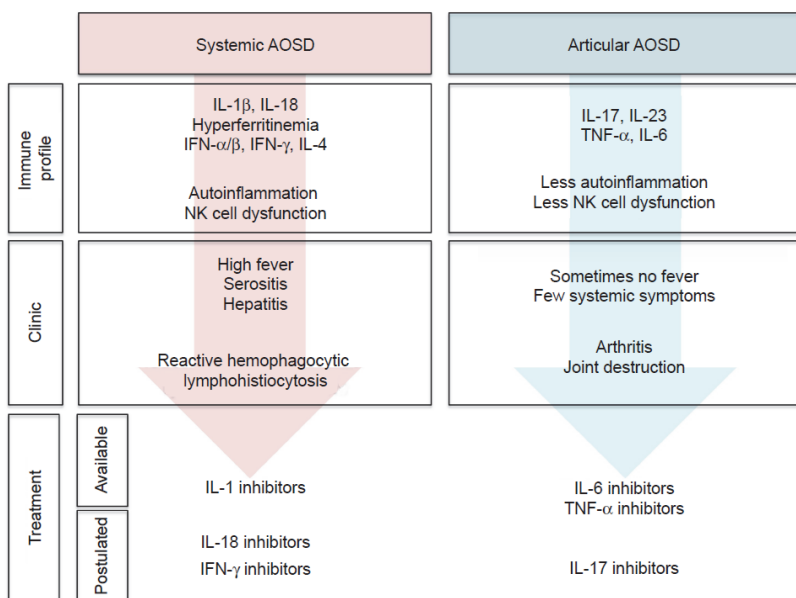
Разработени са различни класификационни критерии, от които с най-висока чувствителност са критериите на M. Yamaguchi и сътр. (табл. 1).

**Табл. 1. Диагностични критерии за AOSD [по 21]**

|  |   |
|--|---|
| <b>Големи критерии</b><br>Артралгия > 2 седмици<br>Температура > 39° C, интермитентна,<br>≥ 1 седмица<br>Типичен обрив<br>Левкоцити > 10 000 (> 80% гранулоцити) | <b>Малки критерии</b><br>Фарингит<br>Лимфаденопатия и/или спленомегалия<br>Абнормни чернодробни проби<br>Негативни ANA и RF |
| <b>Изключващи критерии</b><br>Инфекции<br>Малигнитети<br>Ревматични заболявания  | <b>Диагноза</b><br>5 критерия (поне 2 малки)  |

Подобно на системната форма на ЮИА, прогностично се оформят три клинични групи: самоограничаващ се моноцикличен модел; интермитентен/полицикличен вариант и модел с доминиращ хроничен ерозивен артрит [21].

Напоследък се натрупват доказателства, че AOSD може да бъде разделен на два отделни фенотипа на базата на цитокинов профил, клинично представяне и прогноза. Основните им характеристики са представени на фиг. 1 [25]. Въз основа на отговора към лечение с IL-1 инхибитори болните със системна форма на ЮИА се подразделят на две групи [24].



Фиг. 1. Фенотипни характеристики на AOSD (по Y. Jamiloux) [24]

Прогнозата на AOSD не се отличава съществено от тази на системния ЮИА. При около 1/3 от болните се наблюдава моноциклично протичане с благоприятен изход. При останалите се наблюдава рецидивиращо или хронично заболяване с приблизително еднаква честота [24].

## Лечение

Терапевтичната стратегия при болестта на Still се основава предимно на проучванията при системна форма на ЮИА поради наличие на повече доказателства от рандомизирани проучвания. Подходът при AOSD е по-скоро емпиричен [26].

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) и кортикостероидите (КС) са медикаменти от първа линия. Те успяват да контролират заболяването в около 60% от случаите. Стероидната резистентност се асоциира със спленомегалия, ниски нива на гликозилиран феритин, повишена СУЕ и по-млада възраст при дебют [21, 26].

Болестопроменящи средства (DMARDs) са показани при липса на отговор от КС. От тази група средство на избор е метотрексат, въпреки че съществуват публикации за благоприятен ефект и на други имunosупресори като азатиоприн, циклоспорин А, лефлуномид, такролимус, хидроксихлорокин и D-пенициламин. Метотрексатът е с доказана ефективност при до 70% от случаите като спаринг-агент на КС [21, 25].

Високодозовата имуноглобулинова терапия не е универсален подход поради известна противоречивост в резултатите от проучванията, но се счита за показана при някои животозастрашаващи състояния, при асоцииран MAS синдром и при бременност [21].

Таргетната биологична терапия е нова ера в терапевтичния подход при болестта на Still. Както при децата, така и при възрастните антагонистите на IL-1 са средство на избор при болните с рефрактерно на конвенционалната терапия заболяване и доминиращи системни прояви [16, 18].

Пълна ремисия е възможна при над 60% от болните със системен ЮИА, най-вече при децата в малка възраст и при кратка продължителност на заболяването. Ранното включване на IL-1 инхибитор се счита за „прозорец на възможността“ за контрол на заболяването, тъй като според някои изследователи в ранната фаза на заболяването доминира вроденият (неспецифичният) имунен отговор. Данните за AOSD са по-ограничени поради по-оскъдните проучвания, но рязко повлияване на системните прояви е документирано и при възрастни [4].

Инхибирането на IL-6 с Tocilizumab (хуманизирано моноклонално антитяло срещу IL-6R) показва забележителен ефект върху клинични прояви и лабораторни отклонения като температура, активен артрит, острофазова реакция, остеопения, растежна ретардация, анемия, тромбоцитоза при децата със системен ЮИА. При възрастни болни с AOSD Tocilizumab се препоръчва като алтернатива на IL-1 инхибиторите [4, 16].

Въпреки че исторически блокерите на TNF- $\alpha$  са най-отдавна въведени, тяхното приложение при болестта на Still е ограничено до полиартикуларния фенотип на заболяването, поради незадоволителния им ефект върху системните прояви [16].

В процес на проучване са нови терапевтични възможности, насочени към потискане на Т-клетъчната активация чрез Abatacept (CTLA4-Ig) и JAK инхибиране [16].

### **Заклучение**

След повече от 120 години от първото ѝ описание болестта на Still продължава да бъде диагностична дилема за лекарите както поради наличието на широк спектър неспецифични симптоми, които се наблюдават при много заболявания, така и поради липсата на специфични имунологични маркери. Диференциалната диагноза е широка, а диагнозата – клинична. Въпреки че болестта на Still влиза в категорията на редките заболявания, тя трябва да се подозира при болни с неясна температура в съчетание с мускулно-скелетни оплаквания и обрив. Своевременно поставената диагноза е от ключово значение за благоприятния изход от заболяването.

### **Литература**

1. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir. Trans* 1896; 80, 47-59.
2. Ansell BM. Chronic arthritis in childhood. *Ann Rheum Dis* 1978; 37:107-120.
3. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30:121-132.
4. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, et al. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13:708-722.

5. Rossi-Semerano L, Kon'e-Paut I. Is Still's Disease an Autoinflammatory Syndrome? *Int J Inflam* 2012; Article ID 480373, 5 pages doi:10.1155/2012/480373.
6. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001, *J Rheumatol* 2004; 31(2):390-392.
7. Gurion R, Lehman TJA, Mothy LN. Systemic Arthritis in Children: A Review of Clinical Presentation and Treatment. *Int J Inflam* 2012; Article ID 271569, 16 pages doi:10.1155/2012/271569.
8. Schneider R, Laxer RM. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis In: *Pediatrics in systemic autoimmune diseases*. Ed by Rolando Cimaz&Thomas Lehman, 2008, Elsevier 35-54.
9. Stabile A, Avallone L, Compagnone A, et al. Focus on juvenile idiopathic arthritis according to the 2001 Edmonton revised classification from the International League of Associations for Rheumatology: an Italian experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10(5):229-34.
10. Ansell BM. Classification and nomenclature. In: *Paediatric Rheumatology, Update*. P. Woo, et al. (Eds.). Oxford, Oxford University Press, 1990, 3-5.
11. Cimaz R, von Scheven A, Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: the changing life of a rare disease. *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13582.
12. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther* 2016; 3:187-207. DOI 10. 1007/s40744- 016-0040-4.
13. Pachman L, A. Poznanski A. Juvenile (rheumatoid) arthritis. In: *Arthritis and allied conditions*, 13th ed. William Koopman, 1996, William&Wilkins, 1155-1178.
14. Cassidy J, R. Petty R. Chronic arthritis in childhood. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology* 5th ed, 2005, Elsevier Inc., 211-328.
15. De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, et al. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/ soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1994; 93:2114-2119.
16. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthr & Rheum* 2013; 2499-2512. doi 10. 1002/art. 38092.
17. Takei S. Systemic JIA as an Autoinflammatory Disease. *Inflammation and Regeneration* 2011;31, 52-62.
18. Franchini S, Dagna L, F. Salvo F. Adult-onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28:41-48.

19. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Medicine* 2016; 14:194, 1-11.
20. Siddiqui M, Putman MS, Dua AB. Adult-onset Still's disease: current challenges and future prospects. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 2016; 8:7-22.
21. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 5:564-572. doi: 10.1136/ard.2005.042143.
22. Adams A, Lehman TJ. Update on the pathogenesis and treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:612-616.
23. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201(9):1479-1486.
24. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, et al. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11:3-43.
25. Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S, et al. Long-Term Retention Rate of Anakinra in Adult Onset Still's Disease and Predictive Factors for Treatment Response. *Front Pharmacol* 2019; 10: Art 296, 1-10.
26. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011; 70:747-54.

# БЪБРЕЧНИ УВРЕЖДАНИЯ ПРИ РЕАКЦИЯ НА ПРИСАДКАТА СРЕЩУ ПРИЕМАТЕЛЯ СЛЕД АЛОГЕННА КОСТНОМОЗЪЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

*Милена Николова, Атанас Кундурджиев,  
Мария Христова, Ива Ангелова, Деян Желев*

## Въведение

Всяка година по света се извършват хиляди алогенни трансплантации на костен мозък (КМТ) за лечение на хематологични и солидни неоплазми и на други неонкологични заболявания. След алогенна КМТ се описват редица бъбречни усложнения, като тумор-лизис синдром, медикаментозна токсичност и реакции, инфекции, радиационен нефрит и др., както и бъбречни прояви на хронична реакция на присадката срещу приемателя (*chronic graft-versus-host disease*, cGVHD) [1, 2].

Терминът „**нефропатия след костномозъчна трансплантация**” (*bone marrow transplant nephropathy*) обединява всички късни бъбречни усложнения на процедурата, вкл. нефротоксични, инфекциозни, имунологични и радиационни увреждания и подобни на хемолитико-уремичен синдром бъбречни промени. Характеризира се със: експанзия на мезангиалния матрикс, мезангиолиза, ендотелна увреда, субендотелно отлагане на фибрин и образуване на нови, подобни на базални мембрани, структури в гломерулите [1, 3].

## Исторически данни

cGVHD е описана за първи път през 1978 г. като кахексия при преживелите продължително време след алогенна КМТ [9, 10]. При засегнатите пациенти освен отслабване на тегло са наблюда-

вани склеротични промени по кожата и меките тъкани с поява на контрактури, сухота в устата и очите, белодробно засягане и други симптоми, наподобяващи прогресиращата системна склероза (*scleroderma progressiva*). Първоначално при подобни случаи е прилагано само симптоматично лечение, но през 1981 г. [11] *К. М. Sullivan и сътр.* съобщават, че приложението на кортикостероиди (КС) подобрява симптомите и преживяемостта на засегнатите пациенти. Днес е известно, че лечението с КС има неоспорим положителен ефект при подобни пациенти, особено при добре подбран донор и реципиент, обеднен на Т-клетки трансплантат и профилактика на инфекциите [12].

### **Епидемиология**

GVHD е сериозно усложнение след костномозъчна трансплантация. Наблюдава се при до 70% от реципиентите на алогенна КМТ [6]. Бъбречните прояви се наблюдават при близо половината от случаите [4].

### **Патогенеза**

Рискови фактори за развитие на GVHD са [1, 6, 7, 8]:

- неочистен от Т-лимфоцити трансплантат,
- преживени епизоди на сGVHD,
- намаляване/промяна/спиране на имunosупресивната терапия,
- по-слабо интензивен кондициониращ режим на химиотерапия,
- напреднала възраст,
- тромбоцитопения,
- херпес-вирусни инфекции,
- масивно кожно засягане и др.

Патогенезата на сGVHD е свързана с HLA несъвместимост между приемателя и присадката и развитие на имуен отговор на донорските имунокомпетентни клетки срещу реципиента [6].

Патогенезата на нефрозния синдром при пациентите с GVHD не е добре изяснена [1, 4, 5]. Предполага се, че гломерулните промени се дължат на изразена Т-клетъчна алоагресия, при която Т-клетките добиват фенотип на Th2 лимфоцити в резултат на имунна дисрегулация, вероятно във връзка с трансфер на CD8+/перфорин+ цитотоксични Т-клетки с клетъчния графт, които генерират алореактивен отговор срещу гломерулните структури на приемателя [6]. Именно този клетъчен фенотип се свързва с индуциране на клетъчна деструкция и апоптоза на ендотелните клетки и подоцитите, образуване на гломерулни микротромби и деструкция на капилярните бримки [13]. Това обяснява и защо при пациентите с мембранозна нефропатия като проява на GVHD рядко се доказват анти-PLA2R антитела. Според други автори [7] индуцирането на GVHD при плъхове води до рестриктирана поликлонална стимулация на В-клетките и синтез на автоантитела срещу базалната мембрана с депонирането им върху нея. Това обяснява и сходството на хистологичните промени, клиничния ход и отговора към терапията на свързания с GVHD нефрозен синдром и този при лупусен нефрит [5].

### **Клинична картина**

GVHD е едно от тежките усложнения на алогенната костномозъчна трансплантация. Засяга кожата и лигавиците, очите, черния дроб, червата, дихателната система, хемопоетичната и имунната система и мускулно-скелетния апарат [1].

В зависимост от интервала от време от КМТ до появата на клиничните симптоми GVHD се подразделя на остра (вкл. класическа остра, *de novo* късна остра, рецидивираща късна остра и персистираща късна остра) и хронична (вкл. класическа хронична и хронична припокриваща острата). Острата GVHD (aGVHD) се развива в рамките на няколко дни до 2 месеца след манипулацията при до 80% според различните студии [1]. Хроничната (cGVHD) се развива над 100 дни след трансплантацията при до

60-80% от преживелите алогенна костномозъчна трансплантация и честотата на това усложнение нараства [5]. Хроничната реакция обикновено се наблюдава на фона на намаляване, промяна или спиране на имunosупресивното лечение.

Клиничните прояви на cGVHD са близки до тези при системните органонеспецифични автоимунни заболявания – орални улцерации, *sicca*-синдром, полисерозит, езофагеални и вагинални улцерации и стриктури, lichen planus/lichen sclerosus, пойкилодермия, интрахепатална обструктивна чернодробна болест, обструктивна белодробна болест (облитериращ бронхиолит, пулмонит), склеродермоподобни кожни лезии, фасциит, миозит, полиневропатия, тромбоцитопения, по-рядко автоимунна хемолитична анемия или левкопения. Нерядко настъпват и системни микотични и вирусни усложнения (опортюнистични инфекции с гъбички, цитомегаловирус и др.).

Бъбречните увреждания при cGVHD обикновено са безсимптомни и на преден план излизат останалите прояви на болестта – *sicca*-синдром, кожно засягане, невропатия, гастро-интестинално засягане и др. Може да се наблюдават отоци, свързани с нефрозния синдром, по-рядко прояви на бъбречна недостатъчност. Бъбречните увреждания при cGVHD най-често са свързани с появата на протеинурия до разгърнат нефрозен синдром, остра или хронична бъбречна недостатъчност. Развиват се средно около 40 месеца след трансплантацията [5]. Описва се и развитие на хемолитико-уремичен синдром, лекарствена токсичност (обикновено на фона на циклоспорин А) [4].

Хистологичното изследване най-често доказва мембранозен гломерулонефрит (в около 60% от случаите), следван от гломерулонефрит с минимални изменения (при около 20% от случаите) или огнищна и сегментна гломерулосклероза, както и някои по-редки нефропатии, като мембранопролиферативен (главно тип 1) и бързопрогресиращ гломерулонефрит (пролиферативни нефропатии), C1q и IgA гломерулонефрит, ANCA-асоцииран васкулит, диабетна нефропатия [1, 4, 5]. Най-честата хистологична находка

– мембранозната нефропатия, обикновено е с негативни анти-PLA2R антитела [1, 4, 5]. При някои от пациентите се доказват хроничен вирусен хепатит В и захарен диабет [5].

Разработени са скорове за оценка на тежестта (скор от 0 до 3: 0 = липсва, 1 = леко, 2 = умерено тежко, 3 = тежко изразена проява) и разпространеността на кожните и органните промени (напр. като процент от телесната повърхност).

В зависимост от разпространеността на органните прояви cGVHD се подразделя на три основни подтипа: субклинична, ограничена (лимитирана) и разпространена (екстензивна) клинично проявена cGVHD (табл. 1). В зависимост от тежестта на уврежданията се подразделя на лека, средно тежка и тежка форма (табл. 2).

**Табл. 1. Клинични форми на cGVHD в зависимост от разпространеността на органните прояви**

| Форма  | Клинични прояви  |
|--|--|
| Субклинична  | Хистологични белези (васкулитни лезии, възпалителни промени с лимфоидни инфилтрати в органите/тъканите, гломерулни увреждания) без клинична изява  |
| Клинично проявена ограничена (лимитирана) cGVHD      | Локализирано кожно засягане И/ИЛИ<br>Чернодробно увреждане (във връзка с cGVHD)  |
| Клинично проявена разпространена (екстензивна) cGVHD | Генерализирано кожно засягане И/ИЛИ<br>Локализирано кожно засягане ИЛИ<br>Чернодробно увреждане вследствие cGVHD<br>ПЛЮС<br>Хистологични данни за хроничен агресивен хепатит, <i>bridging</i> -некрози или цироза ИЛИ<br>Очно засягане (тест на <i>Schirmer</i> < 5 mm) ИЛИ<br>Засягане на малки слюнчени жлези или орална лигавица (при лабиална биопсия) ИЛИ<br>Засягане на друг прицелен орган (бял дроб, бъбрек) |

**Табл. 2. Клинични форми на cGVHD в зависимост от тежестта на клиничните симптоми**

| Форма         | Клинични прояви   |
|---------------|---|
| Лека          | От 1 до 2 органни прояви (с изключение на белите дробове) със скор 1<br>– Леки прояви на орални симптоми, без намаляване на приема на храна/течности през устата,<br>– Леки очни прояви, необходимост от очен лубрикант/изкуствени сълзи под 3 пъти на денонощие.   |
| Умерено тежка | 3 или повече органа със скор 1<br>Поне 1 орган със скор 2<br>– Засягане на 19-50% от телесната повърхност или повърхността склероза,<br>– Умерено изразена сухота в очите, необходимост от очни капки по-често от 3 пъти на денонощие или запушалки за слъзни канали ( <i>punctal plugs</i> ).<br>Белодробен скор 1 – ФЕО1 – 60-79% или задух при изкачване на стълби.                              |
| Тежка         | Поне 1 орган или регион от тялото със скор 3:<br>– Засягане на над 50% от телесната повърхност,<br>– Дълбока склероза, нарушена двигателна активност или улцерации,<br>– Тежко изразени орални симптоми със значително ограничен прием на течности и храна,<br>– Тежко изразена сухота в очите, пречеща на ежедневната активност<br>Белодробен скор 2 – ФЕО1 = 40-59% или задух при ходене по равно |

### Профилактика и лечение

На този етап не съществува специфична профилактика на cGVHD [12]. Спирането на имunosупресивното лечение след алогенна КМТ повишава риска от развитие на това усложнение. Приложението на талидомид, такролимус и други имunosупресивни агенти намалява честотата на GVHD като цяло и на острия тип реакция, но не е доказано, че възпрепятства появата на cGVHD в по-далечен план [7, 12]. Трансплантацията на очистени от Т-лимфоцити трансплантати и високата съвместимост между донора и реципиента намаляват риска както от остра, така и от хронична GVHD [7, 12].

Лечението на сGVHD е насочено към потискане на имунния отговор на присадката към приемателя с помощта на КС и при необходимост – добавяне на имunosупресор(и) – такролимус, циклоспорин, микофенолат, азатиоприн [7, 12]. Правени са опити и с анти-CD20, етритренат, талидомид, антималарици, фотолечение (екстракорпорална фотофереза, PUVA, UVB) [7, 8].

### **Поведение при бъбречно засягане**

При развитие на GVHD, със или без бъбречни увреждания, трябва незабавно да се започне имunosупресивно лечение с КС и цитотоксичен агент – микофенолат, циклофосфамид, циклоспорин А [1-5, 12]. Бъбречните усложнения бързо се повлияват от терапията.

### **Прогноза**

Прогнозата *quod ad renum* и *quo ad vitam* зависи от навременното започване на имunosупресивно лечение и се определя от настъпващите усложнения – инфекции, тромбоемболични инциденти, вторични неоплазми.

В нашата практика наблюдавахме 47-годишен пациент с сGVHD, развила се около 9 месеца след спиране на имunosупресивното лечение за алогенна КМТ от генетично съвместим неродствен донор. КМТ е проведена във връзка с резистентна на лечение рефрактерна анемия с ексцес на бласти на фона на хроничен хепатит В (лекуван с ламивудин и негативна вирусна репликация). Пациентът се представи със *sicca*-синдром, изразена скованост с индурация на мускули и сухожилия (*stiff-man* синдром) и клинично-лабораторна констелация на разгърнат нефрозен синдром при запазена бъбречна функция. Доказахме положителни високотитърни ANA (> 1:1280) и сANCA (> 1:20). Чрез пункционна бъбречна биопсия се демонстрира мембранозен гломерулонефрит в I хистологичен стадий. Проведеното патогенетично лечение с КС и пулсове циклофосфамид на фона на тромбoproфилактика с нискомолекулен хепарин, гастропротекция, ламивудин, ацикловир и профилактика на инфекциите доведе до добро появяване на протеинурията, нефрозния синдром, очните и мускулно-сухожилните прояви на болестта и спадане на титъра на антителата.

**В заключение,** cGVHD е сред тежките хронични усложнения на алогенната КМТ, развиващо се поне 100 дни след трансплантацията. Клиничното му протичане наподобява аутоимунните колагенни болести от спектъра на склеродермия прогресива, синдрома на *Sjögren* и системните васкулити. Бъбречното засягане е рядко, но налага активно лечение поради риск от усложненията на нефрозния синдром – тромбоемболични инциденти, инфекции, влошаване на бъбречната функция.

### **Литература**

1. Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, et al. Nephrotic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:685-694.
2. Cohen EP. Renal failure after bone-marrow transplantation. *Lancet* 2001; 6:6-7.
3. Cohen EP, Lawton CA, Moulder JE, et al. Clinical course of late-onset bone marrow transplant nephropathy. *Nephron* 1993; 64:626-635.
4. Barbouch S, Gaied H, Ben Abdelghani Kh, et al. Chronic graft-versus-host disease and nephritic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25(5):1062-1064.
5. Cho YH, Kang SH, Kim Y, et al. De novo glomerulonephritis associated with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Kidney Res Clin Pract* 2013; 32:121-126.
6. Vasconcelos L, Vieira EC, Minicucci EM, et al. Chronic graft-versus-host disease: clinical presentation of multiple lesions of lichenoid and atrophic pattern. *An Bras Dermatol* 2013; 88(5):799-802.
7. Ratanatharathorn V, Ayash A, Mazarus HM, et al. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:121-129.
8. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2017; 129:30-37.
9. Shulman HM, Sale GE, Lerner KG, et al. Chronic cutaneous graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol* 1978; 91(3):545-570.
10. Graze PR, Gale RP. Chronic graft versus host disease: a syndrome of disordered immunity. *Am J Med* 1979; 66(4):611-620.
11. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adversenatural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981; 57(2):267-276.
12. Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol* 2011; 46(3):153-163.
13. Maier A, Loddenkemper C, Grünbaum M, Tepel M. Graft versus host disease with glomerular infiltration of CD8+/perforin+ cyto-toxic T-lymphocytes causes nephrotic syndrome. *Transplantation* 2011; 92:e24-e25.

## БЪРЗОПРОГРЕСИРАЩИ (ПОЛУЛУННИ) ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИ

*Милена Николова, Атанас Кундурджиев,  
Тодор Тодоров, Михаил Боянов, Йордан Влахов*

### Исторически данни

Бързопрогресиращите (полулунни, подостри) гломерулонефрити (БПГН) са хетерогенна група имунообусловени възпалителни гломерулни заболявания, с бърза еволюция към терминална бъбречна недостатъчност, които хистологично се характеризират с екстракапилярна пролиферация [3, 10, 12]. Нелекувани, те бързо водят до терминална (диализно зависима) бъбречна недостатъчност. Наблюдават се рядко и без лечение имат злокачествен ход, водещ до бърза смърт на бъбрека (преминаване на диализно лечение), а нерядко и на пациента.

Описани са за първи път през 1914 г. от *F. Volhard* и *T. Fahr* като съчетание от тежкопротичаща бъбречна болест и поява на полулуния в гломерулите и са наречени от авторите *подостър гломерулонефрит*, а хистологично са описани като *екстракапилярнен нефрит* [по 12]. През 1942 г. *A. Ellis* за първи път публикува фотомикрографии на агресивно протичащ гломерулонефрит с формиране на *епителноклетъчни полулуния*, който авторът описва като бързопрогресиращ нефрит тип I [по 12].

### Честота

Бързопрогресиращите гломерулонефрити са редки заболявания – между 2.1 и 4.2% от всички бъбречни биопсии се доказват като полулуния [15], а изчислената честота според *K. Andrassy* и сътр. [2] е около 0.7/100 000 население. ANCA-асоцираните БПГН са с честота около 2.5/100 000 население, тези с антигломерулно базал-

но мембранни антитела (GBM) – 0.5-0.9/1 000 000, а „двойнопозитивните“ (ANCA + GBM) – 0.47-0.55/1 000 000/година [13]. Смята се, че общата честота на олигоимунните БПГН е около 4/1 млн. население/година [11].

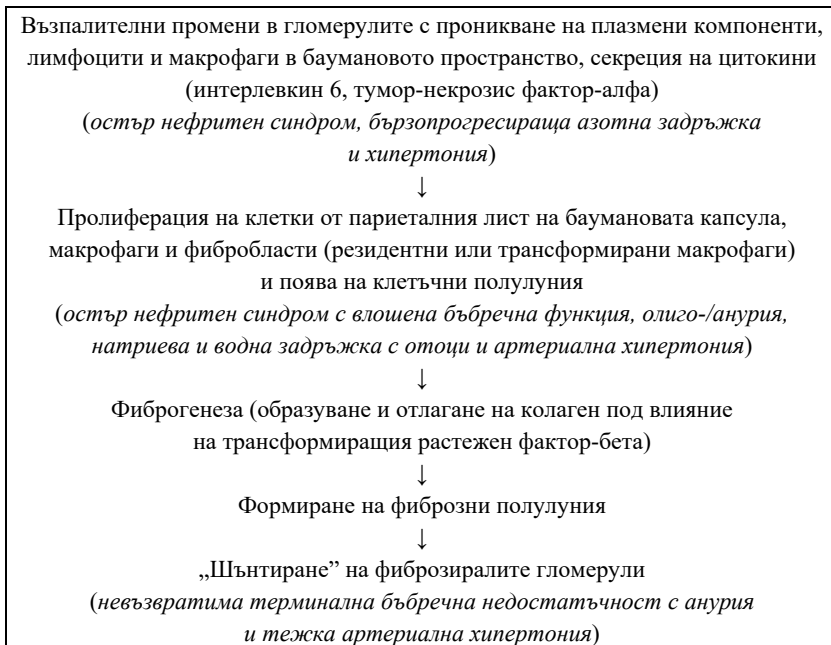
### **Етиология и патогенеза**

Етиологията на БПГН е неизвестна. Могат да се проявят на фона на друго (авто)имунно заболяване (напр. системен лупус или васкулит, IgA ГН), прием на контролирани субстанции (кокаин, марихуана), някои лекарства (хидралазин, пропилтиоурацил, миноциклин, алопуринол, D-пенициламин и др.), при неоплазми, хроничен вирусен хепатит (по-често HCV), след инфекции на дихателните или пикочните пътища и др. [4, 8, 9, 14, 16, 17]. Известно е, че тласъци на болестта се провокират от инфекции, особено белодробни и уроинфекции при анти-GBM и ANCA-асоциираните форми, тютюнопушене, пушене на марихуана, прием на кокаин.

Патогенезата на БПГН е имунна. При тези заболявания се наблюдава пролиферация на клетки от париеталния лист на Баумановата капсула, макрофаги и фибробласти под влияние на проинфламаторни химични сигнали (интерлевкин 6 и тумор-некротичен фактор-алфа), оформяне на клетъчни полулуния, фиброгенеза и гломерулосклероза под влияние на трансформиращия растежен фактор-бета [4, 5, 12]. В основата на тези процеси стои увреждане на стената на гломерулните капилляри и гломерулната базална мембрана от възпалителни (васкулитни) изменения и/или всаждане/захващане на антигени (вкл. хаптени – напр. медикаменти), антитела или комплекси антиген-антитяло в гломерулната базална мембрана с последващ имунен отговор и инициране на каскадата на възпалението и фиброгенезата.

Полулунията представляват екстракапилярна пролиферация, която обхваща гломерулните структури и ги унищожава. Първоначално са съставени от пролиферирани клетки от външния лист на Баумановата капсула, а впоследствие в тях разраства

фиброза. Предполага се, че полулунията са израз на неспецифичен отговор към тежки увреждания на стената на гломерулните капиляри [12], с последващо проникване в Баумановото пространство на кръвни компоненти (плазмени фактори, вкл. фибриноген, и клетки – макрофаги и лимфоцити), секреция на проинфламаторни цитокини (IL-1 и TNF-алфа), клетъчна пролиферация, възпалителни промени с локално активиране на комплементарната каскада и фиброгенеза [5, 7]. Формиране на полулуния може да се наблюдава при всички пролиферативни нефропатии, вкл. при IgA гломерулонефрит, лупусен нефрит и системни васкулити, дори при остър (постинфекциозен) гломерулонефрит [4, 12] и появата им винаги следва характерна еволюция, представена на фиг. 1.



**Фиг. 1. Еволюция на имуновъзпалителните и фиброзните промени при пациенти с полулунен (бързопрогресиращ) гломерулонефрит**

## Клинични симптоми

БПГН са първични (идиопатични) или вторични – асоциирани с други системни заболявания – системни васкулити, лупус еритематозус и др. Така, БПГН представляват симптомокомплекс, обхващащ клинични, лабораторни и хистологични промени, свързани със [3, 9, 10]:

- бързопрогресираща загуба на бъбречна функция и нарастваща азотна задръжка (в рамките на дни, седмици или няколко месеца),

- остър нефритен синдром (еритроцитурия, стерилна левкоцитурия, цилиндрурия, протеинурия от ненефрозен порядък, артериална хипертония, азотна задръжка) и

- хистологични данни за наличие на полулуния в гломерулите.

Тежестта на клиничните прояви, темповете на прогресия на азотната задръжка и клиничният отговор към лечението с патогенетични средства (кортикостероиди и цитотоксични агенти) зависят от тежестта на хистологичните промени, т.е. от процента засегнати гломерули и целуларитета на полулунията, съответно степента на фиброзата [6, 12].

## Класификация

Съществуват различни класификации на бързопрогресиращите гломерулонефрити, които се основават на клинично-лабораторните и хистологичните особености на заболяването, но широкоприети са две основни – в зависимост от механизма на възникване на гломерулните увреждания и в зависимост от имунологичните характеристики на БПГН. Освен това БПГН могат да се наблюдават и при т.нар. *пулмо-ренални синдроми*, протичащи с пулмонит и нефрит (съответно белодробен и бъбречен васкулит, с хемоптоез и хематурия):

1. Според механизма на възникване на гломерулните увреждания БПГН се разделят на [3, 4, 10, 12]:

- антигломерулно-базалномембранни (анти-GBM) – обикновено в рамките на синдрома на Goodpasture, или т.нар. колаген тип IV нефропатия [1, 19]. В тези случаи гломерулното уврежда-

не се дължи на антитела срещу компонент на гломерулната базална мембрана (антиген на *Goodpasture* – NC1 домена в алфа-3 субединицата на колаген тип IV в базалните мембрани в алвеоларните структури и гломерулите) и нерядко се наблюдава и белодробно засягане.

– имунокомплексни – гломерулното увреждане се дължи на образуването на комплекси антиген-антитяло, всадени в гломерулните структури. Хистологично се наблюдават отлагания на имуноглобулини (най-често IgA – при IgA гломерулонефрит; срещу стрептококови антигени и формиране на субепителни „гърбици“ (*humps*) при остър ГН [16, 17]; *full-house* отлагания при системен лупус (мезангиално и субендотелно отлагане на трите типа имуноглобулини – IgG, IgA, IgM, и на фракции на комплемента – C3 и C1q); васкулит и вътрегломерулни капилярни тромбози в съчетание с положителен ревматоиден фактор (RF) и криоглобулини при „есенциална“ смесена криоглобулинемия (обикновено асоциирана с хепатит С). При някои пациенти с мембранозна нефропатия е възможна полулунна трансформация, особено при наличие на позитивни ANCA антитела.

– олигоимунни (*pauci-immune*, обикновено ANCA-асоциирани) – при този тип полулунни гломерулонефрити хистологично се доказват и некротизиращи (васкулитни) гломерулни лезии с оскъдни или дори липсващи имунни отлагания, а в серума на болните се откриват антинеутрофилни цитоплазмени антитела (ANCA) – обикновено срещу миелопероксидаза (p-ANCA) и рядко срещу протеиназа-3 (cANCA; например при свързан с прием на хидралазин БПГН). Този тип БПГН могат да бъдат проява на системен ANCA-асоцииран васкулит (микроскопски полиангиит, болест на *Wegener*, болест на *Churg-Strauss*) или ограничен бъбречен васкулит, по-рядко при болест на *Schoenlein-Henoch* [2, 7, 15, 18]. Смята се, че в този спектър попадат и ANCA-негативните олигоимунни гломерулонефрити, тъй като те имат сходни клиничко-лабораторни, имунологични и хистологични особености, еволюция и отговор към терапията, като ANCA-позитивните. Както при ANCA-позитивните, така и при ANCA-негативните олигоимунни БПГН, при повечето пациенти се до-

казват антитела срещу LAMP-2 протеин (лизозомно-асоцииран мембранен протеин 2) [4]. Тези антитела позволяват разграничаване на олигоимунните от останалите БПГН.

– двойнопозитивни (ANCA + анти-GBM; понякога ANCA + ANA) – при тези пациенти се наблюдава бърза прогресия и прогнозата е по-лоша, поради което се налага по-агресивно патогенетично лечение.

– идиопатични – обикновено двойнонегативни (отрицателни ANCA и анти-GBM антитела). При тези пациенти е налице имунокомплексен БПГН, който не попада в описаните категории (например при саркоидоза), или олигоимунен БПГН с отрицателна серология. И двата типа БПГН са много редки [3].

2. Според клинико-имунологичната класификация на БПГН пациентите се разделят на следните пет типа:

- анти-GBM-позитивни;
- ANCA-позитивни;
- двойнопозитивни;
- двойнонегативни;
- БПГН при други системни заболявания на съединителната тъкан (системен лупус, криоглобулинемия и др.).

3. Пулмо-ренални синдроми – хетерогенна група заболявания, протичащи с белодробно и бъбречно засягане (пулмонит + гломерулонефрит), водещи до дифузна алвеоларна хеморагия и хематурия в рамките на остър нефритен синдром. Представяват пулмо-ренални васкулити с различна етиология и могат да се разделят на: ANCA-позитивни (при васкулити на малките съдове – микроскопски полиангит, болест на *Wegener*, болест на *Churg-Strauss*), анти-GBM-асоциирани (синдром на *Goodpasture*) и имунокомплексни (при системен лупус, криоглобулинемия, болест на *Schoenlein-Henoch*, медикаментозно асоциирани васкулити – от пропильтиоурацил и др.) [14]. Клиничният им ход е по-тежък и прогнозата е по-неблагоприятна от тази при изолиран БПГН поради бързото развитие на дихателна недостатъчност при белодробен васкулит, особено на фона на дифузна алвеоларна хеморагия.

Клиничната картина на БПГН е неспецифична – обикновено болните се представят с общо неразположение и субфебрилитет,

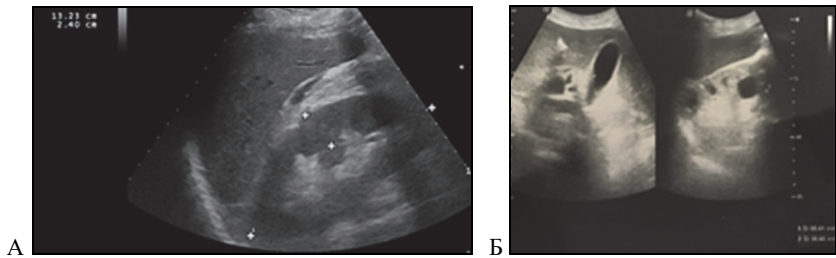
нерядко след прекарана инфекция (особено при ANCA-позитивните васкулити – инфекция на дихателните пътища), отоци по долните крайници, повишено артериално налягане, анемия, бъбречна недостатъчност и хематурия [9, 10]. Възможно е пациентите да се представят и с белези на свръховодняване (масивни отоци до анасарка, изливи по серозите, белодробен и мозъчен оток), налагащи започване на извънбъбречно почистване. Клиничнолабораторните изследвания показват повишение на острофазовите показатели (ускорена СУЕ и повишен CRP и фибриноген, левкоцитоза), азотна задръжка, нефритен уринен седимент (еритроцитурия, стерилна левкоцитурия, цилиндрурия) и протеинурия от ненефрозен порядък. Макар и рядко може да липсва еритроцитурия и да има данни за разгърнат нефрозен синдром [7]. При пациентите с пулмо-ренални синдроми е възможна поява на кръвохрак – от жилки кръв до масивна белодробна хеморагия [14].

При пациентите с GBM-асоцииран БПГН обикновено болестта протича монофазно – с рецидиви и ремисии, с комбинация от кръвохрак + хематурия, рядко има системни/конституционални оплаквания, докато при тези с ANCA-асоциирани БПГН, болестта се развива в рамките на системен васкулит на малките съдове, с изразени конституционални оплаквания и хронично прогресиращ ход.

Диагнозата се поставя на базата на анамнезата, особено при данни за кръвохрак с хематурия, физикалното изследване, лабораторните данни за остър нефритен синдром, имунологичните изследвания (вкл. ANCA, анти-GBM, ANA, C3, C4, RF, криоглобулини, хепатитни вирусни маркери), образните изследвания – графия на торакса за търсене на дифузна алвеоларна хеморагия (фиг. 2), абдоминална ехография (данни за дифузен бъбречен процес с увеличени бъбречни и паренхимни размери в острата фаза (фиг. 3А) или за намалени бъбречни размери с повишена бъбречна паренхимна ехогенност (фиг. 3Б) при голяма давност на заболяването. Ключова роля има хистологичното изследване на материал от пункционна бъбречна биопсия с доказване на клетъчни, фиброзни или клетъчно-фиброзни полулуния, позволяващо и оценка на активността и хроничността на заболяването (фиг. 4 и табл. 1).



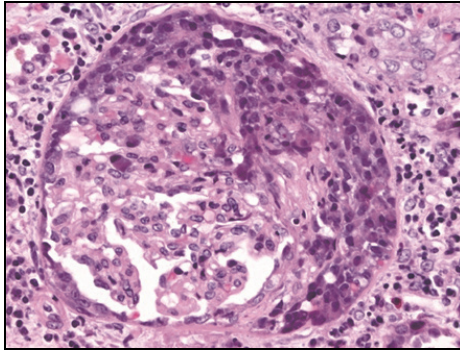
**Фиг. 2.** Рентгенография на гръдния кош при пациентка с ANCA-асоцииран пулмо-ренален синдром и дифузна алвеоларна хеморагия



**Фиг. 3.** Ехографски промени в бъбреците при пациенти с БПГН. (А) Пациент с ANCA-асоцииран БПГН, добре личат увеличени бъбречни и паренхимни размери. (Б) Пациент с анти-GBM асоцииран БПГН – намалени бъбречни и паренхимни размери, значително повишена бъбречна паренхимна ехогенност (образ на напреднал дифузен бъбречен паренхимен процес)

Хистологичните изменения при БПГН са изключително характерни, но не могат да диференцират отделните типове един от друг. Свързани са с екстракапилярна пролиферация на клетки и фиброгенеза, започваща в областта на баумановото пространство и външния лист на баумановата капсула, с постепенно обхващане и „задушаване” на всички гломерулни структури [4, 5, 12, 20] (фиг. 4). При пациентите с олигоимунни гломерулонефрити са налице оскъдни имунни отлагания, при тези с анти-GBM нефрит отлаганията са по хода на гломерулната базална мембрана (иму-

ноглобулини + фракции на комплемента), при криоглобулинемичен васкулит обикновено е налице васкулит на гломерулните капиляри с вътрегломерулни тромби, при IgA ГН се доказват отлагания на IgA (вкл. мезангиални), при системен лупус са налице описаните „full-house” имунни отлагания.



**Фиг. 4.** Клетъчно („свежо”) полулуние при пациентка с анти-GBM асоцииран бързопрогресиращ гломерулонефрит с пулмо-ренален синдром (синдром на Goodpasture). Добре личи екстракапилярна пролиферация, която се разраства откъм външния лист на баумановата капсула и обхваща и унищожава гломерулните структури

**Табл. 1.** Белези за активност и за хроничност на пролиферативните нефропатии (разработени за оценка на лупусния нефрит). Всеки белег се оценява по скала от 0 до 3, като за фибриноидната некроза и „свежите” клетъчни и клетъчно-фиброзни полулуния броят точки се удвоява.

| Активност (0-24 г.)  | Хроничност (0-12 г.)   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– ендокапилярна пролиферация,</li> <li>– неутрофилна инфилтрация и/или кариорексис,</li> <li>– фибриноидна некроза (x 2),</li> <li>– клетъчни/клетъчно-фиброзни полулуния (x 2),</li> <li>– хиалинни тромби и/или симптом на “телените бримки”,</li> <li>– левкоцитна инфилтрация в кортекса</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– гломерулосклероза,</li> <li>– фиброзни полулуния,</li> <li>– интерстициална фиброза,</li> <li>– тубулна атрофия.</li> </ul> |

## Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза при пациентите с БПГН трябва да се прави между отделните форми (най-вече между тези с положителни ANCA и GBM антитела, във връзка с различната прогноза), както и активно да се търси системен васкулит или системен лупус, стоящ зад „маската” на гломерулонефрита или пулмо-реналния синдром. Освен това БПГН трябва да се диференцират от гломерулните заболявания, протичащи с остър нефритен синдром – т.нар. „пролиферативни нефропатии”, вкл. остър (постинфекциозен), мезангиокапилярен (мембранопрролиферативен), IgA гломерулонефрит, макар и по-рядко, от мембранозен гломерулонефрит с еритроцитурия, тромботична микроангиопатия (хемолитико-уремичен синдром/тромботична-тромбоцитопенична пурпура), бъбречни васкулити. Необходимо е диференциране и от туморите на пикочните пътища и съдовите аномалии, свързани с хематурия (синдром на *Frabley*, синдром на лешникотрошачката), хеморагичните диатези, елиминирането на конкременти. В диференциалнодиагностичен план влизат и всички заболявания, свързани с комбинацията от кръвохрак и хематурия – туберкулоза, белодробни тумори, хеморагични диатези.

## Прогноза

Поставяне на точна и навременна диагноза и започването на адекватно (и агресивно) патогенетично лечение е от голямо значение, тъй като този тип гломерулонефрити изключително бързо прогресират и могат да се получат животозастрашаващи усложнения, вкл. мозъчен и белодробен оток, ритъмни нарушения при диселектролитемия, белодробна хеморагия с остра дихателна недостатъчност, както и до бърза и трайна загуба на бъбречна функция с необходимост от бъбречнозаместващо лечение.

## Лечение

Лечението на БПГН трябва да се започне веднага след изказване на основателно клинично съмнение, особено при позитивни ANCA или анти-GBM антитела или на фона на подлежащ систе-

мен лупус, със или без данни за дифузна алвеоларна хеморагия, още преди получаване на резултатите от пункционната бъбречна биопсия [4, 14, 20]. Необходимо е започване на патогенетично лечение с кортикостероиди, пулсово, под гастропротекция и диуретично лечение, при необходимост – и под антибиотична защита и на фона на извънбъбречно очистване; пулсово лечение с циклофосфамид; нискомолекулен хепарин; при висока активност – плазмафереза; ритуксимаб [4, 6, 10, 14, 16, 17, 20]. След овладяване на острия период терапията може да продължи с орални кортикостероиди в конвенционални дози в комбинация с пулсове циклофосфамид или ритуксимаб или с азатиоприн, или микофенолат. Дори при трайно преминаване на бъбречно заместващо лечение, патогенетичната терапия трябва да продължи във връзка със системния характер на заболяването при повечето пациенти поради опасност от засягане от васкулитните промени на други жизненоважни органи – бели дробове и мозък. При подлежащ хроничен вирусен хепатит е необходимо провеждане и на противовирусно лечение.

Прогнозата на заболяването е съмнителна, дори при навременно и адекватно лечение, поради висок риск от системни усложнения, вкл. белодробна и мозъчна хеморагия и инфекции.

За период от юни 2016 г. до края на 2019 г. наблюдавахме 41 пациенти (16 мъже и 25 жени) с биопсично доказани гломеруло-нефрити с оформяне на полулуния (клетъчни [„свежи“], клетъчно-фиброзни или фиброзни [„стари“]), на средна възраст 49.2 ± 12.3 г.: 16 със системен лупус, 9 с олигоимунни ANCA- и GBM-негативни ГН, 8 с ANCA-позитивни васкулити и 8 с IgA ГН. Повод за доказване на болестта при всички пациенти беше появата на бъбречна недостатъчност в комбинация с протеинурия и еритроцитурия. При една пациентка имаше моноклонална гамопатия с неясно значение (MGUS). Всички пациенти бяха лекувани с комбинация от кортикостероиди и цитотоксични средства. При 16 имаше захарен диабет. Най-често доказваните антитела бяха ANCA – при 14 пациенти (4 с лупус, 8 с ANCA-асоциирани васкулити и 2 с васкулит на Schoenlein-Henoch). Не отчетохме значими разлики между мъжете и жените по отношение на демо-

графските, клиничко-лабораторните, имунологичните и хистологичните особености на болестта. Трябва да се отбележи, че захарният диабет не е противопоказание за стероидно и цитотоксично лечение, особено като се има предвид, че от навременното започване на последното зависи прогнозата за живота на бъбрека и на пациента. Важно е да се проследява кръвната захар при всички пациенти на кортикостероидно лечение.

### **Заклучение**

БПГН са хетерогенна група заболявания, които клинично се характеризират с бърза прогресия към терминална бъбречна недостатъчност, а морфологично се представят с разрастване на полулуния в гломерулните структури. Могат да бъдат самостоятелни заболявания или да се развият в рамките на системен васкулит или колагеноза. Особено важно при пациентите с БПГН е навременното поставяне на диагнозата и ранното започване на адекватно лечение поради висок риск от системни усложнения и загуба на бъбрека (преминаване на бъбречно заместващо лечение). Ключово значение за това има екипният подход – съвместна работа на нефролог/интернист, диализист, имунолог, пулмолог, специалисти по образна диагностика и клинична патология и др.

### **Литература**

1. Николова М. Кундурджиев Ат, Венков Г, и сътр. Болест на тънките базални мембрани. Нефрология, хемодиализа, трансплантация 2006; 12(1-2):46-50.
2. Andrassy K, Kuster S, Waldherr R, Ritz E. Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 1991; 59(2):206-212.
3. Angangco R, Thiru S, Esnault VL, et al. Does truly 'idiopathic' crescentic glomerulonephritis exist? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:630.
4. Appel G, Kaplan AA. Overview of the classification and treatment of rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-classification-and-treatment-of-rapidly-progressive-crescentic-glomerulonephritis> Accessed on June 20, 2019.
5. Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Song Q, Lan HY. Modulators of crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2271.
6. Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, et al. The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 31:790.

7. Bonsib SM. Glomerular basement membrane necrosis and crescent organization. *Kidney Int* 1988; 33:966.
8. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP. Long-term follow-up of aggressively treated idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* 1989; 86:400.
9. Chen M, Yu F, Wang SX, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:599.
10. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:449.
11. Hedger N, Stevens J, Drey N, et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1593-1599.
12. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-classification-and-treatment-of-rapidly-progressive-crescentic-glomerulonephritis/abstract/3>Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63:1164.
13. Mavani GP, Pommier M, Win S, Michelis et al. Presence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies in a case of rapidly progressive glomerulonephritis. *Front Med* 2015; 2:53.
14. McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou E, et al. Pulmonary-renal syndromes: an update for respiratory physician. *Respir Med* 2011; 105(10):1413-21.
15. Rampelli SK, Rajesh NG, Srinivas BH, et al. Clinical spectrum and outcomes of crescentic glomerulonephritis: a single center experience. *Indian J Nephrol* 2016; 26:252-256.
16. Raff A, Hebert T, Pullman J, Coco M. Crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with nephrotic syndrome in the adult: is aggressive therapy warranted? *Clin Nephrol* 2005; 63:375.
17. Roy S 3rd, Murphy WM, Arant BS Jr. Poststreptococcal crescentic glomerulonephritis in children: comparison of quintuple therapy versus supportive care. *J Pediatr* 1981; 98:403.
18. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117:39.
19. Torra R, Tazon-Vega B, Ars E, Ballarin J. Collagen type IV (α3-α4) nephropathy: from isolated haematuria to renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2429-2432.
20. Zäuner I, Bach D, Braun N, et al. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:28.

## BLUE TOE СИНДРОМ

*Милена Николова, Любомир Маринчев, Мария Христова,  
Рада Ганчева, Златимир Коларов, Росен Стойчев,  
Марта Балева, Атанас Кундурджиев*

### Исторически данни

През 1961 г. W. Feder и R. Auerbach [1] описват няколко болни мъже (трима от тях – диабетици), при които 3-8 седмици след орално приложение на кумаринов медикамент във връзка с артериална тромбоза се наблюдава промяна в цвета на пръстите на краката, болка и оток, които се облекчават при повдигане на крайника. Те наричат описаната находка като „purple toes”. През 1976 г. А. М. Karmody и сътр. [2] наблюдават поява на дигитална цианоза в резултат от атероемболия от проксимално разположен ембологенен източник при 31 пациенти и наричат състоянието *blue toe синдром*. Към настоящия момент заболяването е известно и с двете си наименования – blue (purple) toes [3].

### Честота

Заболяването е рядко – според J. P. Wingo и сътр. [4] към 1986 г. са описани 35 случая на „blue toes”, а според K. Devalia и C. Darby [5] към 2005 г. – 13 случая на „purple toes”. В хода на болести като панартеритис нодоза [6], склеродермия [7], остра бъбречна недостатъчност [8], ДИК синдром [9] „blue toes” са докладвани като усложнения или първа проява на заболяването. Счита се, че 1/5000 лекувани с варфарин могат да проявят това усложнение, като честотата нараства при болни с дефицит на протеин С [10].

## Етиология и патогенеза

Етиопатогенезата на синдрома не е ясна. Предполага се, че запушването на съдовете се дължи на холестеролови емболи, откъснали се от атеросклеротична плака поради индуцирано от варфарина кървене [11, 12] или лезиите са в резултат на токсичното действие на медикамента върху капилярите, което води до дилатация на вените и повишен пермеабилитет [11, 13, 14]. Артериалната обструкция с намалена оксигенация на кръвта, венозната стаза или промените в кръвта, водещи до повишена съсирваемост [3, 9, 15, 16], могат да доведат до развитието на *blue toe синдром*. В тази връзка намаленият артериален кръвоток, венозната стаза, както и променените реологични свойства на кръвта могат да се дължат на емболия, тромбоза, понякога свързана с антифосфолипиден синдром (APS) или мутации във факторите на кръвосъсирването (напр. фактор V Leiden), вазоконстрикция, васкулити, системни, неопластични и инфекциозни заболявания с положителни ANA, ANCA, криоглобулинемия, парапротеинемия, студови аглутинини, криофибриногенемия, данни за хепатит В и С. В съвременното след интервенции в областта на различни артериални съдове – рентген-контрастно изследване, катетеризация и др., също може да се наблюдава *blue toe синдром*.

Характерните промени в областта на пръстите на крака или други зони се дължат на натрупването на деоксигениран хемоглобин в кръвоносните дъдове. При по-продължителна стаза на кръвта настъпва излизане на течност в интерстициалните пространства и поява на оток. На отока и на продължителната исхемия и ацидоза се дължи силната болка в засегнатата област. При подълготрайна исхемия могат да настъпят некротични промени и да се развие гангрена.

## Клинична картина

Кожните промени са много типични (фиг. 1): посиняване на един или няколко пръста на крака със или без ливедо ретикуларис, в по-тежките случаи – некроза/гангрена [3, 9, 15, 16]. При обструк-

ция на по-големи артериални клонове е възможно отслабване на периферните артериални пулсации в засегнатата зона и загуба на пулс. Симптомите обикновено се подобряват при повдигане на крайника нависоко и при по-висока температура на околната среда. Може да се наблюдават поднокътни хеморагии или подкожни възли (при ендокардит), локална загуба на чувствителност, пониска кожна температура, миалгии, артралгии, загуба на телло, безапетитие, фебрилитет. При пациентите с APS са налице и симптоми от страна на други органи и системи – белодробен тромбоемболизъм, дълбоки венозни тромбози, коронарни и мозъчносъдови инциденти, репродуктивни неблагоприятия и др.



Фиг. 1. *Blue toe синдром*. (А) Посиняване на IV и V пръст на левия крак. (Б) Некротични промени по пръстите на ръцете при същия пациент

Болните могат да имат оплаквания от страна **на храносмилателната система** (гадене, повръщане, диария, кървене, перфорация, панкреатит, обструкция на портална или хепатални вени); **бъбреците** (холестеролова емболия с еозинофилия, остро влошаване на бъбречната функция, поява на холестеролови кристали и еозинофили в урината със или без протеинурия или еритроцитурия, азотна задръжка, тромбоемболия на бъбречна артерия, хипокомплементемия).

Blue toe синдром може да се наблюдава при болни с хемолитико-уремичен синдром, тромботична-тромбоцитопенична пур-

пура, криоглобулинемия най-често след инфекция с хепатит С, системен лупус, чилблейн лупус, неоплазии.

Лабораторните изследвания са нехарактерни: левкоцитоза, ускорена СУЕ, хипокомplementемия, тромбоцитоза или тромбоцитопения, LA, антикардиолипинови и други антифосфолипидни антитела, криоглобулинемия, позитивни автоантитела (ANA, ANCA, DNA, RF и др. в зависимост от основното заболяване), маркери за инфекция (хепатит В и С, сифилис, грам-негативна флора). При бъбречно засягане е налице азотна задръжка, при холестеролова емболизация на бъбречните съдове се наблюдава еозинофилия с еозинофилурия, при гломерулно ангажиране – различна по степен протеинурия, еритроцитурия. При парапротенинемия, тромбоцитоза, полиглобулия/полицитемия, хипервискозен синдром СУЕ е значително ускорена, налице е склонност към свръхсърваемост.

Хистологичните изследвания обикновено са неспецифични: съдова оклузия, васкулитни изменения, тромбоза/емболия на съдове с различен размер, холестеролова емболизация, бактериални причинители в тъканите и др.

## Диагноза

Диагнозата *blue toe синдром* се поставя на базата на характерната физикална находка: посиняване на пръст на крака със или без оток, болка, исхемия, некроза и гангрена. Нерядко има анамнестични данни за предходна съдова интервенция.

## Лечение

Основните насоки при лечение на *blue toe синдром* са:

– възстановяване на кръвотока в засегнатия пръст и други зони на артериална обструкция: антикоагуланти, вазодилататори, средства за подобряване на реологичните свойства на кръвта, при неуспех – оперативна реваскуларизация,

– отстраняване на ембологенния източник (ендоваскуларни или хирургични процедури),

– лечение на основното заболяване (хепатит С, системен лупус, васкулити, сифилис, неоплазма, инфекция, ендокардит, тромбоза в сърцето или аортата и др.),

– при пациентите с холестеролова емболизация на бъбречни съдове – кортикостероиди, антикоагуланти и при необходимост диализно лечение,

– при пациентите с хипервискозен синдром и хиперкоагулация – профилактика и лечение на тромбозите.

**Прогнозата** зависи от навременното и ефикасно премахване на съдовата обструкция, профилактиката на тромбоемболични инциденти и лечението на съпътстващите заболявания.

## **Заклучение**

*Blue toe синдром* е рядко, но сериозно усложнение на интервенционалните съдови процедури, както и на редица други заболявания (васкулити, колагенози, неоплазми, инфекции, ДИК, остра бъбречна недостатъчност и др.), а също и при болни, лекувани с варфарин. Ранната диагноза и адекватното лечение имат ключово значение за съхраняване на засегнатите пръсти, а понякога и на живота на пациента.

## **Литература**

1. Feder W, Auerbach R. "Purple toes": an uncommon sequela of oral coumarin drug therapy. *Ann Intern Med* 1961; 55:911-7.
2. Karmody AM, Powers SR, et al. 'Blue toe' syndrome: an indication for limb salvage surgery. *Arch Surg* 1976; 111:1263-1268.
3. Hirschmann JV, Raugi GJ. Blue (or purple) toe syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:1-20.
4. Wingo JP, Nix ML, Greenfeld LG, Barnes RW. The blue toe syndrome: Hemodynamics and therapeutic correlates of outcome. *J Vasc Surg* 1986; 3:475-80.
5. Devalia K, Darby C. Purple Toe Syndrome. *EJVES Extra* 2005; 10:99-100.
6. Tounkara TM, Jachiet M, Frumholtz L, et al. Blue toe syndrome in cutaneous polyarteritis nodosa. *Rheumatology* 2018;57:1281. doi:10.1093/rheumatology/key061.

7. Neuman R, Wabbijn M, Guillen S, Dees A. Blue toe syndrome as a first sign of systemic sclerosis. *BMJ Case reports* 2018. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-221613>.
8. Sandhu G, Pavan Mankal P, Gupta I, et al. Blue toe syndrome as a clue to the underlying cause of acute renal failure. *NDT Plus* 2010; 600-601. doi: 10.1093/ndtplus/sfq170.
9. Choi KH, Yoo J, Huh JW, et al. Blue toe syndrome as an early sign of disseminated intravascular coagulation. *Ann Dermatol* 2016; 28(3):400-401.
10. Shariat-Moharreri R, Khajavi M, Ghazisaidi K, Mojtahedzadeh M. Purple Toes Syndrome Related to Warfarin Therapy: A Case Report. *Internet J Anesthesiol* 2004; 9:1-4.
11. Sallah S, Thomas D, Roberts H. Warfarin and heparin-induced skin necrosis and the purple toe syndrome: infrequent complications of anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 1997; 78:785-90.
12. Hyman BT, Landas SK, Ashman RF, et al. Warfarin-related purple toes syndrome and cholesterol microembolization. *Am J Med* 1987; 82:1233-7.
13. Di Cato MA. Case report: „purple toes“ syndrome: an uncommon complication of oral anticoagulant therapy. *Postgrad Med* 1975; 58:133-4.
14. Lebsack CS, Weibert R. „Purple toes“ syndrome. *Postgrad Med* 1982; 71:81-3.
15. O’Keeffe ST, Woods BO, Breslin DJ, Tsapatsaris NP. Blue toe syndrome: causes and management. *Arch Intern Med* 1992; 152:2197-202.
16. Marinchev LM, Hristova MH, Baleva MP et al. Blue toe syndrome as the initial manifestation of ANCA-associated vasculitis. *Centr Eur J Med* 2013; 8:577-579.

# ГРАНУЛОМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТ (WEGENER'S GRANULOMATOSIS)

*Пламен Яковлиев*

## **Исторически данни**

Вегенеровата грануломатоза (WG) е описана за първи път от немския патолог F. Wegener през 1936 г. [1] като грануломатозен ангиит, различен от възловидния периартериит. Той публикува характерните клинични и хистологични находки при тази болест, поради което тя носи неговото име – Wegener's granulomatosis, от 1950 г. През 1989 г. Американската колегия по гръдна хирургия награждава Вегенер със специална награда година преди смъртта му. През 2011 г. Американското ревматологично дружество (ACR), Американското нефрологично дружество и Европейското ревматологично дружество препоръчват името грануломатоза на Вегенер, да бъде променено на *грануломатоза с полиангиит* (granulomatosis with polyangiitis – GPA) или да се използва понятието *асоциативен грануломатозен васкулит* поради установената връзка на F. Wegener с нацисткия режим.

## **Честота**

WG е *рядко заболяване, което засяга 3/100 000 души*. Най-често се среща между 40- и 50-годишна възраст при бялата раса. Честотата при жените и мъжете е еднаква [2].

## **Етиология и патогенеза**

Основните рискови фактори за развитие на болестта са бактериални и вирусни инфекции (Streptococcus, цитомегаловирус и др.), нарушения в имунитета – вродени или придобити, предразположение към алергични реакции и др. Съществува генетична

предиспозиция, като заболяването се среща по-често при хора с HLA-B8, HLA-B2, HLA-DR2 [2]. В серума на болни с WG са доказани антинеутрофилни цитоплазмени антитела (ANCA): *cANCA* (насочени към цитоплазмената протеиназа-3; *pr3-ANCA*) и *pANCA* (насочени към перинуклеарно локализираната миелопероксидаза; *MPO-ANCA*). *Свързването на ANCA към съответния антиген води до левкоцитна адхезия към съдовата стена, дегрануляция и освобождаване на цитотоксични кислородни радикали* [3, 4]. Некротичният васкулит засяга малките и средноголемите артерии и вени, с фибриноидни отлагания в стените им и с ядрен прах в полиморфонуклеарните левкоцити. Имунофлуоресцентните проучвания показват отлагания на IgG и C3 *в стените на съдовете на бъбреците, както и наличие на циркулиращи имунни комплекси (ЦИК)*. В засегнатите съдове се откриват грануломатозни инфилтрати от голям брой неутрофили. *Именно образуваните грануломи водят до некротизиращ васкулит*.

### **Клинични симптоми**

Болестта бива *локализирана и генерализирана*. В първия случай има васкуларно възпаление на отделните системи на тялото, а при втория процесът засяга различни органи и системи. Обикновено локализираното заболяване уврежда УНГ системата, а генерализираното в 80% от случаите е насочено към белите дробове и други органи и системи. Въпреки че WG засяга малки и средни по размер съдове, формално се класифицира като некротизиращо грануломатозно възпаление (васкулит) на малките съдове (International Chapel Hill Consensus) [21, 22], на горния и долния респираторен тракт, бъбречните гломерули и други органи.

WG се манифестира с комбинацията от *гломерулонефрит, некротизиращ грануломатозен васкулит на горния или долния отдел на респираторния тракт и различно засягане на множество малки и средни по калибър кръвоносни съдове*. Общите симптоми са: *температура, безапетитие, загуба на тегло, нощно потене*. Началните симптоми на болестта при 90% от пациентите

са от страна на горните дихателни пътища. При половината от болните се наблюдава хроничен пиогенен (най-често) синусит, съчетан с гноен ринит при 36% от тях; епистаксис; персистираща назална конгестия; болка; язви по лигавицата; перфорация на носната преграда с постепенно развитие на седловиден нос. При предна риноскопия се виждат гнойни хеморагични крусти, при отстраняването на които остава тънка, циано-пурпурна повърхност на носната лигавица, понякога с некротични язви. При понататъшно прогресиране на болестта броят на крустите се увеличава, появява се и горчив мирис от носа. *Разликата между атрофичния ринит и WG е, че при първото заболяване крустите имат сивкаво-зелен цвят, а при второто – кафяв.* При 25% от болните се развива среден отит.

Стеноза на трахеята има при 10-30% от пациентите, манифестираща се с прояви на задух, хриптене или стридор. Белодробни нарушения се наблюдават в 85% от случаите и са съпроводени с кашлица (34%), със или без хемоптоє (18%), диспнея (7%), плеврална болка и при 10% – плеврит, белодробни инфилтрати (71%), белодробни нодули, кавитации, дифузни алвеоларни кръвоизливи в резултат от възпаление на алвеоларните капиляри. Трахеалната стеноза обикновено е локализирана на 3-5 cm под глотиса, но по-голямо е включването на дисталната трахея или главните бронхи [5].

При 2/3 от болните се наблюдават увреждания на опорно-двигателния апарат – образуват се грануломи в меките тъкани, непосредствено до костта, и евентуално се стига до некроза, демиелинизация и перфорация на стената на самата кост. При 50% заболяването засяга очите – двойно виждане, загуба на зрение. Кожните лезии се развиват при 20-50% от пациентите. Появяват се палпируема пурпура, подкожни възли, папули, петехии, язви, неспецифични еритеми, макулопапулозни обриви [6].

При 1/2 от случаите заболяването е придружено от треска, при 5-15% – от перикардит. Сърдечни нарушения рядко се откриват *ante mortem*, но могат да се срещнат коронарен артерит, перикардит, кардиомиопатия, проводни нарушения или животозаст-

рашаващи аритмии. Наблюдават се увреждания на централната нервна система и множествена мононевропатия при 10-34% от болните.

Бъбреците се засягат при 3/4 от болните, като в късните стадии се развива гломерулонефрит. Може да се наблюдава и дифузен некротизиращ гломерулонефрит с фулминантно протичане. Грануломатозен васкулит е наблюдаван само при 6-15% от бъбречните биопсии при пациенти с WG.

ACR определя следните четири критерия за диагноза на WG – присъствието на два или повече от тях поставя диагнозата с 88% чувствителност [7]:

1. *назални или орални възпаления (болезнени/неболезнени улцерации или гнойни секрети, или епистаксис)*
2. *рентгенографски изменения в белия дроб: нодули, инфилтрати или кавитации*
3. *абнормен уринарен седимент (микроскопска хематурия) и протеинурия*
4. *грануломатозни инфилтрати от биопсията на засегнатите органи.*

Параклиничните изследвания показват ускорена СУЕ и С-реактивен протеин, повишен титър на cANCA (86-93%), които корелират с болестната активност. Титрите на cANCA обаче при 30-40% от пациентите могат да персистират и при пълна клинична ремисия. Освен това нарастването на титрите на cANCA не винаги предсказва рецидив, поради което **решението за лечение не трябва да се осланя изключително на титъра на cANCA** [4]. Изследването на урината показва микрохематурия. Наблюдават се нормохромна анемия, левкоцитоза с неутрофилия и тромбоза.

**Биопсията** на засегнатите съдове показва наличието на фибриноидна некроза и тромбози вътре в съдовия лумен (типичен грануломатозен васкулит със засягане на малки кръвоносни съдове и средноголеми артерии). В засегнатите органи обикновено се наблюдават добре оформени саркоидоподобни грануломи, изградени от гигантски многоядрени клетки, епителоидни клетки

и колекция от хистиоцити. По-късно фиброзата на съдовите стени е резултат от стенозата или облитерацията на лумена и заедно с лабораторните изследвания е решаваща при поставяне на диагнозата. Въпреки честото засягане на горните дихателни пътища, *хистологичното доказване е трудно*. Биопсиите от горния респираторен тракт често показват *неспецифични белези на некроза и хронично възпаление*, което налага изследването на по-голям брой биопсии от засегнатите тъкани. Ако микроскопската хематурия или бъбречната недостатъчност са очевидни, то препоръчително е да се извърши *перкутанна бъбречна биопсия* [8].

*Рентгенографията* на белите дробове показва множество двустранни нодуларни инфилтрати. Понякога се наблюдават локални пневмонични инфилтрати, масивни лезии, плеврални изливи, стенози на трахеята или бронхите или ателектази. *Спирометрията* може да регистрира обструкция на горните дихателни пътища. *Спиралната компютърна томография* показва по-обективно степента на стенозата на въздушните пътища. *Компютърната томография на гръден кош* показва типични нодули, кавитарни лезии или локални инфилтрати при активно заболяване, септални връзки, паренхимни белези, нерегулярни плеврални усложнения или стенози на големи дихателни пътища, разграничаващи хронична от активна болест [5, 10].

### **Диференциална диагноза**

В съображение идват *системен лупус еритематозус, синдром на Goodpasture, неоплазмени процеси, белодробна туберкулоза* и други.

### **Лечение**

При тежки и напреднали случаи се прилагат високи дози *Prednisolone* [9] (2-4 mg/kg/ден) и цитостатици (Cyclophosphamid 1-2 mg/kg/ден орално). Оптималната дозировка на кортикостероидите не е проучена в рандомизирани проучвания. Дозировката и продължителността трябва да бъдат индивидуализирани, базира-

ни на състоянието и интензивността на заболяването, клиничния отговор и присъствието или отсъствието на ефект от страна на кортикостероидите. За нефулминантните случаи се препоръчва *Prednisolone* до 30 mg дневно (или еквивалент) *per os* за 6-8 седмици и до 10 mg/ден *per os* за 4-6 месеца. След това може да се използва ниска доза *Prednisolone* (10-20 mg дневно) и спиране на кортикостероидите за 9 месеца. Към лечението обикновено се включва и антикоагулантна терапия. При наличие на вторични инфекции към лечението се прибавят и антибиотици. Тежката стеноза на трахеята и бронхите следва да се лекува с Nd:YAG лазер, дилатация, ендотрахеално апликиране на кортикостероиди или поставяне на силиконови стендове. При тежката обструкция на горните дихателни пътища се налага трахеостомия.

Azathioprine и Methotrexate имат сходен профил на ефективност за поддържане на ремисия при пациенти с WG [19]. Изборът на един от двата медикамента зависи от преценката на лекаря при всеки конкретен случай. При назначаване на терапия с Methotrexate се препоръчва внимателно титриране на дозата на медикамента с цел да се избегне рискът за сериозно бъбречно увреждане. *Пероралното или венозното приложение на Methotrexat (7,5 mg-15 mg), веднъж седмично, може да се използва при пациенти като начална терапия.* Тъй като този медикамент се елиминира през бъбреците, токсичността му се увеличава със степента на бъбречна недостатъчност [11, 12]. Azathioprine е по-малко ефективен за индукция на ремисия в сравнение с Cyclophosphamid, но е ефективен колкото него за поддържане на ремисията, след постигането ѝ с Cyclophosphamid и кортикостероид. Адекватното лечение с кортикостероиди и цитостатици значително подобрява състоянието на болните. С този режим ремисия се постига в 70-93% от случаите, като честотата на ранната смъртност се намалява с над 15%. При WG са чести усложненията от страна на бъбреците с развитието на хронична бъбречна недостатъчност. Рецидиви се срещат при 30-50% от пациентите, но обикновено при тези с лош отговор към терапията. Препоръчва се терапията да продължи минимум 12-18 месеца [13, 14].

**Други терапевтични възможности.** При пациенти с лош отговор към конвенционалната терапия като алтернатива са използвани различни биологични средства: анти тяло срещу CD20, анти тимоцитен глобулин, моноклонално анти тяло срещу CD4 клетките, Campath-H, TNF- $\alpha$  – *infliximab* и *etanercept* [15, 16]. Обаче последните рандомизирани двойнослепи плацебо-контролирани проучвания показват, че добавянето на *etanercept* в конвенционалната терапия (*Cyclophosphamid* или *Methotrexat* плюс кортикостероид) *не променя честотата в поддържането на ремисия, тежестта на появата на заболяване или качеството на живот.*

*Trimethoprine/Sulfamethoxazole* е със съмнителен ефект за начална терапия за WG, но може да бъде използван като допълнително средство. В едно рандомизирано, плацебо-контролирано проучване добавянето на *Trimethoprine/Sulfamethoxazole* в доза от 160 mg до 800 mg два пъти дневно намалява честотата на рецидив при пациенти с WG, лекувани с *Cyclophosphamid* и *Prednisolone*. Поради ниската си токсичност той може да бъде обсъждан като допълнителна терапия за персистираща болест, лекувана с *Cyclophosphamid* и кортикостероид [17, 18].

## Прогноза

Прогнозата на болестта е много сериозна поради засягането на жизненоважни органи и системи, честите инфекции и недостатъчната ефективност на приложеното лечение. Всички болни от WG подлежат на диспансеризация и редовни контролни прегледи. Протичането без лечение е прогресиращо и неудържимо. Болните умират за няколко месеца до няколко години, предимно с прояви на бъбречна недостатъчност. При адекватно лечение в 90% от случаите се постига облекчение на симптомите, а в 75% – пълно излекуване; но често са възможни релапси. Своевременно лечение забавя развитието на болестта, облекчава болния, намалява риска от усложнения и инвалидизиране, удължава и подобрява качеството на живота.

## Заклучение

*WG се отнася към нелечимите болести на човека, но съвременните методи на лечение могат значително да удължат живота на пациентите. Заболяването обикновено е фатално в тежката си форма. Диференциалната диагноза понякога е затруднена, а лечението – дискуссионно по отношение на пълно излекуване. При липса на адекватна терапия болните се инвалидизират бързо. Прогнозата по отношение на излекуване е песимистична.*

## Литература

1. Wegener F. Uber eine eigenartige rhinogene granulomatose mit besonderer be-teiligung des arterien systems und der nieren. Beitr Pathoi Anat Allg Pathol 1939; 36-68.
2. Coth MF, Hoffman GS, Yerg DE, et al. The epidemiology of Wegener's granu-lomatosis. Arthr Rheum 1996; 39:87-92.
3. Cohen J, Tervaert W, Fokko J, et al. Association between active Wegener's granu-lomatosis and anticytoplasmic antibodies. Arch Intern Med 1989; 149:2461-2465.
4. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. Nephrol Dial Trasplant 2004; 19:1403-1411.
5. Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, et al. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. Eur J Radiol 2005; 53:471-477.
6. Tracy C, Diamond H. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis). Medscape Drugs and Diseases <http://emedicine.medscape.com/article/332622-overview>
7. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American college of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990; 33:1101-1107.
8. Seo P, Min YI, Holbrook JT, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). Arthritis Reum 2005; 52:2168-2178.
9. Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 25-32.
10. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis and related diseases. Disease-a-Month. (1977) Vol. 23. Edited by H.F. Dowling, Chicago, and Year Book Medical Publishers.

11. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004; 51:278-283.
12. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, et al. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:315-320.
13. Schmitt WH, Birck R, Heinzel PA, et al. Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1083-1092.
14. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:262-268.
15. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:180-187.
16. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004; 65:1440-1448.
17. Mukhtyar C, Luqmany R. Current state of tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl 4): iv31-iv36.
18. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:717-721.
19. WGET research group: Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352:351-36.
20. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:16-25.
21. Jannette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthr Rheum* 2013; 65:1-11.
22. Jannette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of Vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthr Rheum* 1994; 37:187-92.

## ДЕРМАТОМИОЗИТ

*Йоана Пожраишка, Любка Митева, Любомир Дурмишев*

### Исторически данни

Първите съобщения за дерматомиозит (ДМ) в литературата принадлежат на E. Wagner (1863 г.) [1] и P. Potain (1875 г.) [2]. През 1887 г. H. Unvericht описва 27-годишен пациент с ливиден еритем и едем по клепачите и лицето, развил остра мускулна слабост и миалгии след физическо усилие, а по-късно нарича заболяването *dermatomyositis* [3]. Първите критерии за диагностика на ДМ са предложени от Bohan и Peter през 1975 г. [4]. Година по-късно е изолирано първото миозит-специфично автоантитяло – анти-Mi 2 [5]. В периода 1980-1991 г. са описани по-голяма част от антисинтеазните антитела с основен представител анти-Jo 1.

### Честота

Дерматомиозитът е рядко заболяване, около 20 пъти по-рядко от лупус еритематозус. Честотата му варира в различните популации от 0,6 до 1 случая на 100 000 [6, 7]. За България честотата на ДМ е 1,1 случая на 100 000 [8]. ДМ се характеризира с бимодално възрастово разпределение с пикове в детска възраст между 5-14 г. и в зряла възраст – между 45-64 г. При възрастни заболяването засяга 2-3 пъти по-често женския пол [9].

### Етиология и патогенеза

Етиологията на заболяването не е напълно изяснена, но се предполага, че ДМ има мултифакторна генеза и възниква в резултат на комбинирано въздействие на някои фактори на външната среда (инфекции, медикаменти [10], неоплазии) при пациенти с определен имуногенетичен терен, което води до имунна дисрегулация и специфични тъканни прояви.

Потенциалната роля на факторите на околната среда се подкрепя от описанията на серии случаи с определена сезонност и географско разпределение, особено при деца с ювенилен ДМ [11]. При ДМ възпалителният инфилтрат се състои предимно от CD4+ Т-лимфоцити, макрофаги и в по-малка степен – В-лимфоцити и плазмоцити и се разполага периваскуларно и в перимизиума. В ендо- и перимизиума се наблюдават плазмоцитоидни дендритни клетки, които секретират тип I интерферони [12]. Инфламаторният инфилтрат се различава от този при полимиозит, при който доминират CD8+ Т-лимфоцити, макрофаги и миелоидни дендритни клетки в ендомизиума. Счита се, че имунният отговор при ДМ е насочен към ендотела на капилярите и малките кръвоносни съдове, а мускулната увреда е следствие на мускулна исхемия [12]. Вероятно отлагането на имуноглобулини в мускулните капиляри активира каскадата на комплемента и води до производство на проинфламаторни цитокини и хемокини. Въпреки че при ДМ са известни голям брой автоантитела, към момента не са познати антитела, реагиращи с антигени от ендотелен произход.

### **Клинични симптоми**

Характерният кожен обрив при дерматомиозит може да се появи преди, след или едновременно с възникването на мускулната слабост. Патогномонични за заболяването се считат хелиотропният еритем и папулите на Gottron.

**Хелиотропният еритем** представлява ливиден еритем на кожата, най-изразен по клепачите, често асоцииран с едем и телеангиектазии (фиг. 1). Хелиотропният еритем носи названието си от растението "подсунка" или *Heliotropium peruvianum* – тревисто растение, което цъфти в ярколилав цвят, именно поради ливидния оттенък на лезиите [13].

Друг патогномоничен симптом са **папулите на Gottron** (фиг. 2), които ангажират екстензорните повърхности на метакарпофалангеалните и интерфалангеалните стави. Понякога конфлуират в еритемоливидни плаки, по повърхността на които може да се наблюдава десквамация.



**Фиг. 1. Хелиотропен еритем**



**Фиг. 2. Папули на Gottron**

**Симптомът на Gottron** е по-малко специфична проява и представлява поява на еритем по екстензорните повърхности на лакти и колене [14].

Екзантемът при дерматомиозит е с тенденция да обхваща фотоекспонираните зони. Повишена фоточувствителност, обективизирана чрез провеждане на фототест, се наблюдава при половината от пациентите с дерматомиозит, макар че често липсват анамнестични данни за влошаване на обрива от слънце [15].

**Пойкилодермията**, съчетание от атрофия, пигменти и телеангиектатични макули, се среща в късните фази от развитието на

дерматомиозита. Обхваща шията и деколтето, а когато се ангажира горната част на гърба и раменете, се описва като „симптом на шала“ (фиг. 3) [14].



Фиг. 3. „Симптом на шала“

Насочващ белег за поставяне на диагнозата са **периунгвалните телеангиектазии** и **признакът на Keining**, който представлява хиперкератотичен епонихиум с нарушена цялост и "разръфан" вид. Този признак се среща и при други съединителнотъканни заболявания.

Характерни лезии по дланите се наблюдават при пациентите с антисинтеазен синдром, определени като "**ръце на механик**". Клинично се проявяват с хиперкератоза, рагади, и хиперпигментации по палмарната и страничната повърхност на пръстите [16].

**Кожната калциноза** засяга 20-75% от пациентите с ювенилен дерматомиозит. Освен по кожата, калцификати могат да се наблюдават и по дълбоките фасции. Калциевите депозити клинично представляват твърди при палпация нодули с неправилна форма, които понякога улцерират. Лезиите се разполагат предимно по фрикционни зони като лакти и колене, като често са болезнени [17].

Към рядко срещаните кожни изменения при дерматомиозит спадат везикулобулозните лезии, васкулит, паникулит, флагела-

тен еритем и др., като част от тях се срещат в контекста на паранеопластичен дерматомиозит. Като субективен симптом при някои от пациентите се наблюдава различен по интензитета пруритус [18].

**Мускулна увреда.** Обичайно мускулното засягане при ДМ започва с проксимална симетрична мускулна слабост. Инфламаторните изменения на дисталните мускулни групи се манифестират в късните стадии на еволюция на заболяването. Пациентите имат затруднения при ставане от леглото, изкачване на стълби, оплакват се от невъзможност за вдигане на ръцете над главата при ресане на косата и др. Когато възпалителната активност обхваща екстензорите на врата, се наблюдава трудно вдигане на главата. При по-тежко засягане пациентите развиват дисфония, дисфагия, респираторна недостатъчност. Миалгиите са по-рядък симптом, който възниква при около 30% от пациентите [19].

**Белодробно засягане.** Интерстициалната белодробна болест (ИББ) е сред водещите причини за заболяемост и смъртност при пациентите с ДМ. Около 35-40% от пациентите с ДМ и над 75% от носителите на антисинтетазни антители в серума развиват интерстициално белодробно засягане [20].

**Други системни прояви.** Артралгиите са ранен симптом, срещан се при около 30% от пациентите. Неерозивен артрит на малките стави на ръцете, китките, глезените е честа проява при пациенти с overlap syndrome, както и при антисинтетазен синдром [21]. Обхващането на сърдечния мускул от възпалителните промени обичайно е субклинично. Отчитат се дискретни електрокардиографски изменения без оплаквания от страна на пациентите.

**Амиопатичен дерматомиозит.** Терминът амиопатичен дерматомиозит се използва за пациенти, при които са налични класическите кожни прояви на дерматомиозит в продължение на повече от 6 месеца, но липсват клинични, лабораторни или инструментални данни за възпалителна миопатия [21].

**Паранеопластичен дерматомиозит.** Асоциацията на дерматомиозит с неопластично заболяване е известна като паранеопластичен дерматомиозит. Според няколко големи популационно-базирани контролирани проучвания честотата на неоплазиите

при пациенти с ДМ варира между 9 и 42%. Рискът от злокачествено заболяване е най-висок до една година след поставяне на диагнозата дерматомиозит [23]. По данни на *Hill et al.*, изследвали 198 пациенти с паранеопластичен дерматомиозит, честотата на различните видове неопластични заболявания е: злокачествени тумори на яйчници (SIR 10.5), бял дроб (SIR 5.9), панкреас (SIR 3.8), стомах (SIR 3.5), дебело черво и ректум (SIR 2.5), неходжкинов лимфом (SIR 3.6) [24]

**Ювенилен дерматомиозит (ЮДМ).** Специфичните кожни лезии за дерматомиозита в детската възраст са васкулит, улцерации и калциноза. Средната възраст при начало на заболяването е 7 години [25].

**Overlap syndrome** е спектър от състояния с клинични характеристики на две или повече болести на съединителната тъкан. Пациентите с дерматомиозит/полимиозит могат да имат симптоми на друго заболяване на съединителната тъкан: системна склеродермия, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит или синдром на Sjögren, като най-честа е асоциацията със системна склеродермия – 36% от случаите [25]. Смесената съединителнотъканна болест е описана за първи път от G. Sharp и W. Irvin като комбинация с клинични белези на системен лупус еритематозус, системна склеродермия и полимиозит, а впоследствие и ревматоиден артрит в съчетание с високи титри на U1 RNP автоантитела [26].

## Диагноза

Диагностиката на ДМ се базира на типичната клинична картина по отношение на кожната, мускулната и специфичната органична симптоматика, както и на съответните лабораторни, инструментални и образни изследвания.

Трите най-важни метода за поставяне на диагнозата са нивата на серумните мускулни ензими, електромиографията и мускулната биопсия. Хистологията от кожна лезия има насочващ характер, тъй като сходството с хистологичната находка при лупус еритематозус е голямо. Различни имунохистохимични методи се използват по-скоро с изследователска цел и рядко намират приложение в ежедневната клинична практика.

Антинуклеарните антитела се установяват с по-висока честота (65%) при възрастните пациенти с амиопатичен ДМ в сравнение с тези с класически ДМ (40%).

Автоантителата при дерматомиозит се подразделят на миозит-специфични и миозит-асоциирани. Интерес представлява корелацията между определени миозит-специфични автоантитела и съпътстващите ги клинични прояви. Това предполага възможност за използването им като прогностичен фактор [27] (табл. 1).

**Табл. 1. Миозит-асоциирани антитела при дерматомиозит и клиничен фенотип (по Betteridge et al. [28])**

| <b>Антитяло</b>   | <b>Клинична картина</b>  |
|---|--|
| <b>Антисинтезазни антитела</b><br>(anti-Jo-1, Anti-PL-12, anti-EJ, anti-KS, anti-PL-7, anti-OJ, anti-Ha, anti-Zo) | Антисинтезазен синдром (миозит, ИББ, синдром на Raynaud, ерозивен полиартрит, фебрилитет, “ръце на механик”, екзантем)                                 |
| Anti-SRP  | Тежка, остро протичаща некротизираща миопатия, рефрактерна на терапия  |
| Anti-Mi2  | ЮДМ и ДМ при възрастни (типично кожно засягане, по-леки мускулни прояви, добър терапевтичен отговор)   |
| Anti-TIF1-γ (Anti p155/140)   | Паранеопластичен ДМ при възрастни;<br>Екстензивно кожно засягане при възрастни с ДМ и ЮДМ<br>Палмарни хиперкератотични папули<br>Псориазиформени лезии |
| Anti-NXP2 (Anti-MJ)   | Паранеопластичен ДМ при възрастни<br>Калциноза при ЮДМ и възрастни с ДМ<br>Периферен едем<br>Миалгии<br>Дисфагия<br>Леко кожно засягане                |
| Anti-SAE  | Основно при възрастни<br>Амиопатичен ДМ в началото на заболяването   |
| Anti-MDA5   | Кожни улцерации<br>Артрит<br>Интерстициална белодробна болест<br>Силно изразена алоpecia   |

За оценка на инфламаторната активност на мускулната тъкан понякога се използват образни методи като ехография и ЯМР. Рентгенографията намира приложение за визуализиране на калциевите депозити.

### **Диференциална диагноза**

Диференциалната диагноза при ДМ се прави с изключително широк спектър заболявания, като останалите идиопатични инфламаторни миопатии (полимиозит), инфекциозни миопатии, лекарствено индуцирани миопатии, мускулни дистрофии, други аутоимунни съединителнотъканни заболявания (лупус еритематозус, overlap синдроми), аутоинфламаторни състояния, както и редица дерматози (псориазис, екзема и др.).

### **Прогноза**

Заболяването е с хронично рецидивиращ ход, с периоди на обостряне, провокирани от различни фактори, между които важно значение има ултравиолетовото облъчване. Прогнозата зависи от клиничните варианти и варира от сравнително благоприятна – при амиопатичния дерматомиозит, до много сериозна – при паранеопластичния ДМ, където определящ е видът на неопластичния процес. Усложненията са свързани както с мускулното и ставното засягане, така и с интерстициално белодробно засягане и страичните ефекти от провежданото лечение.

### **Лечение**

Съществуват ограничен брой контролирани рандомизирани проучвания, касаещи терапията при дерматомиозит. Системните кортикостероиди традиционно са считани за първо средство на избор в терапията на ДМ. Обичайният дозов режим е от 1 mg/kg дневно перорален Prednisolone. Някои автори предлагат пулсова терапия с интравенозен Methylprednisolone 1 g дн. за 3-5 дни с последваща перорална терапия при тежко мускулно засягане. Предпочитат се делта-кортикостероидите, доколкото флуорираниите стероиди по-често предизвикват стероидна миопатия. Целта е реду-

циране на дозата Prednisolone до 1 mg/kg дневно, приеман в единична доза сутрин, в рамките на 6-8 месеца. При тежки и рефрактерни на кортикостероидна терапия случаи се включват стероид-спестяващи медикаменти като интравенозни имуноглобулини, Methotrexate, Azathioprine, Mycophenolate mofetil, Rituximab и др.

При част от пациентите кожните манифестации може да бъдат по-резистентни на терапия от миозита. Кожните лезии се третира с локални кортикостероиди и калциневринови инхибитори, системни антималярици, ниски дози Methotrexate и др. Фотопротекцията е задължителна при всички пациенти с дерматомиозит.

**Табл. 2. Терапевтични схеми при дерматомиозит (модифицирана по Jorizzo et al. [29])**

| Вид терапия           | Ниво на достоверност  |   |   |
|-----------------------|---|---|---|
|                       | Проспективни контролирани проучвания  | Ретроспективни проучвания/ големи серии   | Малки серии/ единични случаи  |
| Засягане на кожата    | Prednisone<br>0,5-1 mg/kg дн.<br>p.o., i.v.<br>Интравенозни имуноглобулини<br>1-2 g/kg  | Prednisone,<br>алтернираща терапия;<br>Hydroxychloroquine, Chloroquine p.o.;                | Фотопротекция;<br>Локални кортикостероиди;<br>Локални калциневринови инхибитори;<br>Mycophenolate mofetil;<br>Dapsone;<br>Thalidomide |
| Засягане на мускулите | Prednisone<br>1 mg/kg дн. p.o., i.v.<br>Azathioprine<br>2-3 mg/kg дн. p.o,<br>Интравенозни имуноглобулини<br>1-2 g/kg;<br>Rituximab | Methotrexate<br>5-25 mg/седм.<br>p.o., s.c., i.m.<br>Mycophenolate mofetil;<br>Cyclosporine | Tacrolimus;<br>Sirolimus;<br>Плазмафереза   |

## Заклучение

Дерматомиозитът е рядка идиопатична инфламаторна миопатия, която поради ниската си честота при редица проучвания в миналото е обединявана с останалите възпалителни миопатии и в частност с полимиозит. Понастоящем се приема, че ДМ притежа-

ва патогенетичен механизъм, напълно различен от този на полимиозита. Последното обуславя необходимостта от натрупване на по-обширни данни от пациенти с дерматомиозит с цел изследване на оптималната терапия при това тежко, понякога животозастрашаващо заболяване. Новите миозит-специфични антитела позволяват прецизното разделяне на пациентите с ДМ в различни подгрупи и имат прогностична стойност (анти-TIF1- $\gamma$  и анти-NXP2 за паранеопластичен дерматомиозит; анти-MDA5 – интерстициална белодробна болест) и насочват клинициста към необходими последващи задълбочени изследвания.

### Литература

1. Wagner E. Fall einer seltenen Muskelkrankheit. Dtsch Arch Heilk 1863; 4:282-3.
2. Poter PC. Morve chronique de forme anormal. Bull et Mem Hop Paris 1875; 12:314-318.
3. Unverricht H. Dermatomyositis acuta. Dtsch Med Wochenschr 1891; 17:41-4.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975; 292:344-7.
5. Reichlin M, Mattioli M. Description of a serological reaction characteristic of polymyositis. Clin Immunol Immunopathol 1976; 5:12-20.
6. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, et al. Incidence of PM/DM: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny Country PA 1963-82. J Rheumatol 1990; 17: 1329-34.
7. Ahlstrom G, Gunnarsson LG, Leissner P, et al. Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpoliosyndrome, in Swedish county. Neuroepidemiology 1993; 12:262-9.
8. Dourmishev LA. Dermatomyositis: Current aspects. PhD's Thesis, Sofia 2002; 140.
9. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, et al. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Arch Dermatol 2010; 146(1):26-30.
10. Dourmishev LA, Dourmishev AL. Activity of certain drugs in inducing of inflammatory myopathies with cutaneous manifestations. Expert Opin Drug Safety 2008; 4:421-433.
11. Prieto S, Grau JM. The geoepidemiology of autoimmune muscle disease. Autoimmun Rev 2010; 9(5):A330-4.
12. Moran EM, Mastaglia FL. Cytokines in immune-mediated inflammatory myopathies: cellular sources, multiple actions and therapeutic implications. Clin Exp Immunol 2014; 178(3):405-15.
13. Auriemma M, Capo A, Meogrossi G, et al. Cutaneous signs of classical dermatomyositis. G Ital Dermatol Venereol 2014; 149(5):505-17.

14. Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Selmi C. Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53(3):337-356.
15. Dourmishev L, Meffert H, Piazena H. Dermatomyositis: comparative studies of cutaneous photosensitivity in lupus erythematosus and normal subjects. *Photo-derm, Photoimmun Photomed* 2004; 20(5):230-234.
16. Mirrakhimov AE. Antisynthetase syndrome: a review of etiopathogenesis, diagnosis and management. *Curr Med Chem* 2015; 22(16):1963-75.
17. Orandi AB, Dharnidharka VR, Al-Hammadi N, et al. Clinical phenotypes and biologic treatment use in juvenile dermatomyositis-associated calcinosis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16(1):84.
18. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL, et al. Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29(3):273-6.
19. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362:971-82.
20. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: What progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010; 138:1464-74.
21. Citera G, Gõni MA, Maldonado Cocco JA, et al. Joint involvement in polymyositis/dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 1994; 13(1):70-4.
22. Udkoff J, Cohen PR. Amyopathic Dermatomyositis: A Concise Review of Clinical Manifestations and Associated Malignancies. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(5):509-518.
23. Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13:208-15.
24. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: A population-based study. *Lancet* 2001; 357:96-100.
25. Martin N, Krol P, Smith S, et al. A national registry for juvenile dermatomyositis and other paediatric idiopathic inflammatory myopathies: 10 years' experience; the Juvenile Dermatomyositis National (UK and Ireland) Cohort Biomarker Study and Repository for Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheumatology* 2011; 50(1):137-145.
26. Pepmueller PH. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med* 2016; 113(2):136-140.
27. Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, et al. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28(6):636-44.
28. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 2016; 280(1):8-23.
29. Jorizzo JL, Vleugels RA, Dermatomyositis, In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. (eds.) *Dermatology* 4th edition. 2018, Elsevier; 681-692.

# **DRESS СИНДРОМ**

*Петър Николов*

## **Определение**

Медикаментозната реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS) е тежка, животозастрашаваща, лекарствено индуцирана реакция, характеризираща се с комбинация от широка гама тежки кожни ерупции, хипереозинофилия, фебрилитет и засягане на вътрешните органи, като всички тези промени са до голяма степен имуномедиирани.

## **Исторически данни**

За пръв път понятието DRESS синдром е въведено от H. Vosquet и сътр. през 1996 г. [1]. Първото описание на DRESS синдром включва животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с тежки кожни ерупции, фебрилитет, периферна еозинофилия и/или поява на атипични лимфоцити в комбинация със засягане на вътрешните органи. Промените започват 2-6 седмици след началото на лечението, като изявите на болестта персistirат и дори се влошават след спирането на медикамента [1]. През годините непрекъснато се увеличава броят на описаните случаи, а също се разширява и списъкът на медикаментите, които могат да доведат до развитието на DRESS синдром.

## **Честота**

Според различни автори DRESS синдром се развива при 1:1000 до 1:10 000 случая [2].

## **Етиопатогенеза**

Етиопатогенезата на DRESS синдром не е напълно проучена и нерядко се припокрива с тази на други форми на лекарствена

свръхчувствителност. Подозира се участието на различни механизми:

- Дефекти на детоксификацията, водещи до образуването на реактивни метаболити с последваща имунна активация [3].

- Забавено ацетилиране и реактивация на човешки херпес вируси (HHV), вкл. HHV-6, HHV-7, Epstein-Barr вирус (EBV) [4, 5, 6], като установяването на реактивация на HHV-6 дори се приема от някои автори като диагностичен маркер за DRESS синдром [7].

- Генетично предразположение: описани са над 50 различни медикамента, които могат да доведат до развитието на DRESS синдром, като най-често това са карбамазепин и алопуринол [8]. При тези 2 медикамента е описана и генетична предиспозиция – носителството на HLA-B\*1502 и HLA-B\*1508 нерядко е асоциирано с тежки реакции на лекарствена свръхчувствителност [9, 10].

Имунологичните промени при DRESS синдром са водещи в етиопатогенезата на болестта. Те са в 2 основни направления:

- Реактивация на определени вирусни инфекции с последващи патологични промени в клетъчния имунен отговор;

- Тъканна хипереозинофилия и свързаните с нея системни усложнения.

При DRESS синдром е описана реактивация на HHV-6 [17], но също EBV и CMV [21-26]. Инфекциите с HHV-6 и EBV клинично могат да протичат с фебрилитет и кожни ерупции, като HHV-6 и EBV също са способни да инфектират Т-лимфоцитите [27, 28], което води до дисрегулация на CD8<sup>+</sup> лимфоцитите, индуцирайки патологична експресия на CD4, водеща до свръхактивация на Т-лимфоцитите и клетъчния имунен отговор [29]. Активираните Т-лимфоцити секретират големи количества TNF $\alpha$ , IL-2, и IFN $\gamma$ , за които се смята, че индуцират част от клиничните симптоми при DRESS синдром. В допълнение към това при DRESS синдром се установява и увеличение на регулаторните Т-лимфоцити [30], като този феномен все още не е напълно проучен.

Тъканната хипереозинофилия с последваща масивна дегранулация заема централно място в имуномедираните патогенетични механизми при DRESS синдром. Лекарствено индуцираните кожни ерупции обикновено се асоциират и с еозинофилия, като

кожната еозинофилна инфилтрация има решаващо значение за появата на ерупциите, като при DRESS това е особено силно изразено, а периферната еозинофилия е част и от диагностичните критерии на DRESS синдром [17] и се установява при 80% от пациентите [8]. Броят на еозинофилите при тези пациенти е повишен както в периферията, така и в засегнатите органи, като при физиологични условия не се установява подобна инфилтрация на кожата, черния дроб, сърцето и белите дробове. Еозинофилите водят началото си от костния мозък, където се диференцират под въздействието на IL-5, който освен това участва в тяхната активация и пролиферация. След навлизането си в периферията те започват своята циркулация и могат да проникнат в тъканите под въздействието на еотаксинов градиент [31]. CD4+ и CD8+ Т-лимфоцити секретират IL-5 и така директно участват в регулацията на еозинофилите и появата на хипереозинофилията: при DRESS синдром основните синергични фактори, които активират и привличат еозинофилите от периферията към тъканите, са IL-5 и еотаксин [32, 33]. В миграцията на еозинофилите от периферията към тъканите особена роля играе и т.нар. TARC (thymus activation-regulated chemokine), който е част семейството на тимусните хемокини и е лиганд на CCR4, който се експресира от широка гама клетки на имунната система (Th2 лимфоцити, базофили и NK клетки, дендритни клетки и др.), но също и голям брой соматични клетки, които не участват така директно във функциите на имунната система (ендотелни клетки, бронхиален епител, фибробласти, кератиноцити и др.). Патогенетичната роля на TARC в дерматологията е описана при атопичен дерматит и пемфигоид, като TARC съпровожда и кожната хипереозинофилия, а серумните му нива корелират с активността на болестта. TARC е хемоатрактант за Th2 лимфоцити и еозинофилите, като е описана и корелация между серумните нива на TARC и периферния брой еозинофили [34]. Серумното ниво на TARC при лекарствено индуцирани кожни ерупции е повишено, като през острата фаза на DRESS синдром е по-високо от това при синдрома на Stevens-Johnson. Серумните нива на TARC корелират с появата на кожните ерупции, повишените нива на IL-5 и броя на еозино-

филите. Приема се, че кожните CD11c<sup>+</sup> дендритни клетки са основният източник на TARC, като серумните нива на TARC се приемат за надежден диагностичен маркер при DRESS синдром, особено при изграждането на диференциалната диагноза с тази при други лекарствено индуцирани кожни ерупции, като серумните нива на TARC се приемат за 100% сензитивни и 92.3% специфични при диагностициране на ранния DRESS синдром [35]. Така TARC може да се използва като скринингов маркер при ранната диагностика на DRESS синдром, преди дори да са налице клинично-лабораторните критерии по J-SCAR.

### **Клинична картина**

DRESS синдром включва широк спектър клинични симптоми и лабораторни констелации. Клиничните изяви на DRESS започват 2-6 седмици след първоначалния прием на медикамента.

- Клинични симптоми: фебрилитет, кожни ерупции и лимфаденомегалия, като лабораторната находка е доминирана от еозинофилия, левкоцитоза, повишени трансаминази и др. [1, 11].

- Кожни промени: наблюдават се уртикариални и/или макулопапулозни ерупции, везикули, були, пустули, мишенковидни лезии, оток на лицето, хейлит, еритродерма, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермолиза, мултиформен еритем и др. [11, 12, 13].

- Висцерално засягане: хепатит, пневмонит, миокардит, перикардит, нефрит и колит са най-честите висцерални изяви при DRESS синдром, като те стоят и в основата на високата смъртност при тази тежка лекарствена реакция [1, 14].

- Кръвна картина: доминират левкоцитозата с еозинофилия (90%) и/или мононуклеоза (40%), като са описвани още тромбоцитопения, анемия, неутропения и дори наличието на големи активирани лимфоцити (атипични лимфоцити) [11, 15].

### **Диагностични критерии**

Диагнозата DRESS синдром се основава преди всичко на клинично-лабораторната констелация и анамнестичните данни, като са разработени и диагностични критерии, целящи оптимизация на диагностиката и лечението на DRESS.

Група японски изследователи разработва отделна система от диагностични критерии – т.нар. J-SCAR, като реактивацията на HHV-6 се смята за самостоятелен диагностичен критерий [17] в рамките на японската диагностична система (табл. 1).

**Табл. 1. J-SCAR диагностични критерии за поставяне на диагнозата DRESS синдром**

|  |
|--|
| 1. Развитие на макулопапулозен обрив > 3 седмици след започване на лекарството   |
| 2. Клинични симптоми, персистиращи > 2 седмици след спиране на лекарството   |
| 3. Фебрилитет > 38° С  |
| 4. Хепатит, аланин аминотрансфераза (ALAT) > 100 U/L   |
| 5. Промени в левкоцитния ред (поне 1 от следните):<br>– Левкоцитоза > 11 x 10 <sup>9</sup> /L<br>– Атипични лимфоцити > 5%<br>– Еозинофилия > 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L |
| 6. Лимфаденопатия  |
| 7. Реактивация на HHV-6  |
| При наличието на 7/7 критерия се приема типичен DRESS синдром, при 5/7 – атипичен DRESS синдром, а при < 5 критерия най-вероятно се касае за друго състояние.          |

## Лечение

Лечението на DRESS синдром преминава през 2 основни етапа:

1. Спиране на медикамента, довел до DRESS;
2. Последващо медикаментозно лечение: системни кортикостероиди [11, 18], като резултатите на редица автори са все още противоречиви. Правени са и опити за лечение с имunosупресори като циклоспорин [19, 20].

## Прогноза

Смъртността при DRESS синдром е висока – около 10% [13, 16], като при останалите около 90% се наблюдава пълно възстановяване [8].

## Заклучение

DRESS синдром е системна лекарствено индуцирана реакция при генетично предразположени индивиди, при която е налице патологичен имунен отговор в резултат на реактивация на вирусна инфекция в присъствието на определени медикаменти. В резултат на този патологичен имунен отговор се развива активация на еозинофилите с последваща инфилтрация на редица вътрешни органи под въздействието на еотаксин, TARC и IL-5, като следват тежки тъканни увреждания в резултат от еозинофилната дегранулация. Поради високата смъртност навременната диагноза и правилно приложеното лечение са от огромно значение.

## Литература

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15:250-257.
2. Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* 2003; 149:1018-1022.
3. Shear NH and Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome (In vitro assessment of risk). *J Clin Invest* 1988; 82:1826-1832.
4. Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001; 137:301-304.
5. Ichiche M, Kiesch N, De Bels D. DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Intern Med* 2003; 14:498-500.
6. Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010; 2:46r-62.
7. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007; 157:934-940.
8. Cacoub P, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med* 2011; 124(7):588-597.
9. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428:486

10. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:4134-4139.
11. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6(6):31-37.
12. Peyriere H, Dereure O, Breton H, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006; 155:422-428.
13. Eshki M, Allanore L, Musette P, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 2009; 145:67-72.
14. Eland IA, Dofferhoff AS, Vink R, et al. Colitis may be part of the antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1999; 40:1780-1783.
15. Callot V, Roujeau JC, Bagot M, et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol* 1996; 132:1315-1321.
16. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:1044-1049.
17. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156:1083-1084.
18. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-1285.
19. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol* 2005; 64:155-158.
20. Harman KE, Morris SD, Higgins EM. Persistent anticonvulsant hypersensitivity syndrome responding to ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:364-365.
21. Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001; 137(3):301-4.
22. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, et al. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 155(2):344-9.
23. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2006; 155(2):301-6.

24. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55(1):1-8.
25. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 137(4):605-8.
26. Asano Y, Kagawa H, Kano Y, Shiohara T. Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions: report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2009; 145(9):1030-6.
27. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986; 234(4776):596-601.
28. Musette P, Janela B. New Insights into Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Pathophysiology. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4:179.
29. Flamand L, Romero F, Reitz MS, Gallo RC. CD4 promoter transactivation by human herpesvirus 6. *J Virol* 1998; 72(11):8797-805.
30. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, et al. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009; 182(12):8071-9.
31. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(1):9-22.
32. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, et al. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998; 139(6):1026-32.
33. Yawalkar N, Shrikhande M, Hari Y, et al. Evidence for a role for IL-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6):1171-6.
34. Komatsu-Fujii T, Kaneko S, Chinuki Y, et al. Serum TARC levels are strongly correlated with blood eosinophil count in patients with drug eruptions. *Allergol Int* 2017; 66(1):116-22.
35. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al. Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci* 2013; 69(1):38-43.

# HELLP СИНДРОМ

*Марта Балева*

## **Исторически данни**

HELLP syndrome (HELLPS) е заболяване, дефинирано през 1982 г. от L. Weinstein [1] при бременни със следните симптоми: hemolysis (H), elevated liver enzymes (EL), low platelet count (LP). Според него този синдром се наблюдава в случаите, когато обичайните симптоми за тежка преекламписия не се установяват. През 2005 г. той проследява литературата, свързана със съобщения за необяснима смърт след раждането на жени, които са имали хемоллиза, увредена чернодробна функция, тромбоцитопения и хипогликемия [2] и установява, че още през 1954 г. има описани подобни случаи [3].

## **Честота**

Случаите с HELLP са 0,01-0,2% в общата популация и представляват 10-12% от пациентките с еклампсия или преекламписия [4].

## **Етиология и патогенеза**

HELLPS е заболяване, свързано с бременността, при което кръвното налягане е изключително високо, както е и при еклампсията и преекламписията. Болестта застрашава живота както на бременната жена, така и на детето. HELLP, както и преекламписия/екламписия, са заболявания на плацентата, дължащи се на намалена плацентарна перфузия. Установено е, че нарушената инвазия на екстравилозния трофобласт в децидуата и спиралните артерии и незадоволителното ремоделиране на спиралните артерии играе важна роля в патогенезата на болестта [5, 6]. Предхождащи заболявания на бременната като хипертонична болест, бъбречни болести, наднормено тегло и затлъстяване, захарен диабет,

нарушения в липидната обмяна и инсулинова резистентност благоприятстват появата на редуцираната плацентарна перфузия. Улеснява се освобождаването на биоактивни фактори, които преминават през интервилозното пространство в майчината циркулация и предизвикват възпалителна реакция и ендотелна дисфункция [7, 8, 9].

Хемолизата при HELLPs се дължи на микроангиопатична хемолитична анемия. Повишението на LDH както и на чернодробните ензими е свързано с увредената чернодробна функция, а понижените тромбоцити – с повишената им консумация [10]. В патогенезата на HELLPs участват редица механизми:

- Нарушено равновесие между проинфламаторните (TNF-alpha, INF-gamma) и антиинфламаторните (IL-10) цитокини, което нарушава процесите на имплантация, образуване на плацента и благоприятен завършек на бременността.

- Нарушено равновесие Th1/Th2 на границата фетус/бременна с увеличаване на Th1 клетките.

- Увеличение на цитокините TNF-alpha, IL-6, IL-10, отделени от плацентата по време на увеличението на кръвното налягане, свързано с бременността.

- Значително намаление на p38a MAPK в плацентата при HELLPs, което води до инсуфициенция на плацентата.

- Повишените серумни нива на HSP-70 увеличават риска от усложнения на бременността, вкл. HELLPs. Доказана е значителна корелация между нивата на HSP-70 и тези на хемолитичните маркери (свободен плазмен хемоглобин, LDH, общ билирубин) и маркерите за чернодробна увреда (ALAT, ASAT) при пациентки с HELLPs.

- Извънклетъчният HSP-70 може да стимулира проинфламаторната (TNF-alpha, IL-1-beta, IL-6) цитокинова секреция от антиген-представящи клетки и да активира класическия комплементарен път при пациенти с HELLPs.

- Ниската концентрация на глутатион при HELLPs благоприятства автоинфламаторните процеси.

- Дисрегулацията на комплементарната система играе важна роля за увреждането на фетуса и плацентата.

- Участие на НК клетките, ангиогенезата и ремоделирането на спиралните артерии в утероплацентарни.
- Активация на децидуалните дендритни клетки.
- Генни варианти, които водят до нарушена имунна регулация и апоптоза, дефекти в ангиогенезата, неконтролирано възпаление и тромбофилия – VEGF ген, фактор V Leiden, глюкокортикостероид-рецепторен ген, TLR ген.
- Рискови заболявания на майката – метаболитен синдром, лечение за инфертилитет, автоимунна болест.
- Антифосфолипиден синдром.

### **Клинични симптоми**

Симптомите на HELLPs са като при тежка форма на преeklampsия. Наблюдава се мултиорганна дисфункция. Нарушени са бъбречната, чернодробната, ендокринната функция, кръвосъсирването, газообменът, хемодинамиката; налице са симптоми от страна на нервната система. Може да се наблюдава синдромът на дисеминирана вътресъдова коагулация (DIC синдром), както и отлепване на плацентата. Изходът за плода е в зависимост от периода, през който се прекъсва бременността.

Синдромът може да е пълен и непълен. По-чест е при много-раждали, но също и при първескини, на възраст над 35 г., при такива, които преди това са имали свързана с бременността хипертония, а също и при многоплодна бременност [11]. HELLPs се проявява във втория или третия триместър на бременността, но продромални симптоми могат да се наблюдават и преди това. Жените с анамнеза за HELLPs имат повишен риск за преeklampsия и повторен HELLPs при следваща бременност. При сестрите, както и при децата на пациентки с HELLPs рискът за прояви на синдрома по време на бременност е повишен [12, 13, 14].

Преобладаващата част от жените са с високо кръвно налягане и протеинурия [15]. Типични са: болката в десния горен абдоминален квадрант (флукутираща или коликообразна), епигастралната болка, гаденето и повръщането. Някои болни се оплакват от

главоболие или промени в зрението. Често телесното тегло на бременната нараства ексцесивно, наблюдава се генерализиран едем като дебют на болестта при половината болни. Появяват се и неспецифични симптоми като отпадналост, оплаквания като при вирусно заболяване.

Лабораторните критерии за поставяне на диагнозата HELLPs са представени в две класификации – система *Tennessee* и тристепенната класификация *Mississippi*. Класификацията *Tennessee* определя следните фактори за поставяне на диагнозата: микроангиопатична хемолитична анемия с абнормна кръвна натрилка, нисък серумен хаптоглобин и повишение на LDL, тромбоцити под  $100 \times 10^9/L$ , повишение на ASAT над 70 IU/L, повишение на LDL над 600 IU/L или на билирубина над 1,2 mg/dL [15]. Системата *Mississippi* разделя синдрома на 3 класа според броя на тромбоцитите: клас 1 – стойности под  $50 \times 10^9/L$ , клас 2 – под  $100 \times 10^9/L$ , клас 3 – под  $150 \times 10^9/L$  [16].

### **Диференциална диагноза**

В диференциалната диагноза на HELLPs влизат следните заболявания:

- Бенигна тромбцитопения и остра чернодробна стеатоза по време на бременността
- Инфекциозни и възпалителни болести – вирусен хепатит, холангит, холецистит
- Имуна тромбцитопения, дефицит на фолиева киселина, системен лупус еритематозус, APS
- Тромботична тромбцитопенична пурпура, хемолитико-уремичен синдром

### **Прогноза**

Прогнозата на болестта при ненавременно прекъсване на бременността може да бъде фатална както за майката, така и за плода.

## Лечение

Лечението на HELLPs изисква спешно родоразрешение, последвано от реанимация и интензивно лечение. Медикаментозните средства са: магнезиев сулфат, прясно замразена плазма, биопродукти, кръвопреливане, кортикостероиди, антихипертензивни средства, плазмафереза, интравенозни имуноглобулини, нискомолекулни хепарини.

## Заклучение

HELLPS е рядко усложнение на бременността, дължащо се на различни причини, много от които са свързани с нарушения в имунната система. Болестта има неблагоприятен ход както за майката, така и за плода поради необходимостта от преждевременно прекъсване на бременността.

## Литература

1. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(2):159-67.
2. Weinstein L. It has been a great ride: The history of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 1):860-3.
3. Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954; 250(3): 89-98.
4. Triggianese P, Perricone C, Perricone R, De Carolis C. HELLP syndrome: a complication or a new autoimmune syndrome? *Reumatologia* 2014; 52, 6:377-383.
5. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005; 46(6):1243-1249.
6. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, et al. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001; 22 (5): 405-411.
7. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet* 1999; 354(9181):788-789.
8. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23(5):359-372.

9. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009; 30 (S32-S3).
10. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obst Gynecol* 1996; 175:460-464.
11. Fitzpatrick K E, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 2014; 123(3): 618-627.
12. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obst Gynecol* 2009; 2006; 201(4):385.e1-385.e5.
13. Hupuczi P, Rig'ó B, Sziller I, et al. Follow-up analysis of pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21 (6):519-522.
14. Lachmeijer AMA, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genetics* 2001; 9(10):758-764.
15. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy. Childbirth* 2009; 9: 8.
16. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1373-1384.

## ХИПЕРСЕНЗИТИВНИ ПНЕВМОНИТИ

*Марта Балева*

### Исторически данни

Хиперсензитивните пневмонити (НР) са заболявания, засягащи белодробния паренхим, особено алвеолите, терминалните бронхиоли и алвеоларния интерстициум. Известни са и под наименованието *extrinsic allergic alveolitis*. Причина за появата им е имунният отговор на организма към честото и продължително излагане на прахови частици или различни субстанции от растителен, животински или друг произход. Счита се, че първото описание на това заболяване е направено от Bernardino Ramazzini през 1713 г. при представителите на 52 професии, изложени на действието на много малки по размер частици [1].

### Честота

Честотата на болестта варира в зависимост от географския регион, климата, сезона, наличието на промишлено и аграрно замърсяване и други фактори. В САЩ годишно по-малко от 2% от болните с интерстициална белодробна болест (ILD) имат НР [2]. В Европа този процент е 4-15% от всички ILD [3], а в Бразилия – 15% [4].

### Етиология и патогенеза

Причинители на болестта са множество агенти, които се намират в дома, на работното място или в околната среда: микроорганизми (напр. представители на родовете *Alternaria*, *Aspergillus*, *Candida*, *Sphaerotheca*, *Sporothrix*, *Trichosporium*, *Mycobacterium*, *Penicillium*, *Micropolyspora faeni* и др.), животински протеини (animal fur protein, avian proteins, rat proteins, fish и др.), вещества с растителен произход

(coffee, soybean и др.), органични и неорганични химикали (изоцианати, анхидриди, пиретрум и др.), метали (кобалт, берилий). Броят на тези вещества непрекъснато нараства.

Инхалираните антигени с размер, по-малък от 5  $\mu\text{m}$ , достигат белодробния паренхим и се отлагат в дисталните отдели на белия дроб, където се формира възпалителен инфилтрат и срещу антигена се образуват преципитиращи антитела при нормални нива на серумния IgE и без данни за еозинофилия. Характерни за HP са реакциите от трети тип (с образуване на имунни комплекси) и от четвърти тип (клетъчно медиирани). Хистологично се доказват бронхиолоцентрична интерстициална инфилтрация от моноцити, малки грануломи ( $< 150 \mu\text{m}$ ) от епителоидни клетки без некроза, дифузен пневмонит и белодробна фиброза. В стените на съдовете се отлагат имуноглобулини и комплемент. Важно участие в развитието на болестта взема Th1 цитокиновата мрежа, а в хроничната фаза – Th2 отговорът [5]. Увеличени са CD4+ лимфоцитите, а CD8+ са понижени [6]. В острата фаза паренхимното възпаление е медирано главно от реакциите от III тип – антиген-специфични преципитиращи IgG антитела в серума и увеличение на неутрофилите в белия дроб. Подострата и хроничната форма на болестта са доминирани от миграцията на Т-клетки и образуването на Т-лимфоцитен алвеолит [6].

Ролята на генетичните фактори не е ясна. Известно е, че в случаите на pigeon breeders HP са по-чести HLA-DRB1\*1305 и HLADQB1\*0501 алелите, а HLA-DRB1\*0802 алелът е по-рядък [7]. По-чест е и TNF-2(-)(308), особено при по-млади пациенти с повишено количество на лимфоцитите в алвеоларния лаваж.

### **Клиника**

HP протича в следните три форми: остра, подостра и хронична. Основните оплаквания при тези 3 форми са представени на табл. 1.

**Табл. 1. Форми на НР (по 8)**

| Форма    | Време            | Симптоми   | Патология                      | КАТ  | Прогноза |
|----------|------------------|--|--------------------------------|--|----------|
| Остра    | 4-48 ч.          | Висока температура, студени тръпки, задух, кашлица | Алвеолит                       | Инфилтрат тип матово стъкло                          | Добра    |
| Подостра | Седмици-4 месеца | Задух, кашлица, астения                            | Грануломи, бронхиолит          | Микронодули, прераздуване на въздушните пространства | Добра    |
| Хронична | 4 месеца-години  | Задух, кашлица, уморяемост                         | Лимфоцитен инфилтрат и фиброза | Фиброза, промени тип "пчелна пита"                   | Лоша     |

Острата форма започва часове или дни след антигенната експозиция: появяват се висока температура, кашлица, задух, астения, умора, които могат да продължат и седмица след това. При нова експозиция симптомите се повтарят. Аускултаторно се установяват дифузни хрипове, но понякога тази находка може да липсва. Рентгеновата находка съответства на остър белодробен оток. Дихателната функция е затруднена, но спирометричните данни не са много променени. В кръвта може да има лекостепенна еозинофилия, стойностите на IgE са в норма.

При подострия НР експозицията на антигена е по-продължителна. Демонстрира се с продуктивна кашлица, диспнея, астения. С компютърна аксиална томография с висока резолюция (HRCT) при острата и подострата форма се установяват петнисти или дифузни двустранни засенчвания тип „матово стъкло”, дължащи се на дифузен интерстициален пневмонит; лошо отграничени малки центрилобуларни нодули, свързани с бронхиолит; лобуларни области с намалена прозрачност и прераздуване на въздушните пространства поради запушване на малките въздухонос-

ни пътища от бронхиолит или по-рядко – от констриктивен бронхиолит.

Хроничната форма е резултат от продължително излагане към антигена, вследствие на което хроничното възпаление довежда до необратима белодробна фиброза. Диспнеята прогресира, налице е носна секреция и рекурентна, не много висока температура. Рентгенологично се доказва дифузна интерстициална фиброза, а спиromетрично – рестриктивен синдром, понякога и обструкция. Тези находки не се променят дори и след кортикостероидна терапия и въпреки изключването на патогена. С HRCT в хроничната фаза най-често се наблюдава тракционна бронхиектазия, интерлобуларно задебеляване на септите, интралобуларна ретикулация главно перибронховаскуларно.

НР доста често не се разпознава и се диагностицира неправилно като белодробна инфекция или идиопатичен пневмонит. Освен данните за белодробно възпаление, от важно значение е анамнезата за пребиваване в среда с възможните каузални антигени. Най-често заболяването е свързано с упражняването на определени професии. Определено място заема доказването в серума на специфични преципитиращи IgG антитела. Трябва да се има предвид обаче, че при 40-50% от асимптомните индивиди, изложени на действието на същите патогени, тези антитела са позитивни [9]. През 2003 г. в България са изследвани клиничните, лабораторните и функционалните характеристики на 214 души, работещи в хлебопроизводството [10]. При 4 от тях са установени данни за НР, а специфични IgG антитела към житна гърица имат 3, както и 2/101 работници, които нямат оплаквания.

Полезно е да се направи бронхоалвеоларен лаваж (BAL). Наличието на повече от 25% лимфоцити в него е характерно за грануломатозно заболяване като саркоидоза или НР, а при повече от 50% е суспектно за НР, особено в случаите, когато неутрофилите са повече от 3%, а мастоцитите – повече от 1% [11].

Резултатите от трансбронхиалната биопсия са неспецифични при повече от 48% от случаите, но наличието на дифузни лимфоцитни инфилтрати е суспектно за НР [12]. С хирургичната белодробна биопсия в подострия стадий могат да се докажат интерсти-

циален лимфоплазматичен пневмонит, гигантски клетки, грануломи без некротични изменения и клетъчен бронхиолит. В хроничния стадий фибротичните изменения не се различават от тези при интерстициална пневмония и идиопатична пулмонална фиброза.

Сериозни усложнения на НР са емфиземът, белодробната фиброза и белодробната недостатъчност.

### **Диференциална диагноза**

В острата фаза най-важно е разграничаването от острите възпалителни белодробни заболявания, бронхиалната астма и т.нар. sick building syndrome. В хроничната фаза диференциалната диагноза включва интерстициалната пневмония, идиопатичната белодробна фиброза, саркоидозата, хроничната берилиоза.

### **Прогноза**

Заболяването може да отзвучи спонтанно след ранното извеждане на пациента от средата. Факторите, свързани с по-лоша прогноза, са [по 13]:

- Късно поставена диагноза и/или продължаваща експозиция на патогена след установяване на симптомите
- Тютюнопушене
- Повтарящи се епизоди
- Наличие на хрипове при аускултация
- Фиброза, установена с белодробна биопсия или HRCT
- Пулмонална хипертония
- Изостряне на хроничен НР.

### **Лечение**

След отстраняване на патогена при пациентите с остра форма на болестта се наблюдава спонтанно оздравяване [14], но при по-тежките случаи е необходимо подаване на кислород и кратковременно приложение на кортикостероиди (КС). При хроничните случаи лечението с КС е метод на избор, а в особено тежките и

прогресиращи случаи към КС се добавя и имunosупресор. Не се препоръчва приложението на анти-В-клетъчна терапия. В някои случаи е показана и белодробна трансплантация. Използването на персонални защитни средства има известен протективен ефект [15, 16, 17].

### **Заклучение**

НР са редки заболявания, предизвикани от инхалирането на антигени от околната среда с диаметър, по-малък от 5  $\mu\text{m}$ , и последващата имунна реакция на организма с образуване на преципитиращи антитела и имунни комплекси, както и на Т-клетъчен имуноен отговор. В много от случаите болният оздравява след излизане от запрашената среда. В по-тежките случаи и при оставане на пациента в тази среда лечението с КС е продължително. При по-продължителен ход на болестта може да се наблюдават белодробна недостатъчност, пулмонална хипертония, фиброза.

### **Литература**

1. Sforza GGR, Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Mol Allergy* 2017; 15:6. doi 10.1186/s12948-017-0062-7
2. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:25.
3. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32:114s-8s.
4. Pereira CAC, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Asthma Allergy* 2016; 9:171-81.
5. Ando M, Suga M, Kohrogi H. A new look at hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5:299-304.
6. Barrera L, Mendoza F, Zuciga J, et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:44-55.
7. Camarena A, Jubrez A, Mejna M, et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7):1528-33.
8. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:661-70.

9. Rodrigo MJ, Benavent MI, Cruz MJ, et al. Detection of specific antibodies to pigeon serum and bloom antigens by enzyme linked immunosorbent assay in pigeon breeder's disease. *Occup Environ Med* 2000; 57:159-64.
10. Юрукова В, Иванов Ст, Балева М, Николов К. Хлебарска астма и професионален алергичен ринит при хлеборобниците. *Пневмология и фтизиатрия* 2003; 38(1):34-38.
11. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, on behalf of the American Thoracic Society Committee on BAL in interstitial lung disease, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(9):1004-14.
12. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest* 1997; 112:1459-65.
13. Quirce S, Vandenplas O, Campo P, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016; 71:765-779.
14. Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN. The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:175-182.
15. Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, Krall JM. Protective value of dust respirators in extrinsic allergic alveolitis: clinical assessment using inhalation provocation tests. *Thorax* 1981; 36:917-921.
16. Muller-Wening D, Repp H. Investigation on the protective value of breathing masks in farmer's lung using an inhalation provocation test. *Chest* 1989; 95:100-105.
17. Anderson K, Walker A, Boyd G. The longterm effect of a positive pressure respirator on the specific antibody response in pigeon breeders. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:45-49.

# КАТАСТРОФАЛЕН АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

*Марта Балева*

## Исторически данни

През 1992 г. R. A. Asherson описва състояние, което се характеризира с множествени съдови тромботични оклузии, предимно на малките съдове, което се развива за кратък период от време, с тежка симптоматика, засягаща почти всички органи и системи и с наличие на антифосфолипидни антитела (aPL) [1]. Интраваскуларната тромбоза води до мултиорганна исхемия и масивни увреждания. R. A. Asherson обозначава това състояние като „катастрофален антифосфолипиден синдром” (CAPS) [1]. През 2003 г. синдромът е наречен в негова чест Asherson’s syndrome [2].

## Честота

CAPS е рядко заболяване – по-малко от 1% от болните с антифосфолипиден синдром (APS) имат CAPS [3], но други данни показват по-висока честота [4, 5]. Смъртността въпреки приложеното лечение достига 50% [4, 5].

## Етиология и патогенеза

Участието на aPL в патогенезата на CAPS може да се разглежда в следните няколко насоки [6, 7]:

1. Активация на имунокомпетентните клетки, на ендотелните клетки и на тромбоцитите. Свързването на комплекса антитяло към beta-2-glycoprotein I (aB2GPI) с B2GPI към рецепторите на ендотелните клетки предизвиква проинфламаторен и протромботичен отговор чрез p38 киназата и NFκB. aPL намаляват продукцията на азотен окис, което води до вазодилатация и адхезия на тромбоцити в ендотела; те причиняват оксидативен стрес и експресия на тъканен фактор по повърхността на ендотелните клетки

и моноцитите. Комплексът анти-B2GPI/B2GPI активира тромбоцитите и тяхната агрегация чрез аполипопротеин E рецептор 2.

2. Инхибиция на антикоагулантните системи – протеин С, анексин А5, протеин S, антитромбин III. Най-добре е проучен ефектът на aPL върху инхибицията на протеин С чрез възпрепятстване на образуването на протеин С комплекса, потискане на неговата активност, редуциране на активацията на този протеин от тромбомодулин-тромбин комплекса, свързване с факторите Va и VIIIa, както и чрез усилване на отстраняването на протеин С. aPL разрушават анексин А5, който има силно изразен афинитет към фосфатидилсерина (фосфолипид с протромбинов ефект).

3. Инхибиция на факторите на фибринолизата – плазминоген активатор инхибитор-1 (PAI-1), бета-2-гликопротеин I (B2GPI), анексин А2. aPL повлияват фибринолизата, като инхибират тъканния плазминоген активатор (tPA), блокират B2GPI, въздействат на анексин А2.

4. Активация на комплемента – активация на ендотела от C5 и MAC, активация на имунните клетки от C5a, активация на тромбоцитите от C3a и MAC, инхибиране на фибринолизата от C5a.

### **Клинични симптоми**

CAPS е рядка форма на APS, при която се наблюдава множествена интраваскуларна тромбоза, причиняваща мултиорганна исхемия и увреда [4, 8, 9, 10]. Критериите за поставяне на диагнозата CAPS са [9, 10]:

1. Засягане на 3 или повече органа, системи и/или тъкани
2. Проява на симптомите едновременно или за период от време, по-малък от една седмица
3. Хистологично потвърждаване на оклузията на малки съдове на поне един орган или тъкан
4. Лабораторни данни за високи aPL при 2 последователни изследвания, направени през 6 седмици.

**Сигурен CAPS** – наличие на всички 4 критерия.

**Вероятен CAPS:**

– Всички 4 критерия, но само при 2 органа, системи и/или тъкани.

– Всички 4 критерия, с изключение на лабораторно потвърждаване, ако пациентът никога не е изследван, преди да позитивира антителата при появата на CAPS, който не е можел да се потвърди 6 седмици преди това поради ранна смърт на пациента.

– Критерии 1, 2 и 4

– Критерии 1, 3 и 4 и трета проява за период, по-дълъг от 1 седмица, но по-кратък от 1 месец въпреки антикоагулацията.

Към края на 2016 г. в регистъра на CAPS са включени 500 пациенти. Средната възраст на пациентите е 38 г., 69% са жени, с първичен APS са 60%, а със SLE – 30%, останалите са с lupus-like и други заболявания. При почти половината от болните (49%) причина за CAPS са инфекции, при 17% – оперативна интервенция, при 16% – злокачествен процес, при 10% – употреба на контрацептиви, при 8% – проблемна бременност, при 5% – прием на различни медикаменти, при 3% – висока активност на SLE, при 2% – травма и при 13% – други причини [11]. Пациентите със SLE често са по-млади и от женски пол. При тях се наблюдава по-висока смъртност (48%), по-често са засегнати мозъкът и кожата. Болните с първичен APS имат по-често злокачествено заболяване [11].

На табл. 1 са представени клиничните изяви на CAPS.

**Таблица 1. Клинични симптоми на CAPS**

| Симптом  | Процент | Симптом         | %  |
|--|---------|-----------------|----|
| Нефрологични симптоми  | 73      | Тромбоцитопения | 67 |
| Белодробни прояви  | 60      | Шистоцити       | 22 |
| Мозъчни симптоми   | 56      | LA              | 83 |
| Сърдечни усложнения  | 50      | IgG aCL         | 81 |
| Кожни прояви   | 47      | IgM aCL         | 49 |
| Чернодробни прояви   | 39      | IgG aB2GPI      | 78 |
| Периферни съдове   | 37      | IgM aB2GPI      | 40 |
| Гастроинтестинални прояви  | 24      | ANA             | 57 |
| Слезка   | 18      | Anti-DNA        | 57 |
| Надбъбречни жлези  | 10      | Anti-ENA        | 10 |
| Тромботична микроангиопатия                                      | 14      |                 |    |
| DIC (ниски тромбоцити, висок D-димер, ниско протромбиново време) | 11      |                 |    |

## Диференциална диагноза

Клиничната симптоматика на CAPS обикновено се проявява след остро протекла тромботична микроангиопатия. Най-честите заболявания, с които трябва да се прави диференциална диагноза, са: хемолитико-уремичен синдром (HUS), тромбоцитопенична пурпура (TTP), синдром на дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC синдром), хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) [12]. За HUS и TTP са характерни хемолитичната анемия, тромбоцитопенията и исхемичната органна увреда. При TTP се наблюдават висока температура и неврологични промени, а при HUS – симптоми от страна на бъбрека. При HUS и TTP тромбоцитопенията и шистоцитозата са значими, aPTT е в норма, рядко се доказват aPL. При HUS често се установява бактериален причинител. При CAPS тромбоцитопенията и шистоцитозата не са изразени и дори липсват, aPTT може да е увеличен, има aPL.

DIC синдромът е вторична проява на различни заболявания, които водят до активация на коагулацията. Характеризира се с дисеминирана микроваскуларна тромбоза и последваща хеморагична диатеза. Установява се тромбоцитопения, удължено коагулационно време, снижение на плазмения фибриноген, увеличение на фибрин-деградационните продукти. Състоянието на 1/3 от болните с CAPS може да се усложни с DIC синдром.

При HIT се образуват антитела срещу тромбоцитния фактор 4-хепаринов комплекс при пациенти на продължително лечение с нефракциониран и по-рядко с фракциониран нискомолекулен хепарин, вследствие на което броят на тромбоцитите намалява. Наблюдава се васкуларна тромбоза.

## Прогноза

Най-важният фактор за неблагоприятен изход е SLE като причина за CAPS. През последните години прогнозата на болестта се подобрява както поради ранното диагностициране на CAPS, така и поради прилагането на мощна комбинирана терапия, включваща антикоагуланти, кортикостероиди, плазмафереза и/или IVIG, което значително редуцира случаите със смъртен изход [13].

## Лечение

Лечението на CAPS има за цел: да се контролират всички фактори, довели до това състояние (инфекции, операции, травми, инвазивни процедури, неоплазии, акушерски проблеми, системен лупус, антиконцепционни средства); да се приложи адекватна антикоагулация; да се предотврати ексцесивната „цитокينوва буря“ [4, 5, 14, 15]. Няма стандартна схема за лечение на CAPS. В съображение тук идват: интравенозният хепарин, последван от орални антикоагуланти, кортикостероиди (КС), плазмафереза, интравенозен гамаглобулин, циклофосфамид. По данни на CAPS регистър [11] най-често се прилагат: комбинация от КС и антикоагуланти (19%); тройна комбинация от кортикостероиди, антикоагуланти и плазмафереза (18%); само антикоагулант (12%). Четворната комбинация – КС, антикоагуланти, плазмафереза и/или IVIG + циклофосфамид, се прилага при болни от SLE или друго аутоимунно заболяване [16]. Rituximab трябва да се има предвид като втора линия на терапия при болни, рефрактерни на стандартната тройна комбинация [16].

Няма консенсус за продължителността на лечението, но при включване на жизненоважен орган – мозък, сърце, бели дробове, бъбреци, надбъбрек, то продължава през целия живот.

## Заклучение

CAPS е заболяване, което се характеризира с множествени тромботични микроваскулопатии предимно в бъбреците, мозъка, сърцето, кожата и гастроинтестиналния тракт. До този момент причините за мултиорганното засягане при CAPS не са достатъчно изяснени. Ранната диагноза на този синдром и адекватната, понякога агресивна терапия са от особена важност за спасяване живота на болния.

## Литература

1. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1992; 19:508-512.
2. Piette JC, Cervera R, Levy RA, et al. The catastrophic antiphospholipid syndrome – Asherson’s syndrome. Ann Med Interne (Paris) 2003; 154:195-6.

3. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1019-1027.
4. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antibody syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:195-207.
5. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:355-376.
6. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(6):330-9.
7. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(11):1033-44.
8. Cervera R, Bucciarelli S, Plasim MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of a series of 280 patients from the „CAPS Registry”. *J Autoimmun* 2009; 32:240-245.
9. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12:530-5344.
10. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Proposed guidelines for diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol* 2002; 8:157-165.
11. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Irene Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.010>.
12. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol* 2014; 3(1):9-17.
13. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthr Rheum* 2006;54(8):2568-76.
14. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med* 1998; 104:381-384.
15. Amital H, Levy Y, Davidson C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: remission following leg amputation in 2 cases. *Semin Arthr Rheum* 2001; 31:127-132.
16. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G on behalf of the Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary. *Lupus* 2014; 23:1283-1285.

## МЕЗЕНТЕРИАЛЕН ПАНИКУЛИТ

Атанас Кундурджиев, Милена Николова,  
Ива Ангелова, Юрий Тодоров

### Исторически данни

Мезентериалният паникулит е рядко хронично възпалително заболяване с неизвестна етиология [1]. Изразява се с възпалителни промени, некроза и последващи фиброзни изменения в мезентериалната мастна тъкан около червата [1, 2, 3]. За първи път е описано от V. Jura през 1924 г. като *ретрактилен мезентерит* [по 1]. През 1960 г. W. W. Ogden и сътр. го назовават „*мезентериален паникулит*” [по 1], а през 1996 г. R. E. Mindelzun и сътр. описват за първи път характерното „замъгляване на мезентериума” (*misty mesenterium*) при компютърнотомографското изследване (КТ) [по 4]. Известен е още като *склерозиращ мезентерит*, *мезентериална склероза*, *мезентериална липодистрофия*, *ретрактилен мезентерит*, *липосклеротичен мезентерит*, *мезентериална болест на Weber-Christian*, *липогранулом на мезентериума* [1, 4, 5].

### Честота

В литературата са описани по-малко от 200 случая на болестта [1]. Среща се по-често при мъже (съотношение мъже:жени = 2-3:1) от бялата раса и честотата му нараства с възрастта [1, 6, 7, 8, 9]. Изключително рядко се развива при деца, вероятно във връзка с по-малкия обем на мезентериалната мастна тъкан в детска възраст.

### Етиология и патогенеза

Преполога се, че болестта се развива като имунен възпалителен отговор с последваща некроза и фиброза в мезентериалната мастна тъкан в отговор на различни стимули и рискови фактори:

– травма, оперативна интервенция (холецистектомия, апендектомия, хистеректомия, колектомия), системна или локализирана в корема инфекция, мезентериална исхемия. При огромната част от случаите е налице травма или операция в коремната област [1, 13];

– прием на медикаменти;

– перитонит;

– панкреатит;

– изтичане на урина;

– автоимунни или имуномедиирани болести (автоимунен тиреоидит, ретроперитонеална фиброза, първичен склерозиращ холангит, пневмофиброза, склеродермия, автоимунна хемолитична анемия, имунни нефропатии, рецидивиращ полихондрит, системен лупус, синдром на Sjögren и др.) и фиброзиращи заболявания [13, 14, 15];

– тютюнопушене [1];

– холелитиаза [10, 11];

– цироза и/или асцит;

– исхемична болест на сърцето и периферна артериална болест;

– аневризма на абдоминалната аорта;

– пептична язвена болест;

– неопластични заболявания, като солидни (карцином на белия дроб, дебелото и тънкото черво, бъбрека, стомаха, меланом) или кръвни неоплазми (лимфоми и левкози) [1, 8, 9, 10, 11, 12].

Предполага се, че заболяването е IgG4-свързано и е имунен отговор към променени мезентериални мастни клетки (подобно на ретроперитонеалната фиброза и други системни склерозиращи състояния) или се развива като късна последица от хронични инфекции, исхемия или травма в мезентериалните структури, алергични заболявания, водещи до промени в мезентериалните структури (дистрофия и некроза), последващ възпалителен отговор към променените клетъчни структури и отключване на автоимунна агресия с фиброгенеза [13]. Вероятно по подобен механизъм се развива и паранеопластичният и параинфекциозният ме-

зентериален паникулит [13]. Възпалителните и фиброзните промени постепенно обхващат мезентериалната мастна тъкан, перивазалните пространства и лимфните структури и могат да доведат до появата на болка, обструктивна симптоматика, хилозен асцит и палпируема формация в абдомена [1, 13]. В полза на имунната патогенеза на болестта са доказването на автоантитела при някои от пациентите, повишените нива на инфламаторните цитокини и добрият отговор към модулаторите на цитокиновия синтез, както е колхицинът [13].

В повечето случаи патологичните изменения (различно изразени възпаление, дистрофия и некроза, фиброза) засягат мезентериума на тънките черва (при над 80% от случаите) и по-рядко – дебелочревния мезентериум. Описва се и засягане на околопанкреасното пространство, мезоколичната и ретроперитонеалната област, оментума, малкия таз [1, 12, 13], поради което не може да се изключи развитие на системно фиброинфламаторно заболяване (например болест на Weber-Christian), подобно на ретроперитонеалната фиброза.

Характерни за заболяването са три типа промени: хронично неспецифично възпаление, мастни некрози и фиброза. Когато в хистологичната находка преобладават възпалителните и некротичните изменения, болестта се нарича мезентериален паникулит, а при доминиране на фиброзата – ретрактилен мезентерит [1]. Поради наличието на различно изразена фиброза някои автори смятат, че терминът *склерозиращ мезентерит* е най-точен [6].

### **Клинични симптоми**

Клиничните прояви са неспецифични и атипични и болестта често протича безсимптомно. Болните се оплакват от общо неразположение, (суб)фебрилитет, намален апетит и загуба на тегло, коремна болка, палпираща се формация в абдомена. Рядко, при подлежащи възпалителни или неопластични заболявания в коремната кухина може да се наблюдава кървене (ректално, мелена, хематемеза), иктер, обструкция/перфорация на кух коремен орган [1, 2, 5]. Болестта обикновено има доброкачествен ход и в

повечето случаи прогнозата е добра [1, 7]. Лабораторните находки са неспецифични и сочат възпалителни промени – ускорена СУЕ, повишени нива на С-реактивния протеин, левкоцитоза с олевяване, повишени острофазови показатели. Болестта се диагностицира с помощта на образни изследвания и се верифицира хистологично. Особено важна е диференциалната диагноза с абдоминални тумори.

### **Хистология**

Хистологично мезентериалният паникулит протича в три стадия [1, 12]:

– възпаление с наличие на пенести макрофаги и минимални възпалителни инфилтрати в областта на мезентериалната мастна тъкан (*стадий на мезентериална липодистрофия*). В този етап обикновено липсват клинични симптоми.

– поява на мезентериални инфилтрати с плазмоцити, полиморфонуклеарни левкоцити, гигантски клетки тип „чуждо тяло“ и персистиращи пенести клетки, некротични изменения в мезентериалната мастна тъкан (*стадий на активни възпалителни инфилтрати*). В този етап обикновено са налице неспецифични оплаквания, като коремна болка, (суб)фебрилитет, общо неразположение, обструктивни прояви.

– в последния стадий в мезентериалната мастна тъкан се разрастват фиброзни инфилтрати и се развиват обструкция на кух коремен орган, болка или палпираща се формация в корема (*стадий на фиброза и склероза*).

Това клинично-хистологично стадиране е условно, тъй като и трите компонента – възпаление, мастна некроза и фиброза, се наблюдават в различна степен в рамките на една биопсия. Хистологичното изследване позволява диференциране от други абдоминални процеси [1, 4].

Така, хистологичните промени при мезентериален паникулит могат да се разделят в два основни типа (табл. 1) – възпалителни и мастнодистрофични/некротични и фиброза.

**Табл. 1. Хистологични промени при мезентериален паникулит [11]**

| <b>Промени</b>                               | <b>Характеристика</b>  |
|--|--|
| Възпалителни и мастно-дистрофични/некротични | Мезентериално ангажиране при болестта на Weber-Christian<br>Изолирана мезентериална липодистрофия (обикновено на фона на възпаление на панкреаса или чревната стена)<br>Мезентериална липодистрофия и мезентериален липогранулом<br>Псевдодуморен интраабдоминален паникулит |
| Фиброза                                      | Склерозиращ мезентерит<br>Хроничен фиброзиращ и ретрактилен мезентерит   |

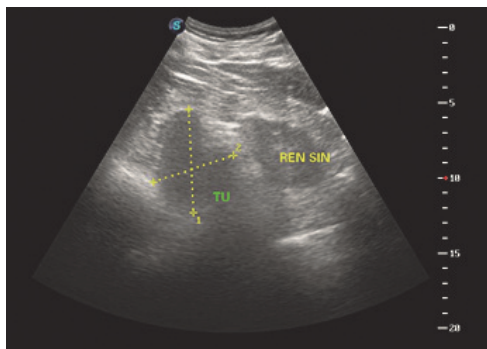
### **Значение на образните изследвания**

Те са определящи за поставяне на диагнозата. Използват се ехография, компютърна (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) на абдомена. При образно изследване се наблюдава инфилтрация на мезентериалната мастна тъкан и различна по степен на „зрялост“ фиброзна тъкан. Особено важно е търсенето на други възпалителни или неопластични процеси в коремната кухина.

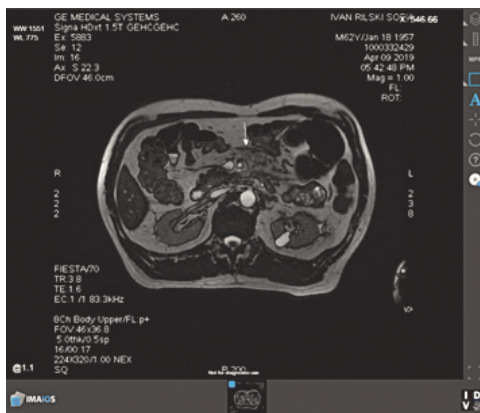
Диагнозата обикновено се поставя между 2 и 11 години след първите прояви на болестта [1] поради неспецифичния характер на оплакванията.

В нашата практика наблюдавахме 62-годишен мъж с ехографски доказана формация в областта на ляв надбъбрек (над и пред левия бъбрек) с размери 76/61 mm (фиг. 1) и холелитиаза. Пациентът съобщи за дългогодишна артериална хипертония и подагра, за която приема колхицин в доза 2 x 0.5 mg дневно. МРТ демонстрира неусложнена холелитиаза и уплътняване на мезентериалната мастна тъкан, с наличие на окръглени зони на понижен сигнал интензитет – образ, който може да се свърже с мезентериален паникулит (фиг. 2). След получаване на резултата от МРТ на абдомена пациентът беше насочен за диагностично уточняване към коремна хирургия за извършване на биопсия от описаната мезентериална лезия. Продължи се лечението с колхицин в доза 2 x 0.5 mg дневно.

Важно е да подчертаем, че при описания от нас пациент болестта е доказана при случайно ехографско изследване по друг повод, без данни за коремна болка или палпираща се формация в корема, и е верифицирана с помощта на МРТ. Налице е съпътстваща неусложнена холелитиаза, която вероятно предхожда развитието на фиброинфламаторния процес и би могла да се свърже с появата му. Не се доказва съпътстващо неопластично заболяване. Лечението с колхицин (по повод съпътстваща подагра) съвпада с терапията на мезентериалния паникулит.



**Фиг. 1.** Абдоминалната ехография демонстрира хипоехогенна формация пред и над левия бъбрек



**Фиг. 2.** МРТ на абдомена, демонстрираща мастната тъкан в мезентериалния корен с ретикуларно понижен сигнален интензитет на T1 и T2 образи

## Диференциална диагноза

Диференциална диагноза (табл. 2) трябва да се прави с инфилтративни процеси в мезентериума/абдомена (карциноми, лимфоми, лимфосарком, саркоми, карциноиди, десмоидни тумори, мезотелиом, метастази), инфекции (хистоплазмоза, туберкулоза, болест на Whipple), амилоидоза, чужди тела, възпалителна реакция към тумори и възпалителни процеси (абсцес, флегмон) и др. [1, 3, 4, 5, 6, 12, 13, 14].

Табл. 2. Диференциална диагноза на мезентериалния паникулит

|   |   |
|---|---|
| Тумори и пространство-заемащи процеси в абдомена и ретроперитонеалното пространство | Лимфоми<br>Лимфосаркоми<br>Карциноми<br>Карциноиди<br>Саркоми<br>Десмоидни тумори<br>Мезотелиом<br>Метастази<br>Кисти на мезентериума<br>Едем на мезентериума (при хипоалбуминемия, цироза, травма и др.) |
| Инфилтративни процеси   | Амилоидоза<br>Стеатонекрози при панкреатит и др.<br>Възпалителен отговор към тумори/абсцеси/чужди тела в съседни органи<br>Склерозиращ перитонит  |
| Инфекции  | Туберкулоза<br>Хистоплазмоза<br>Болест на Whipple   |
| Чужди тела  |   |
| Вторична ретроперитонеална фиброза  | След лъчелечение, операции, травми или инфекции в ретроперитонеума  |

## Прогноза

Естествената еволюция на болестта (когато не е свързана с подлежаща неоплазма) е бавна. Може да претърпи спонтанно обратно развитие или да доведе до напреднала фиброза с обструкция на коремни органи. Много важно е диагностицирането на подлежащо неопластично заболяване, тъй като това влошава прогнозата на болестта.

## Лечение

Лечението се осъществява чрез оперативно отстраняване на възпалителните инфилтрати, противовъзпалителни и антифиброзни средства. То е насочено към откриване и елиминиране на подлежащата причина (тумор или възпаление в коремната кухина), противовъзпалителна (кортикостероиди, талидомид, циклофосфамид, азатиоприн) и антифибротична терапия (колхицин, тамоксифен, пентоксифилин) [1, 13]. Правени са опити за лечение с гестагени, оперативна ексцизия на възпалителните и фиброзните промени и лъчетерапия [1, 2, 5, 13]. Последните два метода обаче носят риск от допълнително нарастване на фиброзата.

Най-добри резултати при несвързаните с неоплазми случаи се отчитат при лечение с кортикостероиди и с колхицин. Кортикостероидите са добре познати модулатори на имунния отговор, които потискат активността на лимфоцитите и цитокиновия синтез. За колхицина е известно, че при имунни болести действа по три основни механизма: 1) инхибиране на микротубулните структури на клетките и потискане на хемотаксиса и делителното вретено; 2) модулиране на синтеза на хемокини и простаноиди, 3) инхибиране на неутрофилните и ендотелните адхезионни молекули [13]. Добър терапевтичен отговор се отчита и при прилагане на пентоксифилин и тамоксифен (при 12/19 пациенти в една серия [13]).

## Заклучение

Мезентериалният паникулит е рядко фиброинфламаторно заболяване, което засяга мезентериалната мастна тъкан, вероятно в отговор на друг възпалителен процес в абдомена, исхемия, имунна реакция и др. Обичайно диагнозата се поставя случайно или по повод конституционални симптоми или палпираща се формация в корема. Клиничният ход на болестта обикновено е благоприятен, описват се и спонтанни ремисии. На този етап няма стандартизирано лечение. Терапията е насочена към елиминиране на подлежащите състояния (исхемия, холелитиаза, инфекции и др.) и потискане на възпалителните и фиброзните процеси.

## Литература

1. Issa I, Baydoun H. Mesenteric panniculitis: Various presentations and treatment regimens. *World J Gastroenterol* 2009; 15(30):3827-3830.
2. Kaya C, Bozkurt E, Yazıcı P, et al. Approach to the diagnosis and treatment of mesenteric panniculitis from the surgical point of view. *Turk J Surg* 2018; 34:121-124.
3. Daskalogiannaki M, Voloudaki A, Prassopoulos P, et al. CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(2):427-31.
4. McLaughlin PD, Filippone A, Maher MM. The “misty mesentery”: mesenteric panniculitis and its mimics. *AJR* 2013; 200:W116-W123.
5. Gunduz Y, Tatli L, Kara RO. Mesenteric panniculitis: a case report and review of the literature. *Medica (Buchar)* 2012; 7(4):344-347.
6. Vettoretto N, Diana DR, Poiatti R, et al. Occasional finding of mesenteric lipodystrophy during laparoscopy: a difficult diagnosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13:5394-5396.
7. Mayo Clinic for Medical Education and Research. Sclerosing Mesenteritis Last Update Dec 20, 2018. <http://www.mayoclinic.org/sclerosing-mesenteritis/>. Accessed April 24, 2019.
8. Cross AJ, McCormick JJ, Griffin N, et al. Malignancy and mesenteric panniculitis. *Colorectal Dis* 2016; 18(4):372-7.
9. Smith ZL, Sifuentes H, Deepak P, et al. Relationship between mesenteric abnormalities on computed tomography and malignancy: clinical findings and outcomes of 359 patients. *J Clin Gastroenterol* 2013 May-Jun; 47(5):409-14.
10. Canyigit M, Koksal A, Akgoz A, et al. Multidetector-row computed tomography findings of sclerosing mesenteritis with associated diseases and its prevalence. *Jpn J Radiol.* 2011 Aug; 29(7):495-502.
11. Nicholson JA, Smith D, Diab M, Scott MH. Mesenteric panniculitis in Merseyside: a case series and a review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92(6):e31-e34.
12. Fasoulas K, Beltsis A, Katsinelos T, et al. Efficacy of colchicine in the treatment of mesenteric panniculitis in a young patient. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18:146-8.
13. Irami AF, Cesar de CG, De Oliveira SA Jr, et al. Sclerosing mesenteritis-update on diagnostic and therapeutic approach. *Transl Biomed*, 2016, 48(1):1-7.
14. Bechade D, Durand X, Desrame J, et al. Etiologic spectrum of mesenteric panniculitis: report of seven cases. *Rev Med Interne* 2007; 28(5):289-295.
15. Bourgeois S, Van der Eeckhaus A, De Geeter F. Mesenteric panniculitis with lupus demonstrated on 18FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2018; 43(12):e479-e481.

# POEMS SYNDROME

*Марта Балева*

## Исторически данни

Акронимът POEMS съдържа основните клинични симптоми на това рядко мултисистемно паранеопластично заболяване: **p**olyneuropathy, **o**rganomegaly, **e**ndocrinopathy, **m**onoclonal gammopathy и **s**kin увреждания. Основните клинични белези на болестта са описани от R. Crow през 1956 г. [1] и M. Fukase [2] през 1968 г. През 1984 г. T. Nakanishi [3] в Япония нарича болестта Crow–Fukase синдром. Позната е и под името Takatsuki синдром [4]. Названието POEMS е предложено от P. A. Bardwick през 1980 г. [5].

## Честота

Заболяването е изключително рядко. Известно е, че в Япония то се среща при 0,3/100 000 жители [6].

## Етиология и патогенеза

Счита се, че up-regulation на проинфламаторни цитокини и растежни фактори като IL-1, IL-6, VEGF (vascular endothelial growth factor), TNF-alpha има ключова роля в развитието на POEMS. VEGF индуцира бързо и обратимо повишение на васкуларния пермеабилитет, с което се обясняват клиничните белези на болестта – органомегалията, едема, кожните промени, невропатията. Нивото на VEGF корелира с полиневропатията и активността на болестта, но от друга страна, лечението с инхибитори на VEGF, напр. bevacizumab, няма значим ефект. Това показва, че вероятно VEGF е само един от участниците в развитието на болестта [7, 8].

Предполага се, че клоналната селекция на плазмоцити с мутации във V региона на гена на ламбда-имуноглобулиновата верига е свързана със свръхпродукция на цитокини като VEGF, което води до клиничните симптоми на болестта [9]. Установени са 14q32 (IGH) транслокация при 45% от болните t(4;14 и t(11;14), както и делеция 13q14 при 25% и амплификация 1q21 при 20%.

### **Клинични симптоми**

Диагнозата доста често се поставя късно – 13-18 месеца след първите симптоми [10]. През 2003 г. са предложени за пръв път критерии за РОЕМС [11], а 4 години по-късно, след установяването на ролята на VEGF в патогенезата на болестта те са потвърдени [12]. По препоръка на International Myeloma Working Group критериите са разделени на 3 групи: задължителни, големи и малки. Наличието на задължителните и поне един голям и един малък критерий определя диагнозата (табл. 1) [13].

Хистология на костен мозък – моноклонални плазмоцити (с ламбда-верига) са намерени при 10% от болните, струпвания на лимфоцити – при 40%, заобиколени от плазмоцити, атипични мегакариоцити, имитиращи миелопролиферативно заболяване – при 50%. JAK2 мутацията не се открива.

### **Диференциална диагноза**

– Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). В серума се установява M-протеин, но липсват системните прояви. При някои болни обаче има полиневропатия.

– Мултиплен миелом. Полиневропатията е рядка. Костните лезии са литични. Налице са анемия, хиперкалциемия, бъбречна недостатъчност, голям брой плазмоцити в костния мозък.

– Солитарен костен плазмочитом. Има само една литична костна лезия. Няма системни прояви.

– Амилоидоза. Често се установява моноклонална гамапатия, кожни промени, полиневропатия. Характерно е наличието на амилоид в биопсичен материал.

**Табл. 1. Критерии за поставяне на диагнозата POEMS**

| Групи критерии | Критерий   | Особености   |
|----------------|--|--|
| Задължителни   | Полиневропатия   | Засегнати са периферните нерви с оплаквания от парестезии, чувство за студ. Мускулната слабост е силно изразена: болните не могат да изкачат стълби, да станат от стола и имат слабост при ръкостискане.   |
|                | Моноклонална плазмоцитопатия   | При 90% от болните в серума се установява М протеин (свободни lambda-вериги), но съотношението е променено само при 18% от случаите, което ограничава диагностичната стойност на електрофорезата. По-доказателствена е имунофиксацията.  |
| Големи         | Остеосклеротични или смесени склеротични/литични лезии   | При 95% от болните са засегнати тазовите кости, гръбначният стълб, горните крайници, но болките по костите и фрактурите са спорадични. Доказателни са рентгенографията и КАТ.  |
|                | Болест на Castelman  | POEMS и болестта на Castelman протичат едновременно при голям брой от случаите.  |
|                | Повишение на серумния VEGF   | Серумната концентрация на VEGF е 5-10 пъти по-висока в сравнение с тази при здравите. Диференциалнодиагностичен критерий и маркер за активността на болестта.  |
| Малки          | Органомегалия (спленомегалия, хепатомегалия или лимфаденопатия)                                      | При 50-78% от болните още в началото на болестта.  |
|                | Отоци (периферен едем, асцит, плеврит)   | При 80% от болните, като най-чести са периферният оток и асцитът. Имат характеристиката на ескудат и са свързани с по-кратка преживяемост.   |
|                | Ендокринопатия, засягаща надбъбречните жлези, хипофизата, гонадите, парашитовидните жлези, панкреаса | Хипогонадизъм (най-често), захарен диабет, хипотиреоидизъм, хиперпролактинемия, недостатъчност на надбъбречните жлези, гинекомастия, хипопаратиреоидизъм. Захарният диабет и хипотиреоидизмът, макар и чести, не влизат в диагностичните критерии на POEMS.  |
|                | Кожни промени  | При 75% от болните още в началото на болестта – хиперпигментация, хипертрихоза, кълбовидни хемангиоми, плетора, акроцианоза, flushing, побеляване на ноктите   |
| Други прояви   |  | Нокти тип „часовниково стъкло“, загуба на тегло, хиперхидроза, пулмонална хипертония или рестриктивно белодробно заболяване, тромботична диатеза (тромбоцитемия – 50%), диария, ниски нива на витамин В12, полиглобулия – 15%, хипертония – 27-48%; едем на папилата – най-често двустранен, при 29-64% от пациентите и е ранен белег с лоша прогноза. |

– Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIPD). При CIPD, както и при POEMS, има подостра моторна демиелинизираща полирадикулоневропатия, но болните с POEMS демонстрират по-голяма загуба на аксони, значително намаление на интермедиерните нервни сегменти, по-рядко темпорална дисперсия и кондукционен блок и липса на sural sparing. И при двете заболявания е налице дисоциация между съдържанието на албумина и клетъчния състав на ликвора.

– При всички тези болести високите нива на VEGF при POEMS са диференциалнодиагностичен критерий.

### **Прогноза**

POEMS е хронично прогресиращо заболяване. За лоши прогностични маркери се считат възрастта при поява на болестта след 50 год., пулмоналната хипертония, плевритът и гломерулна филтрация < 3 ml/min [14]. Очаква се новите терапевтични схеми да удължат живота на пациентите.

### **Лечение**

При новодиагностицираните болни с изолирана костна лезия се прилага радиотерапия – 40-50 Gy. При тези с повече лезии и/или плазмоцитоза е необходима системна терапия:

– **Трансплантация на автоложни стволови клетки.** Подходяща е за млади пациенти. Пълен отговор се наблюдава при 48,5%, частичен – при 29,8%, по-малък – при 30,7% от лекуваните. 90% от пациентите са живи след 48 месеца, при 16,5% болестта прогресира. Тригодишният период без прогресия на болестта е при 84%, а общата преживяемост – 94%. Петгодишният период е съответно – 74% и 89% [15].

– **Алкилиращи препарати** – при болни, при които не може да се извърши трансплантация на стволови клетки, се прилага мелфалан или циклофосфамид, едновременно с кортикостероиди. В 40-50% от болните тази терапия повлиява симптомите, а 2-годишна преживяемост се достига при 78% [11].

– **Талидомид** – лечението с този препарат се ограничава от значителните странични ефекти главно върху нервната система.

– **Леналидомид** – блокира секрецията на IL-6, TNF-alpha и VEGF. Стимулира Т-клетъчната пролиферация и продукцията на IL-2, IL-10 и IFN-gamma, които инхибират производството на IL-1-beta, IL-6 и IL-12. Счита се за перспективна молекула като индукционна терапия преди трансплантацията на стволови клетки, а също и при болни с релапс.

– **Бортезомиб** – прилага се самостоятелно или в комбинация при новодиагностицирани болни или такива с релапс.

– **Бевацизумаб** – медикаментът е моноклонално антитяло срещу VEGF. Стойностите на VEGF намаляват, но няма паралелизъм с подобрението на невропатията, вероятно поради участието и на други цитокини (IL-6, IL-12, TNF-alpha) в патогенезата на болестта.

### **Заклучение**

РОEMS е рядко заболяване с неизвестна етиология, което често не се диагностицира. Счита се, че повишението на VEGF играе ключова роля в патогенезата. Трансплантацията на хемопетични стволови клетки, радиотерапията, както и леналидомидът значително подобряват прогнозата.

### **Литература**

1. Crow R, Peripheral neuritis in myelomatosis. Br Med J 1956; 2:802-804.
2. Fukase M, Kakmatsu T, Nishitani H, et al. Report of a case of solitary plasmocytoma in the abdomen presenting polyneuropathy and endocrinological disorders (abstract). Clin Neurol (Tokyo) 1969; 9:657.
3. Nakanishi T, Sobue J, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. Neurology 1984; 34 (6): 712-720.
4. Takatsuki K, Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder. Clinical and laboratory features of 109 reported cases. Jpn Clin Oncol 1983; 13:543-555.
5. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the

- POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59:311-22.
6. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:476-479.
  7. Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2005; 106:1135.
  8. Straume O, Bergheim J, Ernst P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2006;107:4972-3.
  9. Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M, et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. *Blood* 2008; 112(3):836-9.
  10. Li J, Zhou DB, Huang Z, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol* 2011; 90:819-26.
  11. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101:2496-506.
  12. Dispenzieri A. POEMS Syndrome. *Blood Rev* 2007; 21:285-99.
  13. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15:e538.
  14. Wang C, Huang X-F, Cai Q-Q, et al. Prognostic study for overall survival in patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia* 2017; 31:100-6.
  15. Cook G, Iacobelli S, van Biezen E, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with POEMS syndrome: a retrospective study of the Plasma Cell Disorder sub-committee of the Chronic Malignancy Working Party of the European Society for Blood & Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017; 102:160-7.

## ПОЛИАРТЕРИИТИС НОДОЗА

*Стоянка Владева, Елена Кирилова*

### Исторически данни

През 1852 г. К. Рокитански хистологично описва аневризми в разклоненията на мезентериалните артерии с характеристика на полиартериит [1]. През 1866 г. А. Kussmaul и R. Maier въвеждат за пръв път диагнозата периартериит [2, 3]. Така терминът polyarteritis nodosa (PAN) се използва вече повече от 150 години. Като синоними се срещат още periarteritis, periarteritis nodosa, polyarteritis. W. Dickson предлага името polyarteritis nodosa през 1905 г. поради характерното образуване на нодули в много артерии – главно в червата, стомаха, бъбреците, далака, сърцето и мускулите, а в по-малка степен – в черния дроб, подкожната тъкан и др. Според него първичните промени са в медията и възпалението не е ограничено до адвентицията [4]. През 30-те години на XX век са докладвани (главно при аутопсии) 150 случая на PAN, от които 20 са в САЩ [5].

През 1986 г. А. Fauci групира васкулитите съобразно съдовия калибър, водещите хистологични промени, еволюцията и прогнозата на синдромите. Така той определя 3 основни групи, първата от които е на системните некротизиращи артериити, вкл. PAN, при които са засегнати среднокалибрените съдове. Отделно А. Fauci създава термина polyangiitis overlap syndrome поради високия процент случаи (понякога до 40%), при които се извявяват клинични симптоми на повече от един васкулит [6, 7].

В началото на 70-те години на XX в. в проучвания на няколко автори се изказва мнение, че хроничната инфекция с хепатит В (HBV) може да причини PAN. Впоследствие австралийският антиген (HBsAg) е включен като критерий за диагноза на васкулита [8]. През 80-те години на XX в. асоциираните с ANCA вас-

кулити също са обособени като етиологична и фенотипно отделна от PAN васкулитна подгрупа. През 1990 г. ACR въвежда методика от класификационни/диагностични критерии и номенклатура на PAN [9]. Две години по-късно в Chapel hill (Северна Каролина) е проведена Консensusна конференция за уточняване на номенклатурата на системните васкулити (CHCC), на която са приети важни решения в ревматологията и имунологията [10]. Наименованието „polyarteritis nodosa (PAN)“ или алтернативното име „класически PAN“ е дефинирано като заболяване, при което има артериит в средни и малки артерии без засягане на по-малки или микроскопични съдове. Така PAN се разграничава от микроскопичния полиангиит (MPA).

Европейската лига срещу ревматизма (EULAR) и Педиатричното ревматологично европейско общество (PReS) одобряват консensusните критерии за класификацията на детските васкулити. Новата класификация разделя стария термин PAN на класически PAN, кожен PAN, HBV свързан PAN и MPA [11].

Консensusът на Експертна група на EULAR през 2010 г. оценява като незадоволителни предишните критерии и набелязва 17 пункта, които трябва да се вземат предвид при разработването на нови критерии за класификация и дефиниция на системните васкулити, включително и PAN [12].

Важни изводи от решенията на този консensus, касаещи PAN, са:

1. Установен е процентът на неефективност на сбора от критериите или определението за заболяване за PAN – 76% за критериите ACR 1990 и 59% – за дефиницията на CHCC.

2. Приема се, че липсата на ANCA има диагностична стойност при съмнение за PAN.

3. Въпреки липсата на доказателства, рисковете от ангиографията насърчават засиленото използване на КАТ ангиография и ЯМР като алтернативи.

4. Поради доказателствата, които предполагат, че вирусите на HBV и HCV предизвикват директно увреждане на съдовете

чрез образуване на имунен комплекс при PAN и криоглобулинемичен васкулит, се препоръчва изследването на пациентите за тези вируси.

5. Ако се открие етиологичен причинител, първичните васкулити се прехвърлят в категория вторични. Вторичните са васкулитите, причинени от инфекция, лекарства, злокачествени заболявания и заболявания на съединителната тъкан.

Консенсусният алгоритъм за класификация на PAN и други некротизиращи васкулити от 2012 г. предлага да се комбинират ACR и критериите на Chapel Hill, определянето на ANCA и оценката на маркерите за съдово възпаление, включително клиничните, лабораторните, неврофизиологичните и образните тестове [13].

### **Честота**

Годишната честота на PAN варира от 0 до 1,6 случая/млн. жители в европейските страни [14, 15] а неговото разпространение е около 31 случая/млн. [16, 17, 18]. Преди въвеждане на ваксината срещу HBV повече от една трета от възрастните с PAN са били заразени от HBV. От 2010 г. след навлизането на ваксинацията по-малко от 5% от пациентите с PAN в развитите страни имат HBV инфекция [19].

### **Етиология и патогенеза**

В края на 70-те години на XX век на базата на проучвания върху животински модели PAN е разглеждан като заболяване, медирано от имунни комплекси (ИК), при което се развива некротизиращ артериит [20]. При PAN обаче не се наблюдава имунокомплексен гломерулонефрит и изчерпване на компонента, срещани при други заболявания, медирани от ИК, като системен лупус еритематозус (SLE). Наличието на дендритни клетки и изобилието на CD4+ лимфоцити в съдовите възпалителни инфилтрати предполагат, че антиген-специфичният Т-кле-

тъчно медиран имунен отговор също играе роля в патогенезата на съдовото възпаление при PAN [21].

След отлагането на имунните комплекси в съдовата стена се наблюдава пролиферация на интимата, стеснява се съдовият лумен, намалява притокът на кръв, създават се условия за тромбозирание. Локалното възпаление може да причини слабост на съдовата стена с развитие на аневризма. Накрая се развиват исхемия и некроза, резултат на които са наблюдаваните клинични прояви. PAN засяга множество органи: бъбреци, кожа, нерви, сърце, стомах, черва и мускули. Най-често засегнати са бъбреците [26].

За разлика от други системни васкулити, които остават идиопатични или се считат изцяло за автоимунни, за PAN се счита, че инфекцията с HBV е един от причинителите на болестта, тъй като той директно уврежда съдовите ендотелни клетки. Освен това отложените в съдовете HBV антиген-антитяло комплекси увреждат съдовете и активират клетъчен възпалителен отговор. Хепатит С вирус (HCV), вирусът на СПИН (HIV), цитомегаловирусът (CMV) и парвовирусът B19 също са свързани с развитието на PAN [22, 23, 24, 25].

При PAN са описани случаи с високи нива на серумния IgE [27], както и антиендотелноклетъчни антитела [28].

### **Клинична картина**

PAN най-често се установява в средна възраст – 40-50 г., мъжете боледуват 3 пъти по-често от жените [26]. Поради засягане на кръвоносни съдове в различни органи и системи клиничните прояви са многообразни. Те могат да са от леки до резки прояви на животозастрашаващи усложнения. Клиничните симптоми са обобщени в табл. 1 [по 29].

При повечето пациенти има и неспецифични прояви като неразположение, генерализирана умора, загуба на тегло, треска, артралгия и миалгия [30].

**Табл. 1. Клинични симптоми при диагнозата на PAN**

| Симптом/лабораторен показател  | %     |
|--|-------|
| Отслабване на телло  | 16-69 |
| Артралгия/артрит   | 44-59 |
| Миалгия  | 30-59 |
| Повишена температура/треска  | 31-69 |
| Кожни възли  | 17    |
| Ливедо ретикуларис   | 16    |
| Множествен мононеврит  | 38-72 |
| Периферна невропатия   | 74    |
| ЦНС  | 2-28  |
| Парализа на черепния нерв  | Под 2 |
| Абдоминална болка  | 36-97 |
| Гадене/повръщане   | 32    |
| Диария   | 16    |
| Мелена или изхождане на кръв   | 76    |
| Хематемеза   | 8     |
| Ерозии на хранопровода   | 13    |
| Гастроудоденални ерозии  | 32    |
| Колоректални ерозии  | 5     |
| Остър корем/перитонит  | 14-32 |
| Ренална хипертония с остро начало  | 10-62 |
| Хематурия  | 15    |
| Протеинурия  | 22    |
| Орхит/епидидимит   | 2-18  |
| Очно засягане – васкулит на ретината, отлепване на ретината, cotton-wool spots | 3-44  |
| Сърдечно засягане  | 4-30  |
| Плеврит/вторично след сърдечно или бъбречно засягане                           | 5     |

**Кожните промени** като еритематозни възли, подобни на еритема нодозум с размер от няколко милиметра до значителни уплътнения от няколко сантиметра се наблюдават при 30% от болните. Възлите могат да бъдат болезнени, ограничени или дифузни, най-често локализирани в долните крайници. Други прояви са

livedo reticularis, улцерации, некротични язви или осезаема пурпура, наподобяваща други форми на васкулит.

**Артритът** се проявява при около половината от случаите. Той обичайно е дебют на болестта с асиметричен, неерозивен характер и ангажира долните крайници. Мускулното засягане при PAN протича с миалгии и генерализирана слабост. Възможно е клиничната картина да наподобява ревматична полимиалгия.

**Стомашно-чревните прояви** са чести – при 50% от болните: гастрит, ентерит или колит. Пациентите могат да съобщат за постоянна или пристъпна коремна болка още в началото. Тя се появява предимно след хранене. При мезентериален артериит, засягащ предимно тънките черва, има прогресираща дифузна коремна болка. Пациентите също могат да имат гадене, повръщане, мелена, диария, илеус. Това състояние е описано като "чревна ангина". При по-тежките случаи се наблюдават исхемия, инфаркт и перфорация на черво [32]. Окултни кръвоизливи в изпражненията трябва да се изследват, дори без явна анамнеза за кръвотечение от гастроинтестиналния тракт.

**Най-честото неврологично засягане** е мултипленият мононеврит – до 70% от пациентите. Понякога се наблюдава симетрична полиневропатия. Горните и долните крайници се засягат еднакво, както и асиметрично. Най-често са ангажирани радиалните, улнарните и перонеалните нерви, като пациентите могат да изпитат сензорни и двигателни дефицити. Увреждането на нервите се дължи на васкулит на *vasa nervorum*. При до 40% от случаите с PAN се засяга и централната нервна система. Клиничната картина се определя от огнищна симптоматика след тромбоза или руптура на аневризма [33].

**Бъбречното увреждане** при PAN е много често – при до 70% от случаите и е резултат от съдова деструкция поради тъканен инфаркт или хематом, в резултат от разкъсване на бъбречните микроаневризми [34]. Бъбречните инфаркти могат да не дадат клинична изява или да обусловят микро- или макрохематурия с лека до умерена протеинурия. При PAN рядко се наблюдава гломерулонефрит. Симптоматичната хипертония е резултат от засягане на реналната артерия. Тя обичайно е свързана с високо ре-

ниново ниво. Установяват се изменения на седимента, микро- и макрохематурия, цилиндрурия.

Продължителната хипертония и васкулит, включващи коронарните артерии (при до 80%), могат да доведат до сърдечна недостатъчност с оплаквания от белодробен оток и задух [36].

### **Изследвания**

Няма лабораторни промени, специфични за PAN. СУЕ, С-реактивен протеин и другите острофазови показатели обикновено са повишени. Често има хронична анемия и левкоцитоза. Понякога може да се наблюдава хиперезинофилия, но в тези случаи трябва да се изключи васкулит на Churg-Strauss. Лабораторните изследвания трябва да включват: серумен креатинин, урина, чернодробни показатели и креатинфосфокиназа, серологични тестове за HBV, HCV и HIV, ANCA, ANA, C3 и C4 фракции на комплекта, криоглобулини, протеинограма и имунофиксация, ревматоиден фактор, изследване на биопсичен материал, артериография, КАТ и ЯМР [38].

### **Скали за оценка**

За определяне на ефективността от терапията се използва Vasculitis Damage Index (VDI) [40]. За оценка на активността на васкулита се използва Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) [41].

### **Критерии за диагноза**

ACR критериите за диагноза на PAN при пациенти над 18-годишна възраст от 1990 г. са [42]:

#### ***Малки критерии***

1. Загуба на тегло над 4 kg от началото на болестта, което не се дължи на диета или други фактори.
2. Livedo reticularis по кожата на ръцете, краката и тялото.
3. Болка в тестиса, която не се дължи на инфекция, травма или друга причина.

4. Мускулна болка и мускулна слабост с изключение на раменния и тазовия пояс или засягане на голям брой периферни нерви.

5. Артериално налягане с повишение на диастолната стойност над 90 mm Hg.

6. Повишение на уреята или креатинина в кръвта на болните, което не се дължи на обезводняване на организма или на запушване на пикочните пътища.

7. Наличие на HBsAg или антитела срещу хепатитен вирус В в кръвта на болните.

### ***Големи критерии***

1. Неврит на един или много периферни нерви (тези на ръцете, краката и трупа) или полиневропатия.

2. Ангиографски данни за аневризми или стеснение на артериите на вътрешните органи, които не се дължат на атеросклероза или друга невъзпалителна съдова болест.

3. Биопсия на малките или средните по размер съдове с наличие на възпалителни клетки: гранулоцити или смесен с лимфоцити инфилтрат в съдовата стена.

Диагнозата се поставя с голяма достоверност, ако болният изпълва два големи или един малък и един голям критерий.

Критериите на ACR имат някои недостатъци: MPA е отделен вид, който трябва да бъде диференциран от PAN, но не се взема под внимание нуждата от ANCA тестване. В консенсуса на CHCC от 1994 г. MPA е отделен от PAN и е определен като малък до среден васкулит, представен с некротизиращ гломерулонефрит и белодробен капилярит. В дефиницията от 2012 г. [43] се подчертава, че при PAN ANCA са отрицателни.

### **PAN при деца**

EULAR/PReS през 2005 г. приема следните класификационни критерии за PAN при деца: системно заболяване, при което проведената биопсия показва некротизиращ васкулит или ангиографски се установяват аневризми или оклузии (задължителен критерий) и най-малко два от следните критерии:

- Кожен синдром – livedo reticularis, подкожни нодули, други васкулитни лезии
- Миалгичен синдром
- Хипертония (съобразно нормите за възрастта)
- Моно- или полиневропатия
- Абнормен уринарен седимент (или ГФ  $\leq 50\%$  за възрастта)
- Тестикуларна болка
- Симптоми на системен васкулит, засягащ поне един орган/система.

Пикът на заболяването е 9-годишна възраст. При възрастни болестта се асоциира с HBV, при деца – главно с предхождаща инфекция с бета-хемолитичен стрептокок. В детската възраст болестта е с по-добра преживяемост и по-малко обостряния в сравнение с тези при възрастните. Васкулитът засяга всеки орган, но белият дроб по правило е пощаден. Кожната форма е честа в детската възраст. Типични са високите титри на AST, както и изолирането на  $\beta$ -хемолитичен стрептокок, съчетани с увеличена СУЕ и левкоцитоза. ANCA са негативни. Прогнозата е добра. Лечението се провежда с НСПВС. Рядко се налага включване на кортикостероиди в кратък курс [44, 45].

### **Лекарствено индуциран PAN**

Сигурни доказателства за развитието на васкулит, индуциран от лекарство, са установени за хидралазин, анти-TNF, сулфасалазин, D-пенициламин и миноциклин. Най-честа причина за васкулит на средните съдове е миноциклинът. Средната експозиция на употребата на миноциклин е две години. Тези пациенти имат положителни ANCA и отрицателни тестове за хепатит В.

### **Overlap васкулитен синдром**

- Еозинофилна грануломатоза с полиангиитен синдром [46].
- Фамилна средиземноморска треска (FMF) е описана за първи път през 1965 г., преди откриването на генната връзка с MEFV на FMF през 1997 г. Тези пациенти обичайно са в по-млада възраст в сравнение с пациентите с класически PAN, и могат да

страдат от тежка миалгия. Характерен е периферичният хематом – при около 50% от болните [47].

– Дефицитът на аденозин дезаминаза 2 (DADA2) е автоимунно възпалително заболявания в резултат на автозомно-рецесивни вредни мутации в ген на хромозома 1 (CECR1), кодиращ аденозин дезаминаза 2 (синдром на котешко око). DADA2 се характеризира главно с ранен начален полиартерит, хепатоспленомегалия, хеморагични и исхемични инсулти, хипогамаглобулинемия, имунодефицити. Кожната биопсия показва негрануломатозен, некротизиращ васкулит на малки и средни съдове, със същите хистопатологични характеристики на PAN. При DADA2 васкулитът може да засегне артерии от всякакъв размер [48].

### **Диференциална диагноза**

Диференциалната диагноза се прави най-често с различни инфекциозни заболявания, други васкулити и колагенози. Симптомите на следните заболявания могат да бъдат подобни на тези на PAN:

– МРА (тясно свързан с грануломатозата на Wegener и синдрома на Churg-Strauss. И трите са позитивни за ANCA)

– Грануломатоза на Wegener (подробно е разгледана в друга глава на книгата)

– Артериит на Takayasu (подробно е разгледан в друга глава на книгата)

– Гигантскоклетъчен артериит (подробно е разгледан в друга глава на книгата)

– Синдром на Cogan (подробно е разгледан в друга глава на книгата)

– SLE (характеризира се с антитела срещу нуклеарни антигени, антифосфолипидни антитела, намаление на C3 и C4 фракциите на комплемента).

### **Прогноза и ход**

Прогнозата на PAN зависи от засегнатите органи. Без лечение 5-годишната преживяемост е по-малка от 15%. При лечение 5-

годишната преживяемост е по-голяма при 80% от болните, но може да е по-ниска при пациенти с HBV. Прогнозата е по-добра, ако ремисия на заболяването се постигне в рамките на 18 месеца след поставянето на диагнозата. При класическия PAN рецидивите са по-редки – при 10% от случаите [49].

Френска група за изследване на васкулитите (FVSG) е предложила индекс за прогноза – Five Factor Score (FFS), която включва: наличие на тежко заболяване на стомашно-чревния тракт (кървене, перфорация, инфаркт или панкреатит), бъбречно засягане (серумен креатинин 1,58 mg/dL или протеинурия 1 g/ден), сърдечно заболяване (инфаркт или сърдечна недостатъчност) и централно засягане на нервната система [51]. Когато присъства, всеки от тях дава оценка 1. Петгодишната смъртност на пациенти с PAN с FFS 0 е 12%, за тези с FFS 1 е 26%, а при FFS 2 смъртността е 46%. Общата 7-годишна преживяемост на PAN е 79% [52]. Нелекуваният PAN има лоша прогноза. Основните причини за смърт са: бъбречна недостатъчност, мезентериален, сърдечен или мозъчен инфаркт.

## Лечение

При леко протичащо заболяване, представено с общи симптоми, с нормална бъбречна функция и без значително увреждане или исхемия на органи, както и при пациенти с изолирана кожна форма се прилагат кортикостероиди (КС) за шест до осем месеца. При резистентност или непоносимост към КС се използват азатиоприн или метотрексат [49].

Пациентите с умерено до тежко заболяване се лекуват с КС и имunosупресори – азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид и микофенолат. Циклофосфамидът доказано има по-голяма токсичност в сравнение с азатиоприн или метотрексат. Не се открива полза от азатиоприн по отношение на скоростта на постигане на ремисия, риска от рецидив или кумулативна доза КС. Метотрексат 20 mg седмично или азатиоприн 2 mg/kg дневно са предпочитани пред микофенолат (от 2000 до 3000 mg/ден). Алтернативи

при пациенти, които не реагират или са нетолерантни към тези средства, са микофенолат мофетил или ритуксимаб [52].

При повечето пациенти КС се прилагат перорално, но при пациенти с тежки, животозастрашаващи прояви или симптоми на влошаващ се мононеврит обикновено първоначално се прилага интравенозен метилпреднизолон като пулс (до 1000 mg дневно) преди пероралния КС.

Хипертонията при PAN се лекува с ACE инхибитор или с антагонист на ангиотензиновия рецептор. Блокерите на калциевите канали също могат да се използват за контрол на хипертонията [53].

Бъбречната функция трябва да се наблюдава внимателно и да се използва алтернативно патогенетично средство, ако скоростта на гломерулната филтрация намалее с повече от 30% при започване на терапия.

Пациентите с ниска активност на PAN и данни за инфекция с HBV или HCV се лекуват първоначално само с антивирусни средства. Не се прилагат имunosупресори. При пациенти с тежки прояви могат да се приложат за кратко време КС и плазмафереза, докато антивирусната терапия стане ефективна. Ламивудин 100 mg перорално веднъж дневно се прилага за максимум 6 месеца. Пациентите с HCV и PAN се лекуват едновременно за двете заболявания [38]. В случаи с използване на терапевтични схеми, свързани с риск от инфекция, трябва да се прилага профилактика на инфекцията с *Pneumocystis jirovecii* [54].

## **Заклучение**

PAN е рядко заболяване с голямо многообразие на симптомите и ангажираните органи. Диагностицирането и лечението на заболяването е трудно. Подвидовете на PAN, които имат различен клиничен ход, не винаги са спектър от едно и също заболяване [55]. Критериите за класификация на PAN периодично се преоценяват и актуализират [56, 57]. Събирането и анализирането на мултицентрови данни от пациенти би допринесло за подобряване на диагностиката, лечението и прогнозата на PAN.

## Литература

1. Rokitanski K. Über einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Reproduced from Denkschr Akad der Wissensch Wien: Hof-Staatsdruckerei 1852; 4-10.
2. Kussmaul A, Maier K. Über eine bisher nicht beschriebene eigentümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. Dtsch Arch Klin Med 1866; 1:484-517
3. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. Autoimmun Rev 2016; 15(6):564-570.
4. Dickson WEC. Polyarteritis acuta nodosa and periarteritis nodosa. J Pathol Bact 1907; 12:31-35.
5. Hailing RB, Kimball TS. Polyarteritis Nodosa. Am J Pathol 1934; 10:349-360.
6. Fauci AS, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. Ann Intern Med 1978; 89(5):660-676.
7. Matteson EL. Historical perspective of vasculitis: polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. Curr Rheumatol Rep 2002; 4: 67-74.
8. Trepo CG, Zucherman AJ, Bird RC, Rince AM. The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa. J Clin Pathol 1974; 27:863-868.
9. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. Am Coll Rheumatol 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthr Rheum 1990; 33:1088-1093.
10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthr Rheum 1994; 37:187-192.
11. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis 2006; 65:936-941.
12. Basu N, Watts R, Bajema I, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2010; 69:1744-1750.
13. Henegar C, Pagnoux C, Puéchal X, et al. French Vasculitis Study Group. A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides. Arthr Rheum 2008; 58:1528-1538.
14. González-Gay MA, García-Porrúa C, Guerrero J, et al. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill consensus conference definitions. Arthr Rheum 2003; 49(3):388-393.
15. Selga D, Mohammad A, Sturfelt G, Segelmark M. Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature e a descriptive study on ten patients. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(10):1276-1281.
16. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and ChurgStrauss syndrome

- in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthr Rheum* 2004; 51(1):92-99.
17. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, et al. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(8):1329-1337.
  18. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthr Rheum* 2004; 51(1):92-99.
  19. Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:313-322.
  20. Fauci AS, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89:660-676.
  21. Cid MC, Grau JM, Casademont J, et al. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells and immunologic activation markers in muscle and nerve biopsy specimens from patients with systemic polyarteritis nodosa. *Arthr Rheum* 1994; 37(7):1055-1061.
  22. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthr Rheum* 2010; 62:616e26. 11-14.
  23. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(Suppl. 41):S71-81.
  24. Font C, Miró O, Pedrol E, et al. Polyarteritis nodosa in human immunodeficiency virus infection: report of four cases and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1996; 35:796-799.
  25. Corman LC, Dolson DJ. Polyarteritis nodosa and parvovirus B19 infection. *Lancet* 1992; 339:491.
  26. Calabrese LH. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17:131-147.
  27. Hutterer M, Steurer M, Höftberger R et al. Polyarteritis nodosa complicating multiple myeloma - a case report and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2014; 33(2):143-151.
  28. Cosic N, Yu Y. <https://calgaryguide.ucalgary.ca/polyarteritis-nodo.04?2019>.
  29. Selga D, Mohammad A, Sturfelt G, Segelmark M. Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature e a descriptive study on ten patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(10):1276-1281.
  30. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus* 1998; 7(4):238-258.

31. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthr Rheum* 2010; 62(2):616-626.
32. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(2):115-128.
33. Moore PM. Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann Neurol* 1995; 37 Suppl 1:S131-141.
34. Luqmani RA, Bacon PA, Beaman M, et al. Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 1994; 87:161-167.
35. Balow JE. Renal vasculitis. *Kidney Int* 1985; 27(6):954-964.
36. Kastner D, Gaffney M, Tak T. Polyarteritis nodosa and myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2000; 16(4):515-518.
37. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):222-227.
38. Guillevin L, Fain O, Lhote F, et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthr Rheum* 1992; 35:208-15.
39. Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol* 1996; 35(10):958-964.
40. Seo P, Jayne D, Luqmani R, et al. Assessment of damage in vasculitis: expert ratings of damage. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:823-827.
41. Oh YJ, Ahn SS, Park ES et al. Birmingham vasculitis activity score at diagnosis is a significant predictor of relapse of polyarteritis nodosa. *Rheumatol Int* 2017; 37(5):685-694.
42. Lightfoot Jr RW, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthr Rheum* 1990; 33(8):1088-1093.
43. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthr Rheum* 2013; 65:1-11.
44. Bansal N-K, Houghton KM. Cutaneous Polyarteritis Nodosa in Childhood: A Case Report and Review of the Literature. *Arthritis* 2010. doi: 10.1155/2010/687547.

45. Телчарова А. Класификация и критерии за диагностика на васкулитните синдроми в детската възраст. GP News 2014, 3, online.
46. Lee S-W, Park Y-B. Classification of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. J Rheum Dis 2019; 26(3):156-164.
47. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, et al Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? Semin Arthr Rheum 2001; 30(4):281-287.
48. Meys I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. J Clin Immunol 2018; 38(5):569-578.
49. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P et al., French Vasculitis Study Group. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. Arthr Rheum 2001; 44:666-675.
50. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. Arthritis Rheum 2013; 65:2476-2485.
51. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). The five-factor score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine (Baltimore) 2011; 90:19-27.
52. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. Medicine (Baltimore) 2005; 84(5):323-330.
53. Stockigt JR, Topliss DJ, Hewett MJ. High-renin hypertension in necrotizing vasculitis. Engl J Med 1979; 300(21):12-18.
54. Overgaard UM, Helweg-Larsen J. Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) in HIV-1-negative patients: a retrospective study 2002-2004. Scand J Infect Dis 2007; 39:589.
55. Karadag O, Jayne DJ. Polyarteritis nodosa revisited: a review of historical approaches, subphenotypes and a research agenda. Clin Exp Immunol 2018; 36 Suppl 111(2):135-142.
56. Basu N, Watts R, Bajema I, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2010; 69:1744-1750.
57. Craven A, Robson J, Ponte C, et al. ACR/EULARendorsed study to develop diagnostic and classification criteria for vasculitis (DCVAS). Clin Exp Nephrol 2013; 17:619-621.

## ПРОГРЕСИВНА СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА – ИМУНОПАТОГЕНЕЗА И ИМУНОДИАГНОСТИКА

*Екатерина Куртева, Доброслав Кюркчиев*

### Исторически преглед

Прогресивната системна склероза (SSc) е системно аутоимунно заболяване на съединителната тъкан с кожно и мултиорганно засягане, съпътствано от промени в клетъчния и хуморалния имунен отговор. SSc се характеризира с увреждане на микроциркулацията и отлагане на съединителна тъкан в кожата и вътрешните органи, като фиброзните промени засягат и мускулно-скелетната система (Bolster et Silver, 2015).

Макар и рядко срещана, прогресивната системна склероза представлява тежко инвалидизиращо заболяване със системен ход и сериозно влияние върху живота на засегнатите индивиди. Въпреки че на пръв поглед наподобява други системни аутоимунни заболявания на съединителната тъкан, SSc представлява уникална по своята същност нозологична единица, многолика в своята хетерогенна изява. От трудностите при поставяне на диагнозата и стратифицирането на пациентите, през терапевтичните предизвикателства, до неблагоприятната дългосрочна прогноза SSc към момента остава неразрешена загадка както за научноизследователските екипи, така и за клиничните специалисти.

Първото убедително описание на SSc е направено от Carlo Curzio от Неапол, който през 1753 г. публикувал монография, описваща клиничен случай на 17-годишно момиче с „обширна изопнатост и уплътненост на кожата, засягащи цялото тяло”. През 1754 г. монографията е преведена на английски език от Watson, а през 1962 г. е пресъздадена отново в класическия ръкопис на Rodnan и Benedek „An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma)” (Rodnan et Benedek, 1962). SSc е обособена като клинична единица и получава

наименованието си в средата на деветнадесети век, след като Thirial (1845 г.), Forget (1847 г.) и Grisolle (1847 г.) публикуват серия клинични случаи (Rodnan et Benedek, 1962). Концептуалната идея за SSc като системно заболяване е публикувана от Goetz (1945 г.). В своя класически ръкопис той описва детайлно анамнезата и клиничните находки при пациентка с феномен на Рейно (РФ), склеродактилия и дисфагия. През 1969 г. D'Angelo et al. установяват, че основната патохистологична находка при SSc е тъканна фиброза в резултат на ексцесивно отлагане на съединителна тъкан, като Campbell et LeRoy, 1975, описват хипотезата за съдовото увреждане в патогенезата на заболяването. По-късно се установява, че автоимунният процес също играе ключова роля в патогенетичния процес (Bolster et Silver, Rheumatology, 2015).

### **Епидемиологични данни**

Заболяемостта варира от 1.2 до 23 случая годишно за 1 млн. население (Ranque et Mouthon, 2010; Barnet et Mayes, 2012), като при европейската популация е от 3.7 (Silman, 1991; Barnes et Mayes, 2012) до 43 случая/млн. души годишно. Според натрупаните към момента епидемиологични данни заболяемостта в САЩ и Австралия е в по-висока от тази в Европа, но остава недоизяснено дали има тенденция към покачването ѝ с времето (Steen et al., 1997, Barnes et Mayes, 2012). Към момента не е правено епидемиологично проучване относно заболяемостта от SSc на територията на България. Такива проучвания на Балканския полуостров са проведени в Гърция и Хърватия. Първото проучване обхваща Северозападна Гърция през периода 1981-2002 г., като заболяемостта е определена на 11/млн. годишно, а болестността – на 154/млн. души (Alamanos et al., 2005).

Тъй като SSc се счита за доживотно заболяване, болестността се влияе от заболяемостта и от процента смъртност. Оценката на болестността варира в широки граници – от 31 до 350 на 1 млн. души. Данните за Хърватия са от болнично проучване, базирано в гр. Сплит, Далмация, проведено през 2008 г., като болестността е определена на 156/млн. души (Radic et al., 2010).

## Класификация, клинични прояви, диагноза и класификационни критерии

Кожното засягане, наричано още склеродермия, е най-характерният клиничен симптом и въз основа на него болестта се разделя на две основни форми – локализирана склеродермия, ограничена в кожата и подкожната тъкан, и SSc, засягаща кожата и вътрешните органи (Bolster et Silver, 2015) (фиг. 1). От своя страна SSc се разделя на два клинични фенотипа (форми) – ограничена (limited cutaneous SSc, lcSSc) и дифузна (diffuse cutaneous SSc, dcSSc). Ограничената (lcSSc) се проявява със склеродермия главно на ръце, предмишници, по-малко на лице и шия и засягане на различни вътрешни органи, докато dcSSc се характеризира с дифузна кожна склероза и висцерализация (Bolster et Silver, 2015).



\*Морфеята се разделя на морфея плаката, дифузна морфея, morphea profunda, пансклеротична морфея, атрофодерма на Rasini/Picrini, нодуларна морфея; \*\*CREST – калциноза, синдром на Рейно, езофагит, склеродактилия, телеангиектазии; REST – синдром на Рейно, езофагит, склеродактилия, телеангиектазии

Фиг. 1. Класификация на склеродермията

Системната изява на SSc е многолика и разнообразна в своята хетерогенност (табл. 1). Обикновено феноменът на Рейно (РФ) е първата клинична изява на заболяването, като типично

при пациентите с ограничена форма на SSc (lcSSc) е, че РФ предшества клиничната изява на останалите симптоми с няколко години, докато при тези с дифузно кожно ангажиране (dcSSc) най-често болестта се разгръща непосредствено след първия епизод на РФ.

**Табл. 1. Патологични прояви и симптоми при SSc (по Bolster et Silver, 2015)**

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Кожа                     | РФ; склеродактилия; язви по върховете на пръстите; склеродермия по крайници, лице, шия, торс, телеангиектазии; калциноза |
| Бял дроб                 | Интерстициална белодробна болест; пулмонална артериална хипертония   |
| Сърце                    | Аритмии; миокардна фиброза; застойна сърдечна недостатъчност   |
| Мускулно-скелетен апарат | Артрит/артралгии, фиброза на сухожилни влагалища; ставни контрактури; миопатия   |
| Гастроинтестинален тракт | Езофагопатия; тънкочревен хипомотилитет  |
| Бъбреци                  | Склеродермна бъбречна криза, SRC (малигнена хипертония, бързопрогресираща бъбречна недостатъчност)                       |

В допълнение, пациентите могат да имат клинично припокриващи се характеристики, при които SSc е съчетана с други автоимунни заболявания, в контекста на т.нар. припокриващи (overlap) синдроми. Описва се все по-често припокриване между SSc и полимиозит, синдром на Sjögren, автоимунен тиреоидит, глутенова ентеропатия и по-рядко със системен лупус еритематозус (СЛЕ) или ревматоиден артрит (РА) (Elhai et al., 2013, Tseng et al., 2015, Norimoto et Da Costa, 2016, Knobler et al., 2017). Към настоящия момент за SSc са валидни Класификационните критерии на Американската колегия по ревматология (ACR) и Европейската лига за борба с ревматизма (EULAR) (табл. 2).

**Табл. 2. Класификационни критерии на ACR/EULAR при SSc (Van den Hoogen et al., 2013)**

| Критерий  | Подкритерий  | Точки (Score) |
|---|--|---------------|
| Уплътнение на кожата на пръстите на ръцете, простиращо се проксимално от метакарпофалангеалните стави (достатъчен критерий)   | –  | 9             |
| Уплътнение на кожата на пръстите (взема се предвид само по-високият score)  | „Puffy fingers” (оточни пръсти)<br>Склеродактилия на пръстите (дистално от метакарпофалангеалните стави, но проксимално от проксималните интерфалангеални стави) | 2<br>4        |
| Лезии по върха на пръстите (взема се предвид само по-високият score)  | Дигитални улцерации по върховете на пръстите<br>Точковидни белези по върховете на пръстите   | 2<br>3        |
| Телеангиектазии   | –  | 2             |
| Абнормна капилляроскопска картина   | –  | 2             |
| ПАХ и/или ИББ   | ПАХ<br>ИББ   | 2<br>2        |
| РФ  | –  | 3             |
| Положителни SSc-асоциирани антинуклеарни (ANA): антицентромерни антитела (ACA), антитопоизомеразни антитела (ATA), антитела срещу РНК-полимераза (анти-RNAP III) (максималният score е 3) | ACA<br>ATA<br>анти-RNAP III  | 3<br>3<br>3   |

*\*Тези критерии не са приложими при пациенти, при които кожното уплътнение не е засегнало пръстите, както и при болни със SSc-подобни заболявания (нефрогенна склерозираща фиброза, генерализирана морфея, еозинофилен фасциит, диабетна склеродерма, склеромикседем, порфирия, еритромиялгия, lichen sclerosis, graft-versus-host disease).*

*\*\*При пациенти с общ скор  $\geq 9$  се поставя диагноза SSc.*

Въпреки приетите през 2013 г. ACR/EULAR класификационни критерии за SSc, за много ранните форми на болестта остават актуални предложените от EUSTAR (EULAR Scleroderma Trial and Research group) критерии през 2011 г. (Avouac et al., 2011):

1. РФ;
2. Дифузно оточни пръсти (puffy swollen fingers), с прогресия към склеродактилия;
3. Абнормна капиляроскопска находка със склеродермна картина;
4. Позитивни антицентромерни антитела (анти-CENP или наричани още ACA);
5. Позитивни антитопоизомераза-1 антитела (анти-Scl70, наричани още ТОРО I или АТА);

Сред тях критериите, считани за водещи за ранно насочване, са:

- РФ;
- Puffy fingers;
- Позитивни SSc – специфични ANA: ACA, АТА.

Предпочитани средства за диагностициране на пациенти с много ранна SSc са достъпните SSc специфични ANA: ACA и АТА, заедно с капиляроскопията на нокътното ложе.

Диагностицирането на SSc на етап ранни промени се оказва ключово за започването на по-ранна терапия, която би подобрила дългосрочната прогноза и преживяемостта на пациентите.

## Патогенеза

Промените при SSc са от съдов, фибротичен, автоимунен характер. Увреждането на съдовия ендотел заема централна роля в патогенетичния процес. Описани са няколко подлежащи механизма при развиващата се васкулопатия – вазоспазъм, апоптоза на ендотелните клетки и ендотелно-мезенхимна трансформация (Campbell et LeRoy, 1975; Varga et Lafyatis, 2015). Факторите, които отключват патологичния процес в съдовия ендотел, не са ясни. Допуска се ролята на различни вируси, спазъм на микросъдовете поради ендотелна клетъчна дисфункция, с последваща

исхемия и развитие на оксидативен стрес. Установено е, че ендотелните клетки не са само пасивни реципиенти на съдовото увреждане, но и активно участват в развитието на възпалителния процес в съдовата стена (Kahaleh, 2004; Buckley et al., 2005). Активираният ендотелни клетки експресират адхезионни молекули – Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), E-selectin, чрез които се осъществява взаимодействието с Т-клетките (Sollberg et al., 1992). Т-цитотоксичните лимфоцити от своя страна чрез синтезираните перфоринови и гранзими осъществяват цитотоксичен ефект върху ендотелните клетки с последваща апоптоза (Buckley et al., 2005; Varga et Lafyatis, 2015). Съдовият спазъм, заедно с развиващия се процес на исхемия–реперфузия и последващата хипоксия, допълнително индуцира апоптозата на ендотелните клетки, както и експресията на Endothelin-1 (ET-1), Vascular endothelial growth factor (VEGF) и Platelet derived growth factor (PDGF) (Raja et Denton, 2015). Процесът на реперфузия повишава синтеза на някои провъзпалителни цитокини – TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1. Съдовият спазъм, исхемията и хипоксията водят до освобождаване на различни разтворими медиатори, които спомагат за съдовото увреждане при SSc (Raja et Denton, 2015). Важен е акцентът върху хиперплазията на интималния слой на малките и среднокалибрните артерии. Тя допринася за микросъдовото увреждане, с последващата тъканна исхемия и ендотелно-мезенхимната трансформация, която вероятно участва във фибротичния процес (Varga et Lafyatis, 2015).

Фиброзата е процес, при който се нарушава нормалната тъканна архитектура поради ексцесивно отлагане на съединителна тъкан в кожата и вътрешните органи. Нормалният екстрацелуларен матрикс е съставен от клетъчна част и ацелуларна съединителна тъкан, която от своя страна е изградена от фибриларни и нефибриларни колагени, фибронектин, протеоглици, еластин, фибрилини, хрущялен олигометричен протеин (Varga et Bashey, 1995). Установена е повишена експресия на гени, кодиращи синтеза на колаген и други екстрацелуларни компоненти, растежни фактори, сигнални молекули при болни със SSc в сравнение със

здравни лица (Denton et al., 2006). Естрацелуларният матрикс е „резервоар“ за различни растежни фактори и сигнални молекули (табл. 3), активиращи мезенхимните стволови клетки, които от своя страна се диференцират във фибробласти, миофибробласти, продуциращи колаген, и други съединителнотъканни молекули (Varga et Abraham, 2007, Varga et Lafyatis, 2015).

От друга страна, при SSc е нарушен процесът на разграждане на екстрацелуларния матрикс (Denton et al., 2006).

**Табл. 3. Разтворими медиатори, участващи в процеса на фиброза, развиващ се при SSc (по Varga et al., 2015)**

| <b>Растежен фактор</b>  | <b>Клетъчен източник</b>                                   | <b>Повишен при SSc</b> |
|-------------------------|--|------------------------|
| TGF- $\beta$            | Възпалителни клетки, тромбоцити, фибробласти, макрофаги    | Да                     |
| PDGF                    | Тромбоцити, макрофаги, фибробласти, ендотелни клетки       | Да                     |
| IGF-1                   | Фибробласти  | Да                     |
| IL-4 и IL-13            | Th2 клетки, мастоцити                                      | Да                     |
| IL-6                    | Макрофаги, Т- и В-лимфоцити, фибробласти                   | Да                     |
| Хемокини (MCP-1, MCP-3) | Неутрофили, епителни клетки, ендотелни клетки, фибробласти | Да                     |
| FGF                     | Фибробласти  | Да                     |
| Endotelin-1             | Ендотелни клетки   | Да                     |

В подкрепа на аутоимунната генеза на SSc могат да бъдат интерпретирани предварителните данни от контролирани проучвания и публикуваните резултати от неконтролирани проучвания, съобщаващи, че прилагането на агресивна имunosупресивна терапия, последвана от автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки, намалява микросъдовото увреждане и удължава общата преживяемост при пациенти с дифузна SSc (Vonk et al., 2008; Burt et al. 2011, Shouval et al., 2018). Наличните към момента доказателства за аутоимунната природа на SSc са обобщени в табл. 4.

**Табл. 4. Преки и индиректни доказателства в подкрепа на автоимунната природа на SSc**

- Наличие на SSc-специфични ААт;
- Наличие на лимфоцитен инфилтрат, състоящ се от олигоклонални Т-клетки, характерен за ранните кожни лезии;
- Увеличен колагенов синтез от кожните фибробласти в съседство с богатия на Т-клетки инфилтрат;
- Независими скринингови проучвания относно генните полиморфизми, асоцииращи се със SSc, откриват предимно генни варианти, свързани със системите на вродения и придобития имунен отговор, включително полиморфизми на гени от главния комплекс на тъканната съвместимост;
- Повлияване на кожното уплътнение и микроваскуларните нарушения при част от пациентите със SSc след приложение на интензивна имunosупресивна терапия, последвана от автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Изследваните до момента животински модели на SSc също потвърждават автоимунната природа на заболяването и дават ценни насоки за изясняване на имунопатогенетичните механизми, движещи болестния процес, както и за бъдещи възможности за ефективна терапия. Данните от тях дават основание да диференцираме ролята на отделните участници в автоимунната каскада. Ако си представим патогенетичния процес като музикален оркестър, то Т-хелперните лимфоцити влизат в ролята на диригент, В-клетките – на концертмайстори, продуциращи автоантитела, а цитокините и останалите разтворими медиатори, влизат в ролята на “водачи” на ендотелните и фибробластните “оркестрови” групи.

В патогенезата на SSc участват както системата на вродения, така и на придобития имунен отговор. Натрупват се все повече доказателства в подкрепа на Toll-like рецепторна (TLRs) дисрегулация при SSc, както и данни за увеличаване на множество ендогенни лиганди, което води до възникването на „стерилно възпаление“ и в крайна сметка до индукция на фиброза (Dowson et al., 2017).

По отношение на адаптивния имунен отговор засилено се изучава значението както на В-клетките, така и влиянието на Т-клет-

ките като патогенетични фактори за възникването на SSc. Скорошни проучвания демонстрират повишена експресия на CD19, който представлява ключов регулатор на В-клетъчната активация (Yoshizaki, 2018). В резултат се индуцира хронична „свръхреактивност“ на паметови В-клетки, SSc-специфична автоантителна продукция и мултиорганна фиброза. Нещо повече, при „tight-skin“ и блеомицин-индуцирания миши модел на SSc се наблюдава абнормна В-клетъчна активация, която се асоциира пряко с кожната и белодробната фиброза. В този контекст е и екстензивно проучваната клинична употреба на anti-CD20 химерно мише/човешко моноклонално антитяло при терапията на SSc (Jordan et al., 2014). Въпреки това към момента липсват доказателства, обясняващи точния механизъм, по който автореактивните В-клетъчни клонове водят до прогресия на мултиорганната фиброза при SSc.

Ключова роля в имунната патогенеза на SSc имат Т-хелперите, които се разделят на различни субпопулации по отношение на цитокиновата си секреция. Th2 лимфоцитите произвеждат IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13, посредством което подпомагат хуморалния имунен отговор. Редица проучвания съобщават за завишени серумни нива на Th2 цитокините IL-4, IL-6, IL-10 и IL-13 при пациенти със SSc (White, 1994; Hasegawa et al., 1997; Hasegawa, 1999), което дава основание да се счита, че при SSc има „изместване“ в тази посока.

Други резултати обаче посочват, че се наблюдава силно изместване в посока към Th1-цитокинова секреция в периферната кръв на пациенти със SSc (Fujii et al., 2002), като наред с това има данни за увеличен брой IFN- $\gamma$  позитивни Т-клетки при такива пациенти (Valentini et al., 2001). Следователно съществува вероятност Th1 имунният отговор, в допълнение към Th2 цитокините, също да играе роля в имунопатогенезата на SSc.

IL-17, секретирани от Th17 клетките, е индуктор на ICAM-1 и VCAM-1 повърхностната експресия от ендотелните клетки и стимулатор на фибробластната пролиферация. Kurawawa et al., 2000, съобщават за свръхпродукция на IL-17 от Т-клетките, изолирани от периферна кръв, кожни и белодробни лезии при скле-

родермни пациенти. Счита се, че увеличената секреция на IL-17 играе ключова роля в патогенезата на SSc, особено в ранните стадии на болестта, като усилюва продукцията на IL-1 $\beta$  и експресията на адхезивни молекули върху ендотелните клетки. Th17 диференциацията се благоприятства от IL-23, в кооперация с IL-6 и TGF- $\beta$ , посредством увеличена продукция на IL-22. Agarwal et Reveille, 2010, съобщават, че полиморфизмите на IL-23 рецептора се асоциират с положителни АТА.

Натрупват се все повече данни за функционални и количествени промени в Tregs при SSc. При SSc са описани високи нива на TNF- $\alpha$ , което би могло да доведе до потискане супресивната способност на Tregs. Klein et al., 2010, не откриват промени в абсолютния брой на Tregs в периферна кръв от пациенти със SSc в сравнение със здрави контроли, но получените резултати в циркулацията не кореспондират с наблюдаваните промени в кожни биопсии на същите пациенти, където Tregs са значително понижени.

Проучванията, изследващи броя и функцията на Tregs при SSc, дават противоречиви резултати. Slobodin et al., 2010, съобщават за значителна експанзия на Tregs (достигаща до 34% от пула на Т-хелперните клетки) в периферна кръв от пациенти със SSc, която корелира положително както с индекса на активност на SSc (Valentini Disease Activity Index), така и с тежестта на клиничната изява (измерена според Medsger Disease Severity Scale). Авторите обаче не откриват функционални промени в изследваните Tregs, въпреки повишения им абсолютен брой и процент в циркулацията. Radstake et al., 2009, също съобщават за увеличен брой Tregs в периферна кръв на пациенти със SSc, но за разлика от Slobodin et al., 2010, откриват компрометирана функционална активност на Tregs, свързана с понижена експресия на CD69 и TGF- $\beta$ .

Krasimirova et al., 2017, докладват за увеличен процент Th17 клетки в периферната циркулация на пациенти със SSc и за първи път в литературата съобщават за увеличен процент CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>FoxP3<sup>+</sup> Т-клетки при пациенти с dcSSc.

При SSc са докладвани промени в цитокиновия профил както в циркулацията, така и локално в лезиите. Множество автори съобщават за увеличени нива на циркулиращите цитокини както от Th1 тип (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, CXCL10), така и от Th2 тип (IL-4, IL-10, IL-13, MCP-1), в сравнение със здрави контроли (Hasegawa et al., 1997; Sato et al., 2000; Baraut et al., 2012). Scala et al., 2004, откриват корелация между серумните нива на IL-6, IL-8, IL-10, B-cell activating factor (BAFF), monocyte chemoattractant chemokine (MCP)-1, sCD30 и тежестта на кожната склероза, като получените стойности са по-високи при пациенти с dcSSc, в сравнение с тези с lcSSc. Според друго проучване повишените нива на цитокините IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IFN- $\alpha$  в течност от бронхоалвеоларен лаваж или в кондензирана проба издишан въздух, корелират с тежестта на ИББ при пациенти със SSc (Gourh et al., 2009). При ранна SSc са открити повишени серумни нива на TGF- $\beta$  и е установена корелация между коекспресията му с IL-17 и с IFN- $\gamma$  и прогресията на заболяването (Radstake et al., 2009). Две други проучвания откриват корелация между изязвата на ИББ при SSc и повишените нива на IL-6, MCP-1, IL-15, ET-1, proliferation-inducing ligand (APRIL) (Matsushita et al., 2007), както и с увеличени стойности на blood TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) в периферна кръв от пациенти със SSc (Yanaba et al., 2009). Krasimirova et al., 2017, намират повишени серумни нива на IL-17A при пациентите с lcSSc, спрямо тези с dcSSc, което хвърля светлина върху бъдещи възможности за терапия на lcSSc, посредством използването на анти-IL17A човешко моноклонално антитяло.

*In situ* експресията на TGF- $\beta$  е важен маркер за кожно и белодробно засягане в ранните стадии от развитието на SSc и впоследствие корелира с тежестта на фиброзата. Локалната кожна хипоксия при SSc, измерена чрез поларографична кислородна микроелектродна система, е свързана с повишени нива на VEGF. *In situ* експресията на IL-4, IL-17 и MCP-1 е тясно обвързана с тежестта на кожна и белодробна фиброза при SSc (Baraut et al., 2012).

Някои проучвания съобщават за увеличена *in situ* експресия на IL-17, IL-21, IL-33, mRNA и IFN- $\alpha$  в кожните лезии на пациенти със SSc, в сравнение със здрави контроли (Varga et Abraham, 2007). Освен това BAFF също е увеличен в кожния инфилтрат на пациенти с ранна дифузна SSc, което потвърждава участието на В-клетките в патогенезата на заболяването (Varga et Abraham, 2007). Ролята на BAFF се свързва с предпазването на някои авто-реактивни В-клетъчни клонове от апоптоза чрез увеличаване на експресията на В-cell lymphoma (Bcl-2), както и чрез активирането на nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B) (Varga et Abraham, 2007).

### **Роля на автоантителата (ААТ)**

Системната склероза е заболяване, което се характеризира с богат профил на автоантитела, някои от които с доказана роля в имунопатогенетичния процес, докато други не притежават тези функции или те все още не са доказани. Въпреки това именно втората група е с ключово значение в диагностичния процес.

#### **А) Имунопатогенетични ААт при SSc**

В тази група се включват ААт, за които е установено, че имат пряка патогенетична роля, вземайки участие в процеса на тъканното увреждане при SSc (Varga et Lafyatis, 2015, Kayser et Fritzler, 2015).

*Антифибробластните ААт* се откриват при до 58% от пациентите със SSc и индуцират *in vitro* фибробластна активация (Chizzolini et al., 2002). Според друго проучване фибробластите, стимулирани с антифибробластни ААт, демонстрират увеличена способност за разграждане на колагеновия матрикс и продукция на матрикса на металопротеиназа 1 MMP-1, докато производството на колаген тип I и на тъканния инхибитор на MMP-1 (TIMP-1) остават непроменени (Fineschi et al., 2007).

*Антифибрилин-1 ААт* са докладвани при над 50% от пациентите със SSc. Те активират фибробластите и стимулират освобождаването на TGF- $\beta$  (Abraham et al., 2006). Въпреки това според Brinckmann et al., 2005, все още патогенетичната роля на антифибрилин-1 ААт е дискуссионна, след като авторите изследват

ААт срещу неправилно нагънат фибрилин-1, но не ги откриват в серума на пациенти със SSc.

*MMP-1* и *MMP-3* ААт са докладвани при пациенти със SSc, като се смята, че са специфични за SSc и предотвратяват разграждането на ексцесивно натрупаните колаген и други компоненти на екстрацелуларния матрикс (Gabielli et al., 2007, и Abraham et al., 2009).

*Антиендотелноклетъчните ААт (АЕСА)* се срещат при 44-84% от пациентите със SSc и се асоциират с тежки васкулитни прояви (Gabielli et al. 2007). Съобщава се, че АЕСА при SSc индуцират *in vitro* активация и апоптоза на ендотелните клетки и задействат каспаза-3-зависимия апоптозен път (Ahmed et al., 2006).

*Анти-PDGFR ААт* са насочени срещу рецептора на тромбоцит-свързания растежен фактор (Platelet Derived Growth Factor Receptor, PDGFR). Взаимодействието между анти-PDGFR ААт и рецептора за тромбоцитния растежен фактор задейства сигнална каскада, което води до повишен синтез и отлагане на колаген в тъканите и органите (Baroni et al., 2006; Hamaguchi, 2010).

*Анти-AT1R и ET<sub>A</sub>R ААт* се откриват при 82-83% от серумите на пациенти със SSc и се асоциират с ИББ, ПАХ и с по-висока смъртност (Riemekasten et al., 2011). Анти-AT1R и анти-ET<sub>A</sub>R ААт се свързват специфично със съответните им рецептори върху ендотелните клетки и индуцират екстрацелуларно сигнално-регулирано, киназа-зависимо фосфорилиране, както и увеличават експресията на гена за TGF- $\beta$  в ендотелните клетки, което предполага възможното им участие в задействане на фиброзата при SSc (Riemekasten et al., 2011).

#### Б) Антинуклеарни автоантитела (ANA) при SSc

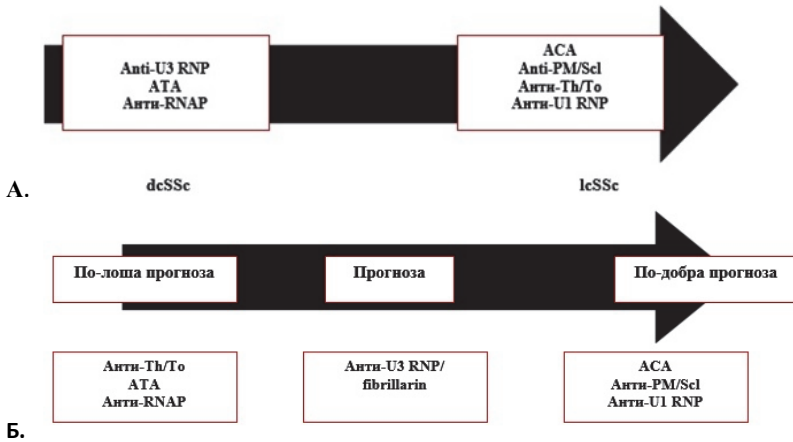
Тази група включва ААт, насочени срещу различни ядрени структури, като подгрупа могат да се обособят антителата срещу нуклеоларни протеини (ANoA). Всяко едно от тези ААт се асоциира със специфичен клиничен фенотип, характеризиращ се с определени органи прояви (Nihtyanova et Denton, 2010) (табл. 5). Ролята на тези ААт в патогенетичния процес обаче не е изяснена (Steen, 2005; Kuwana, 2017; Ma et al., 2017).

От диагностична гледна точка наличието на циркулиращи ANA е важна характеристика на имунологичните промени в хода на SSc. ANA се откриват при 90-95% от пациентите, като прицелните им молекули са жизненоважни за протичането на процесите на транскрипция, сплайсинг и клетъчно делене (Steen, 2005; Mehra et al., 2013).

**Табл. 5. Честота на SSc-асоцираните ANA и съответните им клинични асоциации (по Nihtyanova et Denton, 2010)**

| ААт                 | Честота (%) | Клинични асоциации  |
|---------------------|-------------|---|
| ACA                 | 16-39%      | lcSSc<br>ПАХ без ИББ<br>Протективна роля за SRC и ИББ       |
| ATA                 | 9-39%       | dcSSc > lcSSc<br>ИББ<br>Изразена дигитална васкулопатия     |
| Анти-RNAP ААт       | 4-25%       | dcSSc<br>SRC  |
| Анти-Th/To ААт      | 1-7%        | lcSSc<br>ИББ<br>ПАХ   |
| Анти-U3 RNP ААт     | 1-6%        | dcSSc > lcSSc<br>Мускулно засягане (миозит/миопатия)<br>ПАХ |
| Анти-PM/Scl ААт     | 0-6%        | Припокриващ синдром с миозит<br>Артрит<br>ИББ               |
| Анти-Ku ААт         | 1-3%        | Мускулно и ставно ангажиране                                |
| Анти-U1RNP ААт      | 5-35%       | Припокриващи синдроми                                       |
| Анти-U11/U12RNP ААт | 1.6-5%      | ИББ   |

ANA при SSc са важен имунологичен маркер при поставяне на диагнозата, заедно с клиничната картина, резултатите от капилароскопията и от кожната биопсия. SSc-асоцираните ANA имат предиктивна стойност по отношение степента на кожно засягане (фиг. 2А), вида на органните поражения и изхода от болестта (фиг. 2Б) (Nihtyanova et Denton, 2010).



**Фиг. 2. А. Връзка между типа кожно ангажиране и различните ААт при SSc; Б. Прогноза и SSc-асоциирани ААт (адаптирани по Ho et Reveille, 2003)**

Основните ANA, използвани в модерната имунологична диагностика на SSc, са съответно: ACA, ATA, анти-RNAP III ААт; антинуклеоларните ААт (ANoA), включващи ААт срещу таргетните антигени: PM/Scl-75, PM/Scl-100, Th/To, B23/nucleophosmin, nucleolin, Nop52/SC6, U3-snoRNP(U3 RNP)/fibrillarin, RNAP I, huBF/NOR-90; анти-Ku ААт.

Липсата на ANA в серума на пациентите не изключва диагнозата SSc. Малка част от болните (5-9%) са ANA-отрицателни и обикновено се характеризират с отличителен клиничен фенотип, като по-често засегнати са мъжете. При тези пациенти се наблюдава по-леко изразена васкулопатия, но по-често се изявява тънкочревно засягане и прогнозата е неблагоприятна (Salazar et al., 2015).

С фокус върху имунодиагностичния аспект ANA трябва да бъдат изследвани при всеки пациент с клинично съмнение за SSc. И въпреки че не е ясно дали ANA имат директна патогенетична роля, изследването на имунологичния профил сред пациентите със SSc и доказването на определени ANA има предиктивна стойност по отношение развитието на определени органни поражения, тежестта на клиничната изява и преживяемостта на пациентите със SSc.

➤ “Класически” SSc-асоциирани ANA

- Anti-topoisomerase I ААт (АТА, наричани още „anti-ТОРО I” или „anti-Scl-70”)

АТА се откриват при 9.4–71% от пациентите със SSc и са високоспецифични за SSc (Mehra et al., 2013; Poormoghim et al., 2013). Предвид използваните твърдофазови имунологични методи за детекция на АТА, специфичността на това ААт достига до 99% (Reveille et Solomon, 2003). Едновременното позитивиране на АТА, заедно с някои от останалите SSc-специфични ANA в серума на пациенти със SSc, е необичайно и се среща изключително рядко (1%) (Kuwana, 2017). АТА дава специфичен комбиниран тип имунофлуоресцентен образ, АС-29 според класификацията на International society of ANA patterns (ICAP), при изследване чрез ИИФ на HEp-2 клетъчна линия (Andrade et al., 2018). Преобладаващата част от пациентите с АТА са с dcSSc, но с по-бавно прогресираща фиброза, в сравнение с пациентите с анти-RNAP III ААт (Hamaguchi et al., 2015). АТА се асоциират с повишен риск от развитие на ИББ, която понастоящем е водеща причина за смъртност при SSc (Carpelli et al., 2015; Hasegawa, 2016). Пациентите с положителни АТА са с повишен риск от бъбречно увреждане, SRC, тежко изразена гастроинтестинална и сърдечна фиброза (Ho et al., 2003). Образуването на флексионни контрактури също се свързва с АТА (Radic et al., 2006). Други проучвания съобщават за асоцииране на АТА с увеличен риск от възникване на хронични дигитални улцерации в резултат на микросъдовата увреда, както и от въвличането на големите съдове в патогенетичния процес (Bohelay et al., 2018). Пациентите със SSc, които в хода на болестта не позитивират АТА в серума, имат по-бавна прогресия на заболяването и по-висока преживяемост (Wirz et al., 2016). Въпреки тясната връзка между АТА и dcSSc (55-91% при dcSSc), АТА се откриват и в серума на 15% от пациентите с lcSSc (Poormoghim et al., 2013; Srivastava et al., 2015). Болните с lcSSc и положителни АТА се отличават с характерен клиничен фенотип: при тях се наблюдава по-кратък времеви интервал между първия епизод на РФ и другите клинични симптоми на SSc. Нещо повече, тази група пациенти са с висок риск от развитие на ИББ (с

което се доближават фенотипно до dcSSc с положителни АТА), но от друга страна, се наблюдава повишена честота на ПАХ, което е характерно за класическата lcSSc (Mierau et al., 2011; Srivastava et al., 2015). Все още остава непотвърдено дали АТА имат патогенетична роля при SSc. Въпреки това проучвания съобщават за абнормна активност на ензима Topoisomerase I при пациенти със SSc и се обсъжда възможността за терапевтично повлияване на SSc чрез приложение на топоизомеразни инхибитори (Rudnicka et al., 1996).

- Антицентромерни, анти-CENP ААт (ACA)

Таргетните антигени на ACA са центромерни протеини (CENP) с молекулно тегло от 17 (CENP-A), 80 (CENP-B) и 140 kDa (CENP-C). CENP-B се смята за първичния автоантигенен протеин с няколко епитопа, разпознавани от ACA (Saito et al., 2012). ACA се асоциират с класическото описание на lcSSc и се откриват при 20-40% от пациентите със SSc (Mehra et al., 2013). ACA дават характерен центромерен тип светене (AC-3 според класификацията на ICAP) при изследване чрез ИИФ (Mariz et al., 2011, Chan et al., 2015). ACA се откриват и при пациенти с първичен синдром на Sjögren, СЛЕ, РА и първичен билиарен холангит (първична билиарна цироза, ПБЦ) (Gelber et al., 2006; Lleo et al., 2017). Пулмонална артериална хипертония (ПАХ) се развива често, отколкото при пациенти с други видове ANA и се среща при 10-20% от ACA-позитивните пациенти в хода на SSc. Съществува и повишена вероятност от чревно засягане, като особено забавеният гастроинтестинален пасаж се свързва с ACA. При пациентите с ACA рядко се развива dcSSc. Тежко изразена ИББ, кардиомиопатия или бъбречно засягане са рядкост при ACA-позитивни индивиди (Steen, 2005; Denton et Khanna, 2017). Освен това ACA са свързани с по-дълъг времеви прозорец от появата на РФ до развитието на други симптоми (обикновено няколко години) на заболяването, по-редки мускулно-скелетни прояви, както и по-ниска честота на поява на дигитални улцерации в сравнение с АТА-позитивните пациенти (Walker et Fritzler, 2007). Едновременното присъствие на ACA и АТА в серума е много рядко сре-

щано (едва при 0,6% от пациентите със SSc). „Двойнопозитивните“ пациенти демонстрират клиничен фенотип и ход на прогресията на SSc, които не се отличават от тези при АТА-позитивните индивиди (Heijnen et al., 2013).

- Анти-РНК полимераза (анти-RNAP) III ААт

Ензимът ДНК-зависима РНК полимераза е тясно ангажиран в процеса на транскрипция, като еукариотните клетки оперират с три различни РНК полимерази – РНК полимераза I, РНК полимераза II и РНК полимераза III. Анти-RNA polymerase III (RNAP III или RNAP11/RNAP155) ААт се откриват при 9% от пациентите със SSc. Прави впечатление, че дебютът на SSc при пациенти с положителни анти-RNAP III ААт е на по-късна възраст в сравнение с болните, които са отрицателни за тези ААт (44 г. срещу 38.5 г.). При изследване на серума чрез ИИФ анти-RNAP III ААт дават АС-5 имунофлуоресцентен образ, но е възможно да се наблюдава и смесен образ в комбинация с АС-10, при наличие и на анти-RNAP I ААт в серума (Chan et al., 2015). През последните години усилено се проучва връзката между анти-RNAP III ААт и риска от развитие на тумори. Проучванията показват, че анти-RNAP III-позитивните пациенти със SSc са със значително повишен риск от развитие на злокачествено заболяване, особено в рамките на 36 месеца от дебюта на SSc (Lazzaroni et al., 2017). Най-често срещаният тумор при тези пациенти е карциномът на гърдата, следван от хематологични злокачествени заболявания, стомашно-чревни и гинекологични тумори (Lazzaroni et al., 2017). Според част от проведените изследвания, честотата на злокачествените заболявания е сходна при пациенти със SSc и анти-RNAP III ААт, АСА или АТА, но времевият интервал между появата на първите симптоми на SSc и онкологичната диагноза е най-кратък при пациентите с анти-RNAP III ААт (Shah et al., 2010). Тесният времеви прозорец между изявата на SSc и появата на онкологично заболяване дава основание анти-RNAP III положителните SSc пациенти да се разглеждат като паранеопластична подгрупа на SSc (Joseph et al., 2013).

➤ Антинуклеоларни автоантитела (ANoA) при SSc

При SSc, освен трите SSc-специфични ANA (ACA, ATA, анти-RNAP III AAT), са описани още една група ANA, които и към момента са обект на засилено проучване (Mahler et Fritzler, 2014; Mehra et al., 2013). Антигените, срещу които са насочени тези ANA, са разположени при нуклеолите на клетъчните ядра и включват: polymyositis/scleroderma (PM/Scl) нуклеоларния комплекс (Mahler et Fritzler, 2014; Mehra et al., 2013), U3-snoRNP/fibrillarin (Mahler 2010), Th/To автоантигените, B23 (Mahler et Fritzler, 2014), RNA polymerase (RNAP) I и Nop52 (табл. 6). При изследване на човешки серум посредством ИИФ на HEp-2 клетъчна линия се различават три основни вида (нуклеоларни) светения AC-8, 9, 10 (Chan et al., 2016; Damoiseaux et al., 2019).

**Табл. 6. Преглед на основните антинуклеоларни автоантитела (ANoA)**

| Таргетен антиген | (Основни) клинични асоциации | Изследователски методи | Диагностични методи     | Описани за първи път |
|------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
| Нуклеоларен      | SSc <sup>^</sup> , СЛЕ, ЗИ*  | ИФ                     | ИФ                      | 1962                 |
| PM/Scl           | PM, SSc                      | IP, WB, ALBIA          | LIA, ELISA, FEIA, ALBIA | 1977                 |
| Th/To            | SSc                          | IP, WB, CIA            | LIA                     | 1983                 |
| Fibrillarin      | SSc                          | IP, WB                 | LIA, FEIA               | 1985                 |
| B23/numatrin     | SSc                          | IP, WB, ALBIA          | Няма                    | 1988                 |
| RNAP I           | SSc                          | IP                     | Няма                    | 1987                 |
| RNAP II/III      | SSc                          | IP                     | LIA, ELISA, FEIA**      | 1993                 |
| Nop52            | Неизвестни                   | WB                     | Няма                    | 1987                 |
| NOR90            | Неспецифични                 | WB                     | LIA                     | 1987                 |
| C1D              | PM, SSc                      | WB, ELISA              | Няма                    | 1997                 |

ALBIA – addressable laser bead immunoassay; CIA – chemiluminescent immunoassay; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; FEIA – fluorescence enzyme-immunoassay; LIA – line immunoassay; WB – Western blot; PM – polymyositis; ЗИ – здрави индивиди

<sup>^</sup>само във високи титри

\*в ниски титри

\*\*само RNAP III

ААт срещу PM/Scl и U3-snoRNP/fibrillarin са включени в референтната серумна банка за ANA към Центровете за контрол и превенция на заболяванията (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), САЩ (Chan et al., 2007). Въпреки че се срещат често при пациенти със системни заболявания на съединителната тъкан (СЗСТ), ANoA не са патогномонични. В скорошно проучване ANoA са докладвани и при 6.1% от здравите лица с положителни ANA, като не се наблюдават никакви корелации с атипични форми на СЗСТ (Satoh et al., 2012). Въпреки това в изследваните серуми не са намерени анти-Th/To, анти-U3-RNP, нито анти-PM/Scl ААт (Satoh et al., 2012), което предполага, че е необходимо допълнително задълбочено изследване на останалите ANoA. ANoA, намерени в серумите на здрави лица, биха могли да представляват еквивалент на анти-dense fine speckled 70 (DFS70) ААт, които се срещат преобладаващо при здрави лица и към момента се смятат за протективни по отношение на СЗСТ (Mahler et al., 2012). Когато ANoA се разглеждат в контекста на SSc, е важно да се отбележи, че честотата, с която се срещат различните ANoA, зависи сигнификантно от етноса и/или генетичния терен при отделните форми на SSc (Krzyszczak et al., 2011).

- Анти-РНК полимераза (анти-RNAP) I ААт

Част от пациентите със SSc позитивират ААт срещу една или повече RNAP (Kuwana et al., 1993). Някои пациенти с позитивни анти-RNAP I имат също и положителни анти-RNAP II ААт (Kuwana et al. 1993). Анти-RNAP II ААт светят нуклеоларно на ИИФ, но не са специфични за SSc, тъй като се откриват и при СЛЕ, и при overlap синдроми. Специфично явление обаче при SSc е, че анти-RNAP I и III ААт много често съществуват съвместно при болните, като чувствителността на тази копродукция е приблизително 20% (Reveille et Solomon, 2003). Наличието на анти-RNAP I и III, със или без анти-RNAP II, се асоциира с дифузно кожно засягане и повишен риск от развитие на SRC (Denton et al., 2009; Denton et Steen, 2011; Hamaguchi et al., 2015). Резултатите от скорошно проучване потвърждават високата честота на SRC (25%) при пациентите с анти-RNAP ААт, в сравне-

ние с останалите пациенти с dSSc (12%) (Steen, 2005), като за сметка на това в тази подгрупа рядко се наблюдава ИББ. Въпреки високата честота на бъбречно засягане, преживяемостта при пациенти с анти-RNAP ААт е по-добра, отколкото при тези с АТА или анти-U3 RNP (Steen, 2005). Това може да се обясни с факта, че макар при пациентите с анти-RNAP ААт да се наблюдава dcSSc, ниската честота на ИББ, в комбинация със съвременните възможности за ранно лечение на SRC с ACE инхибитори, води до подобрена преживяемост: 10-годишната кумулативна преживяемост от момента на поставяне на диагнозата SSc е 75% за анти-RNAP III, 65% за АТА и 61% за анти-U3 RNP ААт (Steen 2005).

- Анти-Th/To ААт

Анти-Th/To ААт са насочени срещу субединици на човешките митохондриални рибонуклеаза и рибонуклеаза Р-рибонуклеопротеинови комплекси. При изследване чрез ИИФ, анти-Th/To ААт дават образ AC-8 (Chan et al. 2015). Този тип ААт се откриват при 2–5% от пациентите със SSc (Steen, 2005). Тези ААт са свързани с по-кратък времеви прозорец между първия епизод на РФ и дебюта на SSc в сравнение с пациентите с положителни АСА (Okano et Medsger, 1990). Въпреки че краткият времеви интервал между началното уплътняване на пръстите на ръцете и първите прояви на РФ е характерен за dcSSc, пациентите с анти-Th/To ААт не са рискова група за развитие на dcSSc или бъбречно увреждане (Mitri et al., 2003). Подобно на други ANoA (анти-U3 RNP, анти-PM/Scl), анти-Th/To антители се асоциират с ИББ, ПАХ и възпалителни мускулни заболявания (Steen, 2003; Steen, 2005). Разликата между двете групи пациенти с lcSSc, с положителни АСА и такива с положителни анти-Th/To ААт е, че анти-Th/To-позитивните пациенти обикновено развиват както ИББ, така и ПАХ. Освен това белодробното засягане е значително по-често при пациентите с анти-Th/To ААт, отколкото при АСА-позитивните пациенти (съответно 74 спрямо 51%). За сметка на това гастроинтестиналното засягане е с по-голяма честота при АСА-положителните, в сравнение с анти-Th/To-позитивните

пациенти (съответно 87% срещу 62%) (Mitri et al., 2003). Поради високата честота на белодробно засягане преживяемостта на пациентите с анти-Th/To е намалена в сравнение с останалите групи пациенти с lcSSc, позитивиращи други ANA (Steen, 2005). Анти-Th/To-положителните пациенти имат най-ниска преживяемост в пула на lcSSc: кумулативната 5- и 10-годишна преживяемост са съответно: 78 и 65% (Steen, 2005). Куртева и сътр., 2019, намират асоциация между наличието на анти-Th/To ААт в серума на пациентите със SSc и изявата на гастроинтестинално засягане в хода на заболяването. Авторите установяват и по-висока честота на анти-Th/To ААт сред българската кохорта пациенти със SSc в сравнение с описаната им честота сред останалите европейски популации.

- Анти-U3-snoRNP (U3 RNP)/fibrillarin ААт

Анти-U3 RNP ААт са доказани за пръв път през 1985 г. в серума на пациенти със SSc. Таргетната молекула на анти-U3 RNP ААт е фибрилари́н-рибонуклеопротеин, част от нуклеоларния U3-рибонуклеопротеинов комплекс. ААт срещу фибрилари́н демонстрират светене AC-9 на HEp-2 клетки при ИИФ (Nihtyanova et Denton, 2010; Chan et al., 2015). Анти-U3 RNP ААт са доказани при 4–10% от пациентите със SSc и са особено чести и с по-лоша прогноза при пациенти от афроамерикански произход: 27% срещу 5% от кавказки произход (Aggarwal et al., 2009). Предполага се, че са SSc-специфични ANA, въпреки че са описани и при други СЗСТ (Van Eenennaam et al., 2002). Характерна особеност на SSc с анти-U3 RNP ААт е класическа dcSSc и мултиорганна висцерализация, въпреки че ААт срещу фибрилари́н се наблюдават и при пациенти с lcSSc, макар и по-рядко (Steen 2005; Wirz et al., 2015). Анти-U3 RNP ААт са предиктор за тежко белодробно засягане, свързано както с ИББ, така и с ПАХ, подобно на анти-Th/To ААт (Steen, 2005). За разлика от последните обаче анти-U3 RNP ААт при lcSSc нямат предиктивна стойност по отношение развитието на ПАХ (Tormey et al., 2001). Струва си да се подчертае, че ПАХ при тази група пациенти обикновено е с остро начало и е непропорционално тежко изразена спрямо тежестта на ИББ, по-

ради което анти-U3 RNP ААт се считат за независим рисков фактор за развитието на ПАХ (Steen, 2003; Steen, 2005). ПАХ е и най-честата причина за смърт при пациенти с анти-U3 RNP ААт (30% спрямо 10% при анти-U3 RNP-негативните пациенти) (Aggarwal et al., 2009). Освен това се съобщава, че тежко гастроинтестинално засягане, включително чревна обструкция и нарушения в тънкочревната абсорбция, е свързано с наличието на анти-U3 RNP антители, особено през първите 2 години от началото на заболяването (Nishimagi et al., 2007). Установена е положителна връзка с мускулното засягане, развиващо се в хода на SSc, като миозит/миопатия е диагностициран при 25-33% от болните с положителни анти-U3 RNP ААт (Aggarwal et al., 2009). Периферните невропатии, които се срещат рядко при пациенти със SSc, също се свързват с анти-U3 RNP ААт (Steen, 2005). Предполагаема е връзка между анти-U3 RNP ААт и развитието на SRC и сърдечно засягане, но тази връзка не е потвърдена от съвременни публикации (Aggarwal et al., 2009). Кумулативната 5- и 10-годишна преживяемост (съответно 80 и 76%) е подобна на тази при пациенти с АТА (Kuwana et al., 2017).

- Анти-NOR 90/hUBF

Първото описание на анти-NOR90 показва, че тези ААт са насочени срещу областите на нуклеоларните ядрени организатори (Jimenez-Garcia et al., 1989). При ИИФ се наблюдава образ АС-10 (Chan et al. 2015). Анти-NOR 90 ААт се намират в серума на 4.8% от пациентите със SSc (Villalta et al., 2012), като могат да бъдат положителни не само в контекста на SSc, но се откриват и при други автоимунни заболявания, като РА, СЛЕ и синдром на Sjögren (Fujii et al., 1996). Тези ААт се откриват също и в серуми на пациенти с хепатоцелуларен карцином (Imai et al., 1992). Въпреки липсата на големи клинични проучвания, според натрупаните литературни данни ААт срещу NOR90 насочват към lcSSc и са благоприятни по отношение на висцерализация (Dagher et al., 2002).

- Анти-U11/U12 RNP (RNA binding region containing 3, RNP3) ААт

Анти-U11/U12 RNP ААт са насочени срещу малките ядрени рибонуклеопротеини (snoRNP) U11 и U12 на сплайсозомата, които катализират сплайсинга на информационната РНК (Tarn et Steitz, 1996). При изследване чрез ИИФ дават образ АС-10 и се откриват при 3% от пациентите със SSc (Fertig et al., 2009; Chan et al., 2015), като се наблюдават както при lcSSc, така и при dcSSc (Kuwana, 2017). При пациентите с положителни анти-U11/U12 RNP ААт често се описва остро начало и динамично развиваща се ИББ. Проучванията показват, че пациентите с анти-U11/U12 RNP ААт и ИББ са с 2.25 пъти по-висок риск за настъпване на летален изход в сравнение с болните с ИББ, позитивиращи някое от останалите SSc-специфични ANA, така че към момента анти-U11/U12 RNP ААт се считат за маркер за тежко белодробно засягане при SSc (Fertig et al., 2009). В този контекст скрининговото изследване на анти-U11/U12 RNP ААт с прогностична цел по отношение на риска от ИББ е разумен подход, който би повлиял и върху клиничното решение за започване на по-ранна и агресивна терапия. До началото на 2019 г. липсваше достъпен имунодиагностичен метод за рутинното им изследване в Европа, така че предстои да се проверят сензитивността, специфичността, положителната и отрицателната предсказваща стойност на анти-U11/U12 RNP ААт при изследването им в ежедневната лабораторна практика.

- Анти-PM/Scl ААт

Главните антигенни компоненти на PM/Scl (PM-1) антигените се състоят от 11-16 полипептида, свързани с два протеина с молекулно тегло съответно от 75 и 100 kDa. При изследване чрез ИИФ демонстрират АС-8 тип светене (Chan et al., 2015). Повече от 25% от пациентите със SSc, положителни за тези ААт, са диагностицирани едновременно и с припокриващ синдром с миозит, като се има предвид, че общата им честота в популацията със SSc е едва 2%. Анти-PM/Scl ААт могат да бъдат открити в серума на пациенти с поли- и дерматомиозит (Brouwer et al., 2001). Клиничните

асоциации на анти-PM/ScI ААт включват мускулно и ставно засягане и припокриващи синдроми (Maddison, 2000; Gunawardena, 2017). Подкожна калциноза се наблюдава при до 58% от пациентите с положителни анти-PM/Sc ААт спрямо 30% при пациентите, които не позитивират тези ААт. ИББ се открива значително по-рядко при анти-PM/ScI-положителните болни, в сравнение с останалите пациенти със SSc (15% спрямо 34%), и прави впечатление по-ранната възраст на дебют на SSc при тази група болни (средно 39 години спрямо 45 години), в сравнение с анти-PM/ScI-негативните индивиди (D'Aoust, 2014). Типично, в групата на анти-PM/ScI-положителните пациенти, първият епизод на РФ предхожда с години разгръщането на клиничната картина на SSc. Анти-PM/ScI ААт се асоциират с lcSSc без значима висцерализация, поради което пациентите са с благоприятна прогноза (D'Aoust, 2014).

- Анти-B23 (numatrin, nucleophosmin)

Nucleophosmin (NPM), познат още като nucleolar phosphoprotein B23, или numatrin, е 40-kDa ядрен фосфопротеин, тясно свързан с ядрения матрикс (Feuerstein et al., 1988). Антитялото срещу B23 е описано при пациенти със SSc, като има данни, че анти-B23 ААт се асоциира с ПАХ и често се открива в комбинация с други SSc-специфични ANA (Ulanet et al., 2003; Mehra et al., 2013). Освен това анти-B23 ААт са описани и при пациенти без SSc, като е установена асоциация с хепатоцелуларен карцином (Ulanet et al., 2003). Към момента анти-B23 няма практическо приложение при поставяне на диагнозата SSc и при проследяване на пациентите, което най-вече се свързва с липсата на широкодостъпен имунодиагностичен метод за детекцията му.

- Други SSc-асоциирани ААт

- Анти-Ku ААт

Антигенът Ku (p70/p80) е ДНК-свързващ протеин, участващ в репарацията на ДНК, както и в регулиране процесите на фосфорилиране на множество ядрени протеини, включително на ензими и транспортни фактори (Mimori, 2002). Анти-Ku ААт се срещат

при SSc с честота, варираща от 1.5 до 5% (Cavazzana et al., 2008, Rozman et al., 2008). При изследване чрез ИИФ, анти-Ку ААТ светят тип AC-4. Асоциират се често с overlap синдром със СЛЕ (Mimori, 2002, Hoa et al., 2016), както и с мизит и неспецифични хистологични промени при провеждане на мускулна биопсия (Rozman et al., 2008, Cavazzana et al., 2013). До момента асоциации с тригеминална невралгия и автоимунен тиреоидит не са съобщавани при нито едно от останалите SSc-специфични АНА, освен при пациенти с положителни анти-Ку ААТ, като процентът варира от 2.6 до 13.6 (Hoa et al., 2016). Анти-Ку-положителните пациенти са по-възрастни при дебюта на SSc, в сравнение с негативните за анти-Ку ААТ (средна възраст 51.5 спрямо 45.3 години), по-често са с lcSSc (77% спрямо 63%), освен това в сравнение с останалите не страдат от дигитални улцерации (0% спрямо 15%) (Hoa et al., 2016). Рядко при тези пациенти се наблюдава висцерализация, но когато я има, преобладават ИББ и ПАХ (Mimori, 2002, Hoa et al., 2016). По отношение на асоциациите с тумори, по литературни данни анти-Ку-положителните болни по-често имат анамнеза за туморно заболяване към момента на поставяне на диагнозата SSc, в сравнение с негативните пациенти (27% спрямо 8%,). Най-чести съобщения има за кожен меланом, карцином на гърдата и сквамозен кожен карцином (Hoa et al., 2016). Въпреки това пациентите с анти-Ку ААТ не са със значимо повишен риск от настъпване на преждевременна смърт според данните от анализ на преживяемостта (Hoa et al., 2016). Смята се, че туморите тригерират автоимунния процес в някои случаи на SSc посредством механизмите, въввлечени в антитуморния отговор, молекулярната мимикрия и процесът, известен като „epitope spreading” (Shah et al., 2015).

- Анти-RuvBL1/2 ААТ

Анти-RuvBL1/2 ААТ са насочени срещу двоен хексамер, разположен в нуклеоплазмата, състоящ се от RuvBL1 и RuvBL2, които са въввлечени в редица важни клетъчни процеси като транскрипция, репарация на ДНК, ремоделиране на хроматина и сглобяване на малките ядрени нуклеоларни RNP комплекси (Zaarur et

al., 2015). Тези ААт са рядко срещани по принцип и сред пациентите със SSc се откриват едва при 1-2% от болните (Pauling et al., 2018). Анти-RuvBL1/2 ААт проявяват светене тип АС-4 при изследване чрез ИИФ (Herold et al., 2018). Анти-RuvBL1/2-положителните пациенти са описвани като характерен SSc фенотип – с dcSSc, припокриваща се с миозит. В литературата липсват данни за тежко изразена органна фиброза, въпреки че има докладвани случаи на сериозни миокардни усложнения. Средната възраст на дебют на заболяването при анти-RuvBL1/2-положителните пациенти е по-висока (58 години) и процентът на засегнатите пациенти от мъжки пол е значително по-висок, в сравнение с негативните за тези ААт изследвани мъже със SSc (50% спрямо 16%) (Kaji et al., 2014).

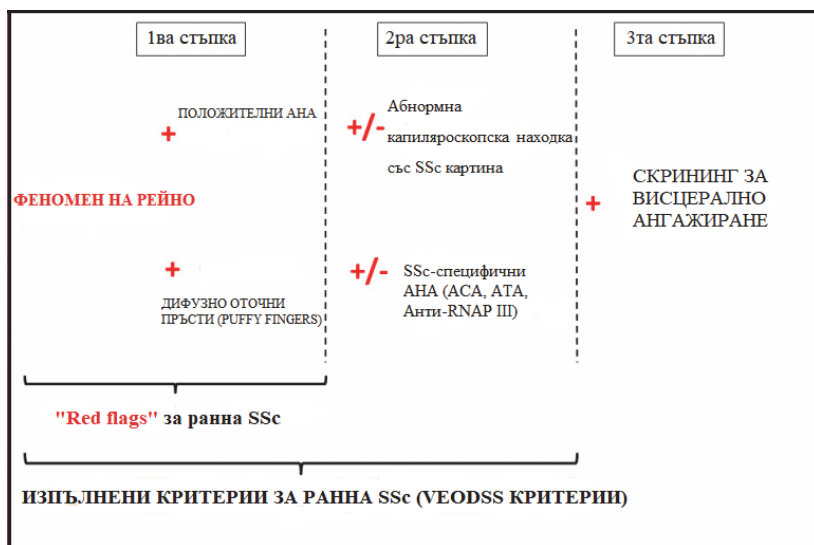
- Anti-Eukaryotic Initiation Factor-2B (анти-eIF2B) ААт

Анти-eIF2B ААт са цитоплазмени SSc-специфични ААт, които се откриват в ANA-отрицателни серуми. Тези ААт имат характерен имунофлуоресцентен образ: АС-20, при негативни ядра на HEp-2 клетките (Herold et al., 2018). Анти-eIF2B ААт бяха открити съвсем скоро и са първите, описани SSc-специфични антицитоплазмени ААт (Pauling et al., 2018). Те са насочени срещу eukaryotic initiation factor 2B, който е ключов за инициацията и регулирането на протеиновия синтез във всички еукариотни клетки (Pavitt, 2005). Анти-eIF2B се откриват при 1% от пациентите със SSc (Betteridge et al., 2016) и се асоциират с dcSSc и ИББ (Pauling et al., 2018). Има предположения, че образуването на анти-eIF2B ААт може да се свърже с процес на молекулярна мимикрия при пациенти със SSc, инфектирани с Epstein-Barr вирус (Fattal et al., 2014).

- Къде е мястото на ANA в диагностиката на ранната SSc?

Макар към момента да липсват доказателства за патогенетичното значение на ANA при SSc, SSc-асоциираните ANA са важен имунологичен маркер на заболяването и имат прогностично значение по отношение на вътрешното органно засягане (Steen, 2005, Kuwana, 2017, Ma et al., 2017).

Друг важен акцент относно диагностичното значение на ANA при SSc са резултатите от знаковото мултицентрово уеббазирано проучване Delphi exercise, проведено от The EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), което включва голям брой експерти в областта на системната склероза (Avouac et al., 2011). Като резултат от това проучване е разработен двустъпален модел за ранна диагностика на SSc (very early disease onset of systemic sclerosis, VEDOSS) (фиг. 3). Като първа стъпка, наличието на РФ, оточно уплътнени пръсти на ръцете (puffy fingers) и положителни ANA се идентифицират като „червени знамена“ („red flags“), които да привлекат вниманието на личния лекуващ лекар, който от своя страна да насочи пациента към ревматологичен център, където да бъде извършена втората стъпка от диагностичния подход – капилароскопия на нокътното ложе и изследване на SSc-специфични ANA от компетентна имунологична лаборатория.



Фиг. 3. Двустъпален алгоритъм за диагностика на ранна SSc (VEDOSS Criteria), Delphi exercise multicenter web-based trial, EUSTAR (по Avouac et al., 2011)

На настоящия етап в масовата ревматологична практика не само в България, но и в Европа, при клинично съмнение за SSc се изследват основно АСА, АТА, анти-RNAP III и анти-PM/Scl AАт. В това отношение Лабораторията по клинична имунология на УМБАЛ „Св. Иван Рилски” в колаборация с Клиниката по ревматология на същата болница прави изключение, като от няколко години рутинно изследва широк панел от SSc-специфични и асоциирани със SSc ААт. Изследването на 13 SSc-асоциирани ААт бе валидирано за българската популация.

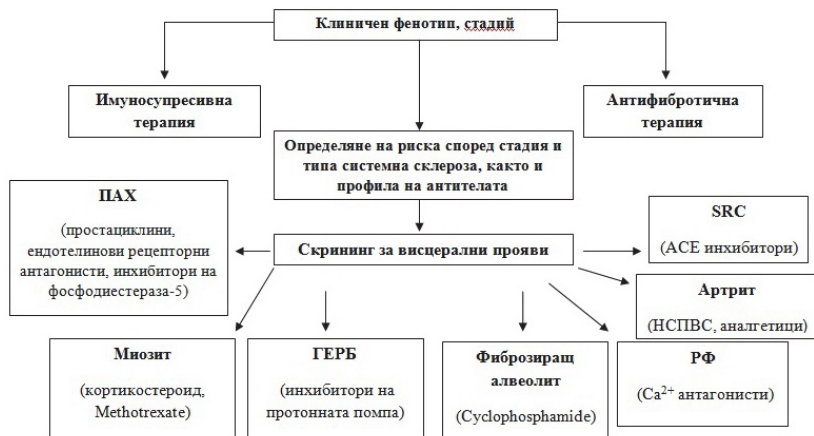
Внедряването на широк имунологичен панел от SSc-асоциирани ААт от повече имунологични лаборатории, от една страна, би улеснило диагностицирането на SSc. От друга страна, без съмнение би допринесло за по-прецизно фенотипно класифициране на различните форми на SSc и насочване вниманието на клиничните специалисти към засягане на определени таргетни органи, основавайки се на индивидуалния имунологичен профил на пациента, както и за по-ефективното мониториране на прогресията на SSc.

### **Терапия и прогноза**

SSc е трудна за терапевтично повлияване системна колагеноза. Терапията се основава на сигурна диагноза, определяне на клиничния фенотип на заболяването (lcSSc или dcSSc), като се вземат предвид автоантителният профил, стадият на SSc, наличието на органни поражения и/или припокриващи клинични прояви. Лекарствените средства, използвани в хода на терапията на SSc, се разделят на: **болестопроменящи лекарствени средства** (с имуномодулаторен и антифибротичен ефект) и **лекарствени средства, използвани за лечение на различните органни поражения.**

На табл. 7 в схематичен вид е представен алгоритъмът за терапевтично поведение при SSc, според препоръките на EULAR/EUSTAR и адаптирани спрямо Консенсуса за прогресивна системна склероза на Българското дружество по ревматология.

Табл. 7. Алгоритъм за терапевтично поведение при SSc



Основните имуномодулаторни медикаменти, използвани в хода на терапията на SSc, са Cyclophosphamide, Methotrexate, Mycophenolate, Rituximab, Cyclosporine, интравенозни имуноглобулини, фотофереза, Rapamycin. Възможен терапевтичен подход е и прилагането на имуноаблация (високи дози Cyclophosphamide и последваща трансплантация на хемопоетични стволови клетки). Като антифибротични средства се употребяват Interferon- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , D-penicillamine, Relaxin, Minocycline, Halofuginone, Pirfenidone, Imatinib.

По отношение на прилагането на кортикостероиди при SSc, дозата им се определя от активността на заболяването, степента на кожно засягане, оценено чрез модифицирания Rodnan skin score, висцералните прояви и опита на лекаря, водещ терапията.

Въпреки дългогодишните консолидирани усилия на EULAR и EUSTAR за оптимизиране на терапевтичните схеми, SSc остава трудна за повлияване, особено ако не бъде диагностицирана на ранен етап. Основен акцент в лечението и гарант за възникване на по-малко органични усложнения е ранното диагностициране на SSc, на ниво много ранна и ранна форма на заболяването.

## Заклучение

Въпреки значителния напредък, осъществен в последните десетилетия по отношение на „разгадаване“ на патогенезата при много аутоимунни заболявания, усъвършенстване на тяхната имунодиагностика и прилагане на нови ефективни терапевтични подходи, може да се каже, че системната склероза е сред заболяванията, които в най-малка степен са засегнати от тези позитивни процеси. Сложната и многопластова патогенеза с активното преплитане на съдови, фибротични и аутоимунни процеси, разнообразната клинична картина, слабата податливост към всички видове терапии и неблагоприятната прогноза правят имунолозите и ревматолозите все още длъжници на своите пациенти. Въпреки това смело може да се каже, че реален „пробив“ е осъществен по отношение на имунодиагностиката на заболяването. Само до преди две десетилетия антицентромерните аутоантитела, както и тези срещу Scl-70 бяха единствените познати имунологични маркери за системна склероза. В наши дни в добрите имунологични лаборатории, ангажирани с изследването на аутоимунитета, се изследва широк спектър аутоантитела, всяко от които носи определена информация. Част от тези антитела са реални участници и в имунопатогенезата на заболяването. Това, макар и по парадоксален начин, дава реалния шанс чрез имунодиагностиката да се навлезе в по-интимните механизми на патогенезата на системната склероза, което би дало възможност за по-ефективно лечение на пациентите с това тежко заболяване.

## Литература

1. Куртева Е. Нови имунологични показатели в диагностиката и патогенетични механизми при прогресивна системна склероза. Дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“, София, 2019.
2. Abraham D, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006; 48(suppl\_3):iii3-iii7.
3. Agarwal S, Reveille J. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr Opin Rheumatology* 2010; 22(2):133-138.
4. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, et al. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2009; 60(4):1112-1118.

5. Ahmed S, Tan F, Arnett F, et al. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies. *Arthritis Rheum* 2006; 54(7):2250-2262.
6. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari P, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthr Rheum* 2005; 34(5):714-720.
7. Andrade L, Klotz W, Herold M, et al. International consensus on antinuclear antibody patterns: definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56(10):1783-1788.
8. Avouac J, Franssen J, Walker U, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3):476-481.
9. Barnes J, Mayes M. Epidemiology of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(2):165-170.
10. Baraut J, Farge D, Jean-Louis F, et al. Les cytokines dans la sclérodémie systémique. *Pathol Biol* 2012; 60(2):127-139.
11. Baroni S, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Scleroderma. *N Engl J Med* 2006; 355(12):1278-1280.
12. Betteridge Z, Woodhead F, Lu H, et al. Brief Report: Anti-Eukaryotic Initiation Factor 2B Autoantibodies Are Associated With Interstitial Lung Disease in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthr Rheumatol* 2016; 68(11):2778-2783.
13. Bohelay G, Blaise S, Levy P, et al. Lower-limb Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicentre Retrospective Case-control Study. *Acta Derm Venereol* 2018; 98(7):677-682.
14. Bolster M, Silver R. Clinical features of systemic sclerosis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, ed. by. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2015. 1165-1176.
15. Brinckmann J, Hunzelmann N, El-Hallous E, et al. Absence of autoantibodies against correctly folded recombinant fibrillin-1 protein in systemic sclerosis patients. *Arthr Res Ther* 2005; 7(6):R1221.
16. Buckley C, Rainger G, Nash G, Raza K. Endothelial cells, fibroblasts and vasculitis. *Rheumatol* 2005; 44(7):860-863.
17. Burt R, Shah S, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378(9790):498-506.
18. Campbell P, LeRoy E. Pathogenesis of systemic sclerosis: A vascular hypothesis. *Semin Arthr Rheum* 1975; 4(4):351-368.
19. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Resp Rev* 2015; 24(137):411-419.
20. Cavazzana I, Ceribelli A, Quinzanini M, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. *Lupus* 2008; 17(8):727-732.

21. Chan E, Damoiseaux J, de Melo Cruvinel W, et al. Report on the second International Consensus on ANA Pattern (ICAP) workshop in Dresden 2015. *Lupus* 2016;25(8):797-804.
22. Chan E, Fritzler M, Wiik A, et al. AutoAbSC.Org — Autoantibody Standardization Committee in 2006. *Autoim Rev* 2007; 6(8):577-580.
23. Chan H, Lee Y, Hong H, Kuo T. Anticentromere antibodies (ACA): clinical distribution and disease specificity. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(4):298-302.
24. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2002;46(6):1602-1613.
25. D'Angelo W, Fries J, Masi A, Shulman L. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 1969; 46(3):428-440.
26. D'Aouat J, Hudson M, Tatibouet S, et al. Clinical and Serologic Correlates of Anti-PM/Scl Antibodies in Systemic Sclerosis: A Multicenter Study of 763 Patients. *Arthr Rheumatol* 2014; 66(6):1608-1615.
27. Dagher J, Scheer U, Voit R, et al. Autoantibodies to NOR 90/hUBF: longterm clinical and serological followup in a patient with limited systemic sclerosis suggests an antigen driven immune response. *J Rheumatol* 2002; 29(7):1543-1547.
28. Damoiseaux J, Andrade L, Carballo O, et al. Clinical relevance of HEP-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(7):879-889.
29. Denton C, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017; 390(10103):1685-1699.
30. Denton C, Black C, Abraham D. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nature Clinical Practice Rheumatol* 2006; 2(3):134-144.
31. Dowson C, Simpson N, Duffy L, O'Reilly S. Innate Immunity in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19(1).
32. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimm Rev* 2013; 12(11):1052-1057.
33. Fattal I, Shental N, Molad Y, et al. Epstein-Barr virus antibodies mark systemic lupus erythematosus and scleroderma patients negative for anti-DNA. *Immunol* 2014;141(2):276-285.
34. Fertig N, Domsic R, Rodriguez-Reyna T, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: A new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthr Rheum* 2009; 61(7):958-965.
35. Fineschi S, Cozzi F, Burger D, et al. Anti-fibroblast antibodies detected by cell-based ELISA in systemic sclerosis enhance the collagenolytic activity and matrix metalloproteinase-1 production in dermal fibroblasts. *Rheumatol* 2007; 46(12):1779-1785.
36. Feuerstein N, Spiegel S, Mond J. The nuclear matrix protein, numatrin (B23), is associated with growth factor-induced mitogenesis in Swiss 3T3 fibroblasts and with T lymphocyte proliferation stimulated by lectins and anti-T cell antigen receptor antibody. *J Cell Biol* 1988; 107(5):1629-1642.

37. Fujii H, Hasegawa M, Takehara K, et al. Abnormal expression of intracellular cytokines and chemokine receptors in peripheral blood T lymphocytes from patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2002; 130(3):548-556.
38. Fujii T, Mimori T, Akizuki M. Detection of autoantibodies to nucleolar transcription factor NOR 90/hubf in sera of patients with rheumatic diseases, by recombinant autoantigen-based assays. *Arthr Rheum* 1996; 39(8):1313-1318.
39. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Avvedimento E. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Immunol* 2007; 19(6):640-645.
40. Goetz R. The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma), with special reference to changes in the viscera. *Clin Proc* 1945; 4:337-392.
41. Gelber A, Pillemer S, Baum B, et al. Distinct recognition of antibodies to centromere proteins in primary Sjögren's syndrome compared with limited scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(8):1028-1032.
42. Gourh P, Arnett F, Assassi S, et al. Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis: associations with autoantibody subsets and clinical manifestations. *Arthr Res Ther* 2009; 11(5):R147.
43. Gunawardena H. The Clinical Features of Myositis-Associated Autoantibodies: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 52(1):45-57.
44. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol* 2010; 37(1):42-53.
45. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, et al. Clinical and Immunologic Predictors of Scleroderma Renal Crisis in Japanese Systemic Sclerosis Patients With Anti-RNA Polymerase III Autoantibodies. *Arthr Rheumatol* 2015; 67(4):1045-1052.
46. Hasegawa M. Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Rheumatol* 1999; 38(7):612-617.
47. Hasegawa M. Biomarkers in systemic sclerosis: Their potential to predict clinical courses. *J Dermatol* 2016; 43(1):29-38.
48. Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K. Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10, and IL-13 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24(2):328-333.
49. Heijnen I, Foocharoen C, Bannert B, et al. Clinical significance of coexisting antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis: a EUSTAR group-based study. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(2 Suppl 76):96-102.
50. Herold M, Klotz W, Andrade L, et al. International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns: defining negative results and reporting unidentified patterns. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56(10):1799-1802.
51. Ho K, Reveille J. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthr Res Ther* 2003; 5(2):80-93.

52. Hoa S, Hudson M, Troyanov Y, et al. Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects. *Medicine* 2016; 95(35):e4713.
53. Horimoto A, da Costa I. Overlap between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: a distinct clinical entity?. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 2016; 56(4):287-298.
54. Imai H, Fritzler M, Neri R, et al. Immunocytochemical characterization of human NOR-90 (upstream binding factor) and associated antigens reactive with autoimmune sera. *Mol Biol Rep* 1994; 19(2):115-124.
55. Jiménez-García L, Rothblum L, Busch H, Ochs R. Nucleologenesis: use of non-isotopic in situ hybridization and immunocytochemistry to compare the localization of rDNA and nucleolar proteins during mitosis. *Biol Cell* 1989; 65(3):239-246.
56. Jordan S, Distler J, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2014; 74(6):1188-1194.
57. Joseph C, Darrah E, Shah A, et al. Association of the Autoimmune Disease Scleroderma with an Immunologic Response to Cancer. *Science* 2013; 343(6167):152-157.
58. Kahaleh M. Vascular Involvement in Systemic Sclerosis (SSc). *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl. 33):S19-S23.
59. Kaji K, Fertig N, Medsger T, et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: A Novel Systemic Sclerosis-Related Antibody Associated With Diffuse Cutaneous and Skeletal Muscle Involvement. *Arthr Care Res* 2014;66(4):575-584.
60. Kayser C, Fritzler M. Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Unanswered Questions. *Front Immunol* 2015; 6.
61. Khanna D, Furst D, Clements P, et al. Standardization of the Modified Rodnan Skin Score for Use in Clinical Trials of Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Rel Dis* 2017; 2(1):11-18.
62. Klein S, Kretz C, Ruland V, et al. Reduction of regulatory T cells in skin lesions but not in peripheral blood of patients with systemic scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2010; 70(8):1475-1481.
63. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(9):1401-1424.
64. Krasimirova E, Velikova T, Ivanova-Todorova E, et al. Treg/Th17 cell balance and phytohaemagglutinin activation of T lymphocytes in peripheral blood of systemic sclerosis patients. *World J Exp Med* 2017; 7(3):84.
65. Krzyszczyk M, Li Y, Ross S, et al. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies. *Clin Rheum* 2011; 30(10):1333-1339.
66. Kuwana M. Circulating Anti-Nuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: Utility in Diagnosis and Disease Subsetting. *J Nippon Med School* 2017; 84(2):56-63.

67. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, et al. Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest* 1993; 91(4):1399-1404.
68. Kurasawa K, Hirose K, Sano H, et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2000; 43(11):2455-2463.
69. Lazzaroni M, Cavazzana I, Colombo E, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol* 2017; 44(5):639-647.
70. Lleo A, Marzorati S, Anaya J, Gershwin M. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepatol Inter* 2017; 11(6):485-499.
71. Ma W, Chang C, Gershwin M, Lian Z. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *J Autoimmunity* 2017; 83:95-112.
72. Maddison P. Mixed connective tissue disease: overlap syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14(1):111-124.
73. Mahler M, Fritzler M. Antinucleolar Antibodies as Diagnostic Markers in Systemic Autoimmune Diseases. *Autoantibodies*. 2014; 145-150.
74. Mariz H, Sato E, Barbosa S, et al. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthr Rheum* 2010; 63(1):191-200.
75. Matsushita T, Hasegawa M, Yanaba K, et al. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: Enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthr Rheum* 2005; 54(1):192-201.
76. Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Elevated serum APRIL levels in patients with systemic sclerosis: Distinct profiles of systemic sclerosis categorized by APRIL and BAFF. *J Rheumatol* 2007; 34:2056-2062.
77. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler M. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmunity Rev* 2013; 12(3):340-354.
78. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic sclerosis: correlation with characteristic clinical features. *Arthr Res Ther* 2011; 13(5):R172.
79. Mimori T. Clinical Significance of Anti-Ku Autoantibodies – A Serologic Marker of Overlap Syndrome? *Intern Med* 2002; 41(12):1096-1098.
80. Mitri G, Lucas M, Fertig N, et al. A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthr Rheum* 2003; 48(1):203-209.
81. Nihtyanova S, Denton C. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nature Rev Rheumatol* 2010; 6(2):112-116.

82. Nishimagi E, Tochimoto A, Kawaguchi Y, et al. Characteristics of patients with early systemic sclerosis and severe gastrointestinal tract involvement. *J Rheumatol* 2007; 34(10):2050-5.
83. Okano Y, Medsger T. Autoantibody to the ribonucleoprotein (nucleolar 7-2 rna protein particle) in patients with systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1990; 33(12):1822-1828.
84. Pauling J, Salazar G, Lu H, et al. Presence of anti-eukaryotic initiation factor-2B, anti-RuvBL1/2 and anti-synthetase antibodies in patients with anti-nuclear antibody negative systemic sclerosis. *Rheumatol* 2017; 57(4):712-717.
85. Pavitt G. eIF2B, a mediator of general and gene-specific translational control. *Biochem Soc Transactions* 2005; 33(6):1487.
86. Poormoghim H, Moghadam A, Moradi-Lakeh M, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serological features in 100 Iranian patients. *Rheumatol Int* 2013; 33(8):1943-1950.
87. Radić M, Kaliterna D, Fabijanić D, Radić J. Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. *Clin Rheumatol* 2010; 29(4):419-421.
88. Radić M, Martinović K, Ljutić D. The level of anti-topoisomerase I antibodies highly correlates with metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(4):407-412.
89. Radstake T, Van Bon L, Broen J, et al. Increased Frequency and Compromised Function of T Regulatory Cells in Systemic Sclerosis (SSc) Is Related to a Diminished CD69 and TGF $\beta$  Expression. *PLoS ONE* 2009; 4(6):e5981.
90. Raja J, Denton C. Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015; 37(5):543-557.
91. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5):A311-A318.
92. Reveille J, Solomon D. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthr Rheum* 2003; 49(3):399-412.
93. Riemekasten G, Philippe A, Nather M, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 70(3):530-536.
94. Rodnan G, Benedek T. An Historical Account of the Study of Progressive Systemic Sclerosis (Diffuse Scleroderma). *Ann Intern Med* 1962; 57(2\_Part\_1):305.
95. Rudnicka L, Czuwara J, Barusińska A, et al. Implications for the Use of Topoisomerase I Inhibitors in Treatment of Patients with Systemic Sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1996; 803(1 The Camptothecins):318-320.

96. Saito A, Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Low prevalence of autoantibodies to CENP-H, -I, -K, -L, -M, -N, -T and -U in a Japanese cohort of anti-centromere positive samples. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012; 35(1):57-63.
97. Salazar G, Assassi S, Wigley F, et al. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Seminars in Arthr Rheum* 2015; 44(6):680-686.
98. Satoh M, Chan E, Ho L, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthr Rheum* 2012; 64(7):2319-2327.
99. Scala E, Pallotta S, Frezzolini A, et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exp Immunol* 2004; 138(3):540-546.
100. Shah A, Hummers L, Casciola-Rosen L, et al. Examination of Autoantibody Status and Clinical Features Associated With Cancer Risk and Cancer-Associated Scleroderma. *Arthr Rheumatol* 2015; 67(4):1053-1061.
101. Shah A, Rosen A, Hummers L, et al. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthr Rheum* 2010; 62(9):2787-2795.
102. Shouval R, Furie N, Raanani P, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biolog Blood Marrow Transplant* 2018; 24(5):937-944.
103. Slobodin G, Ahmad M, Rosner I, et al. Regulatory T cells (CD4+CD25brightFoxP3+) expansion in systemic sclerosis correlates with disease activity and severity. *Cell Immunolog* 2010; 261(2):77-80.
104. Srivastava N, Hudson M, Tatibouet S, et al. Thinking outside the box—The associations with cutaneous involvement and autoantibody status in systemic sclerosis are not always what we expect. *Semin Arthr Rheum* 2015; 45(2):184-189.
105. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):97-99.
106. Steen V. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthr Rheum* 2005; 35(1):35-42.
107. Steen V, Oddis C, Conte C, et al. Incidence of systemic sclerosis in allegheny county, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthr Rheum* 1997; 40(3):441-445.
108. Sollberg S, Peltonen J, Uitto J, Jimenez S. Elevated expression of  $\beta 1$  and  $\beta 2$  integrins, intercellular adhesion molecule 1, and endothelial leukocyte adhesion molecule 1 in the skin of patients with systemic sclerosis of recent onset. *Arthr Rheum* 1992; 35(3):290-298.
109. Tarn W, Steitz J. Highly Diverged U4 and U6 Small Nuclear RNAs Required for Splicing Rare AT-AC Introns. *Science* 1996; 273(5283):1824-1832.
110. Tseng C, Yen J, Tsai W, et al. Increased incidence of Sjögren's syndrome in systemic sclerosis: A nationwide population study. *Autoimmunity* 2015; 48(7):438-444.

111. Ulanet D, Torbenson M, Dang C, et al. Unique conformation of cancer autoantigen B23 in hepatoma: A mechanism for specificity in the autoimmune response. *Proc Nat Acad Sci* 2003; 100(21):12361-12366.
112. Ulanet D, Wigley F, Gelber A, Rosen A. Autoantibodies against B23, a nucleolar phosphoprotein, occur in scleroderma and are associated with pulmonary hypertension. *Arthr Rheum* 2003; 49(1):85-92.
113. Valentini G, Baroni A, Esposito K, et al. Peripheral blood T lymphocytes from systemic sclerosis patients show both Th1 and Th2 activation. *J Clin Immunol* 2001; 21(3):210-217.
114. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(11):1747-1755.
115. Van Eenennaam H, Vogelzangs J, Bisschops L, et al. Autoantibodies against small nucleolar ribonucleoprotein complexes and their clinical associations. *Clin Exp Immunol* 2002; 130(3):532-540.
116. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117(3):557-567.
117. Varga J, Bashey R. Regulation of Connective Tissue Synthesis in Systemic Sclerosis. *International Rev Immunol* 1995; 12(2-4):187-199.
118. Varga J, Lafyatis R. Etiology and pathogenesis of systemic sclerosis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, ed. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2015; 1165-1176.
119. Villalta D, Imbastaro T, Di Giovanni S, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2012; 12(2):114-120.
120. Walker J, Fritzler M. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(6):580-591.
121. White B. Immunologic aspects of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6(6):612-615.
122. Wirz E, Jaeger V, Allanore Y, et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2015; 75(7):1285-1292.
123. Yanaba K, Yoshizaki A, Muroi E, et al. Elevated Circulating TWEAK Levels in Systemic Sclerosis: Association with Lower Frequency of Pulmonary Fibrosis. *J Rheumatol* 2009; 36(8):1657-1662.
124. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett* 2018; 195:76-82.
125. Zaarur N, Xu X, Lestienne P, et al. RuvbL1 and RuvbL2 enhance aggresome formation and disaggregate amyloid fibrils. *EMBO J* 2015; 34(18):2363-2382.

# ПУРПУРА НА HENOCH-SCHÖNLEIN

*Любомир Дурмишев*

## Исторически данни

Първото съобщение за заболяването (синоними: *purpura anaphylactoides*, *capilliarothoxicosis*) принадлежи на W. Heberden, който през 1801 г. описва 5-годишно момче с пурпура по кожата, абдоминални болки, хематурия, болки в стомаха и ставите и кръвенисти дефекации [1]. През 1837 г. J. Schönlein набляга на асоциацията на пурпурата със засягане на ставите и бъбреците. Неговият ученик E. Henoch добавя към описанието на заболяването абдоминалните колики, диарията и хеморагичния нефрит [2]. Покъсно W. Osler приема, че заболяването е резултат от анафилактична реакция и се налага терминът „*purpura anaphylactoides*“ [3].

## Честота

Пурпурата на Henoch-Schönlein (ПН-S) е заболяване, засягащо главно детската възраст, като 90% от болните са под 10 години [4]. Честотата на болестта по света е 1-3 случая на 100 000 популация, като във възрастта под 14 години нараства до 13-14 индивиди [5], а за Великобритания – 20,4 индивиди на 100 000 души [6]. Среща се 1,5-2 пъти по-често у момчета, докато при възрастни двата пола се засягат с еднаква честота. От расите по-често се засяга кавказката раса.

## Етиология и патогенеза

ПН-S е IgA-медиран васкулит с полиетиологична генеза. Повишената честота на фамиалното засягане поставя въпроса за генетичната предиспозиция при заболяването. Болните с ПН-S са по-чести носители на HLA-DRB1\*01 алел, докато HLA DRB1\*07 генът се среща по-рядко при болни и се счита за протективен [7]. HLA-B35-позитивните болни са с повишен риск за развитие на

бъбречно засягане. Установява се корелация между *IL1RN-2* гена, отговорен за продукцията на IL-1ra, и развитието на IgA нефрит при болни с ПН-S [8].

От факторите на външната среда основна роля в етиологията и патогенезата на заболяването играят инфекциозните причинители. ПН-S у деца се асоциира най-често с инфекции, причинени от вируси (*Adenovirus, Coxsackievirus, Hepatitis A, B, C viridae, HHV3, HHV4, Parvovirus B19, HIV, Rotavirus*), бактерии (*Bartonella henselae, Helicobacter pylori, Legionella pneumophila, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma spp., Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Salmonella, Shigella, Yersinia enterocolitica* и други), както и при имунопрофилактика с ваксини и имунни серуми (срещу тиф, паратиф, жълта треска, холера) [9]. При възрастни по-чест етиологичен фактор са медикаментите (АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, антибиотици, НСПВС, cytarabine и други) [10].

Важна роля в патогенезата на ПН-S играят IgA антителата, които са повишени както в серума, така и в отложените имунни комплекси в съдовите стени и бъбречния мезангиум, без да е открит специфичен антиген, към който са насочени. Счита се, че заболяването е следствие на аномално гликозилиране на O-свързани олигозахариди във вариабилния регион на IgA<sub>1</sub> антителата [11]. Имуни комплекси от IgA<sub>1</sub> антитела, свързани с комплемент, се депозират в съдовете, отключвайки каскада от възпалителни медиатори (простаглицин, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), водещи до клиничната изява на васкулита. Друга теория предполага активиране на комплемент-рецепторни лимфоцити (субпопулация с повърхностни Fc и C3 рецептори), които могат да свързват циркулиращи имунни комплекси или C3, активирайки алтернативния път на комплемента и обуславяйки възпалителен процес в съдовете.

### **Клинични симптоми**

Първоначално заболяването започва с продроми като главоболие, фебрилитет и анорексия, след което се развиват типичните за ПН-S артралгии или артрит, гастроинтестинални симптоми и нефрит (табл. 1).

**Табл. 1. Клинични прояви при пурпурата на Henoch-Schönlein (по González et al. [12])**

| Симптом                       | Честота в проценти                  |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| Петехиален екзантем           | 95-100                              |
| Едем                          | 35-70 при деца; 20-50 при възрастни |
| Скротален едем                | 2-35                                |
| Абдоминална болка и повръщане | 35-85                               |
| Кървениста диария             | 50-75                               |
| Артралгия или артрит          | 60-85                               |
| Бъбречно засягане             | 20-40 при деца; 70 при възрастни    |

**Петехиалният екзантем** е първият симптом на болестта. Характеризира се с хеморагични макули с размер около 1 mm, неизчезващи при витропресия, с тенденция да конфлуират в палпируема пурпура. Обривът е локализиран първоначално по седалището, впоследствие с разпространение по предмишниците, гърба и ушните лобули при деца или долните крайници у възрастни. Лицето, дланите и стъпалата обикновено не се засягат. При деца обривът е полиморфен, представен от макуло-папурозни, петехиални или уртикариални лезии, докато при възрастните е по-често мономорфен [12]. Възможни са хеморагични везикулобулозни лезии [13] (фиг. 1).



**Фиг. 1. Палпируема пурпура с хеморагични були по долните крайници на пациентка с ПН-S**

Кожните некрози обаче са редки. Субективните оплаквания са: болка, парене или слаб сърбеж. Лезиите преминават средно за 3 седмици, но са описани случаи, при които обривът е персистиран над 6 месеца. При деца често паралелно с екзантема се развива подкожен едем, локализиран по скалпа, лицето, ръцете и стъпалата, а при някои пациенти отокът засяга скротума и трябва да се прави диференциална диагноза с торзио на тестиса.

**Гастроинтестиналните симптоми** се появяват едновременно или последват появата на обрива, но са описани случаи, при които изпреварват кожните прояви с 10-15 дни. Най-често болният съобщава за коремни болки (основно в епигастриума), гадене, повръщане, диария с кръвенисти изпражнения, по-рядко се наблюдава чревна обструкция (илеус), мелена или апендицит [14]. Гастроинтестиналните прояви се дължат на перитонеална или висцерална пурпура, водеща до еритроцитни екстравазати в чревния лумен.

**Ставното засягане** включва артралгии или артрит, като се засягат предимно големите стави на долните крайници (колене и глезени). Ставите са оточни, болезнени, с ограничение в движението. Артралгиите могат да бъде първоначална изява на заболяването при около 25% от пациентите, като над 3/4 от болните имат ставно засягане, което по правило преминава без деформации на засегнатите стави.

Честотата на **бъбречните прояви** при пурпурата на Henoch-Schönlein варира от 20% при деца, до над 70% при възрастни. Това е най-тежката патология при ПН-S и може да не съответства на тежестта на кожните прояви. Симптомите обикновено отзвучават до третия месец, но могат да персистират повече от 6 месеца след началото на заболяването [15]. Повишен риск от засягане на бъбреците има при болни с обрив, продължаващ повече от месец, силна абдоминална болка и масивни кръвоизливи от гастроинтестиналния тракт [16]. Основният симптом за бъбречно засягане при ПН-S е микрохематурията, без протеинурия. При 30% от болните се развива гломерулонефрит, дължащ се на IgA<sub>1</sub>-имунни комплекси в мезангиума, субепителните или субендотелните пространства, който в 10% от случаите може да доведе до бъбречна недостатъчност [17].

**Неврологичната симптоматика**, описана при болни с ПН-S, включва: апатия или раздразнителност, гърчове (до Status epilepticus), афазия, атаксия, хорей, хеми-, пара- или квадрипарези, полирадикулоневрити (Guillain-Barré syndroma) [18], мононевропатии и други.

Други състояния, описани в асоциация с пурпура на Henoch-Schönlein, са: орхит, епистаксис, орбитален хематом и исхемичен инсулт. При пациенти със съпътстващи коагулопатии е възможно развитието на хемартроза.

### Диагноза

Поставя се въз основа на клиничната картина и данните от инструменталните изследвания и критериите на American College of Rheumatology (ACR) [19].

**Табл. 2. Диагностични критерии от ACR (по Mills J et al., 1990 [19])**

|  |
|--|
| <b>Диагностични критерии</b>   |
| – Палпируема пурпура   |
| – Възраст, по-малка от 20 години   |
| – Гастроинтестинални симптоми, съответстващи на чревна исхемия                 |
| – Хистологични данни за левкоцитоклазичен васкулит                             |
| <b>Вероятна диагноза</b>   |
| Наличие на два или повече критерия (чувствителност 87.1% и специфичност 87.7%) |

Хистологичното изследване от кожа установява левкоцитоклазичен васкулит, протичащ с фибриноидна некроза, едем на ендотела и неурофилен инфилтрат с „ядрен прах“ в кръвоносните съдове. Директната имунофлуоресценция от кожа установява депозити от IgA и C3 в кръвоносните съдове. Маркерите за възпалителен процес в кръвта като левкоцитоза, СУЕ и CRP са повишени. Изследването на урина доказва наличието на хематурия и по-рядко на протеинурия.

**Диференциална диагноза** на пурпурата на Henoch-Schönlein се прави най-често със следните заболявания:

**Кожни прояви**

- Антифосфолипиден синдром
- Болести на съединителната тъкан (системен лупус еритематозус, смесена съединителнотъканна болест, дерматомиозит)
- Други левкоцитоклазични васкулити
- Есенциална криоглобулинемия
- Макроглобулинемия на Waldenström
- Медикаментозен дерматит
- Остър менингококов сепсис
- Тромбоцитопенична пурпура

**Гастроинтестинални прояви**

- Възпалителна чревна болест (ХУХК, болест на Crohn)
- Гастроентерит
- Остър корем
- Панкреатит
- Чревна перфорация или инфаркт

**Бъбречни прояви**

- Остър гломерулонефрит
- Лупус нефрит
- IgA нефропатия
- Остра бъбречна недостатъчност

**Други**

- Болест на Kawasaki
- Инфекциозна мононуклеоза
- Менингит
- Орхит
- Ревматоиден артрит
- Сепсис
- Торзио на тестис

**Прогноза**

Заболяването е с остър ход, като в леките случаи кожните прояви преминават за около 3 седмици. Нефритът отзвучава до третия месец, но в някои случаи болестта може да прогресира повече от 6 месеца. Особено при деца ПН-S може да рецидивира седмици или месеци след предишния епизод, като честотата на

рецидивите може да достигне до 50%, а при 2% от случаите рецидивите са повече от два [20]. Усложненията са свързани основно с бъбречното засягане, като при 10% от болните се развива бъбречна недостатъчност.

## Лечение

За момента не съществува стандартизирана терапия на ПН-S. Лечението е насочено към откриване и елиминиране на потенциалните етиологични фактори, симптоматично лечение на кожата, гастроинтестиналния и бъбречния синдром, както и превенция на усложненията. Към настоящия момент се използват следните медикаменти:

– *Кортикостероиди* (Prednisone) в доза 1 mg/kg дневно, с постепенна редукция на дозата. Първо средство на избор, риск от рецидиви след спиране на терапията, без протективен ефект върху бъбречното засягане [21].

– *Нестероидни противовъзпалителни средства* – временен ефект върху болката и температурата, да се прилагат внимателно при пациенти с увредена бъбречна функция!

– *Циклоспорин* в доза 2.5-5 mg/kg дневно в съчетание с кортикостероид е по-ефективен спрямо монотерапия със стероид [22].

– *Метотрексат* в доза 15 mg/седмично, единични съобщения за ефективност [23].

– *Циклофосфамид* в доза 2 mg/kg дневно, единични съобщения за ефективност [24].

– *Мусорphenolate mofetil* – ефективен при серия от пациенти [25].

– *Hydroxychloroquine, colchicine* – слаб и временен ефект.

– *Dipyridamole* в доза 5 mg/kg дневно за 6 месеца, за поддържащо лечение след кортикостероидна или цитостатична терапия.

– *Интравенозни имуноглобулини* – единични съобщения за ефект при ПН-S с масивни гастроинтестинални хеморагии [26].

– *Ритуксимаб* – единични съобщения за ефект при рефрактерен към терапия ПН-S [27].

– *Ангиотонзин II рецепторни антагонисти* – с ограничен ефект при деца с протеинурия, потенциален етиологичен агент у възрастни!

– *Плазмафереза* – в съчетание с кортикостероидна терапия спира прогресията на бъбречното засягане при терапевтично резистентна друга терапия ПН-S [28].

## **Заклучение**

Пурпурата на Henoch-Schönlein е сравнително рядко заболяване, засягащо главно детска възраст. Болестта спада към групата на васкулитите, засяга различни органи и системи (кожа, гастроинтестинален тракт, бъбреци, стави) и е с полиетиологична генеза. За момента не съществуват специфични за заболяването лабораторни маркери и диагнозата се поставя въз основа на клиничната картина и хистологичната находка, следвайки критериите на АСР. За прогнозата на заболяването важно значение имат засягането на бъбреците и гастроинтестиналния тракт. Диференциалната диагноза е широка, доколкото трябва да изключи разнообразна патология в сферата на педиатрията, дерматологията, инфекциозните болести, ревматологията, гастроентерологията, нефрологията и неврологията. За момента не съществува стандартизирана терапия на ПН-S, като усилията са насочени към откриване и елиминиране на етиологичните фактори, активна терапия на засегнатите органи и системи и превенция на усложненията.

## **Литература**

1. Heberden W. Commentarii Di Morborum Historia et Curatione. London: Payne, 1801. Reprinted as Commentaries on the History and Cure of Diseases. Birmingham, AL: The Classics of Medicine Library, Division of Gryphon Editions, Ltd., 1982; 395-397.
2. Henoch EH. Über eine eigentümliche Form von Purpura. Berl Klin Woch 1874; 11:641-643.
3. Osler W. Visceral lesions of purpura and allied conditions. Br Med J 1914; 1:517.
4. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. Curr Opin Rheumatol 2001; 13:35-40.

5. Almeida JL, Campos LM, Paim LB. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: A multivariate analysis of initial prognostic factors. *Pediatr* 2007; 83:259-266.
6. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, et al. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360(9341):1197-202.
7. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, et al. HLA-DRB1\*01 association with Henoch-Schönlein purpura in patients from northwest Spain. *J Rheumatol* 2001; 28:1266-1270.
8. Liu Z, Yang J, Chen Z, et al. Gene polymorphism in IL-1 receptor antagonist affects its production by monocytes in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114(12):1313-6.
9. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, et al. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? *Autoimmun Rev* 2013; 12(10):1016-21.
10. Aktas B, Topcuoglu P, Kurt OK, et al. Severe Henoch-Schönlein purpura induced by cytarabine. *Ann Pharmacother* 2009; 43(4):792-3.
11. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, et al. Abnormal glycosylation of IgA1 in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:980-934.
12. González LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Int J Dermatol* 2009; 48(11): 1157-65.
13. Chan KH, Tang WY, Lo KK. Bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dermatol* 2007; 24(3): 325-6.
14. Bilici S, Akgun C, Melek M, et al. Acute appendicitis in two children with Henoch-Schönlein purpura. *Paediatr Int Child Health* 2012; 32(4):244-5.
15. Takeuchi S, Soma Y, Kawakami T. IgM in lesional skin of adults with Henoch-Schönlein purpura is an indication of renal involvement. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(6):1026-9.
16. Sano H, Izumida M, Shimizo H, et al. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002; 161:196-201.
17. Pohl M. Henoch-Schönlein purpuranephritis. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(2):245-52.
18. Aggarwal P, Sahoo R, Gadpayle AK, et al. Guillain-Barre syndrome in an adult patient with Henoch-Schonlein purpura. *BMJ Case Rep* 2013; 2013. pii: bcr2012007945.
19. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1114-1121.
20. Prais D, Amir J, Nussinovitch M. Recurrent Henoch-Schönlein purpura in children. *J Clin Rheumatol* 2007; 13(1):25-8.

21. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3):CD005128.
22. Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen H, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(12):2159-66.
23. Miray Kislak Ekinci R, Balci S, Serbes M, et al. Recurrent Henoch Schönlein purpura without renal involvement successfully treated with methotrexate. *Scott Med J* 2019; 64(2):74-77.
24. Ohtsuka T. Successful oral cyclosporin therapy for Henoch-Schönlein purpura nephropathy. *J Dermatol* 2009; 36(5):314-6.
25. Nikibakhsh AA, Mahmoodzadeh H, Karamyyar M, et al. Treatment of complicated Henoch-Schönlein purpura with mycophenolate mofetil: a retrospective case series report. *Int J Rheumatol* 2010; 2010:254316.
26. Fagbemi AA, Torrente F, Hilson AJ, et al. Massive gastrointestinal haemorrhage in isolated intestinal Henoch-Schonlein purpura with response to intravenous immunoglobulin infusion. *Eur J Pediatr* 2007; 166(9):915-9.
27. Donnithorne KJ, Atkinson TP, Hinze CH, et al. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr* 2009; 155(1):136-9.
28. Donghi D, Schanz U, Sahrbacher U, et al. Life-threatening or organ-impairing Henoch-Schönlein purpura: plasmapheresis may save lives and limit organ damage. *Dermatology* 2009; 219(2):167-70.

## РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ С ВИСОКИ НИВА НА СЕРУМНИЯ IGE

*Марта Балева*

### **Исторически данни**

Имуноглобулин Е (IgE) е последният открит серумен имуноглобулин. Това става през 1966 г., когато Kimishige Ishizaka, неговата съпруга Teruko Ishizaka и Margaret Hornbrook доказват в серума на болни с атопия наличието на неизвестен фактор, който електрофоретично се намира в областта на гама-фракцията и е свързан с реакините. Те го наричат gamma E антителя [1, 2]. Авторите обаче не успяват да изолират и характеризират това антиляло поради изключително ниската му серумна концентрация. Това правят през 1967 г. Gunnar Johansson и Hans Benning [3], като наричат този нов клас имуноглобулин IgND (ND – са инициалите на пациента, в чийто серум е установен). Проведени са сравнителни проучвания между данните на колективите на К. Ishizaka и G. Johansson, които показват идентичност между изолираните имуноглобулини, и през 1968 г. официално е признато наличието на петия имуноглобулинов клас, наречен IgE [4]. Съвместната публикация на групите на Ishizaka и на Johansson, посветена на изучаването на участието на IgE в I (реагинов) тип имунни реакции при паразитози и алергични болести, е публикувана през 1969 г. [5].

### **Заболявания с високи серумни нива на IgE:**

- Паразитози (Strongyloides, Ascaris, Visceral larva migrans, Hookworm disease, Echnococcus infection, Schistosomiasis, Ancylostoma, Toxocara, etc.)
- Атопична бронхиална астма, ринит, конюнктивит, дерматит
- Уртикария
- Алергична бронхопулмонална аспергилоза (АВРА)

- Синдром на Loeffler
- Някои васкулити (напр. синдром на Churg-Strauss)
- Първични имунни дефицити (ПИД) – [синдром на Job, Wiskott-Aldrich синдром, синдром на Omenn, atypical complete DiGeorge синдром, IPEX синдром (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked), синдром на Nezeloff]
- Кистична фиброза
- Автоимунни заболявания с антитела от клас IgE – ревматоиден артрит, системен лупус, булозен пемфигус, болест на Kawasaki, периаартериитис нодоза
- IgE миелом
- Graft versus host disease
- Инфекциозни болести – лепра.

В настоящото изложение са описани само някои от редките болести с високи серумни нива на IgE. Тук не се разглеждат ПИД, които са обект на други проучвания. Паразитозите, атопичната бронхиална астма, ринитът, конюнктивитът, дерматитът, уртикарията са чести и поради това също не се включват. Заболявания като синдром на Churg-Strauss, периаартериитис нодоза и Graft versus host disease са обсъдени от други автори в настоящата книга.

## **А. АЛЕРГИЧНА БРОНХОПУЛМОНАЛНА АСПЕРГИЛОЗА (АВРА)**

### **Исторически данни**

АВРА за пръв път е описана от K. F. W. Hinson [6] и сътр. през 1952 г. и впоследствие детайлно е разгледана от J. Pepys и сътр. [7, 8].

### **Честота**

Най-често АВРА се асоциира с бронхиалната астма (1-2% от болните), 7-14% от стероид-зависимата астма и 2-15% от болните с кистичната фиброза [9, 10, 11, 12]. За Индия тези проценти са по-високи [13].

## Етиология и патогенеза

Заразяването със спорите на *Aspergillus* става по въздушно-капков път. АВРА е хиперсензитивна реакция към представители на рода *Aspergillus* – най-често *A. fumigatus*, *A. niger* и *A. flavus*, които колонизират бронхите. Няма зависимост между интензитета на излагане на спорите и степента на сенсибилизация, отчетена с кожна проба. При атопици поради колонизирането със спори на дихателните пътища се наблюдават или астматиформени пристъпи с високи IgE и хипереозинофилия, или астматични реакции и IgG и IgE имунен отговор. Налице е Th2 имунен отговор с еозинофилия и IL-8 медиран отговор с неутрофилия. Тези възпалителни реакции и отделените микотоксини и протеолитични ензими водят до деструкция на въздухоносните пътища, отделяне на секрет и разширяване на бронхите. Хистологично се доказват еозинофилни белодробни инфилтрати, бронхоцентрична грануломатоза, мукоид и бронхиектазия. Факторите, които предразполагат към развитието на АВРА, са: астма, кистична фиброза, мукусна хиперсекреция, увреден мукоцилиарен клирънс, носителство на HLA-DR2, полиморфизми на IL-10 промотора, генетична мутация в регулаторния ген на трансмембранный кондуктаза-регулаторен ген при кистична фиброза [14, 15, 16, 17].

## Клинични симптоми

Използват се главно 2 класификационни системи за поставяне на диагнозата АВРА:

– Критерии на R. Patterson [18] – астма, положителен кожен тест (I тип реакция) с *Aspergillus*, повишени общи серумни IgE > 417 IU/ml, повишени серумни специфични IgE срещу *A. fumigatus* > 0,35 kUA/L, преципитиращи IgG срещу *A. fumigatus*, еозинофилия > 1000 клетки/μL, централна бронхиектазия, транзиторни или постоянни белодробни инфилтрати. Диагнозата се поставя при наличието на 5 и повече критерия.

– Критерии на R. Agarwall [19] – задължителни критерии (астма, повишени общи серумни IgE > 1000 IU/ml, повишени серумни специфични IgE срещу *A. fumigatus* > 0,35 kUA/L). Други кри-

терии – положителен кожен тест с *Aspergillus*, преципитиращи IgG срещу *A. fumigatus*, транзиторни или постоянни белодробни инфилтрати, еозинофилия > 1000 клетки/ $\mu$ L, централна бронхиектазия, доказана с КАТ. Диагнозата се поставя при положителни всички задължителни критерии и 3/5 други критерии.

R. Patterson и сътр. [20] определят следните 5 стадия в развитието на болестта:

- стадий I – остра фаза – пациентите реагират добре на терапията с КС
- стадий II – ремисия – в случаите, когато болните са добре 6 и повече месеца след преустановяване на КС
- стадий III – изостряне на симптомите и промяна в параклиничните изследвания
- стадий IV – кортикостероид-зависима астма
- стадий V – краен стадий, в който се образуват кухини, бронхиектазии и фиброза.

Има съобщения, че ако ФЕО-1 след бронходилатация е повече от 0,8 L, продължителността на живота може да бъде и по-голяма от 5 г. [21].

Според Фондацията по кистична фиброза, 2003 г. [22], АВРА при кистичната фиброза се установява по следните показатели:

- Кашлица, хрчки, свиркане, намален физически капацитет и понижение на белодробната функция
- Позитивен кожен тест с *A. fumigatus*
- Повишени общи серумни IgE > 1000 IU/ml
- Преципитиращи антитела срещу *A. fumigatus*
- Рентгенографски данни за инфилтрати, мукус или необясними промени в сравнение с предишно изследване.

### **Диференциална диагноза**

Диференциалната диагноза включва: тежкопротичаща и трудно поддаваща се на лечение бронхиална астма, кистична фиброза, туберкулоза, саркоидоза, пневмония, вкл. еозинофилна пневмония, Churg-Strauss синдром, бронхоцентричен гранулом.

## Прогноза

Болестта първоначално се повлиява от приложението на КС и по-малко – от антифунгицидни средства. Въпреки приложеното лечение обаче ходът е хронично прогресиращ и в различно дълъг период от време води до белодробна недостатъчност. Важни за прогреса на АВРА са и страничните ефекти от терапията с КС.

## Лечение

Цели на лечението са:

- Да се ограничат епизодите на обостряне
- Да се ерадикара колонизацията/пролиферацията на *A. fumigatus*
- Да се лекува задухът
- Да се предотврати постоянното увреждане на белите дробове.

В съображение идват следните препарати: перорални КС, антифунгицидни медикаменти – напр. интраконазол, бронходилататори, хигиена на белия дроб. Напоследък се прилага и моноклонално IgE антитяло – Omalizumab.

## Заклучение

АВРА е алергично заболяване, което се установява при болни с хронична астма и кистична фиброза. Трудно се диагностицира, защото не се мисли за него. Всеки болен с много високи нива на общите серумни IgE, еозинофилия и трудно поддаващи се на лечение с конвенционална терапия симптоми е suspectен за АВРА.

## Б. IgE-МЕДИИРАН АВТОИМУНИТЕТ

### – Системен лупус еритематозус (SLE)

ANA и DNA антителата са два от основните критерии за диагностициране на SLE [23, 24]. В съвременето това става най-често с ИФ и/или имуоензимни методи. И в двата случая се използват антиглобулинови и/или анти-IgG антисеруми, маркирани с флуоресцентно багрило или ензим. През 1978 г. H. Permin и A. Wiik [25] доказват наличието на ANA от клас IgE в серума и криопре-

ципитата на болни с RA и SLE, чийто титър корелира с този на другите 4 имуноглобулинови класа. У нас Д. Балтаджиева и сътр. описват SLE болни с IgE-ANA през 1995 г. [26, 27].

През 2010 г. А. М. Atta и сътр. [28] с HEp-2000 имунопероксидазен метод доказват ANA от клас IgE при 31.5% от болните със SLE, като високите нива на общия серумен IgE корелират с ANA-IgE, но не и със специфични IgE към различни алергени. С имуноблот авторите доказват ANA-IgE срещу нуклеозоми (79,3%), dsDNA (48.3%), SS-A/Ro (48.3%), SS-B/La (18.7%), Sm (48.3%) и RNP (62.1%). В сравнение с контролната група, пациентите със SLE имат много ниски нива на IL-4 и IL-5. Съотношението IL-5/IL-10 е много по-ниско при ANA-IgE в сравнение с негативните пациенти и здравите, а съотношението IL-5/IFN- $\gamma$  при контролите е най-високо.

Френско-американско проучване от 2014 г. [29] показва, че 65% от пациентите със SLE продуцират високи нива на IgE срещу 7 антигена – dsDNA, Sm, SS-A, SS-B, CLIP4, MPG, APEX nuclease 1. Този процент достига 83% в активния стадий на болестта и корелира с титъра на IgE антителата, както и с лупусния нефрит. През 2016 г. други автори потвърждават наблюдението, че IgE анти-DNA са рисков фактор за активност на лупуса, независимо от концентрацията на IgG-DNA [30]. Авторите на тази статия доказват, че IgE-DNA активират плазмоцитонидните дендритни клетки, което води до секреция на IFN- $\alpha$ , активиране на фагоцитозата чрез Fc $\epsilon$ RI рецепторите на IgE, TLR-9-медирано предаване на сигнала във фагозомите – механизъм, който е добре познат при алергичните реакции и който води до интерферонов отговор и деструктивен автоимунен отговор.

Според М. А. Sanjuan и сътр. [31] разпознаването на IgE антителата е свързано с активирането и придвижването на базофилите и CCR7 плазмоцитонидните дендритни клетки (pDCs) към лимфните тъкани. Тези два вида клетки активират В-клетките, които узряват, диференцират се в плазмоцити и започват да произвеждат автоантитела. Базофилите и pDCs тригерират Т-клетъчен имунен отговор чрез МНС II експресия. В бъбрека са установени отложени както IgG, така и IgE и pDCs.

Интерес представляват в тази насока проучванията на Q. Рап и сътр. [32], според които при SLE не само нивата на IgE автоантителата срещу различни автоантигени са повишени, но и нивата на базофилите в кръвта са променени. Това се обяснява с IgE зависимата активация на тези клетки. Освен това активацията на базофилите в тези случаи корелира с активността на SLE.

#### – IgE автоантитела при други автоимунни болести

Такива антитела са описани при следните заболявания:

- болест на Graves – срещу ТРО, мускулни автоантигени [33, 34]
- множествена склероза – срещу small myelin protein derived peptides [35]
- пемфигус – срещу десмоглеин 1 и 3, ламинин-332 и LIM11 [36]
- ревматоиден артрит – срещу DNA, citrulinated protein [25].

### Заклучение

Този кратък преглед на автоимунните заболявания с антитела от клас IgE показва огромното многообразие на имунните отговори. Несъмнено следващите проучвания в тази насока ще представят повече данни, осветляващи етиопатогенезата на тези болести от един неочакван ъгъл. Не на последно място, от съществено значение са и възможностите за нов подход към терапията в тези случаи.

### Литература

1. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. J Immunol 1966; 97:840-53.
2. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gE-antibodies as a carrier of reaginic activity. J Immunol 1967; 99:1187.
3. Johansson SGO, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. Immunology 1967; 13:381-94.
4. Bennich H, Ishizaka K, Johansson SGO, et al. Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulins. Bull World Health Organ 1968; 38:151-2.
5. Ishizaka T, Ishizaka K, Johansson SGO, Bennich H. Histamine release from human leucocytes by anti- $\lambda$ E antibodies. J Immunol 1969; 102(4):884-892.

6. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Bronchopulmonary aspergillosis. *Thorax* 1952; 7:317-33.
7. Pepys J, Riddell RW, Ciron KM, et al. Clinical and immunologic significance of *Aspergillus fumigatus* in the sputum. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80:167-80.
8. McCarthy DS, Pepys J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: clinical immunology: 1. Clinical features. *Clin Allergy* 1971; 1:261-86.
9. Schwartz HJ, Greenberger PA. The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk. *J Lab Clin Med* 1991; 117:138-42.
10. Greenberger PA, Patterson RJ. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:646-50.
11. Becker JW, Burke W, McDonald G, et al. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 1996; 109:1536-40.
12. Basich JE, Graves TS, Baz MN, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid-dependent asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:98-102.
13. Gupta RK, Chandra A, Gautan PB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis – a clinical review. *J Assoc Physicians India* 2012; 60:46-51.
14. Kauffman HF, Tomee JF, van der Werf TS, et al. Review of fungus-induced asthmatic reactions. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:2109-15.
15. Gibson PG, Wark PAB, Simpson JL, et al. Induced sputum IL-8 gene expression, neutrophil influx and MMP-9 in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2003; 21:582-8.
16. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006; 27:615-26.
17. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:685-92.
18. Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med* 1986; 146:916-918.
19. Agarwal R, Hazarika B, Gupta D, et al. *Aspergillus* hypersensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: COPD as a risk factor for ABPA? *Med Mycol* 2010; 48:988-994.
20. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Int Med* 1982; 96:286-91.
21. Lee TM, Greenberger PA, Patterson R, et al. Stage V (fibrotic) allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review of 17 cases followed from diagnosis. *Arch Intern Med* 1987; 147:319-23.

22. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis cystic fibrosis-state of the art: Cystic fibrosis foundation consensus conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl 3):S225-264.
23. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2012; 64:2677-86.
24. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1982; 25:1272-1277.
25. Permin H, Wiik A. The prevalence of IgE antinuclear antibodies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Acta Pathol Microbiol Scand C* 1978; 86C:245-9.
26. Балтаджиева Д, Коларов Зл. Анти-dsDNA-IgE антители при двама болни със системен еритемен лупус. *Ревматология* 1995; 3(4):11-13.
27. Baltadjieva D, Kolarov Z, Mihailova D. Anti-double stranded-DNA autoantibodies of IgE isotype in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. *Balkan J Clin Lab* 1997; 2:28-31.
28. Atta AM, Santiago MB, Guerra FG, et al. Autoimmune response of IgE antibodies to cellular self-antigens in systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152:401-406.
29. Dema B, Pellefigues C, Hasni S, et al. Autoreactive IgE is prevalent in systemic lupus erythematosus and is associated with increased disease activity and nephritis. *PLoS One* 2014; 9:e90424.
30. Henault J, Riggs JM, Karnell JL, et al. Self-reactive IgE exacerbates interferon responses associated with autoimmunity. *Nat Immunol* 2016; 17:196-203.
31. Sanjuan MA, Sagar D, Kolbeck R. Role of IgE in autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(6):1651-61. doi:10.1016/j.jaci.2016.04.007.
32. Pan Q, Gong L, Xiao H, et al. Basophil activation-dependent autoantibody and interleukin-17 production exacerbate systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* (2017) 8:348. doi:10.3389/fimmu.2017.00348.
33. Guo J, Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid peroxidase autoantibodies of IgE class in thyroid autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82(2):157-62.
34. Elisei R, Weightman D, Kendall-Taylor P, et al. Muscle autoantigens in thyroid associated ophthalmopathy: the limits of molecular genetics. *J Endocrinol Invest* 1993; 16 (7):533-40.
35. Mikol DD, Ditlow C, Usatin D, et al. Serum IgE reactive against small myelin protein-derived peptides is increased in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006; 180(1-2):40-9.
36. van Beek N, Schulze FS, Zillikens D, Schmidt E. IgE-mediated mechanisms in bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(3):267-77.

## РЕТРОПЕРИТОНЕАЛНА ФИБРОЗА

*Милена Николова, Атанас Кундурджиев, Калоян Давидов*

### Исторически данни

Ретроперитонеалната фиброза (РПФ) е рядко имуномедирано възпалително заболяване. Познато е още под името болест на *Ormond*, склерозираща фиброза и склерозиращ ретроперитонит, фиброзиращ (пластичен, хроничен) периуретрит, склерозиращ ретроперитонеален гранулом, перианевризмална ретроперитонеална фиброза, субклиничен хроничен периаортит, хроничен периаортит [5].

Описана е за първи път през 1905 г. от френския уролог *J. Albarran* [1]. През 1948 г. *J. K. Ormond* за първи път представя заболяването в англоезичната литература като “*двустранна обструкция на уретерите с обхващане и компресия от възпалителен процес в ретроперитонеалното пространство*” [18], поради което е известна под името *болест на Ormond*.

### Честота

Идиопатичната (първична) РПФ е рядко заболяване с предполагаема честота около 1:200 000 [17, 26, 27, 28]. Засяга всички раси и се среща по-често при мъже (съотношение мъже:жени 2-3:1) [5, 17], с пик във възрастта 40-60 год. [5]. Макар и рядко се наблюдава и при деца [3].

**Етиологията** на заболяването е неясна. В около две трети от случаите болестта е идиопатична (първична) [5, 17, 26, 27, 28], а в останалата една трета се развива на фона на друго системно или локализирано в ретроперитонеалното пространство или абдомена заболяване (вторична) – травма, инфекция или неоплазма в областта на абдомена или ретроперитонеума, както и в рамките на системен фиброзиращ процес.

Съществуват няколко хипотези за появата и развитието на идиопатичната РПФ:

- неконтролиран имуномедиран фиброинфламаторен отговор в рамките на *системна автоимунна болест* [7, 26]. Като доказателство за тази хипотеза биха могли да се приемат следните аргументи: наличието на положителни автоантитела (ANCA, ANA, антикардиолипинови), хипокомплементемията, съчетанието на РПФ с автоимунни заболявания (тиреоидити, серонегативни спондилоартропатии, склеродермия, системен лупус, псориазис и др.), клиничното подобрене след кортикостероидно и/или цитостатично лечение с негативиране на автоантителата [6, 10, 16, 25, 29]. При част от пациентите е налице анамнеза за професионален контакт с азбест [26].

- отговор на организма към изтичане на *цериод (оксидиран липопротеин, съдържащ се в атеросклеротичните плаки) от атеромните плаки в аортата* към ретроперитонеалното пространство и последващо развитие на перианевризмална фиброза. При голяма част от пациентите с аортосклероза и аортна аневризма са открити автоантитела към цериод и оксидирани-LDL, но не е известно дали те са причина за появата на периаортната и ретроперитонеалната фиброза като израз на локална автоалергична реакция към съставки на атеросклеротичната плака или на епифеномен на настъпилите увреждания [11, 17, 19].

- за развитието на болестта вероятно има значение и *наследственото предразположение* [26, 27].

Вторичната РПФ често има връзка със: неоплазми, хеморагии, чуждо тяло, хирургични интервенции или лъчетерапия, инфекции (туберкулоза, актиномикоза, шистозомиаза) в ретроперитонеалното пространство, малкия таз или в други органи и тъкани, системни заболявания на съединителната тъкан и спондилоартропатии, прием на медикаменти (бета-адренергични блокери, ергогамин, метисергид, бромокриптин, хидралазин, метилдопа и др.) и др. [2-5, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 22, 24, 26, 27, 28]. В литературата се лансира хипотезата, че свързаната с неоплазми РПФ (около 8-10% от всички пациенти) представлява патологична дезмопластична реакция поради инфилтрация на ретроперитонеалното

пространство от злокачествен тумор (карциноид на белия дроб, стомаха, тънкото и дебелото черво, тумор на простатата, гърдата, белия дроб, бъбрека, тиреоидеята или маточната шийка, лимфоми, саркоми) [17, 26, 27].

Има връзка между РПФ и редица имунни и автоимунни заболявания: артериит на *Takayasu* и други системни васкулити, първична билиарна цироза и първичен склерозиращ холангит, псориазис, системен лупус, синдром на *Sjögren*, болест на *Bechterew*, мембранозна нефропатия, имунокомплексен, бързопрогресиращ и ANCA-асоцииран гломерулонефрит, хроничен лимфоцитарен тиреоидит на *Hashimoto* и тиреоидит на *Riedel*, контрактури на *Dupuytren*, саркоидоза, болест на *Peyronie*, склерозиращ панкреатит, мезентериален паникулит, паникулит на *Weber-Christian* и др. [2, 5, 14, 17, 22, 24, 25, 26, 28, 29].

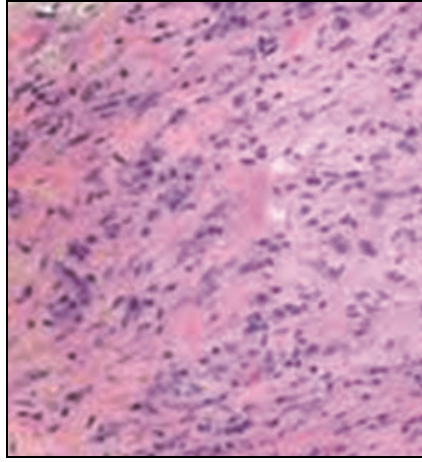
### Патоанатомия

Патологоанатомично болестта се представя със сивкавобелезникави фиброзни повлекла на нивото на бифуркацията на аортата и илиачните артерии, започващи от областта между последния лумбален и първия сакрален прешлен, разрастващи се към и обхващащи уретерите и аортата, обикновено без засягане на задния ретроперитонеум. Може да се наблюдава обхващане на панкреаса, дуоденума и други коремни органи [26]. В развитието на микроскопския образ на РПФ условно се отделят три патологоанатомични стадия [26, 27]:

- В ранния (“клетъчен”) стадий на болестта се наблюдава инфилтрат, съставен от лимфоцити, еозинофили и полиморфонуклеарни клетки, разположени в незрял колагенен матрикс. Възможно е и доказване на периваскуларни възпалителни инфилтрати (фиг. 1).

- С прогресирането на болестта се оформя “зряла” съединителна тъкан с постепенно намаляване на клетъчния състав.

- В крайния стадий фибротичните зони постепенно се превръщат в безклетъчни повлекла, съставени от колагенни нишки, притискащи околните органи и съдови структури.



**Фиг. 1.** Хистологично изследване – материал от фиброинфламаторен инфилтрат в ретроперитонеалното пространство

**Клиничните прояви на РПФ** са неспецифични, поради което заболяването дълго време остава недиагностицирано. Може да дебютира с поясна болка, конституционални симптоми (общо неразположение, безапетитие, гадене, повръщане, редуция на тегло, субфебрилна температура), прояви на обструкция на венозния ток (варикоза и флеботромбози по долни крайници, варико-/хидроцеле при мъжете, тромбоза на порталната или лиеналната вена), обструкция на артериалния кръвоток (чревна исхемия, болка и исхемия на долни крайници, тестиси, тазови органи), панкреатит, рецидивиращи уроинфекции, неясна бъбречна недостатъчност и/или анемия [5, 17, 26, 27, 28]. С напредването на болестните промени постепенно на преден план изпъкват хроничната бъбречна недостатъчност (в резултат на двустранната компресия на уретерите и честите уроинфекции вследствие на перманентна уростаза). При голяма част от пациентите се наблюдават артериална хипертония, анемичен синдром, склонност към венозен тромбоемболизъм [5]. Физикално се установяват бледост, отслабени пулсации на артериите на долните крайници и отоци около глезените, артериална хипертония. Понякога се развива

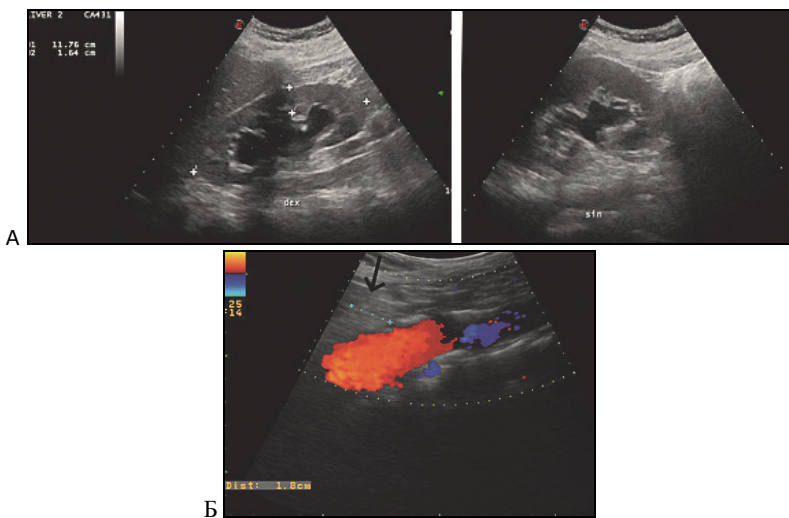
чревна обструкция, а макар и рядко – данни за компресия на гръбначния мозък във връзка с развитие на фиброза в областта на спиналния канал.

**Лабораторните изследвания** в ранните фази от развитието на болестта са неспецифични и свързани с повишени острофазови показатели, анемия, бъбречна недостатъчност. При около 80% от пациентите се доказва ускорена СУЕ [5, 17], анемичен синдром, остра уроинфекция и/или азотна задръжка. При някои болни се откриват положителни автоантитела (ANCA, ANA, антикардиолипинови и др.) [24, 25, 29] и хипокомплементемия [24].

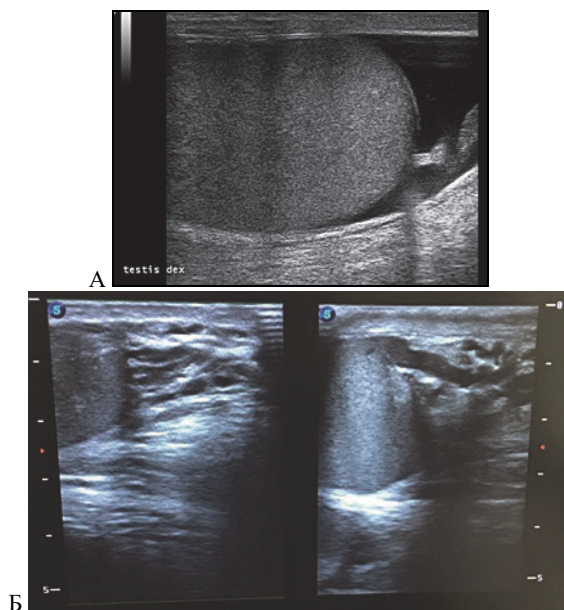
### **Образни изследвания**

Образните изследвания, наред с хистологичната верификация, са крайъгълният камък в диагнозата на РПФ и диференцирането на първичните от вторичните форми. Ключово значение имат ехографското, компютър-томографското (КТ) и магнитнорезонансното (МРТ) изследване.

*Конвенционалната абдоминална ехография* позволява доказване на двустранна хидронефроза, а нерядко и изобразяване на фиброинфламаторните инфилтрати около големите съдове и уретерите (фиг. 2). Важна при мъжете е ехографията на тестисите за търсене на хидро- и варикоцеле (фиг. 3). С конвенционална абдоминална ехография може да се докаже остър огнищен или дифузен пиелонефрит или бъбречен абсцес (при възпалителен тласък). Ретроперитонеално може да се изобрази различна по ехогенност ясно или неясно отграничена туморна формация, с паренхимен характер с различна ехогенност (фиг. 2Б). При напреднала и безклетъчна РПФ се долавя само хидронефроза от съответната страна (поради близката ехогенност на фиброзната структура с тази на околните структури и органи). *Доплер-ехографията* улеснява диференциалната диагноза с туморна формация (отсъствие на неоваскуларизация). *Конвенционалните рентгенови изследвания* не са информативни.



**Фиг. 2.** Абдоминална ехография на пациент с РПФ. (А) Двустранна хидронефроза. (Б) Личат инфилтрати около големите съдове (стрелка) с оформена аневризма на абдоминалната аорта

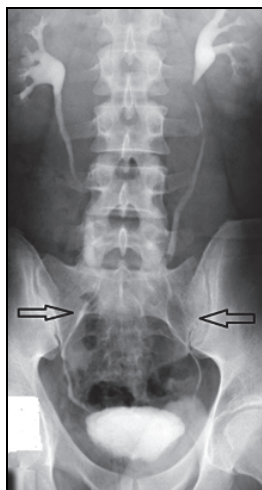


**Фиг. 3.** Хидроцеле (А) и варикоцеле (Б) при пациенти с РПФ

*Венозната урография* демонстрира триадата (фиг. 4):

- медиална девиация на уретерите (стрелки),
- компресия отвън
- хидронефроза без данни за рентген-позитивни конкременти.

*Ретроградната цистопиелография* също дава данни за уретерална обструкция без наличие на рентген-позитивни конкременти. Тези находки обаче са неспецифични и могат да бъдат обусловени и от тумори, бенигнени вродени или придобити стриктури на уретера и аденопатия. Контрастните изследвания на стомашно-чревния тракт също демонстрират притискане отвън.



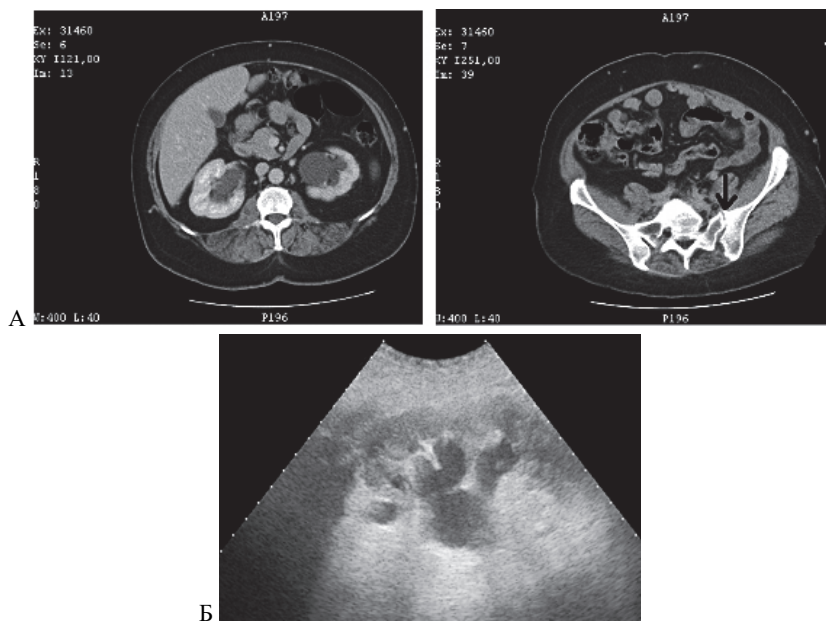
**Фиг. 4.** Венозна урография при пациенти с РПФ, разкриваща характерната медиална девиация на уретерите (стрелки) с хидронефроза двустранно

Основните образни методи за поставяне на диагноза РПФ са *компютърната томография* (КТ) (фиг. 5) и *магнитнорезонансната томография* (МРТ) (фиг. 6) [5, 26, 27, 28], които ясно показват фиброзните инфилтрати и отношението им към структурите в ретроперитонеалното пространство и коремната кухина. При нативно КТ изследване се изобразяват изоденсни с околните мускулни структури плаки, обхващащи вена кава и аортата и измест-

ващи средните сегменти на уретерите навътре, понякога могат да се визуализират и увеличени ретроперитонеални лимфни възли и аневризмално разширение на абдоминалната аорта [26, 27]. Изместването на уретерите и приближаването на аортата към вена кава е типично, но не патогномонично за болестта. То е диференциалнодиагностичен маркер между РПФ и метастатичните и лимфомните инфилтрации в ретроперитонеалното пространство. При лимфомните инфилтрации увеличаването на размера на интераортокавалните лимфни възли обикновено води до раздалечаване на големите съдове [27]. Плаките се разпростират вертикално от реналния синус до входа на таза и латерално между двата псоаса. В по-голямата част от случаите фиброзните промени са локализирани на нивото на последния лумбален и първия сакрален прешлен, аортната бифуркация и илиачните съдове. След венозно въвеждане на рентген-контрастна материя плаките показват различна степен на контрастно усилване, в зависимост от степента на зрялост на съдържащите се в тях съединителнотъканни структури [27].

МРТ има някои преимущества пред КТ при изобразяване на промените при РПФ: липса на облъчване, липса на контакт с рентгенконтрастна материя (не се натоварва организъмът с йод, няма опасност от контраст-индуцирана нефропатия, може да се прилага независимо от бъбречната функция и не налага диализно лечение за очистване на рентген-контрастната материя), по-добро анатомично дефиниране на ретроперитонеалните структури [27]. При T1 изследване фиброзните плаки обикновено са хипоинтензни, а при T2 интензитетът им е различен, в зависимост от степента на зрялост на съединителнотъканните структури – в ранните стадии на болестта богатите на течност клетъчни съставки във фиброзните повлекла дават хиперинтензен образ, а при оформяне на безклетъчни фиброзни структури образът при T2 е хипоинтензен [27].

При съмнение за туморен процес се прави *биопсия* от лезиите в ретроперитонеалното пространство.



**Фиг. 5.** КТ на абдомена (А) и абдоминална ехография – ляв бъбрек (Б) при пациентка с РПФ и сакроилиит (стрелка). Виждат се двустранина хидронефроза, по-тежка вляво, и фибозна тъкан, разрастваща се на нивото на сакроилиачни стави



**Фиг. 6.** МРТ образ на ретроперитонеална фиброза (стрелка) при пациентка с РПФ с обхващане и на панкреаса

## Диференциална диагноза

При пациентите с РПФ в диференциалнодиагностичен план влизат кръг заболявания, които биха могли да дадат картината на солидни мекотъканно еквивалентни лезии в ретроперитонеалното пространство [5, 26, 27]:

– диференциране на идиопатичната РПФ от вторичните форми [5];

– солидните неоплазми и метастазите в ретроперитонеалното пространство и от лимфомите. За разлика от РПФ те водят до раздалечаване на аортата и вена кава, до локална костна деструкция и имат по-краниална локализация [27].

– склерозиращите ретроперитонеални лимфоми – В- (много рядко Т-) фоликуларноклетъчни лимфоми, съставени от моноклонална популация лимфоцити. В тези случаи решаващи са резултатите от биопсията от лезиите с имунохистохимично типизиране за капа и ламбда леки вериги, с-Kit, Leu-M1, Ki-1 и LCA антигени [29].

– хеморагиите, инфекциите и натрупването на амилоид в ретроперитонеалното пространство [5, 28].

На табл. 1 са представени някои маркери, които подпомагат диференцирането на РПФ от други състояния.

## Прогноза

РПФ е рядко имуномедирано възпалитено заболяване. Прогнозата зависи от първичното заболяване, стадия, на който се поставя диагнозата, и избора на подходящ медикамент за лечение. Тя е по-лоша при пациентите с онкологични проблеми.

## Лечение

Основни цели на лечението на РПФ са:

- *съхраняване на бъбречната функция* (уретерална дезобструкция, профилактика и лечение на уроинфекциите),
- *опит за ограничаване на въвличането на други органи* в болестния процес,
- *отхвърляне на наличието на злокачествено заболяване*, редуциране проявите на болестта.

**Табл. 1. Някои показатели, използвани за диференциране на РПФ от други състояния**

| Маркер                                    | РПФ              | Неопластични заболявания | Инфламаторни заболявания                     |                        |                             |                                    |
|---|------------------|--------------------------|--|------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
|   |                  | Ретроперитонеален лимфом | Високо диференциран липосарком (склерозиращ) | Склерозиращ мезентерит | Дезмондоподобна фиброматоза | Инфламаторен мнофиброblastен тумор |
| <b>Рентгенологични белези</b>             |                  |                          |  |                        |                             |                                    |
| Ретракция на уретерите                    | Медиално         | Латерално                | -  | -                      | -                           | -                                  |
| Уретерална обструкция (честота)           | ~80%             | ~50%                     | Неизвестна честота                           | Рядко                  | Рядко                       | Рядко                              |
| Ретракция на аортата                      | Рядко            | Изместване напред        | -  | -                      | -                           | -                                  |
| <b>Хистологични белези</b>                |                  |                          |  |                        |                             |                                    |
| Периваскуларни лимфоидни инфилтрати       | 100%             | -                        | Само при инфламаторния тип на тумора         | Понякога               | Рядко                       | Понякога                           |
| Некроза                                   | -                | Понякога +               | Мастна некроза                               | Мастна некроза         | Рядко +                     | Огнищна                            |
| Васкулит                                  | ~50%             | -                        | -  | -                      | -                           | -                                  |
| <b>Имунохистохимични белези (маркери)</b> |                  |                          |  |                        |                             |                                    |
| Клоналност на клетъчния инфилтрат         | -                | Понякога +               | +  | -                      | -                           | -                                  |
| В-катехин                                 | -                | Неизвестна честота       | Понякога                                     | -                      | При около 90% е +           | -                                  |
| Десмин                                    | -                | -                        | Рядко +                                      | Понякога +             | Рядко +                     | Обикновено +                       |
| ALK-1                                     | -                | Обикновено -             | -  | -                      | -                           | + В около 50%                      |
| S100                                      | -                | -                        | Обикновено + по адипоцитите                  | -                      | Рядко +                     | -                                  |
| CD-117                                    | - по фиброцитите | Рядко +                  | -  | Понякога               | -                           | Рядко +                            |

На този етап няма общоприет консенсус за лечението на пациенти с РПФ поради липсата на контролирани големи терапевтични проучвания. Терапията зависи от стадия на болестта и се провежда в три основни направления [5, 9, 17, 21, 23]:

- уретерална дезобструкция,
- стабилизиране на бъбречната функция,
- лечение и профилактика на уроинфекциите и на другите усложнения (включително на развитието на бъбречна недостатъчност и на венозен тромбоемболизъм).

Уретералната дезобструкция се постига с помощта на имплантиране на уретерални стентове, ендоскопско или с отворен достъп освобождаване (либерация) на уретерите от фиброзните

маншони със или без последващото им перитонеализиране, отворена едностранна или двустранна уретеролиза с обвиване на уретерите с ретроперитонеална мастна тъкан, оментум или перитонеализиране [5].

При идиопатичната РПФ като консервативна антифибротична терапия [5, 6, 8, 9, 17, 21, 23, 26, 27, 28], водеща до регресия на фиброзата или спираци нейната прогресия, се прилагат:

- кортикостероиди,
- тамоксифен,
- цитотоксични средства: азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, микофенолат мофетил,
- колхицин и D-пенициламин,

самостоятелно или в комбинация, със или без имплантиране на double-J уретерални стентове, като се дава предпочитание на лечението с тамоксифен/колхицин плюс кортикостероиди. Общоприето е становището, че до регресия на фиброзата или спиране на нейната прогресия се достига само в ранния "клетъчен" стадий на болестта, преди оформяне на зрялата съединителна тъкан, със или без допълнителна хирургична интервенция. Глюкокортикоидите и азатиопринът са по-подходящи при пациенти със симптоми на възпаление (ускорена СУЕ, левкоцитоза, позитивни ANA). Описват се и случаи на спонтанна регресия на РПФ.

### ***Основни медикаменти***

#### ***Кортикостероиди***

Положителният ефект от лечението на РПФ с кортикостероиди (КС) се дължи на противовъзпалителното им действие, на стимулиране на диференцирането на лимфоцитите и на потискането на фиброгенезата и на превръщането на младата фиброзна тъкан в зряла. През 2002 г. Van Vommel [26] съобщава за постигнатата ремисия при 122/147 пациенти (83%) и рецидиви при 55 пациенти (16%). Повечето рецидиви се появяват към края на първата година, като някои от тях се овладяват след повторен курс на кортикостероидно (КС) лечение. Все още е спорен въпросът дали КС са подходящи като терапия на първи избор, поради многото

им странични ефекти, както и поради трудното изключване на вторична ретроперитонеална фиброза, дължаща се на злокачествено заболяване. Стандартният протокол според авторите включва начална доза на преднизолон 40-60 mg дневно, с постепенно намаляване за период от 2-3 месеца до 10 mg, с обща продължителност на КС лечение до 1-2 години (според ефекта от лечението и страничните действия/поносимостта на КС).

През 1994 г. М. Harreby и сътр. [8] прилагат пулс-терапия с метилпреднизолон в доза 1000 mg интравенозно, в продължение на 3 дни, комбинирана с азатиоприн или D-пенициламин, при 11 пациенти с ретроперитонеална фиброза с обструкция на уретрата, с последващо поставяне на стентове в уретера. Лечението е успешно при седем пациенти и умерено ефективно при 4 пациенти. Според авторите комбинацията (глюкокортикоиди и азатиоприн) е подходяща за РПФ с признаци на възпаление (ускорена СУЕ), положителни ANA и положителни образни изследвания. Приложението на КС лечение се ограничава от многобройните усложнения, вкл. честите инфекции, затлъстяване, остеопороза, артериална хипертония, диабет, стомашно-чревни усложнения и др.

### *Тамоксифен*

През 1991 г. С. Р. Clarke и сътр. [6] първи предлагат лечение на РПФ с тамоксифен – нестероиден антиестроген. Неговият механизъм на действие не е напълно изяснен. Предполага се, че увеличава синтеза и секрецията на трансформиращия растежен фактор-бета (TGF- $\beta$ , инхибиторен фактор на растежа, изолиран от човешка ембрионална фибробластна тъкан). Във възпалителния ретроперитонеален инфилтрат, богат на фибробласти и имунни клетки, може да се наблюдава увеличаване на експресията на TGF- $\beta$  и целта на приложението на тамоксифен е именно потискане на последната. Други възможни механизми на действие включват: инхибиране на протеин киназа С, намаляване на синтеза на епидермалния растежен фактор, инхибиране на калмодулин и блокиране на стимулиращия растежа хистаминоподобен рецептор. В литературата има много съобщения за успешно лечение на РПФ с Tamoxifen, използ-

ван в различни дози и различна продължителност – от 10 до 40 mg, с продължителност на лечението от 6 месеца до 3 години [6, 25].

В рандомизирано отворено контролирано клинично изпитване A. Vaglio и сътр. [25] сравняват ефикасността на преднизон с тази на тамоксифен за поддържането на ремисия при 40 пациенти с идиопатична РПФ на възраст между 18 и 85 год. След индукционната терапия с преднизолон 1 mg/kg тегло дневно за период от 1 месец отговорилите са били рандомизирани да получават кортикостероиди (преднизон) в намаляваща доза (начална доза 0.5 mg/kg дневно) в продължение на 8 месеца или тамоксифен (с фиксирана доза 0.5 mg/kg дневно) в продължение на 8 месеца. След 18 месеца авторите са установили, че вероятността за рецидив при лекуваните с преднизон е 17%, а при приемалите тамоксифен – 50% (разлика –33% [–62 до –3,  $p = 0.0372$ ]) [25]. Профилът на безопасност на тамоксифен е по-благоприятен от този на кортикостероидите, поради което много автори приемат тамоксифен като разумна допълнителна възможност за лечение [25]. Поради неблагоприятните му ефекти обаче особено поради повишения риск от тромбоемболични усложнения, приложението му трябва да се оценява индивидуално за всеки пациент.

#### *Микофенолат мофетил (MMF)*

MMF е инхибитор на инозин монофосфат дехидрогеназата, скорост-определящ ензим в синтеза на гуанозиновите нуклеотиди. Медикаментът потиска пролиферацията на Т- и В-клетките и в комбинация с кортикостероиди изглежда обещаваща възможност за лечение на РПФ. През 2008 г. R. D. Swartz и сътр. [23] съобщават резултатите от лечението на група от 21 пациенти с РПФ. Авторите започват курса терапия с висока доза кортикостероиди (60 mg преднизолонов еквивалент дневно или 120 mg през ден) за период от 3-6 месеца, с последващо намаление на дозата на КС според клиничното подобрене. Като намаляващ дозата на стероидите агент (*steroid-sparing agent*) авторите препоръчват MMF (2 x 1000 mg дневно) за 6-12 месеца. Лечението осигурява намаляване и обратно развитие на фиброзата. Странични действия от лечението с

ММФ са свързани с инфекции на пикочните и дихателните пътища, цитопении и горен диспептичен синдром.

#### *Азатиоприн*

Азатиоприн е пуринов аналог, който инхибира синтеза на ДНК и повлиява CD28 сигналната трансдукция. Прилага се при липса на ефект от стероидното лечение или като стероид – *steroid-sparing agent*, в комбинация с КС.

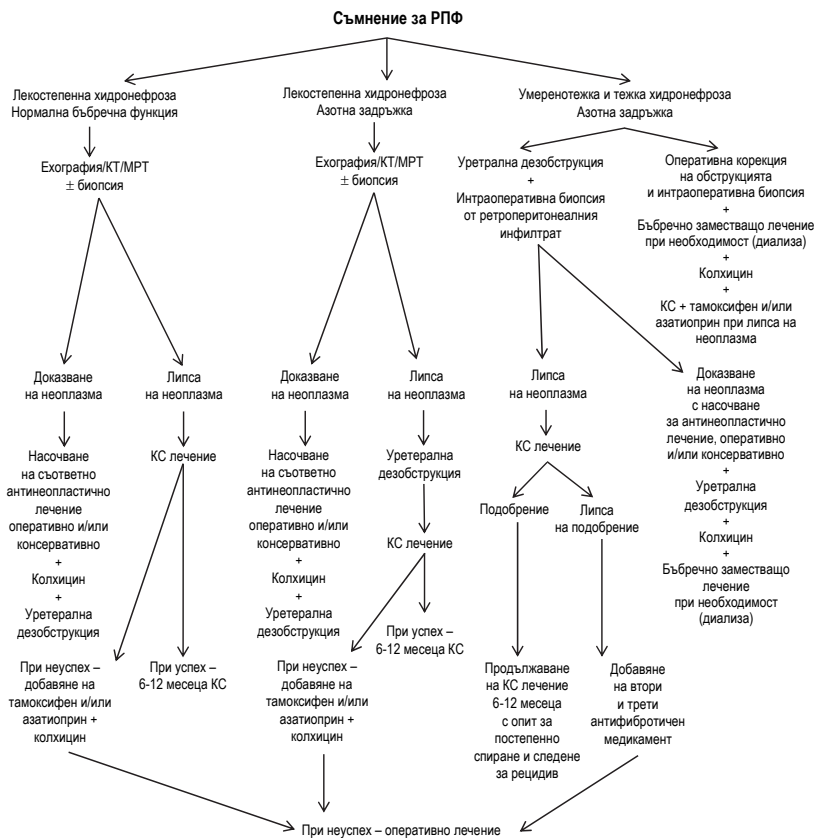
#### *Колхицин и D-пенициламин*

Колхицинът е инхибитор на делителното вретено и на микротубулния апарат на левкоцитите. Прилага се успешно като антифибротична терапия при РПФ, в комбинация с КС [8, 9, 23]. D-пенициламинът е класически антифибротичен медикамент, прилаган първоначално за лечение на склеродермия. Опитът при пациенти с РПФ е малък. Приложението му е свързано с повишен риск от развитие на вторичен мембранозен гломерулонефрит и медикаментозно индуциран лупус.

В литературата се описват комбинации на кортикостероиди с различни имunosупресивни медикаменти като азатиоприн, циклофосфамид, ММФ, метотрексат, циклоспорин А, както и *off-label* опити за лечение и с други противовъзпалителни медикаменти като инхибитори на тумор-некротичен фактор-алфа (TNF- $\alpha$ ) и анти-CD20 агенти.

Често се развиват рецидиви на заболяването, вкл. интраперитонеални и екстраабдоминални, въпреки разнообразното и агресивно имunosупресивно лечение. Поради това е необходимо динамично проследяване на пациентите на всеки 3-6 месеца след постигане на ремисия на РПФ [17], вкл. с ехографско, КТ/МРТ изследване, както и на показателите за остро възпаление, бъбречната функция, активно търсене, лечение и профилактика на уроинфекциите.

При диагностиката и лечението на болните с РПФ използваме следния алгоритъм (фиг. 7):



**Фиг. 7. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм при пациенти с РПФ**

## Заклучение

РПФ се характеризира с поява на фибозна тъкан и/или инфламаторни инфилтрати в ретроперитонеалното пространство, които обхващат и притискат аортата, илиачните съдове и уретерите [23, 26]. Типична за болестта е появата на двустранна хидронефроза с рецидивиращи уроинфекции, бъбречна недостатъчност, абдоминални и лумбални болки, варико- и хидроцеле, обструкция на венозния и/или артериалния кръвоток с последваща тромбоза и съответно стаза или исхемия [5, 26, 27, 28]. Описва се обхващане и на интраперитонеални органи, нервни снопове [26, 27]. При около 15-20% от пациентите е налице и друг фибротичен

процес извън ретроперитонеалното пространство [4, 7, 13, 14, 15, 17, 18, 26, 27, 28] – мезентериална, медиастинална, белодробна или чернодробна фиброза, фиброзиращ периартрит, перикардит, плеврит, перитонит и паникулит, фиброзиращ псевдотумор на орбитата, тиреоидит. Навременното поставяне на диагнозата и адекватното лечение удължават живота на болния и подобряват качеството му на живот.

### Литература

1. Albarran J. Retention renale par periureterite. Liberation externe de l'uretere. Assoc Fr Urol 1905; 9:511.
2. Bashour B. Systemic lupus erythematosus with retroperitoneal fibrosis and thrombosis of the inferior vena cava. South Med J 1993; 86:1309-10.
3. Birnberg FA, Vinstein AL, Gorlick G, et al. Retroperitoneal fibrosis in children. Radiology 1982; 145:59-61.
4. Bonnet C, Arnaud M, Bertin P, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis with systemic manifestations. J Rheumatol 1994; 21:360-2.
5. Castilho LN, Mitre AI, Iizuka FH, et al. Laparoscopic treatment of retroperitoneal fibrosis: report of two cases and review of the literature. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2000; 55:69-76.
6. Clark CP, Vanderpool D, Preskitt JT. The response of retroperitoneal fibrosis to tamoxifen. Surgery 1991; 109(4):502-6.
7. Dehner LP, Coffin CM, Lauren V. Idiopathic fibrosclerotic disorders and other inflammatory pseudotumors. Semin Diagn Pathol 1998; 15:161-73.
8. Harreby M, Bilde T, Helin P, et al. Retroperitoneal fibrosis treated with methylprednisolon pulse and disease-modifying antirheumatic drugs. Scand J Urol Nephrol 1994; 28:237-42.
9. Higgins PM, Bennett-Jones DN, Naish PF, Aber GM. Non-operative management of retroperitoneal fibrosis. Br J Surg 1988; 75:573-7.
10. Hodl S. Side effects of beta-receptor blockers on the skin. Review and personal observations. Hautarzt 1985; 36:549-57.
11. Hoogendam IJ, Alleman ER, Hylkema BS, De Vos R. Peri-aortal and retroperitoneal fibrosis: a local allergic reaction on obliterating atherosclerosis. Neth J Surg 1988; 40:149-51.
12. Iversen BM, Nordahl E, Johannesen JW, et al. Retroperitoneal fibrosis during treatment with methyl dopa. Lancet 1975; 2:302-304.
13. Julie C, Vieillefond A, Deslignerres S, et al. Hashimoto's thyroiditis associated with Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis. Pathol Res Pract 1997; 193:573-7.

14. Klisnick A, Fourcade J, Ruivard M, et al. Combined idiopathic retroperitoneal and mediastinal fibrosis with pericardial involvement. *Clin Nephrol* 1999; 52:51-5.
15. Kuramochi S, Kawai T, Yakumaru K, et al. Multiple pulmonary hyalinizing granulomas associated with systemic idiopathic fibrosis. *Acta Pathol Jpn* 1991; 41:375-82.
16. Mercadal L, Martinez F, Barrou B, et al. Retroperitoneal fibrosis and membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2000; 53:71-4.
17. Monev S. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prompt diagnosis preserves renal function. *Clev Clin J Med* 2002; 69:160-166.
18. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol* 1948; 59:1072-1079.
19. Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:383-7.
20. Pun KK, Lui FS, Wong KL, Yeung CK. Retroperitoneal fibrosis associated with schistosoma japonicum infestation – an immunologically mediated disease? *Trop Geogr Med* 1984; 36:281-3.
21. Scheel PJ, Sozio SM, Feeley N. Medical management of retroperitoneal fibrosis. *TACCA* 2012; 123:283-291.
22. Schilling F, Schweden F. Lumbo-sacroiliac hyperostosis with retroperitoneal fibrosis in spondylarthritis hyperostotical pustulo-psoriatica with sternoclavicular hyperostosis and superior and inferior venous obstruction syndrome: pathogenic hypothesis of fibro-osteopathia psoriatica. *Z Rheumatol* 1996; 55:331-347.
23. Swartz RD. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a review of the pathogenesis and approaches to treatment. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:546-53.
24. Shikuwa S, Omagari K, Mizuta Y, et al. Primary biliary cirrhosis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Gastroenterol* 2000; 35:646-8.
25. Vaglio A, Manenti L, Allegri L, et al. ANCA-positive periaortic vasculitis: does it fall within the spectrum of vasculitis? *J Intern Med* 2002; 251:268-71.
26. Van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, Aamoudse AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinoradiological presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(4):193-201.
27. Vivas I, Nicolas AI, Velazquez P et al. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol* 2000; 73:214-222.
28. Wu J, Catalano E, Coppola D. Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease): clinical pathological study of eight cases. *Journal of the Moffit Cancer Center* 2002; 432-437.
29. Zelichowski G, Kowanski M, Wankowicz Z. Retroperitoneal fibrosis with antiphospholipid syndrome: a coincidence or common autoimmune etiology? *Pol Merkuriusz Lek* 1998; 5:298-300.

## РЕЦИДИВИРАЩ ПОЛИХОНДРИТ

*Любомир Маринчев*

### **Определение**

Рецидивиращият полихондрит (РПХ) е рядко епизодично системно заболяване, което се характеризира със системно възпаление и деструкция на хрущялните структури.

### **Епидемиология**

Пациентите са предимно от кавказката раса, със слабо преобладаване на женския пол. Всички възрастови групи могат да бъдат засегнати, но най-често между 40 и 60 години. Честота – 9/1 000 000.

### **Етиопатогенеза**

Етиологията на РПХ е неясна. Предполага се активност на клетъчния и хуморалния имунитет към различни хрущялни компоненти, включващи колаген тип II, IX, XI, матрилин-1 (наличен изключително в хрущяла на дихателните пътища и ушните миди) и протеогликани. Степента на имунния отговор корелира с клиничната активност на заболяването. Отключващият фактор (инфекция, токсини и др.) стимулира и активира лимфоцитите и макрофагите да секретират медиатори, които индуцират освобождаване на лизозомни ензими, специално протеази. Последващата деструкция на хрущяла стимулира локалните фибробласти и хондроцити към образуване на грануляционна тъкан и фиброза. Съществува генетична връзка с HLA-DR4, която според някои проучвания има отношение към тип II колагеновите епитопи.

## Хистопатология

Хрущялният матрикс, който нормално е базофилен (син), става ацидофилен (розово-червен) при оцветяване с хематоксилин-еозин (ХЕ). Възпалителните клетъчни инфилтрати (първоначално полиморфонуклеари, впоследствие лимфоцити и плазматични клетки) инфилтрират хрущялната тъкан от периферията към центъра. Образува се грануляционна и фиброзна тъкан в съседство с клетъчните инфилтрати. Електронната микроскопия показва повишено съдържание на липиди и лизозоми в хондроцитите. С имунофлуоресценция се установява отлагане на имуноглобулини и комплемент в тъканите. Характерна биопсична находка може да се намери в 60% от случаите, като трябва да се отхвърли микобактериална и гъбична инфекция.

## Клинична картина

На табл. 1 са представени най-често засегнати органи и системи, а на табл. 2 – диагностичните критерии за РПХ.

Табл. 1. Най-често засегнати органи и системи\*

| Клинична проява             | Честота при възникване на заболяването (%) | Кумулативна честота (%) |
|-----------------------------|--|-------------------------|
| Аурикуларен хондрит         | 43   | 89                      |
| Артрит                      | 32   | 72                      |
| Назален хондрит             | 21   | 61                      |
| Очно възпаление             | 18   | 59                      |
| Ларинго-трахеални симптоми  | 23   | 55                      |
| Намален слух                | 7  | 40                      |
| Вестибуларна дисфункция     | 4  | 28                      |
| Седловиден нос              | 11   | 25                      |
| Кожни                       | 4  | 25                      |
| Ларинго-трахеална стриктура | 15   | 23                      |
| Васкулит                    | 2  | 14                      |

\*по Kent PD, Michet CJ, Luthra HS. Curr Opin Rheumatol. 2004, 16:56-61.

Табл. 2. Диагностични критерии за РПХ

| McAdam и сътр. <sup>1,2</sup> (ревизирани)  | Michet и сътр. <sup>3</sup>  |
|---|--|
| Двустранен аурикуларен хондрит  | <b>Големи критерии:</b><br>Доказани епизоди на възпаление, засягащо аурикуларния хрущял<br>Доказани епизоди на възпаление, засягащо назалния хрущял<br>Доказани епизоди на възпаление, засягащо ларингеалния хрущял                            |
| Неерозивен серонегативен полиартрит   |  |
| Назален хондрит   |  |
| Очно възпаление   |  |
| Хондрит на дихателни пътища   |  |
| Аудиовестибуларни нарушения   |  |
| <b>За диагнозата са необходими<br/>3 от 6 критерия.<br/>Един критерий + положителна<br/>хистология<br/>Два критерия + отговор към<br/>стероиди или Дапсон</b> | <b>Малки критерии:</b><br>Очно възпаление (конюнктивит, кератит, еписклерит, увеит)<br>Загуба на слух<br>Вестибуларна дисфункция<br>Серонегативен артрит<br><b>За диагнозата са необходими<br/>2 големи или 1 голям + 2 малки<br/>критерия</b> |

<sup>1</sup>McAdam LP. Medicine (Baltimore). May 1976; 55(3): 193-215.

<sup>2</sup>Damiani JM. Laryngoscope. June 1979; 89(6): 929-946.

<sup>3</sup>Michet CJ. Ann Intern Med. Jan 1986; 104(1): 74-78.

Според едно голямо проучване на Mayo Clinic 85% от пациентите имат епизодични атаки на възпаление, приблизително веднъж годишно, при останалите 15% заболяването има хроничен ход.

### **Клинични прояви и възможни усложнения на аурикуларния и назалния хондрит**

**Аурикуларният хондрит** е най-честата и характерна проява на РПХ, явяваща се при 90% от болните. Обикновено се появява внезапно с пареща болка, затопляне, подуване и пурпурночервен цвят на helix, antihelix и понякога tragus на едната или двете ушни миди. Тъй като се засяга само хрущялната част, долните меки тъкани (лобулите) винаги са свободни от възпаление. Кризите продължават от няколко дни до няколко седмици. Рецидивиращото възпале-

ние може да доведе до калцификация на хрущяла на ушните миди, което наподобява премръзване на ушите. След няколко кризи може да се получи увиснало ухо, подобно на карфиол.

**Назалният хондрит** се развива внезапно, като болезнено напрежение в носа. Той рецидивира по-рядко от аурикуларния хондрит. Дори и при липса на клинично възпаление, хрущялът колабира и може да възникне деформация на носа тип „седловиден нос“. Назалният хондрит е свързан със засягане на дихателните пътища и трябва да се има предвид КТ изследване на белите дробове.

### **Клинични прояви и възможни усложнения на респираторния тракт**

Възпалението на хрущяла може да се появи рано в ларинкса и трахеята, а по-късно в бронхите от първи и втори калибър. В леките случаи симптомите са чувствителност и болезненост в гърлото, пресипналост и суха кашлица. В тежки случаи се появява ларингеален и епиглотисен оток, което причинява задух, стридор и дихателна недостатъчност, изискващи спешност. Повтарящото се възпаление на дихателните пътища води до трахеална стеноза или динамичен колапс на въздухоносните пътища вследствие на разпадане на трахеалните и бронхиалните хрущялни пръстени. Костохондритът може да причини дихателна неподвижност и хлътване на предната гръдна стена в по-тежки случаи. Инфекциите на респираторния тракт често усложняват клиничното протичане при тези болни.

### **Артрит при рецидивиращ полихондрит**

Артритът при РПХ обикновено е олиго- или полиартикуларен, асиметричен неерозивен, със засягане предимно на глезени, китки, малки стави на ръцете и ходилата, както и на стерноклавикуларните, костостерналните и манубриостерналната става. Честа проява е теносиновитът. Типично, артритът е остър, мигриращ и епизодичен, преминаващ спонтанно за няколко дни до седмици. Рядко хронифицира. При засягане на малките стави на ръцете и

ходилата може да наподобява серонегативен ревматоиден артрит. Понякога може да има засягане на цервикален и лумбален дял на гръбнака, както и на сакроилиачните стави. Активността на артритите не корелира с активността на другите органични прояви.

### **Очно засягане при РПХ**

Могат да се засегнат всички структури на окото и околните меки тъкани. Еписклерит и склерит (вкл. некротизиращ склерит, който е системен васкулит) са най-честите очни прояви, при 40–50% от пациентите. Други прояви са оток на клепачите, възпаление на периорбиталните тъкани, конюнктивит, увеит, периферен улцерозен кератит, ретинален васкулит и оптичен неврит. Усложненията, дължащи се на заболяването и/или на лечението, включват катаракта, проптоза, корнеални улцерации и изтъняване на лещата и очна мускулна парализа.

### **Аудиовестибуларни нарушения**

Аудиовестибуларното засягане се проявява като намаление или загуба на слуха, бучене и напрежение в ушите, вертиго (дължащи се на серозен отит на средното ухо), може да се появи при до 1/3 от болните. Проводната загуба на слух може да е резултат от оток или хрущялен колапс на ушната мида, външния слухов канал и/или евстахиевите тръби. Също така може да се появи сензонеурална загуба на слух вследствие възпаление на вътрешната слухова артерия.

### **Сърдечни прояви при РПХ**

Аортната инсуфициенция е най-честата и сериозна клинична проява след засягане на респираторния тракт. Обикновено се дължи на дилатация на аортния корен, което може да я различи от Ао инсуфициенция при други състояния (табл. 3). По-редки сърдечни усложнения са перикардит, миокардит, аритмии, коронарни аневризми, валвулит и проводни нарушения. Честотата на сърдечното засягане е около 20%.

**Табл. 3. Болестни асоциации на аортната инсуфициенция**

| <b>Аортна инсуфициенция: болестни асоциации</b> |   |
|---|---|
| <b>Патология</b>                                | <b>Подлежащо заболяване</b>   |
| Валвулит  | Ревматизъм<br>Ревматоиден артрит<br>Анкилозиращ спондилит<br>Ендокардит<br>Реактивен артрит<br>Синдром на Behçet  |
| Вродена   | Бикуспидална Ао клапа   |
| Дилатация на клапния пръстен                    | Синдром на Marfan<br>Сифилис<br>Рецидивиращ полихондрит<br>Дисекираща аневризма<br>Идиопатична<br>Takayasu артериит<br>Гигантоклетъчен артериит (ГКА)<br>Синдром на Cogan |

### **Кожни прояви**

Срещат се при 35% и са най-чести при пациенти с MDS. Най-чести са оралната афтоза и левкоцитокластичният васкулит. Афтозата наподобява тази при синдрома на Behçet и е известна още като MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage) синдром. Други кожни прояви са еритема нодозум (15%), алопеция, абнормен нокътен растеж, повърхностен тромбофлебит.

### **Васкулит**

Възниква при 15 до 20% от случаите и показва лоша прогноза. Засегнатите съдове са с различен калибър, от капилари (левкоцитокластичен васкулит) до големи съдове (аортит). Аневризми на възходящата гръдна аорта са късно усложнение.

### **Засягане на други органи и системи**

**Неврологични прояви** (при 5% от болните). Включват краиални невропатии (втори, шести, седми, осми ЧМН), главоболие, по-рядко припадъци, асептичен менингит, енцефалопатия, хемиплегия и атаксия.

**Бъбречна болест.** Манифестира се с микрохематурия и/или повишен креатинин. Честота на засягане – от 10 до 20% от болните с РПХ, по-нови данни показват честота на бъбречното засягане  $\leq 5\%$ .

### **Лабораторни изследвания, подкрепящи диагнозата**

Лабораторните изследвания не са специфични: повишени СУЕ и CRP, левкоцитоза, тромбоцитоза, хронична анемия и повишени алфа- и гамаглобулини. Наблюдават се ниски титри на RF, ANA и ANCA. Антитела към тип II колаген се срещат в 30% до 40% (ниска чувствителност); тези антитела са описани и при РА, АС, СЛЕ и псориаичен артрит.

### **Образни изследвания**

Рентгеновото изследване на меките тъкани на шията показва стеснение на трахеята. КТ и ЯМР на белите дробове са по-прецизни изследвания при възпалението на трахеята, бронхите и долния респираторен тракт. Рентгенографията на ставите показва периартикуларна остеопения. Не се наблюдават ерозии освен в случаите, когато има придружаващ ревматоиден артрит.

### **Диференциална диагноза**

Аурикуларният хондрит при РПХ трябва да се отграничи от целулит (*Pseudomonas*, *Streptococcus*, инфекциозен перихондрит, термична травма – измръзване, рецидивираща травма – продължително залежаване и кокаин-индуциран васкулит). Грануломатоза с полиангиит (М. Wegener), сифилис, употреба на кокаин и летална мидлайн гранулома (natural killer/T-cell лимфома) също могат да причинят седловидна деформация на носа. При деца редки генетични дефекти могат да причинят назален хондрит и седловидна деформация и/или миксоидна дегенерация на щитовидния и крикоидния хрущял с ларингеална стеноза. Сифилистичният артрит, синдромът на Marfan и някои ревматични заболявания, свързани с аортит на асцендентната аорта, могат да причинят дилатация на аортния корен.

## Заболявания, които съпътстват често рецидивиращия полихондрит (табл. 4)

Най-общо, един от трима болни с РПХ има (към момента на поставяне на диагнозата) или развива свързано заболяване, с **васкулит** и **MDS**. Възпалителните ревматични заболявания обикновено предшестват началото на РПХ. MDS често се развива преди или едновременно с РПХ, което предполага, че РПХ може да представлява паранеопластичен синдром.

Табл. 4. Заболявания, свързани с РПХ

| Група                        | Заболявания  |
|------------------------------|--|
| Системен васкулит            | Синдром на Behçet, MAGIC syndrome, GPA, PAN, EGPA          |
| Други ревматични заболявания | SLE, RA, синдром на Sjögren, спондилоартрит, SSc           |
| Автоимунни заболявания       | Автоимунен тиреоидит, тип I ЗД, IBD, миастения гравис, ПБЦ |
| Хематологични заболявания    | MDS, лимфоми, ALL и други миелопролиферативни заболявания  |

ALL – остра лимфобластна левкемия, EGPA – еозинофилна грануломатоза с полиангит, GPA – грануломатоза с полиангит, IBD – възпалителни заболявания на червата, MDS – миелодиспластичен синдром, PAN – полиартеритис нодоза, ПБЦ – първична билиарна цироза, RA – ревматоиден артрит, SLE – системен лупус еритематодес, SSc – системна склероза

## Защо е важно да се разграничат ANCA-асоцираните васкулити от РПХ?

Няколко клинични прояви, които припокриват ANCA-асоцираните васкулити с РПХ, включват очно засягане (еписклерит, склерит, орбитална възпалителна болест), белодробно засягане, ставно и аурикулярно засягане. ANCA в нисък титър могат да се открият при около 10% от болните с РПХ. Ниският титър ANCA няма специфичност при РПХ, при който липсват характерните за ANCA васкулитите белодробни инфилтрати с кавитации, бъбречно засягане (нефрит), характерна биопсична находка (грануломатозно възпаление, тъканна некроза и васкулит). Отграничаването на тези две заболявания е важно не само с оглед прогнозата, но и за лечението, тъй като при РПХ Rituximab не дава нужния ефект.

## **Клинични прояви, които определят прогнозата при РПХ**

- Назалният хондрит е свързан със засягане на дихателните пътища, което изисква оценка с КТ и ЯМР, независимо от белодробните симптоми.

- Засягането на дихателните пътища е свързано с по-чести белодробни инфекции.

- При бъбречно засягане трябва да се имат предвид ANCA-асоциирани васкулити.

- Васкулитът е свързан с по-висока смъртност.

- Засягането на мъжкия пол е свързано с по-висока смъртност, независимо от други рискови фактори.

- Сърдечното засягане е свързано с по-висока смъртност.

- MDS (и другите хемопатии) са свързани с висока смъртност. Над 10% от пациентите с РПХ имат съпътстващ MDS. Пациентите са по-често мъже, на възраст над 60 год. и имат висока степен на кожно засягане, в сравнение с тези, при които РПХ е без MDS (75 спрямо 25%). Неутрофилните дерматози, вкл. Sweet синдром, могат да бъдат чести при болните с РПХ и миелодисплазия. Инфекциите и системният васкулит са най-срещаните причини за смъртност.

## **Най-често използвани диагностични методи за проследяване на болестната активност и хрущялното увреждане при пациенти с РПХ**

Всички болни трябва да бъдат консултирани с оториноларинголог и офталмолог, да проведат функционални белодробни тестове, да имат резултати от белодробна рентгенография, СУЕ, СРР, хематологични изследвания (кръвна картина с диференциално броене), биохимия, изследване на урина, ANCA, PR3 и MPO антигела. При назален хондрит и белодробни симптоми освен ФБТ и белодробна рентгенография влизат в съображение КТ и ЯМР на трахеобронхиалното дърво, ехокардиография с оглед клапната сърдечна болест и дилатацията на аортния корен. ЯМР ангиография е необходима при пациенти със засягане на големи артерии.

## Медикаментозно лечение на РПХ

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), Dapsone и ниска доза кортикостероиди (КС) се използват при леки възпалителни епизоди. При по-активно заболяване метилпреднизолон или преднизолон в дози 20-60 mg дн. е необходим за контрол на заболяването. Пулсовата терапия с метилпреднизолон (ПТМП), 1 г/ден за три дни се прилага при тежки състояния с остро респираторно засягане, невросензорно намаление или загуба на слуха, засягане на ЦНС, некротичен склерит и системен васкулит.

Продължителното възпаление или неуспехът от намаляване на стероидната доза предполага включване на стероид-спестяващи медикаменти. Dapsone (50-200 mg дн) е подходящ при болни със засягане на големи органи. При пациентите с очно, белодробно и сърдечно засягане или със системен васкулит се използват имunosупресивни медикаменти и цитостатици: Cyclophosphamide, Methotrexate, Azathioprine, Leflunomide, Mycophenolate mofetil и Cyclosporine (повишено внимание за цитопении). При пациенти с тежко заболяване контролът се осъществява с КС и Cyclophosphamide (СУС) – 1 g инфузионно, веднъж месечно в продължение на 9-12 месеца, при овладяване на активността се преминава към поддържащо лечение с Methotrexate (Mtx). При неуспех от синтетичните медикаменти се преминава към биологична терапия (**Infliximab** – голям брой случаи, Adalimumab, Etanercept, Tocilizumab, Anakinra и Abatacept). Плазмаферезата, пулсовата терапия с Имуновенин (ПТИВ) в доза 2 g/kg всеки месец и трансплантация на стволови клетки се използват като спасяваща терапия.

## Място на хирургичното лечение на РПХ

Трахеостомия се прилага при пациенти с колапс на дихателните пътища и липса на подобрение от вентилация с позитивно налягане нощем. Обструкцията на дихателните пътища вследствие на трахеална стеноза и трахеомалация изисква резекция. Ендоскопската лазерна аблация намира приложение за лечение на огнищни лезии. Интрабронхиалните стентове са възможност за лечение на динамичния колапс на дихателните пътища, въпреки че съобщенията за стент-асоциирани усложнения не са редки.

При Ао инсуфициенция се прилага клапно протезиране. В много случаи Ао инсуфициенцията е свързана с дилатация на асценден-тната аорта, при което с успех се използва с комбинирано протезиране на Ао клапа плюс протезиране на Ао корен/асцендентна аорта (модифициран метод по Ventall), както при пациентите с васкулит на Takayasu и васкулит на Behçet. Като постоперативно усложнение “изпускане” на протезата се среща при 10% от случаите. При назален септален колапс се провежда хирургична реконструкция с костна присадка, но опитът в тази насока е ограничен. При пациенти със сензонеурална загуба на слух се прилагат кохлеарни импланти.

### Литература

1. Cunnane G. Relapsing Polychondritis. Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology. 10<sup>th</sup> ed. 2017:1788-1796.
2. Dion J, Costedoat-Chalumeau N. Relapsing polychondritis can be characterized by three clinical phenotypes. *Arthr Rheumatol* 2016; 68:2992-3001.
3. Frances C, El Rassi R, Laporte JL, et al. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis: a study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001;80: 173-179.
4. Imai H, Motegi M, Mizuki N, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome): a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1997; 314:330-332.
5. Kingdon J, Roscamp J, Sangle S, D'Cruz D. Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists. *Rheumatology* 2018; 57:1525-1532.
6. Lekpa FK, Chevalier X. Refractory relapsing polychondritis: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol* 2018; 10:1-11.
7. Mathain A. Relapsing polichondritis: a 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 316-333.
8. Rafeq S, Trentham D, Ernst A. Pulmonary manifestations of relapsing plyphondritis. *Clin Chest Med* 2010; 31:513-518.
9. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998; 129:114-122.
10. Yoo JH, Chodosh J, Dana R. Relapsing plyphondritis: systemic and ocular manifestations, differential diagnosis, management and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2011; 26:261-269.
11. Kolfenbach JR, West SG. Relapsing Polychondritis. *Rheumatology Secrets* 4<sup>th</sup> ed. 2020; 277-282.

## СИНДРОМ НА СОГАН

*Пламен Яковлиев, Марта Балева*

### **Исторически данни**

През 1934 г. R. F. Morgan и C. J. Baumgartner [1] докладват пациент със симптомите на Meniere, усложнени с рекурентен интерстициален кератит. През 1945 г. D. Cogan [2] описва още 4 болни с оплаквания от несифилистичен интерстициален кератит със светобоязън и аудиовестибуларен синдром на Meniere. През 1960 г. D. T. R. Cody и H. L. Williams [3] добавят към тези симптоми и множество системни прояви на болестта, която е позната сега като синдром на Cogan и е класифицирана като системен васкулит. Двадесет и пет години по-късно, през 1980 г. B. F. Naunyn и сътр. [4] разширяват диагностичните критерии с още симптоми и разделят синдрома на две форми – типична и атипична.

### **Честота**

Синдромът на Cogan е много рядко автоимунно заболяване. Към 2015 г. са описани около 250 случая [5] предимно от бялата раса, в третата-четвъртата декада от живота, но има съобщения и за други възрастови групи [6].

### **Етиология и патогенеза**

Точните етиопатогенетични фактори за появата на болестта не са известни. Според автоимунната хипотеза тригерираща роля играе предшестваща вирусна инфекция чрез някой от следните механизми: антигенна мимикрия, самоподдържащо се възпаление с освобождаване на цитокини и активиране на скрити епитопи. Предполага се, че антивирусните антитела кръстосано реагират със сходни протеини в аудиовестибуларната система, очите и други органи. В този смисъл синдромът на Cogan е автоимунно

заболяване, дължащо се на хиперсензитивен отговор към един или повече инфекциозни агенти и развитието на васкулит [7]. Хистологично в корнеята и в кохлеята са намерени лимфоцити и плазмени клетки, което предполага участието и на клетъчно медираните имунни реакции [7]. През 1997 г. е установен дефицит на наивните цитотоксични Т-клетки (CD8+CD45RA+) при болните с този синдром [8].

Инфекциозната теория за произхода на синдрома се подкрепя от наблюденията за предшестваща инфекция с *Chlamydia pneumoniae* при част от болните [9]: *Chlamydia psittaci* е изолирана от болен със синдрома на Cogan [10], а антитела срещу *Chlamydia trachomatis* са намерени при 4/13 пациенти [4]. Болестта често е предшествана от инфекции на горните дихателни пътища и диария [4, 11, 12], зъбна инфекция [2, 13], имунизация [4, 11].

През 2002 г. изследователски екип от Италия [14] изолира пептид, който е подобен на SS-A/Ro и на major core protein lambda I на реовирус III и на тирозин-фосфатаза-1 (DEP-1/CD148). Последният се експресира върху сензорния епител на вътрешното ухо и върху ендотелните клетки. IgG антитела срещу този пептид, изолирани от серума на болни със синдрома на Cogan, разпознават тези автоантигени и DEP-1/CD148 протеина, свързват се с кохлеята и инхибират пролиферацията на клетките, експресиращи DEP-1/CD148. Същите антитела свързват конексин 26, чиито генни мутации водят до вродена глухота. Освен това авторите установяват, че имунизацията с тези антитела предизвиква поява на симптоми на болестта при мишки.

При голям процент от пациентите със синдрома на Cogan са открити анти-HSP 68 и анти-HSP 70 антитела [15, 16]. Рядко са позитивни ANA, ANCA, RF [15], както и антифосфолипидните антитела и криоглобулините [9].

Само при единични случаи са изследвани HLA локуси, поради което не може да се даде точна преценка за значението им. През 1975 г. D. H. Char и сътр. [17] свързват болестта с HLA-B17, но през 1978 г. M. I. Kaiser-Kupfer и сътр. [18] намират този locus само при един от 10 болни със синдрома на Cogan. С по-висока

честота са HLA-A9 (Aw24), Bw35 и Cw4, но малкият брой на изследваните пациенти не дава възможност на авторите за категорични изводи.

### **Клиника**

Типичният синдром на Cogan се манифестира със следните симптоми: интерстициален кератит, който не е причинен от сифилис, аудиовестибуларна дисфункция, вкл. мениероподобни епизоди, и сензонеурална загуба на слуха. Обикновено симптомите от страна на вътрешното ухо предшестват с 2 години очните симптоми [9, 19].

При атипичния синдром на Cogan интерстициалният кератит може да е налице, може и да липсва, но има други очни заболявания като глаукома, конюнктивит, еписклерит, увеит и др. [20, 21]. Прогнозата на атипичните случаи е по-сериозна. Включването и на други органи и системи е по-характерно за тази форма [19]. Наблюдават се висока температура, главоболие, артралгия, артрит, миалгия, анорексия, гастроинтестинални симптоми [22]. При много от пациентите се проявява системен васкулит [6]. Засягането на сърдечно-съдовата система включва аортит с аортна аневризма, дисекация, увреждане на клапния апарат [23, 24, 25, 26]. Наблюдавани са болни с инсулт [27], а също и съчетание с Вегенерова грануломатоза [28], ревматоиден артрит [29], тубулоинтерстициален нефрит [30], възпалителни заболявания на червата [31].

На табл. 1 е представена сравнителната характеристика на двата вида синдром на Cogan (по 32).

Параклиничните изследвания не са характерни – установяват се висока СУЕ, левкоцитоза, много рядко – повишени ANA, ANCA, антиендотелни антитела, криоглобулинемия. Специфичните антитела, свързани с болестта и обсъдени дотук, рядко се изследват. Не се препоръчва изследването на вирусни антитела, тъй като такива се откриват изключително рядко [33].

**Табл. 1. Типичен и атипичен синдром на Cogan**

| Симптом  | Типичен Cogan синдром | Атипичен Cogan синдром |
|--|-----------------------|------------------------|
| Интерстициален кератит   | +                     | –                      |
| Склерит, еписклерит, васкуларно заболяване на ретината, увеит, ирит, конюнктивит, едем на папилата, екзофталм, тенонит | –                     | +                      |
| Повтарящ се мениероподобен синдром   | +                     | –                      |
| Внезапна загуба на слуха   | –                     | +                      |
| Треска, главоболие, отпадналост, мигалгия  | много редки           | чести                  |
| Абдоминален дискомфорт, стомашна и чревна язва с кръвоизлив  | много редки           | чести                  |
| Мигалгия, артрит, артралгия  | много редки           | чести                  |
| Кожен обрив, нодули  | много редки           | чести                  |
| Аортна инсуфициенция   | +                     | +                      |
| Кардиомегалия, конгестивна кардиомиопатия  | много редки           | чести                  |
| Промени в урината  | –                     | +                      |
| Спленоомегалия, лимфаденопатия   | –                     | +                      |
| Хипертония   | –                     | +                      |
| Еозинофилия  | много редки           | +                      |

Важни за поставяне както на диагнозата, така и на прогнозата на болестта са аудиометрията, компютърнотомографското изследване, както и ядрено-магнитният резонанс.

### **Диференциална диагноза**

В съображение идват някои инфекциозни заболявания (луес, хламидийна инфекция, вирусна инфекция, туберкулоза, особено след приложение на стрептомицин); ревматични заболявания и системни васкулити (некротизиращи васкулити, ревматоиден артрит, болест на Takayasu, болест на Wegener, саркоидоза), други очни и ушни заболявания, мениеров синдром.

## Прогноза

Ходът на болестта е различен. Началният остър период може да премине в продължителна ремисия. В други случаи очната и вестибуларната симптоматика се повтарят с различна продължителност и честота. Очната симптоматика обикновено се повлиява от приложеното лечение, но глухотата по-често е необратима.

## Лечение

Локалното лечение на очните симптоми включва атропин и кортикостероиди. В терапията на аудиовестибуларната дисфункция, както и на проявите на системен васкулит, централно място заемат кортикостероидите. При недостатъчен ефект е уместно приложението на имunosупресори – циклофосфамид, циклоспорин А, азатиоприн или метотрексат по утвърдени схеми. В напреднали етапи на аортна дисфункция е наложителна хирургична корекция. Правени са опити за корекция на глухотата с кохлеарна имплантация. Има и единични съобщения за приложението на биологични медикаменти като Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Rituximab, Tocilizumab.

## Заклучение

Синдромът на Cogan е рядка автоимунна болест, чиято диагноза понякога трудно се поставя, което от своя страна забавя лечението. То включва приложението на кортикостероиди и имunosупресори. Хирургичната намеса е главно в случаите на засягане на аортата. Очните симптоми най-често са обратими, но глухотата е необратима, независимо от приложеното лечение.

## Литература

1. Morgan RF, Baumgartner CJ. Meniere's disease complicated by recurrent interstitial keratitis: excellent results following cervical ganglionectomy. *West J Surg* 1934; 42:628-31.
2. Cogan DG Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol* 1945; 33:144-149.
3. Cody DTR, Williams HL. Cogan's syndrome. *Laryngoscope* 1960; 70:447-75.

4. Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, et al. Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up and a review of the literature. *Medicine* 1980; 59:426-441.
5. Iliescu DA, Timaru CM, Batras M, et al. Cogan's syndrome. *Romanian J Ophthalmol* 2015; 59(1):6-13.
6. Tayer-Shifman OE, Han O, Tovi H, Tal Y. Cogan's syndrome – clinical guidelines and novel therapeutic approaches. *Clin Rev Allergy clin immunol* 2014; 47(1):65-72.
7. Greco A, Gallo A, Fusconi M, et al. Cogan's syndrome: An autoimmune inner ear disease. *Autoim Rev* 2013; 12:396-400.
8. García Berrocal JR, Vargas JA, et al. Deficiency of naive T cells in patients with sudden deafness. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 1997; 123:712-717.
9. Grasland A, Pouchot E, Hachula E, et al. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology* 2004; 43(8):1007-1015.
10. Darougar S, John AC, Viswalingam M, et al. Isolation of *Chlamydia psittaci* from a patient with interstitial keratitis and uveitis associated with otological and cardiovascular lesions. *Br J Ophthalmol* 1978; 62:709-14.
11. Vollertsen RS, McDonald TJ, Younge BR, et al. Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:344-61.
12. Gouet D, Marerchaud R, Neau JP, et al. Syndrome de Cogan atypique avec vascularite cutanée: une observation. *Rev Med Interne* 1983; 4:267-70.
13. Majoor MHJM, Albers FWJ, Van Der Gaag R, et al. Corneal autoimmunity in Cogan's syndrome? Report of two cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101:679-84.
14. Lunardi C, Bason C, Leandri M, et al. Autoantibodies to the inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet* 2002; 360:915-21.
15. Bonaguri C, Orsoni JG, Zavota L, et al. Anti-68 kDa antibodies in autoimmune sensorineural hearing loss: are these autoantibodies really a diagnostic tool? *Autoimmunity* 2007; 40(1):73-78.
16. Bonaguri C, Orsoni JG, Ruso A, et al. Cogan's syndrome: anti-HSP70 antibodies are a serological marker in the typical form. *Israel Med Assoc J* 2014; 16 (5):285-288.
17. Char DH, Cogan DG, Sullivan WR. Immunologic study of nonsyphilitic interstitial keratitis with vestibulo-auditory symptoms. *Am J Ophthalmol* 1975; 80, 491-494.
18. Kaiser-Kupfer MI, Mittal KK, Del Valle LA, Haynes BF. The HLA antigens in Cogan's syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/309727> *Am J Ophthalmol* 1978; 86(3):314-6.
19. Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome – pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmunity Rev* 2014; 13(4-5):351-354.
20. Espinoza GM, Prost A. Cogan's syndrome and other ocular vasculitides. *Current Rheumatol Rep* 2015; 17(4):24.

21. Pollard ZF, Greenberg M, Bashinsky A, Bordenca M. Uveitis associated with atypical Cogan syndrome in children. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(11):1574-1575, 2007.
22. Pagnini I, Zannin ME, Vittadello F, et al. Clinical features and outcome of Cogan syndrome. *J Pediatrics* 2012; 160 (2):303-307.
23. Kaya M, Erkanli K, Kilinc F, et al. Surgical treatment in a case of Cogan's syndrome complicated with proximal aortic vasculitis. *Ann Thor Surg* 2015; 100(4):1467-1469.
24. Weissen-Plenz G, Sezer O, Vahlhaus C, et al. Aortic dissection associated with Cogan's syndrome: deleterious loss of vascular structural integrity is associated with GM-CSF overstimulation in macrophages and smooth muscle cells. *J Cardiothor Surg* 2010; 5(1):66.
25. Su JW, Low AHL, Tay KH, et al. Recurrent aortic aneurysms following thoracic aortic stent-graft repair in a patient with Cogan syndrome. *J Endovasc Ther* 2006; 13(6):779-782.
26. Gasparovic H, Djuric Z, Bosnic D, et al. Aortic root vasculitis associated with Cogan's syndrome. *Ann Thor Surg* 2011; 92(1)340-341.
27. Karni A, Sadeh M, Blatt I, Goldhammer Y. Cogan's syndrome complicated by lacunar brain infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991; 54(2):169-171.
28. Gran JT, Nordvåg BY, Storesund B. An overlap syndrome with features of atypical Cogan syndrome and Wegener's granulomatosis. *Scand J Rheumatol* 1999; 28 (1):62-64.
29. Lee LY, Akhtar MM, Kirresh O, Gibson T. Interstitial keratitis and sensorineural hearing loss as a manifestation of rheumatoid arthritis: clinical lessons from a rare complication. *BMJ Case Reports* 2012; pii: bcr2012007324. doi: 10.1136/bcr-2012-007324.
30. Brogan K, Eleftheriou D, Rajput K, et al. Tubulointerstitial nephritis, uveitis, hearing loss and vestibular failure: TINU-atypical Cogan's overlap syndrome. *Rheumatol* 2012; 51:950-952.
31. Scharl M, Frei P, Fried M, et al. Association between Cogan's syndrome and inflammatory bowel disease: a case series. *J Crohn's & Colitis* 2011; 5(1):64-68.
32. García Berrocal JR, Vargas JA, Vaquero M, et al. Cogan's syndrome: an oculo-audiovestibular disease. *Postgrad Med J* 1999; 75:262-264.
33. García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, González-García JA, et al. Does the serological study for viral infection in autoimmune inner ear disease make sense? *ORL J Otorhinolaringol Rel Spec* 2008; 70(1):16-19.

## СИНДРОМ НА CHURG-STRAUSS

*Людмил Терзиев, Ваня Цветкова-Вичева*

### История

Синдромът на Churg-Strauss (CSS) е рядко заболяване, описано за първи път през 1951 г. от Jacob Churg и Lotte Strauss при 13 пациенти (11 аутопсирани) с тежка астма, показващи общи хистологични находки: еозинофилия в кръвта и тъканите, некротизиращи грануломи като форма на дисеминиран некротизиращ васкулит с екстравакуларни грануломи [1]. Той може да засегне редица органи, най-вече белите дробове. В продължение на много години е наричан синдром на Churg-Strauss. Днес това състояние е признато от ревизираната номенклатура за васкулитите от 2012 г. като еозинофилна грануломатоза с полиангиит (EGPA) [2]. Познато е и като алергичен ангиит и грануломатоза, алергична грануломатоза, алергична грануломатоза и ангиит, Churg-Strauss васкулит и пр.

### Епидемиология

CSS се проявява между 7- и 74-годишна възраст, при средна възраст от 38 до 54 г. [3, 4]. Има съобщения за наличие на CSS и при деца [5, 6, 7, 8]. Честотата на заболяването варира според различните съобщения: 3.3/1 млн./година [9], от 2.4 до 6.8/1 млн./година [10, 11, 12], 0.5-6.8 [13]. В Норвич, Източна Англия, честотата е 3.1/1 млн./година, а в Луго, Северозападна Испания, е 2.0/1 млн./година [14]. И в други съобщения се докладва по-голяма честота на заболяването на север, отколкото на юг [13]. Очакват се между 0,11 до 2,66 нови случая на 1 млн. души годишно, като общото разпространение е от 10,7 до 14.0 на 1 млн. възрастни [15, 16, 17]. Не се отбелязват етнически или полови различия в появата и развитието на CSS [17].

## Етиопатогенеза

Причините за заболяването все още не са ясни. Обсъждат се множество фактори, които могат да играят роля на пускови моменти за развитието на болестта. Разглеждат се различни алергени, инфекции, ваксинации, медикаменти, имунологични фактори и др. [18, 19]. Много от изброените фактори могат да инициират възпалителна каскада [20, 21, 22]. Астмата и атопията са тясно свързани с еозинофилия и имат отношение към заболяването. Инхалирането на алерген/чужд антиген от околната среда или инфекциозен причинител могат да провокират алергично възпаление в генетично предразположен индивид. Що се касае до влиянието на различни медикаменти, обвинявани са главно антагонисти на левкотриеновите рецептори, но и макролидни антибиотици, карбамазепин [23], хинони, кромогликати [24], рекомбинантно моноклонално IgE антияло (омализумаб) [13, 25, 26, 27, 28]. Още през 1998 г. се съобщава за връзка между синдрома и лечението с левкотриеновия антагонист зафирлукаст [29]. Подобна информация има и за други представители на тази група медикаменти – монтелукаст [30, 31], пранлукаст [32]. Левкотриеновите антагонисти и омализумаб са съвременни средства за лечение на астмата, които дават възможност да се ограничи приемът на кортикостероиди и по този начин се демаскират проявите на синдрома, но се изказва мнение и за евентуална пряка роля на двете групи медикаменти [25]. Въпреки тези и други съобщения, в доклад на Националния институт по здравеопазване на САЩ представители на системата за докладване на нежелани събития на Американската администрация по храните и лекарствата заключават, че нито един клас лекарства не е свързан със синдрома на Churg-Strauss и че антиастматичните лекарства са безопасни [33].

Предразполагащи генетични фактори за CCS са: HLA-DRB1\*04 и HLA-DRB1\*07 алели и HLA-DRB4 ген, които се срещат по-често при синдрома. IL10.2 хаптотип е свързан с повишена експресия на IL-10 и вероятно със CD226 Gly307Ser полиморфизъм [34, 35, 36].

Синдромът на Churg-Strauss е автоимунен процес, който включва различни клетъчни линии, а именно левкоцити, главно еозинофили, ендотелни клетки и лимфоцити [33, 37]. Тъй като заболяването се приема за класически пример на Th2-медирано, изглежда, че основният тласък в патогенезата на клетъчно ниво е аномален път на Т-хелперните клетки, като се търси причината за възникване на аномален Th2 имунен отговор. Обсъждат се теории, свързани с алергии, инфекции, медикаменти. Тъй като само при 30% от случаите с CSS се показва повишена чувствителност към тестваните алергени, въпреки високата честота на IgE, теорията за алергиите не изглежда доказана. Наблюдава се увреждане на CD95 лиганд-медираната апоптоза на лимфоцити и еозинофили, свързана с олигоклонална експанзия на някои под-класове на Т-клетките [38, 39].

Периферните Т-клетъчни линии на пациенти със синдрома произвеждат Th2-свързани цитокини (IL-4, IL-13) [40]. Th2-медиираният имунен отговор провокира маргинацията на еозинофили. IL-3 и IL-5, произведени от Th-2 лимфоцити, са ключовите регулатори при узряването и освобождаването на еозинофилите. Еозинофилното присъствие в активното заболяване вероятно е резултат от повишен синтез, повишена екстравазация, както и продължително оцеляване в прицелните тъкани. Серумните нива на IL-5 корелират с активността на заболяването. Потискането му подобрява състоянието им [41, 42, 43, 44, 45]. Еозинофилите от своя страна произвеждат еозинофилен катионен протеин (предполага активиране на еозинофили), разтворим рецептор на интерлевкин-2 (предполага активиране на Т-клетки), разтворим тромбомодулин (маркер за увреждане на ендотелни клетки) [46]. Еозинофилите също секретират цитокини като IL-1, IL-3, IL-5, TGF-бета и съдов ендотелен растежен фактор. Еозинофили в периферната кръв на пациенти със заболяването експресират повърхностни маркери за активиране като CD69 и CD25 заедно със съпътстващо увеличение на серумния IL-5 и еозинофилен катионен протеин (ECP) [47, 48]. Еозинофилите на болни произвеждат IL-25, който играе роля в насърчаване на Th2-медираното алергично възпаление на дихателните пътища [49]. Интерлевкин-25

предизвиква Th2 клетките да произвеждат цитокини, които от своя страна стимулират Th2 и в същото време предизвикват еозинофилна реакция. Така при заболяването се поддържа един порочен кръг [50]. С други думи, еозинофилите, посредством продукцията на IL-25, имат решаваща роля в насърчаването на Th2 отговори в таргетните тъкани при CSS.

Повишено е и нивото на IL-10 в серума, което медира инхибирането на Th1 отговора, като по този начин наклонява скалата към диференциация на Th2 клетки. Това явление е особено често срещано при ANCA (антинеутрофилни цитоплазмени антитела) – отрицателен фенотип на EGPA [51]. Смята се, че Th1 и Th17 се намесват в късните етапи на заболяването, като произвеждат значителни количества IL-17A [40, 41]. Търси се връзка между заболяването и колонизация на дихателните пътища с *Aspergillus* или *Actinomyces*. В последно време се появяват съобщения за евентуална връзка между CSS и антифосфолипидни антитела [52, 53, 54, 55].

Епителни и ендотелни клетки, когато се активират от Th2 цитокини (IL-4 и IL-13 са мощни и синергични промоутъри на синтеза на еотаксин-3), също отделят еозинофил-специфични хемокини като еотаксин 3 (CCL26), CCL17 и CCL22. Те действат на рецептора на CCR4, за да улеснят набирането на еозинофили и ефекторни Th2 клетки към крайните органи, като по този начин усилват имунния отговор [56]. Според някои автори серумните нива на CCL26 могат да бъдат надежден маркер за оценка на активността на CSS [43].

При около 40% от пациентите с CSS се доказват ANCA [57, 58, 59]. По-стари изследвания съобщават по-висок процент – 48-66% [22, 60]. Тези антитела предизвикват освобождаване на реактивен кислород от човешки неутрофили *in vitro* [61], гранулирани протеини, цитокини, адхезионни молекули и хемокини. Прикрепвайки се към ендотела, активираните от антителата гранулоцити могат да предизвикат ендотелни увреждания [62, 63]. Активацията на неутрофилите и дегранулацията, предизвикани от ANCA, водят до предположението, че тези антитела могат да бъдат неразделна част от възпалителната диатеза, която характеризира заболяването. Въпреки това ANCA не могат да бъдат сочени като

основна причина за заболяването, поради факта, че при значителна част от пациентите с CSS те липсват.

В последно време се изказва хипотеза за съществуването на две подгрупи CSS, които се различават в клинично отношение и вероятно са с различни патогенетични механизми [57]. Едната подгрупа включва ANCA(+) пациенти, които имат главно признаци на васкулити на малките съдове като гломерулонефрит и множествен мононеврит, и другата, която включва ANCA(-) пациенти. Последните са свързани с еозинофилна тъканна инфилтрация и при тях уврежданията засягат основно сърцето и белите дробове [58, 59, 63].

### **Клинична картина**

Симптомите и засягането на органите могат да бъдат свързани с три основни механизма:

- 1) Значението на включването на органите, медиирани от аутоантитела;
- 2) Частта на възпалителните медиатори при определяне на специфичното и неспецифичното увреждане на органите;
- 3) Ролята на антифосфолипид-свързаната хиперкоагулация и тромбоза [64, 65].

CSS се развива през три фази, а именно:

- продромална фаза, която се характеризира с астма и риносинусит;
- еозинофилна фаза, белязана от периферна еозинофилия и поражение на органи;
- васкулитна фаза с клинични прояви, дължащи се на васкулит на малките съдове [65].

### ***Продромална (алергична) фаза***

Продромалната фаза продължава от месеци до години. Най-честите прояви са: астма, артралгии, миалгии, неразположение, треска и загуба на тегло (49.3%) [20, 22, 66]. Астмата се среща при 96-100% от пациентите и е основна проява. От 47 до 93% от пациентите имат симптоми, произтичащи от горните дихателни пътища

[67, 68]. Тези симптоми са свързани с носни полипи, алергични ринити и хронични синусити (41.8%). Могат да се наблюдават още секреторен отит, хронично дрениране на ухото, невросензорна загуба на слуха [69, 70] и парализа на лицевия нерв [71].

### *Еозинофилна фаза*

Еозинофилната фаза се характеризира с периферна еозинофилия и натрупване на еозинофили в различни тъкани и органи, особено в белите дробове, сърцето, стомашно-чревния тракт и кожата. Въпреки че точната роля на еозинофилите не е съвсем ясна, те обикновено се произвеждат в отговор на алергени. При почти 2/3 от пациентите се засяга белодробният паренхим [72].

### *Белодробни промени*

Белодробните промени са почти универсални при синдрома на Churg-Strauss. Повечето пациенти (96-100%) имат астма, която обикновено възниква рано в хода на заболяването [73]. Тежестта на астмата се увеличава с времето и парадоксално, може да се подобри с настъпването на васкулитна фаза [20]. Рядко астмата се появява след проявата на системния васкулит. Мигриращите инфилтрати, наблюдавани на рентгенография на гръдния кош, са една от ключовите характеристики на EGPA и са включени в критериите на Американската колегия по ревматология (ACR) за класификация на EGPA [74]. Те са налице при повечето пациенти със синдром на Churg-Strauss, но често са краткотрайни и неспецифични по природа. Инфилтратите могат да бъдат симетрични и да имат периферно разпределение, характерно за еозинофилната пневмония. Сканирането с компютърна томография на белите дробове (КТ) се оказва по-чувствителен метод за откриване на паренхимни промени. В ретроспективно проучване [75] 22 пациенти с активен EGPA показват интерстициални промени при КТ с висока резолюция, но само 64% имат абнормни рентгенографски находки. Следователно при диагностика на еозинофилната астма трябва да се извърши КТ с висока резолюция, особено когато се подозира диагноза EGPA. Нито белодробните инфилтрати, нито който и да е от другите промени в белия дроб, наблюдавани в

EGPA, не са специфични, тъй като те се наблюдават често и при други еозинофилни белодробни заболявания. Около 25% от случаите на EGPA показват периферни нодуларни помътнявания. При 86% от активните случаи на EGPA [76] са наблюдавани помътняване като матово стъкло, а в 66% от случаите на EGPA са описани удебеляване на бронхиалните стени и бронхиектазии. Дифузните алвеоларни инфилтрати предполагат възможен алвеоларен кръвоизлив.

Алергичният ринит се среща при около 75% от пациентите със синдром на Churg-Strauss и обикновено е първоначалният симптом [1, 20, 73]. Наблюдават се също рецидивиращ синусит, назални полипи и назална обструкция [20]. Понякога може да има болка в носа, с гнойна или кървава секрция, и да се появи перфорация на носната преграда, но това се среща по-често при грануломатозата на Вегенер [20].

#### *Сърдечни промени*

Засягането на сърцето обикновено се установява при около 27 до 47% от случаите [77, 78] и е водеща причина за ранна смърт и влошаване на прогнозата при заболяването. То е свързано с възпаление на кръвоносните съдове и развитие на възпалителни нодуларни лезии (грануломи) в сърцето. Най-често се наблюдава ендомиокардна инфилтрация. Сърдечните заболявания включват миокардит, коронарен васкулит, клапни дефекти, застойна сърдечна недостатъчност и перикардит [5, 58, 59, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87].

#### *Засягане на стомашно-чревния тракт*

Около 22-32% от случаите протичат със засягане на стомашно-чревния тракт. Те се характеризират със силна коремна болка и диария, кръвоизлив и накрая може да завършат с перфорация [5, 79, 80, 82, 88, 89]. Болката е белег при 22-97% от случаите, диарията – при 9-33%, кръвоизливът или мелената – при около 6-18%, и хирургичният корем – при 9 до 33% [20, 86, 90]. По-често се засяга лигавицата на тънките черва, в която се наблюдава еозинофилна инфилтрация. Освен еозинофилен гастроентерит, чес-

то има и мезентериален васкулит. Нарастват случаите на еозинофилен перитонит с асцит. Може да се наблюдават още панкреатит [22] и холецистит [85, 90, 91]. При 9% от пациентите със синдрома е налице хепатомегалия, а при 6-7% – отклонение в стойностите на чернодробните показатели [22, 86].

### ***Васкулитна фаза***

Тази фаза се характеризира с възпаление на различни кръвоносни съдове в организма, т.е. васкулити. Хроничните васкулити могат да доведат до стесняване на кръвоносните съдове и в резултат на това – до блокиране или забавяне на кръвния ток. Стените на тези съдове могат да станат тънки и чупливи, предизвиквайки кръвоизлив в околните тъкани. През тази фаза се наблюдават треска, умора, намаляване на телото, нощни изпотявания, болки в ставите и мускулите. Понякога се наблюдава парадоксално подобрене в симптомите на астмата.

### ***Периферна невропатия***

Периферната невропатия засяга около 65-70% от пациентите [58, 59, 83]. Тя е основната проява през тази фаза. Множествената мононевропатия е най-честата находка [20, 73, 92]. При нея са засегнати два или повече нерва в определена област на периферната нервна система. Периферната невропатия е резултат или от васкулит на *vasa nervorum*, или се дължи на периневрални еозинофилни инфилтрати [20, 80]. Когато се наблюдава множествен мононеврит при пациент с астма и еозинофилия, диагнозата синдром на Churg-Strauss е почти сигурна. Наблюдава се и симетрична периферна невропатия [79, 80, 81, 82]. Наличието на невъзможност на китката за захващане означава увреждане на радиалния нерв, а наличието на невъзможност да се повдигне предната част на ходилото, което е причина за т.нар. степажна походка, – за увреждане на перонеалния нерв [20, 66]. Участието на ЦНС не е често (9-14%) и може да включва парализа на черепномозъчните нерви (исхемичен оптичен неврит), мозъчен кръвоизлив или инфаркт, гърчове, кома, психоза, енцефалопатия, но тези случаи са много по-малко типични [1, 20, 93]. Ако се прояви, мозъчният

инфаркт е голямата причина за заболяемост и смъртност от синдром на Churg-Strauss [5, 20, 73, 80, 81]. При 37-57% от случаите с CCS се наблюдава миалгия [68, 77]. Има съобщения и за развитие на дифузен миозит [94].

### *Бъбречни прояви*

Макар и по-рядко и по-тежко, отколкото в останалите асоциирани с ANCA васкулити, бъбречните прояви възникват при около една четвърт от пациентите с CSS [95] и варират от изолирани аномалии на урината до бързопрогресиращ гломерулонефрит, често некротизиращ и с положителни ANCA. При некротизиращия гломерулонефрит се включват до 50% от гломерулите [96]. Могат да се появят и други форми на нефропатия, като еозинофилен тубулоинтерстициален нефрит, фокален мезенхимален гломерулонефрит или фокална сегментна склероза [73], пролиферативен гломерулонефрит и фокална сегментна гломерулосклероза [95]. Бъбречното увреждане може също да бъде предизвикано от обструктивна уропатия, причинена от васкулит и/или грануломатозно възпаление на уретера или простатата [95]. Много рядко при пациенти с CCS може да се развие застрашаваща живота бъбречна недостатъчност [58]. Понякога се среща тубулоинтерстициален нефрит с преобладаване на еозинофили.

### *Кожни лезии*

При около 50% от пациентите има кожни лезии. Те са важна характеристика на васкулитната фаза [1]. Дължат се на натрупване на еозинофили в кожата. Промените са хетерогенни и могат да се проявят като: хеморагични лезии – пурпура, често некротична, петехии, екхимози и хеморагични були и кожни и подкожни папули и нодули [5, 79, 80, 82, 85, 86, 97]. Обикновено са разположени двустранно върху екстензорната повърхност на крайниците, особено около лактите и скалпа. В различните стадии на болестта могат да се проявят макулопапуларна еритематоза, наподобяваща еритема мултиформе, livedo reticularis, везикули, асептични пустули, петехии, екхимози и уртикарни лезии. Папуларните и нодуларните лезии могат да некротизират [98].

## Диагноза

Поставянето на диагнозата CSS е трудно поради ангажирането на много органи, разнообразието от симптоми и липсата на патогномонични признаци. Може да се мисли за диагнозата, ако при здрави лица в зряла възраст се проявят алергичен ринит или рецидивиращ синусит, свързани с астма, и впоследствие – системен васкулит. За диагностичните проблеми свидетелстват и различните дигностични критерии, разработени от описването на симптома до днес, а именно:

➤ J. Churg и I. Strauss (1951 г.) [1]

Патологичен материал, получен при аутопсия

1. Анамнеза за астма
2. Тъканна еозинофилия
3. Системен васкулит
4. Екстраваскуларни грануломи
5. Фибриноидна некроза на съединителната тъкан

➤ J. G. Lanham и сътр. (1984 г.) [20]

Клинични находки със или без патологичен материал

1. Астма
2. Еозинофилия  $> 1,5 \times 10^9/L$
3. Системен васкулит, който включва два или повече органа, извън белите дробове

➤ Американска колегия по ревматология (ACR) (1990 г.) [74]

Клинични находки със или без патологичен материал; диагнозата е вероятна, когато са налице четири от шестте критерия

1. Астма
2. Еозинофилия 10%
3. Невропатия, мононевропатия или полиневропатия
4. Белодробни инфилтрати
5. Аномалия на параназалния синус
6. Екстраваскуларна еозинофилна инфилтрация на биопсия

➤ Консенсусна конференция – Чапъл Хил (1994 г. и 2012 г.) [2, 99]

Патологични и клинични находки

Богато на еозинофили и грануломатозно възпаление, включващо дихателната система, и некротизиращ васкулит, засягащ малки и средни по размер съдове, свързан с астма и еозинофилия

➤ Класификационен алгоритъм за свързани с ANCA васкулити (ограничено до CSS) [100]

Клинична диагноза на първичен системен васкулит<sup>a</sup>



Изпълнява критериите на ACR или J. Lanham за CSS



Да

a. Преди класифицирането трябва да бъдат изпълнени следните три критерия [100]:

A. Симптоми и признаци, характерни или съвместими с диагноза AAV (ANCA-свързани васкулити) или PAN (полиартериитис нодоза)

B. Най-малко едно от следните:

- Хистологично доказателство за васкулит (включително некротизиращ гломерулонефрит) и/или образуване на грануломи

- Положителна серология за ANCA (протеиназа 3-ANCA или миелопероксидаза-ANCA)

- Специфични изследвания, силно внушаващи васкулит и/или гранулом

- Еозинофилия ( $> 10\%$  или  $> 1,5 \times 10^9/L$ )

C. Няма друга диагноза за отчитане на симптомите/признаците.

**Сурогатни маркери за васкулит**

- Долни дихателни пътища

- рентгенови данни за фиксирани белодробни инфилтрати, възли или кавитации, бронхиална стеноза

- Горни дихателни пътища
  - кървава секречия на носа и крусти в продължение на > 1 месец или назална язва
  - хроничен синусит, отит или мастоидит за > 3 месеца
  - ретроорбитална маса или възпаление (псевдотумор)
  - субглотисна стеноза
  - деформация на седлото на носа/деструктивна синоназална болест

**Сурогатни маркери за бъбречен васкулит (гломерулонефрит) са:**

- хематурия, свързана с еритроцити или > 10% дисморфични еритроцити
- или 2 + хематурия и 2 + протеинурия при изследване на урината.

Японска изследователска група по неустойчив васкулит е разработила диагностични критерии за алергичен грануломатозен ангиит (CSS), които все още не са валидирани и сравнени с критериите на ACR и J. Lanham в литературата на английски език [101].

При съмнение за CSS е необходимо да се изключат другите възможни причини за еозинофилия и да се установи васкулитен процес [80]. Препоръките на Европейската лига срещу ревматизма (EULAR) са: при възможност да се направи хистологично изследване и пациентите да се подложат на комплексна клинична оценка [102].

### **Диференциална диагноза**

Хистологично диференциалната диагноза на Churg-Strauss синдром по отношение на белия дроб включва нарушения, свързани с еозинофилни инфилтрати или комбинация от еозинофили и грануломатозно възпаление.

### ***Хронична еозинофилна пневмония***

Най-честата диференциална диагноза на Churg-Strauss синдром е с хронична еозинофилна пневмония. Неусложненият вариант на пневмонията е заболяване с по-малко изразени тежки клинични последици. Обикновено се среща при пациенти с астма.

Болестта се характеризира с еозинофили и макрофаги в алвеолите и множество такива в интерстициалните пространства, определящи хронично протичане на пневмонията. Въпреки наличието на еозинофилни инфилтрации в съдовите стени не се установява некротизиращ васкулит [105]. Колекции от некротични еозинофили могат да бъдат открити в междуалвеоларните пространства (т.нар. еозинофилни абсцеси). Некротичният процес не се разпространява в съседните участъци на белодробния паренхим. Възможно е биопсични проби от пациенти с Churg-Strauss синдром да показват само еозинофилна инфилтрация. За доказване на диагнозата са необходими клинични симптоми. Описан е вариант и на остропротичаща еозинофилна пневмония, при който пациентите развиват сърдечна недостатъчност. В тези случаи освен еозинофилна инфилтрация се установяват участъци с дифузно алвеоларно увреждане.

### ***Хипереозинофилен синдром***

Хипереозинофилният синдром е рядко състояние, характеризиращо се с персистиращо повишено количество на еозинофили в кръвта и костния мозък в продължение на повече от 6 месеца и данни за тъканна еозинофилна инфилтрация. Болестта се проявява системно чрез ангажиране на сърдечно-съдова, неврологична и белодробна система, стомашно-чревен тракт, черен дроб, далак и кожа. В по-голяма част от случаите пациентите се повлияват от кортикостероидна терапия. Хидроксиурея и интерферон-алфа са средство на избор за лечение на пациенти, неотговарящи на терапия с кортикостероиди. Въпреки възможността да има известно припокриване със синдрома на Churg-Strauss, липсата на бронхиална астма, васкулит и грануломи отличава двете състояния в патологичен аспект.

### ***Бронхоцентрична грануломатоза***

Бронхоцентричната грануломатоза е рядка болест с неизвестна причина в част от случаите, а при други се дължи на алергична бронхопулмонална аспергилоза обикновено с проява на астма, еозинофилия, белодробни инфилтрати и системни симптоми. Белодробната биопсия се представя с некротизиращо гранулома-

тозно възпаление, обхващащо брионхиолите. Патоанатомичната находка се различава от тази при Churg-Strauss синдрома по бронхоцентричното разположение на грануломите и липса на некротизиращ васкулит [104]. При много от пациентите с бронхоцентрична грануломатоза се установява съпътстващо мукоидно ангажиране на бронхите. Лезиите се характеризират с разширени и запълнени с муцин бронхи, ламелирано подредени некротични еозинофили и Charcot-Leyden кристали (т.нар. алергичен муцин). Нерядко се установяват и фунгиални хифи. Кръвната еозинофилия обикновено не е така изразена, както при Churg-Strauss синдром. Характерно за състоянието е и екстрапулмонално ангажиране.

### ***Вегенерова грануломатоза***

Wegener granulomatosis е рядка болест, със значително количество еозинофили в паренхима на белия дроб. В отделни случаи се установява повишен брой еозинофили и в кръвта, без клинични изяви на астма. Хистологичната находка се различава от Churg-Strauss по липсата на огнища, наподобяващи еозинофилна пневмония. Еозинофилни инфилтрати присъстват в грануломатозното възпаление около него. В трудни случаи клиничните и лабораторните резултати помагат за диагнозата, въпреки припокриващите се характеристики на двете болести.

### ***Coccidioidomycosis***

Редица други състояния с прояви на тъканна еозинофилия и грануломатозно възпаление могат да участват в диференциалната диагноза на Churg-Strauss синдром. Coccidioidomycosis може да се представи с подобна хистологична картина. Насочено изследване чрез специално оцветяване решава диагнозата.

### ***Dirofilarial nodules***

Дирофиларийните възли често наподобяват некротизиращи грануломи и понякога еозинофилни инфилтрати в околния паренхим. Обикновено лезиите са солитарни. Въпреки наличието на възпалителни съдови промени, не се установява некротизиращ васкулит.

## Лечение

### 1. Кортикостероиди и имуносупресори

1.1. Преднизонът е най-често предписваното лекарство за лечение на синдрома на Churg-Strauss. Това лечение би било достатъчно при пациенти с леко изразени симптоми.

1.2. Други имуносупресивни медикаменти: циклофосфамид, азатиоприн (Имуран), метотрексат за пациенти с по-тежки прояви на болестта. Прилагат се с повишено внимание поради изразена супресия като евентуална причина за трудно справяне с възможни инфекции.

2. Имуноглобулини. Прилагат се при пациенти, неотговарящи на друга терапия, обикновено един път месечно.

3. Биологични медикаменти: меполизумаб и бенрализумаб са медикаменти с въздействие върху IL-5, намаляват броя на еозинофилите и подобряват симптомите.

Лекарствената терапия може да облекчи симптомите на синдрома на Churg-Strauss и пациентът да влезе в ремисия.

### 4. Начин на живот

Продължителната употреба на кортикостероиди причинява редица странични явления.

4.1. Грижи за костите. Витамин D и калций чрез хранителни добавки.

4.2. Физически упражнения. Помагат за поддържане на теллото в здравословни граници, както и за костното здраве.

4.3. Спиране на тютюнопушенето. Освен влияние върху цялостното здраве, тютюнът увеличава страничните действия на прилаганите медикаменти.

4.4. Диета. Стероидите повишават кръвната глюкоза.

## Заклучение

Независимо от огромния напредък в изясняване на патогенезата и разширяващите се лечебни възможности, CSS остава сериозен диагностичен и терапевтичен проблем. Въпреки точните критерии за поставянето на диагнозата, липсата на патогномонични белези, хроничното протичане в няколко фази, полиорганното засягане и най-вече първоначалните клинични изяви – бронхиална астма и алергичен ринит, изключително затрудняват ди-

агностицирането на CSS. Именно полиорганното засягане превръща CSS в мултидисциплинарен проблем, което от своя страна допринася за прогреса в изясняване на патогенезата.

През последното десетилетие в лечението на автоимунните болести все повече намира място така наречената биологична терапия с моноклонални антитела, насочени срещу различни цитокини и други биологично активни вещества. Основен белег на CSS е периферната и тъканна еозинофилия. IL-5 има ключово значение в производството на еозинофилите. Точно върху този механизъм са насочени вниманието и надеждите за лечение с антитела срещу IL-5.

В заключение – своевременното диагностициране и проследяване на CSS може да доведе до ремисия при над 85% от пациентите. Въпреки това няма точен критерий за определяне на трайно излекуване и при близо една трета от случаите могат да се наблюдават рецидиви.

### **Литература**

1. Churg J, Strauss I. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27:277-301.
2. Jennette J, Falk JC, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthr Rheum* 2013; 65(1):1-11.
3. Kahn JE, Blety O, Guillevin I. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(5):863-882.
4. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23(3):355-366.
5. Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg Strauss syndrome (allergic granulomatous angitis): review and update. *Semin Arthr Rheum* 2003; 33(2):106-114.
6. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al., EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(7):936-941.
7. Wilkinson NM, Page J, Uribe AG, et al. Establishment of a pilot pediatric registry for chronic vasculitis is both essential and feasible: a Childhood arthritis and Rheumatology Alliance (CARRA) survey. *J Rheumatol* 2007; 34:224-226.
8. Malek A, Rakhshanzadeh F, Kiyarifard S. Churg-Strauss Syndrome in a Seven-year-old Boy: A Case Report. *Rev Clin Med* 2018; 5(2):67-71.
9. Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, et al. Churg-Strauss syndrome in a distinct hospital. *OJM* 1998; 91(3):219-229.
10. Martin RM, Wulton LV, Mann RD. Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 pre-

- scription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8(3):179-189.
11. Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: Changing incidence or definition? *Semin Arthr Rheum* 1995; 25(1):28-34.
  12. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthr Rheum* 2000;43(2):414-419.
  13. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(1):25-32.
  14. Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, et al. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(2):170-172.
  15. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri R. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36(3):527-543
  16. Mahr A, Guillevin I, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthr Rheum* 2004; 51(1):92-99.
  17. Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(2):193-200.
  18. Lane SE, Watts RA, Bentham G, et al. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthr Rheum* 2003; 48(3):814-823.
  19. Ramentol-Sintas M, Martínez-Valle F, Solans-Laqué R. Churg-Strauss Syndrome: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev* 2012;12(2):235-240.
  20. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63(2):65-81.
  21. Guillevin I, Amouroux J, Arbeille B, et al. Churg-Strauss angitis; Arguments favouring the responsibility of inhaled antigens. *Chest* 1991; 100:1472-1473.
  22. Guillevin I, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome: Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78(1):26-37.
  23. Stirling RG, Chung KF. Leukotriene antagonists and Churg-Strauss syndrome: the smoking gun. *Thorax* 1999; 54(10):865-866.
  24. Winters NJ, Holgate ST. Disodium cromoglycate. In: Leff AR, ed. *Pulmonary and critical care pharmacology and therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996:583-589.
  25. Bibby S, Healy B, Steele R, et al. Association between leukotriene receptors antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDAAERS database. *Thorax* 2010; 65(2):132-138.
  26. Puèchal X, Rivereau P, Vinchon F. Churg-Strauss syndrome associate with omalizumab. *Eur J Intern Med* 2008; 19(5):364-366.

27. Bargagli E, Madioni C, Olivieri C, et al. Churg-Strauss vasculitis in a patient treated with omalizumab. *J Asthma* 2008; 45(2):115-116.
28. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 2009; 136(2):507-518.
29. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279:455-457.
30. Franco J, Artes MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999; 54(6):558-560.
31. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena E, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117(3):708-713.
32. Kinoshita M, Shiraishi T, Koga T, et al. Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic patient treated with pranlukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(3):534-535.
33. Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome. *NIH Workshop Summ Rep. J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2):175-183.
34. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthr Rheum* 2007; 56(9):3159-3166.
35. Weczorek S, Hellmich B, Gross WL, Epplen JT. Association of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: comment on the article by Vaglio et al. *Arthr Rheum* 2008; 58(1):329-330.
36. Weczorek S, Hole JU, Epplen JT. Recent progress in the genetics of Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(1):8-14.
37. Harper L, Savage CO. Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *J Pathol* 2000;190(3):349-359.
38. Müschen M, Warskulat U, Perniok A., et al. Involvement of soluble CD25 in Churg-Strauss Syndrome. *Am J Pathol* 1999; 155(3):915-925.
39. Rolla G, Guida G, Heffler E. Churg-Strauss syndrome: still a clinical challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 2007; 3(6):833-837.
40. Kiene M, Csernok E, Müller A, et al. Elevated interleukin-4 and interleukin-13 production by T cell lines from patients with Churg-Strauss syndrome. *Arthr Rheum* 2001; 44(2):469-473.
41. Jakiela B, Sanak M, Szczeklik, et al. Both Th2 and Th17 responses are involved in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(1 Suppl 64):S23-34.
42. Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H, et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatol (Oxford)* 2012; 51(10):1887-1893.
43. Polzer K, Karonitsch T, Neumann T, et al. Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome – a serum marker closely correlating with disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6):804-808.

44. Dallos T, Heiland GR, Strehl J, et al. CCL17/thymus and activation-related cytokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthr Rheum* 2010; 62(11):3496-34503.
45. Moosq F, Gross WI, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011; 155(5):341-343.
46. Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S, et al. Churg-Strauss syndrome: serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis Rheum* 1998; 41(3):445-452.
47. Hsueh SC, Yu HS, Cheng SH, et al. Antimyeloperoxidase antibodies enhance phagocytosis, IL-8 production, and glucose uptake of polymorphonuclear neutrophils rather than anti-proteinase 3 antibodies leading to activation-induced cell death of the neutrophils. *Clin Rheumatol* 2007; 26(2):216-224.
48. Nogueira E, Hamour S, Sawant D, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and auto-antigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(7):2209-2217.
49. Saenz SA, Taylor BC, Artis D, Welcome to the neighborhood, epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunol Rev* 2008; 226:172-180.
50. Terrier B, Bieche I, Maisonobe T, et al. Interleukin-25: a cytokine linking eosinophils and adaptive immunity in Churg-Strauss syndrome. *Blood* 2010; 116(22):4523-4531.
51. Schönemarck U, Csernok E, Trabandt A, et al. Circulating cytokines and soluble CD23, CD26 and CD30 in ANCA-associated vasculides. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18(4):457-463.
52. Acciarini AE, Rubino S, Biscarini L, Del FA. Churg-Strauss syndrome or other disease? *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(1):116-117.
53. Rees JD, Lanca S, Marques PV, et al. Prevalence of the antiphospholipid syndrome in primary systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(1):109-111.
54. Ferenczi K, Chang T, Camouse M, et al. A case of Churg-Strauss syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(4):701-704.
55. Paroli M, Polidoro A, Romano S, Accapezzato D. Churg-Strauss syndrome associated with antiphospholipid antibodies in a patient with recurrent myocardial and cerebral ischemia. *Int Med Case Report J* 2012; 5:79-81.
56. Zwerina J, Bach C, Marrtorana D et al., Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(10):1823-1827.
57. Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies; methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013; 12(4):487-495.
58. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-strauss syndrome. *Arthr Rheum* 2005; 52(9):2926-2935.
59. Sablé Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143(9):632-638.

60. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53(3):743-753.
61. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(11):4115-4119.
62. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46(1):1-15.
63. Jennette JC, Falk RJ. New insight into the pathogenesis of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(1):55-60.
64. Agmon-Levin N, Selmi C. The autoimmune side of heart and lung diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 44(1):1-5.
65. Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, et al. Churg-Strauss syndrome. *Kidney Int* 2009; (9):1006-1011.
66. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21(4):911-947.
67. Papadimitraki ED, Kymizakis DE, Kriticos I, Boumpas DT. Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(4):485-494.
68. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36(3):527-543.
69. Greco A, Fusconi M, Gallo A, et al. Sudden sensorineural hearing loss: An autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2011; 10(12):756-761.
70. Fusconi M, Christolini A, De Virgilio A, et al. Sudden sensorineural hearing loss: A vascular cause? Analysis of prothrombotic risk factors in head and neck. *Int J Audiol* 2012; 51(11):800-805.
71. Greco A, Gallo A, Fusconi M, et al. Bell's palsy and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012; 12(2):323-328.
72. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27(2):148-157.
73. Ramakrishna G, Midthun DE. Churg-Strauss syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(6):603-613.
74. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angitis). *Arthr Rheum* 1990; 33(8):1094-1100.
75. Szczeklik W, Sokolowska B, Mastalerz L, et al. Pulmonary findings in Churg-Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis. *Clin Rheumatol* 2010; 29(10):1127-1134.

76. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scan in severe asthma. *Chest* 2009; 136(6):1521-1528.
77. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1):270-281.
78. Neumann T, Manger B, Schmid M, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(4):236-243.
79. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. The Churg Strauss syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2048-2055.
80. Conron M, Beynon HL. Churg Strauss syndrome. *Thorax* 2000; 55(10):870-877.
81. Churg A. Recent advance in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol* 2001; 14(12):1284-1293.
82. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361(9357):587-594.
83. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115(4):284-290.
84. Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, et al. Churg Strauss syndrome in a distinct hospital. *QJM* 1998; 91(3):219-229.
85. Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatol* 2002; 41:1286-1294.
86. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bacaneira C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(7):763-771.
87. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthr Rheum* 2010; 62(2):627-634.
88. Vaglio A, Corradi D, Ronda N, et al. Large bowel obstruction heralding Churg-Strauss syndrome. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(3):562-563.
89. Sironen, Seppa A, Kosma VM, Kuopio T. Churg-Strauss syndrome manifested by appendicitis, cholecystitis and superficial micronodular liver lesion-an unusual clinicopathological presentation. *J Clin Pathol* 2010; 63(9):848-850.
90. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(2):115-128.
91. Francescutti V, Ellis AK, Bourgeois JM, Ward C. Acute acalculous cholecystitis an unusual presenting feature of Churg-Strauss vasculitis. *Can J Surg* 2008; 51(6):E129-E130.

92. Wolf J, Bergner R, Mutallib S, et al. Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome-a prospective monocentric study. *Eur J Neurol* 2010; 17(4):582-588.
93. Tsuda H, Ishikawa H, Majima T, et al. Isolated oculomotor nerve palsy in Churg-Strauss syndrome. *Intern Med* 2005; 44(6):638-640.
94. Parent M-E, Larue S, Ellezam B. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) presenting as diffuse myositis. *BMC Musculoskel Dis* 2014; 15:388.
95. Sinico RA, Di Toma I, Maggiore U, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5):770-779.
96. Sinico RA, Di Toma I, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013; 12(4):477-482.
97. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9(2):71-92.
98. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013; 12(4):467-476.
99. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-192.
100. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and poliarteritis nodosa for epidemiology studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):222-227.
101. Ozaki S. ANCA-associated vasculitis:diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int* 2007; 56(2):87-96.
102. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR Recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3):310-317.
103. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol* 2000; 114(5):767-72.
104. Marques CC, Fernandes EL, Miquelin GM, Colferai MMT. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: key to diagnosis. *An Bras Dermatol* 2017; 92(5, Suppl. 1):56-58.
105. Katzenstein A-L. Diagnostic Features and Differential Diagnosis of Churg-Strauss Syndrome in the Lung: A Review. *Am J Clin Pathol* 2000; 114(5):767-772.

# СИНДРОМ НА DRESSLER

*Марта Балева*

## **Исторически данни**

През 1956 г. W. Dressler [1] наблюдава синдром, наречен по-късно на негово име – синдром на Dressler (DS), или синдром след прекаран миокарден инфаркт, който се появява 2-3 седмици след остър миокарден инфаркт и включва плеврит, гръдна болка и висока температура. По-късно в редица публикации се докладват случаи на болни с подобни оплаквания след сърдечна интервенция или травма в гръдната област, поради което синдромът е познат и под името „post-cardiac injury syndrome (PCIS)”, „post-pericardiotomy syndrome” и „post-traumatic pericarditis”. DS е описан при интракардиална аблация, перкутанна коронарна интервенция, имплантация на pacemaker или кардиовертер-дефибрилатор [2].

## **Честота**

Според W. Dressler [1] синдромът се установява при 3-4% от пациентите с миокарден инфаркт (МИ). След въвеждането на фибринолизата и реперфузионните методи за лечение на МИ, този процент значително намалява [3]. До голяма степен това се дължи на възможността да се ограничи некротичната зона в миокарда и така да се предотврати излизането в циркулацията на големи количества антигени, индуциращи имунен отговор. От друга страна, от значение е предходната терапия на исхемичната болест на сърцето с ACE инхибитори, бета-блокери и статини, тъй като те имат имуномодулиращи ефекти. Описани са само 13 случая на PCIS след тимектомия [4].

## **Етиология и патогенеза**

Точната причина за поява на DS не е ясна. Предполага се, че заболяването е имуномедирано, тъй като при болните са установени антимиокардни антитела [5], активация на класическия ком-

плементарен път [6], активация на неутрофилите в миокарда с белези на ендотелна увреда и освобождаване на проинфламаторните цитокини IL-6 и IL-8 [7], образуване и отлагане на имунни комплекси в миокарда, плеврата, перикарда, белите дробове [8], наличие в постоперативния период на антитела срещу актин и миозин. В подкрепа на това е и доброто повлияване от кортикотерапията. Други автори предполагат вирусна генеза на болестта (coxsackie B, adenovirus, cytomegalovirus и др.) [5].

### **Клинични симптоми**

Тъй като DS не е честа находка, за него трябва да се мисли при всички болни с персистираща уморяемост и неразположение след прекаран миокарден инфаркт или сърдечна операция, особено в случаите, когато се появяват повече от 2 седмици след основното заболяване. Предразполагащи фактори са: по-млада възраст, вирусна инфекция по време на основното заболяване, сърдечни операции с ангажиране на големи области от миокарда, обширни инфаркти, предишна анамнеза за перикардит или DS, лечение с кортикостероиди, халотанова анестезия.

Характерно за болестта е, че симптомите се появяват 1-6 седмици след прекаран МИ или след описаните оперативни интервенции и инвазионни процедури. Най-честите симптоми са: висока температура, мускулна и обща слабост, гръдна болка, намален апетит, палпитации/тахикардия, диспнея, артралгия. Сериозно усложнение на перикардита е сърдечната тампонада, която е застрашаващо живота състояние, което изисква спешно лечение.

Физикалното изследване показва тахикардия, перикардно триене (крепитации), в някои случаи – *pulsus paradoxus*, кашлица, понижена кислородна сатурация. От инструменталните изследвания водещо място (златен стандарт) има ехокардиографията, с която ще се установи перикардният излив, евентуално – сърдечна тампонада. В някои случаи, особено при ангажиране на задната страна на перикарда, е уместна компютърна томография или ядреномагнитен резонанс. Рентгенографията на гръдния кош не е така доказателствена като ехокардиографията. Електрокардиографски първоначално се установява ST-елевация във всички отвеждания и

инверсия на Т-вълната. Последвалите възпалителни промени в миокарда също се демонстрират със ST-елевация. При голям перикарден излив има вариации в амплитудата и оста на QRS комплекса между отделните сърдечни удари и/или нисък волтаж.

От параклиничните изследвания: левкоцитоза с олевяване, повишени СУЕ и С-реактивен протеин, наличие на антисърдечни антитела. Хемокултура се назначава при подозрение за инфекциозен процес. Перикардната течност се изследва цитологично и микробиологично, измерват се белтъкът и триглицеридите.

### **Диференциална диагноза**

Диференциалната диагноза на DS включва следните заболявания: белодробен тромбоемболизъм, сепсис, пневмония, конгестивна кардиомиопатия, грип, нов миокарден инфаркт, остър анемичен синдром, ендокардит, уремия. Трябва да се вземат под внимание данните за прекаран МИ, инвазивна сърдечна процедура или операция. Много важно е ранното ехокардиографско изследване, което ще потвърди с голяма вероятност диагнозата DS.

### **Прогноза**

При рано поставена диагноза и правилно проведено лечение прогнозата е добра, но зависи и от основното сърдечно заболяване. Обикновено състоянието се овладява в рамките на 2 седмици. Препоръчително е ехокардиографското изследване през следващите 3 години да се извършва поне веднъж годишно с оглед риска от перикардна констрикция [9].

### **Лечение**

Първоначалното лечение с НСПВС или аспирин за период от 4-6 седмици обикновено има добър ефект. При необходимост се добавя кортикостероид в дози 1 mg/kg за период от 2 седмици, след което дозата се намалява и лечението спира. При опасност от сърдечна тампонада е необходима перикардиоцентеза за предпочитане под ехографски контрол и впоследствие – дренаж за 24-48 h. При рефрактерни на терапията пациенти се прилагат венозно имуноглобулинови препарати [10].

## Заклучение

DS е описан в средата на миналия век. Основната група пациенти тогава са били с МИ, при които няколко седмици след овладяване на заболяването състоянието се влошава, появяват се гръдна болка, задух и висока температура. Подобни оплаквания имат и пациенти няколко седмици след големи сърдечни операции или диагностични и терапевтични процедури в тази област. Заболяването е имуномедирано. Благодарение на съвременното лечение на ИБС, ранното диагностициране на МИ и ранното прилагане на фибринолиза и реперфузионните методи за лечение на острия коронарен инцидент, все по-рядко се срещаме с DS.

## Литература

1. Dressler W. A post-myocardial-infarction syndrome: preliminary report of a complication resembling idiopathic, recurrent, benign pericarditis. *J Am Med Assoc* 1956; 160:1379-1383.
2. Sedaghat-Hamedani F, Zitron E, Kayvanpour E, et al. Post cardiac injury syndrome after initially uncomplicated CRT-D implantation: a case report and a systematic review. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(10):781-9.
3. Bendjelid K, Pugin J. Is Dressler syndrome dead? *Chest* 2004;126(5):1680-2.
4. Nishimura M, Goda N, Hatazawa K, Sakagushi K. Delayed diagnosis of post – cardiac injury syndrome. *BMJ Case Rep* 2019; 12:e228877, doi 10.1136/bcr-2018-228877.
5. Engle MA, Zabriskie JB, Senterfit LB. Heart-reactive antibody, viral illness, and the postpericardiotomy syndrome. Correlates of a triple-blind, prospective study. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1976; 87:147-60.
6. Versey JM, Gabriel R. Soluble-complex formation after myocardial infarction. *Lancet* 1974; 2(7879):493-4.
7. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92(4):748-55.
8. Imazio M, Brucato A, Rovere ME, et al. Contemporary features, risk factors, and prognosis of the post-pericardiotomy syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108(8):1183-7.
9. Sasse T, Eriksson U. Post-cardiac injury syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment; E-journal *Cardiol pract Eur Soc Cardiol*. Oct 2017.
10. Del Fresno MR, Peralta JE, Granados MÁ, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory recurrent pericarditis. *Pediatrics* 2014;134(5):e1441-6.

# СИНДРОМ НА FELTY

*Марта Балева*

## Исторически данни

Синдромът на Felty (SF) се характеризира с триадата: тежък серопозитивен ревматоиден артрит (RA), спленомегалия и неутропения. Описан е през 1924 г. от Augustus Roi Felty [1]. Известен е още с наименованията „екстремален” RA, „супер-RA” и синдром на Chauffard-Still-Felty [2].

## Честота

Заболяването се среща при 1-3% от болните с ревматоиден артрит (RA) около 10-15 години след диагностицирането му. Като се има предвид, че RA се установява при 1% населението, то SF е действително рядка болест. Съотношението мъже:жени е 1:3. Болестта се установява най-често през петото десетилетие, рядко се доказва при афроамериканци и при деца.

## Етиология и патогенеза

Точната причина за появата на SF не е известна, но се предполага участието на следните рискови фактори: RA, продължил дълго време, висок титър на ревматоидния фактор, извънставни прояви, агресивен синовит, наличие на HLA-DR4 при 90% от болните със SF. Особено чести са алелите \*0401/\*0404, A\*44 и Cw0501 [3].

Неутропенията при SF се дължи на различни причини: повишен разпад на неутрофилите поради спленомегалията, периферна деструкция на клетките, невъзможност на костния мозък да произвежда неутрофили. В слезката се наблюдава хиперплазия на фоликуларната и герминативната зона, синусоидална плазмоцитоза, увеличение на имуноблстите и разширение на червената пулпа [4]. Съобщава се за увеличение на IL-8 и granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) [5], както и за антитела срещу G-CSF [6].

## Клинични симптоми

Макар че SF е тежка форма на RA, той може да протече и асимптомно. Важна за поставяне на диагнозата е триадата артрит, спленомегалия и неутропения, но не е абсолютно задължително да присъстват едновременно и трите.

**Неутропения** имат всички болни. Стойностите под  $1500/\text{mm}^3$  са условие за поставяне на диагнозата. Някои автори дори считат, че наличието на неутропения при болни с RA е лабораторен симптом за SF [7].

**Стави** – Засягане на ставите липсва при 15-40% от болните, но когато е налице, промените са значително напреднали. Засягането на много стави при тежък серопозитивен RA, утежнен с неутропения и инфекция, е важен белег за наличен SF.

**Спленомегалия** понякога липсва, но трябва да се има предвид, че спленомегалия може да се установи и при RA без SF. Освен това слезката е увеличена и при други заболявания като чернодробна цироза, бактериален ендокардит, амилоидоза, както и при инфекциозни болести (бруцелоза, лайшманиоза, хистоплазмоза, малария и други). Спленомегалията обикновено се манифестира с коремна болка.

**Извънставните прояви на болестта са:** загуба на тегло, хепатомегалия, чернодробна цироза и фиброза, лимфаденопатия, еписклерит, синдром на Sjögren, некроза на клепача, плеврит, кожна хиперпигментация и язви по краката, невропатия, васкулит. Инфекциите са чести, като се засягат кожата, устата, белият дроб. Причиняват се от различни бактерии, но най-често от стафилококи, *Pseudomonas aeruginosa*, кандиди. Причина за честите инфекции, освен неутропенията и свързаните с нея затруднена фагоцитоза, влошен хемотаксис и намалена продукция на водороден перексид, е и имunosупресивната терапия. При пациентите със SF често усложнение са неходжкиновите лимфоми.

**Лабораторни показатели:** Най-важният диагностичен критерий при SF е силно изразената неутропения. Установяват се още: висок титър на RF, анемия, тромбоцитопения, висока СУЕ, високи ANCA, понижение на комплемента. Позитивни ANA, антикера-

тинови антитела и антиперинуклеарни антитела се установяват както при RA, така и при SF и не са чувствителен и специфичен маркер и за двете болести. Намирането на антихистонови антитела при болни с RA обаче се счита за суспектен маркер за SF [8].

### **Диференциална диагноза**

В диференциалнодиагностично отношение в съображение идват всички заболявания с неутропения като: large granular lymphocyte leukemia, ходжкинов и неходжкинов лимфом, системен лупус, хронични инфекции. Спленомегалия се наблюдава при редица заболявания с инфекциозен произход, при амилоидоза, портална хипертония и пр. Съществен момент при диагностициране на болестта е преценката кога RA се усложнява с развитието на SF.

### **Прогноза**

Описани са спонтанни ремисии, но предвид сериозните инфекции при SF, прогнозата на заболяването е сериозна, а възможността от летален изход е висока.

### **Лечение**

Няма конкретно лечение на заболяването. Обикновено гранулоцитопенията добре се повлиява от стандартното лечение за RA. Подходящ медикамент е метотрексатът. Кортикостероидите имат добър първоначален ефект, но продължителното им прилагане повишава риска от инфекции. Прилагането на Циклофосфамид може да доведе до неутропения. Необходимо е използването на подходящи за всеки конкретен случай антибиотици при бактериални или микотични инфекции и при изявена неутропения. При болните със SF има малък опит от приложението на биологични средства – лефлуномид, ритуксимаб, етанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб. Всички те могат да предизвикат неутропения.

Тежката неутропения добре се повлиява от приложението на G-CSF, но трябва да се има предвид, че понякога това лечение е

съпътствано от треска, грипоподобни оплаквания, екзантем, тромбоцитопения, хиперурикемия и повишаване на алкалната фосфатаза. Спленектомията може да повлияе добре неутропенията при болните със SF за известен период от време, но в дългосрочен план ефектът не е добър, поради което тя не е препоръчителна.

### **Заклучение**

SF е своеобразно продължение на тежкопротичащ серопозитивен RA. Характеризира се с триадата ерозивен артрит, неутропения и спленомегалия. Лечението на заболяването включва, на първо място, метотрексат, а при много ниски нива на гранулоцитите – ниски дози G-CFF. Спленектомия се прилага само при пациентите, които са рефрактерни на тези медикаменти.

### **Литература**

1. Felty AR. Chronic arthritis in the adult, associated with splenomegaly and leucopenia. A report of 5 cases of an unusual clinical syndrome. Bull Johns Hopkins Hosp Baltimore 1924; 35:16.
2. Maccormac H. Chauffard-Still-Felty syndrome. Proc R Soc Med 1938; 31(5):473-474.
3. Bowman SJ, Sivakumaran M, Snowden N, et al. The large granular lymphocyte syndrome with rheumatoid arthritis. Immunogenetic evidence for a broader definition of Felty's syndrome. Arthr Rheum 1994; 37(9):1326-30.
4. Burks EJ, Loughran TP Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. Blood Rev 2006; 20(5):245-66.
5. Meliconi R, Ugucioni M, Chieso-Bianchi F, et al. The role of interleukin-8 and other cytokines in the pathogenesis of Felty's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1995; 13(3):285-91.
6. Hellmich B, Csernok E, Schatz H, et al. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2002; 45(9):2384-91.
7. Armstrong RD, Fernandes L, Gibson T, Kauffmann EA. Felty's syndrome presenting without arthritis. Br Med J 1983; 287(6405):1620.
8. Cohen MG, Webb J. Antihistone antibodies in rheumatoid arthritis and Felty's syndrome. Arthr Rheum 1989; 32(10):1319-24.

## СИНДРОМ НА SCHNITZLER

*Марта Балева, Жулиета Христова*

### Исторически данни

През седемдесетте години на XX век Liliane Schnitzler [1, 2] описва симптомокомплекс, включващ хронична уртикария, моноклонална IgM (кара) парапротеинемия, лимфаденопатия, треска, болки по костите, ставите и мускулите, лесна уморяемост. Впоследствие заболяването е наречено на нейно име. През 2001 г. D. Lipsker и сътр. предлагат критерии за поставяне на диагнозата на тази болест [3], които по-късно са възприети и известни като критериите от Страсбург [4, 5].

### Честота

Заболяването е много рядко – до 2017 г. са описани около 300 случая [6]. Пациентите са предимно от Европа, Северна Америка и Япония. Към момента са ни известни 2 случая със Schnitzler синдром в България [7, 8].

### Етиология и патогенеза

През последните години все повече се обсъжда възможността заболяването да представлява придобит автоинфламаторен синдром. Счита се, че моноклоналният IgM е или следствие на специфична цитокинова активация, или директно се включва в патогенезата на болестта като: 1. агонист на активацията на някои от рецепторите на IL-1; 2. като фиксира IL-1 и по този начин възпрепятства почистването му от организма, без да се променя биологичната му активност; 3. чрез инхибиране на антагонистите на IL-1.

Синдромът на Schnitzler има общи симптоми с някои генетично детерминирани автоинфламаторни заболявания:

- повтаряща се треска от неизвестен произход;
- неутрофилен повтарящ се обрив, подобен на този при CINCA синдрома (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Ar-

ticular syndrome), NOMID (Neonatal Onset Multi-Inflammatory Disease), Muckle-Wells синдрома и фамилната студова уртикария;

- неутрофилия в серума и тъканите;
- повишена продукция на IL-1 $\beta$  от стимулираните с LPS периферни моноцити;
- повишени нива на IL-18
- терапевтичен отговор от приложението на инхибитор на IL-1 (Anakinra).

### Клинични симптоми

Съотношението мъже/жени е 1,76. Заболяването се проявява в петата-шестата декада, но са описани и случаи при деца [9]. Ведещи симптоми при диагностициране на болестта са уртикариалният обрив, повишената температура, артрит/артралгия, а от лабораторните показатели – висока СУЕ, левкоцитоза, моноклонал IgM (кара). По-редки са болките по костите, палпируемите лимфни възли с различна локализация, увеличеният черен дроб и слезка, както и рентгенологичните промени (табл. 1). Значително по-рядко се установява моноклонален IgG.

Табл. 1. Клинични и лабораторни данни при синдрома на Schnitzler [по 9]

| Симптом/лабораторен показател           | %   |
|---|-----|
| Уртикариален обрив                      | 100 |
| Повишено СУЕ                            | 95  |
| Повишена температура                    | 93  |
| Моноклонален IgM                        | 89  |
| Кара-леки вериги                        | 89  |
| Артралгия/артрит                        | 77  |
| Левкоцитоза                             | 76  |
| Болка по костите                        | 68  |
| Рентгенологично доказани костни промени | 62  |
| Палпируеми лимфни възли                 | 47  |
| Сърбеж                                  | 45  |
| Увеличени черен дроб/слезка             | 34  |

**Кожният обрив** е първият симптом на болестта. Първоначално е определен като уртикариален, но сега се смята, че се различава от класическата уртикария. Обривът при синдрома на Schnitzler представлява rose pale или red eruption, състоящ се от макули или слабо надигнати папули и плаки. Обривите продължават по-малко от 24 h, не сърбят или са слабосърбящи, разположени са навсякъде по тялото, но по-рядко по лицето и крайниците. Провокират се от висока или ниска температура, прием на алкохол, стрес, физически усилия. Наблюдавани са конfluиране на обривите, както и дерматографизъм. Продължителността на обрива е различна така, както и появата през различни периоди от време. Неутрофилията доминира в хистопатологичната находка. Наблюдава се левкоцитоклазия, но данни за васкулит има само при 20% от случаите. Няма едем в дермата. Иммунофлуоресцентно в повърхностната дерма се установява IgM. Счита се, че намерените антикожни IgM антитела в серума и в биопсияния материал могат да предизвикат локален имунен отговор. Клинично обривът е по типа на уртикариалния, но хистологично е неутрофилен. Подобен неутрофилен обрив се наблюдава при възрастни с болест на Still, СЛЕ и криопиринпатии, които влизат в съображение в диференциалната диагноза на синдрома на Schnitzler [по 9].

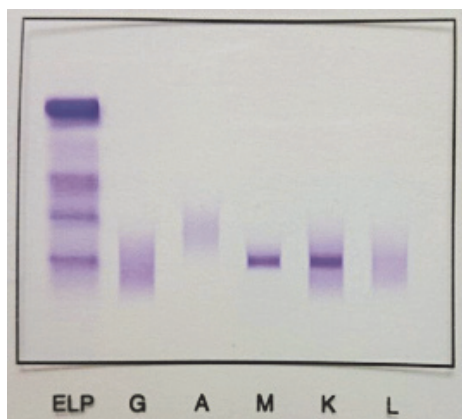
**Треска** се наблюдава при почти всички пациенти. Тя е интермитентна и температурата достига 40° С. Придружена е от отпадналост и не кореспондира с появата на обрива. Добре се повлиява от стандартните температуропонижаващи средства.

**Мускулоскелетни промени.** При повечето пациенти се установяват (табл. 1) болки по костите (предимно илиачни кости и тибия), артрит/артралгия. Рентгенологично се доказва остеокондензация и склеротични костномозъчни промени с кортикална хиперостоза на дисталния фемур и проксималната тибия без данни за малигненост. Диференциалната диагноза на костните промени при синдрома на Schnitzler включва, на първо място, злокачествените изменения при лимфом, миелом, метастази.

**Органомегалия.** Палпируеми лимфни възли се установяват в аксилите, шийната и ингвиналната област. Обикновено са множествени и с големина 2-3 cm. Хистологично се доказват неспе-

цифични възпалителни промени. По-рядко се увеличават черният дроб и слезката (табл. 1).

**Моноклонален глобулин.** Главно е IgM (капа), но серумната концентрация на IgM или не е повишена, или е повишена незначително (фиг. 1). При по-малко от 10% от случаите моноклоналният протеин е от клас IgG. При 30% от болните се установява Вепсе-Jones протеинурия. В началото на болестта костномозъчната биопсия е нормална в 80% от случаите, а в останалите 20% се установява неспецифична поликлонална лимфоцитна или плазмоцитна инфилтрация.



Фиг. 1. Имунификация на серум – моноклонален IgM и капа-леки вериги

**Други параклинични изследвания.** СУЕ обикновено е трайно повишена. Описани са анемия, левкоцитоза с неутрофилия, тромбоцитоза, комплементът е в норма или леко повишен.

Критериите за поставяне на диагнозата се разделят на **задължителни** (хронична уртикария и моноклонален IgM или IgG); **малки** (висока температура, рентгенови промени, неутрофилия в кожна биопсия, левкоцитоза и/или повишен CRP). Диагнозата е **сигурна** при наличие на 2 задължителни критерия и поне 2 малки критерия при моноклонален IgM и 3 малки критерия при моноклонален IgG и **вероятна**, ако са налице два задължителни критерия и поне 1 малък критерий при моноклонален IgM и 2 малки критерия при моноклонален IgG (табл. 2).

**Табл. 2. Критерии от Страсбург [по 9]**

|   |
|---|
| <p><b>Задължителни критерии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Хронична уртикария</li> <li>– Моноклонален IgM или IgG</li> </ul>  |
| <p><b>Малки критерии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Повтарящи се температурни състояния</li> <li>– Рентгенови данни за костни промени със или без болка</li> <li>– Неутрофилни инфилтрати в кожна биопсия</li> <li>– Левкоцитоза и/или повишен CRP</li> </ul> |
| <p><b>Дефинитивна диагноза се поставя при:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 2 задължителни критерия и поне 2 малки критерия при моноклонален IgM, и 3 малки критерия при моноклонален IgG</li> </ul>  |
| <p><b>Вероятна диагноза</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Два задължителни критерия и поне 1 малък критерий при моноклонален IgM и 2 малки критерия при моноклонален IgG</li> </ul>  |

**Диференциална диагноза** на синдрома на Schnitzler се прави най-често със следните заболявания [по 9]:

|  |
|--|
| – Синдром на Still при възрастни                       |
| – Синдром на Muckle-Wells                              |
| – Уртикария-васкулит                                   |
| – Васкулит с криоглобулинемия                          |
| – Системен лупус еритематозус                          |
| – Хронична идиопатична уртикария                       |
| – Monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) |

### **Прогноза**

Болестта протича продължително. Не са установени случаи на спонтанна или медикамент-индуцирана ремисия. Главните усложнения са свързани при 1/5 от болните с появата на хематологични неоплазии – лимфоми, болест на Валденстром, миелом обикновено 10-20 години след поставяне на диагнозата на синдрома. Описани са случаи с амилоидоза.

## Лечение

Към момента се използват следните медикаменти [9]:

- *Кортикостероиди* – обикновено в дози, по-големи от 40 mg, преднизолон дневно. Ефектът е временен.
- *Нестероидни противовъзпалителни средства* – имат временен ефект върху болката и температурата.
- *Метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид* – недостатъчно ефективни.
- *Колхицин, дапсон* – с временен ефект.
- *TNF инхибитори* – неефективни.
- *Интравенозни имуноглобулини* – неефективни.
- *Ритуксимаб* – неефективен.
- *Антихистамини* – неефективни.
- *Пефлацин* – неефективен.
- *Анакинра* – повлиява всички симптоми, но след спиране на медикамента те се появяват отново.
- *Талидомид* – единични съобщения.
- *Фототерапия* – в известна степен повлиява обрива.

## Заклучение

Болестта е изключително рядка. Въпреки че има известни основания синдромът на Schnitzler да бъде включен в групата на автоинфламаторните заболявания, липсата на сигурни генетични маркери при тези болни засега не подкрепя такава хипотеза. От друга страна, е възможно болестта да е придобита поради засягане на вродения имунен отговор. Диференциалната диагноза е силно затруднена, а лечението – дискуссионно по отношение на пълно излекуване. Последните съобщения за позитивен ефект от приложението на инхибитора на IL-1-рецептория антагонист Anakinra вдъхват известна доза оптимизъм.

## Литература

1. Schnitzler L. Lesions urticariennes chroniques permanents (erytheme petaloide?) Cas cliniques, N 46 B. Journee Dermatologique d'Angers 1972.
2. Schnitzler L, Schubert B, Boasson M, et al. Urticaire chronique, lesions osseuses, macroglobulinemie IgM: maladie de Waldenstrom? 2<sup>eme</sup> presentation. Bull Soc Dermatol Syphil 1974; 81:363.
3. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, et al. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2001; 80(1):37-44.
4. De Korning HD, Bodar EJ, Van der Meer W, Simon A. Schnitzler syndrome Study Group: Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. Semin Arthr Rheum 2007; 37(3):37-48.
5. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. Allergy 2013; 68:562-568.
6. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JI, et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. Blood 2018; 131(9):974-981.
7. Baleva M, Vulcheva T, Nikolov K. A case of urticarial vasculitis and macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome) after a severe maxillary sinusitis and mycotic sepsis. Nouv dermatol 1995; 14(1):53-54.
8. Kirilova-Doneva M, Kamusheva M, Donev S, Popova I. A new case of Schnitzler syndrome in Bulgaria. Acta Med Bulgarica 2018; 45(2):58-62.
9. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. Orphanet J Rare Dis 2010; 5(1):38.

## СИНДРОМ НА SJÖGREN

*Милена Николова, Рада Ганчева, Атанас Кундурджиев*

### Въведение

Синдромът на Sjögren е рядко имунно заболяване, свързано с лимфоплазмоцитна инфилтрация на слюнчените, слъзните и други екзокринни жлези и намаляване на екзокринната секреция с поява на сухота по лигавиците (сика синдром), дисфагия, панкреатит и др. [1]. Може да засяга и други органи, като черен дроб, бъбреци, стави и др. Развива се като самостоятелно заболяване (първичен синдром на Sjögren) или в съчетание с друга автоимунна болест (системен лупус, ревматоиден артрит, системна склероза и др. – вторичен синдром на Sjögren). При 2-67% от пациентите се наблюдава бъбречно засягане, протичащо по типа на тубулоинтерстициален нефрит, гломерулни увреждания или комбинирани тубулни и гломерулни промени, рядко с отлагане на амилоид в бъбречната тъкан [1, 2].

### Исторически данни

Смята се, че сика синдромът е описан за първи път от *Jan Mikulicz-Radecki* [3] през 1892 г., който представя 42 г. мъж с увеличени паротидни и слъзни жлези и хистологични данни за кръглоклетъчна инфилтрация и атрофия на ацинарния апарат. Подобни промени обаче могат да се наблюдават и при други състояния, като туберкулоза, лимфоми, саркоидоза и др., които влизат в диференциалната диагноза на автоимунния лимфоцитарен сиаладенит. Близко 40 г. по-късно, през 1930 г., шведският офталмолог *Henrik Sjögren* описва пациенти с намалена слъзна и слюнчена секреция и въвежда понятието сух кератоконюнктивит (*keratoconjunctivitis sicca*) [4] и през 1933 г. защитава докторат върху 19 пациенти с това състояние, при някои от тях съчетано с артрит. Хистологично състоянието се представя с лимфоцитна инфилт-

рация на слъзните и слюнчените жлези и ацинарна атрофия. *Henrik Sjögren* подчертава, че сухотата в очите и по устната лигавица при тези пациенти не е свързана с недоимък на витамин А. Дисертацията е разкритикувана от съвременниците му, но той продължава проучванията си в тази насока и през 1951 г. публикува статия, в която описва 80 пациенти със сух кератоконюнктивит, при мнозинството от които има данни и за артрит [5]. Едва след тази публикация заболяването придобива по-широка известност и въведеният от самия *H. Sjögren* термин *keratoconjunctivitis sicca* започва да се използва масово в литературата и впоследствие се прилага като равнозначен на *синдром на Sjögren*.

### Честота

Заболяването е рядко. Заболяемостта достига 3.9-5.3 случая на 100 000 души население на година [6]. Развива се по-често при жени (съотношение жени:мъже = 9-20:1), след 40-годишна възраст, като честотата на заболяването нараства с възрастта. Рядко се наблюдава при деца – за периода 2000-2010 г. са описани едва 81 случая при възраст 4-16 г., по-често при момичета (съотношение момичета:момчета = 5:1) [6]. Между 10 и 31% от пациентите със системен лупус, склеродермия и ревматоиден артрит показват признаци на вторичен синдром на *Sjögren* [6]. Може да се съчетава и с други автоимунни болести, като първична билиарна цироза, тиреоидити, саркоидоза, ANCA-асоцирани васкулити, множествена склероза, спондилоартропатии и др. [6].

### Етиология

Етиологията на синдрома на *Sjögren* е неизвестна. Предполага се съучастие на комбинация от ендогенни (генетични) и екзогенни фактори, водеща до образуване на автоантитела към епителните структури и прогресивно разрушаване на последните.

Първичната прицелна структура на автоимунната агресия е епителът на екзокринни жлези (*автоимунен епителит*). Смята се, че промени в имунната система, имунния толеранс или в самите епителни клетки водят до появата на поликлонална В-клетъчна

активация и пролиферация на лимфоцити, насочени срещу Ro (SSA) и La (SSB) антигенни детерминанти, успоредно с експресия на HLA-DR антигени по повърхността на клетките (жлезист епител, бъбречни тубулни клетки и др.) [7]. Постепенно се развива олигоклонална селекция на В-лимфоцити с формиране на клетъчен клон, синтезиращ антитела срещу описаните антигени и/или криоглобулини, последвана от моноклонална селекция, водеща при 2-9% от всички болни със синдрома на *Sjögren* до развитие на неходжкинов лимфом. Особени ясно видима е тази клонална селекция при пациентите с положителни криоглобулини. Смята се, че тригериращи фактори за онкогенезата са вирусни агенти, като вирусът на хепатит С, вирусът на Epstein-Barr, HTLV-1 и др. [8]. Основните етиологични фактори за развитието на синдрома на *Sjögren* са представени в табл. 1.

### Патогенеза

Патогенезата на синдрома на *Sjögren* е многостъпален процес на автоимунна агресия, развиваща се под влияние на екзогенни фактори на фона на генетично предразположение. Така, при наличие на генетично предразположение (носителство на определен генетичен полиморфизъм или мутация, свързани или не с HLA системата) появата на фактор от външната среда, водещ до промени в епителните клетки на ендокринните жлези (некроза или апоптоза), индуцира автоимунна агресия (клонална селекция на автореактивни В-лимфоцити с продукция на автоантитела и развитие на хроничен възпалителен процес и прогресираща фиброза на екзокринните жлези – слъзни, слюнчени, екзокринен панкреас, черен дроб, чревни жлезни структури, бъбречни тубулни клетки и др.; отлагане на имунни комплекси в съдовите структури и развитие на васкулит, гломерулонефрит; екстранодална пролиферация на лимфоидни клетки и оформяне на лимфоидни структури в тъканите и органите (щитовидна жлеза, бели дробове). Клоналната селекция на В-лимфоцити в крайна сметка би могла да доведе до оформяне на клетъчен клон и развитие на неходжкинов лимфом [13].

Табл. 1. Етиологични фактори в развитието на синдрома на Sjögren [8, 9, 10, 11, 12, 13]

| <b>Фактори</b>   |   |
|--|---|
| <i>ЕНДОГЕННИ</i>   |   |
| Генетични  | HLA полиморфизми:<br>– Свързани с повишен риск: DQA1*05:01, DQB1*02:01 и DRB1*03:01, B8, DRw52, DR3;<br>– Протективни: DQA1*02:01, DQA1*03:01 и DQB1*05:01<br>Несвързани с HLA системата генетични полиморфизми и мутации:<br>– ApoE<br>– CCR5<br>– Fas/FasL<br>– GSTM1, GSTT1<br>– HA-1<br>– Интерлевкини (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12)<br>– Иммуноглобулин KM<br>– IRF5<br>– MBL<br>– BLK<br>– PTPN2<br>– Ro52\STAT4<br>– TAP2, TGF-beta<br>– TNF- $\alpha$<br>– Интерферон-алфа и IFN- $\alpha$ -индуцируеми гени<br>– CTLA4<br>– и др. |
| Епигенетични   | – Промени в ДНК метилирането и ацетилирането на хистоновите белтъци<br>– Експресия на микро-РНК (microRNA)  |
| Хормонални фактори   | Повишен риск – естрогени<br>Протективни – андрогени   |
| <i>ЕКЗОГЕННИ</i>   |   |
| Микрохимеризъм   | Поява в циркулацията на майката на малки количества имунокомпетентни клетки на плода, колонизиращи различни тъкани и органи и тригериращи имунна реакция тип „присадка срещу приемател“ у майката (може да се появи и години след раждането).   |
| Вирусни агенти – кръстосана реактивност; антигенна мимикрия; автоагресия, индуцирана от разпадните продукти на загинали клетки; клонална селекция на Т-лимфоцити | – HCV<br>– EBV<br>– HTLV1<br>– Други  |

## Клинична картина

Основният симптом на синдрома на *Sjögren* е сухотата по лигавиците вследствие унищожаване на екзокринните жлези – сухота и възпалителни промени в очите (*keratoconjunctivitis sicca*), устната и носната кухина, сухота на кожата и влагалището. При засягане на панкреаса и чревната лигавица може да се наблюдава малдигестия и малабсорбция, а при чернодробно засягане – билиарна цироза. При бъбречно засягане – тубулна ацидоза с тежки промени в алкално-киселинното състояние на организма и диселектролитемия, нефрокалциноза и бъбречна недостатъчност; гломерулно засягане с поява на протеинурия, еритроцитурия, артериална хипертония, отоци и бъбречна недостатъчност. При някои пациенти се доказва и свръхчувствителност към глутен [14]. При бременни със синдрома на *Sjögren*, особено с положителни Ro (SSA) и La (SSB) антитела, съществува повишен риск за плода от развитие на неонатален лупус и вроден сърдечен блок.

## Диагноза

Диагнозата се поставя трудно поради неспецифичната клинична картина, обикновено години след появата на първите оплаквания от сухота/възпаление в очите или устата, особено когато първите прояви на болестта са от страна на вътрешните органи (чернодробно, панкреасно, бъбречно засягане).

За оценка на слъзните жлези се използват основни функционални изследвания – тест с бенгалско розово и тест на *Schirmer*. Тестът с бенгалско розово представлява накапване на нетоксично багрило по очна лигавица с цел оценка на слъзния филм и скоростта на овлажняване на окото/изпаряване на слъзната течност. Тестът на *Schirmer* представлява поставяне на лентичка филтърна хартия в окото за оценка на слъзната секреция (под 5 mm овлажняване за 5 минути се смята за патологично). Освен това трябва да се извърши и специализирана оценка за дефекти в конюнктивата и корнеята.

Оценката за намалена слюнчена секреция се извършва с помощта на количествено измерване на слюнката, отделяна за определено време. Освен това внимателно трябва да се оценят устната лигавица, зъбите и венците за дефекти в/по тях.

Рутинните клиничнолабораторни изследвания на кръв и урина рядко показват патологични промени. При бъбречно засягане е възможна поява на метаболитна ацидоза, промени в нивата на калия (хипо- или хиперкалиемия в зависимост от засегнатия тубулен сегмент) и калция, азотна задръжка, анемия, протеинурия, еритроцитурия, аминокиселинурия. Лабораторната оценка на синдрома на *Sjögren* включва и изследването на Ro (SSA) и La (SSB – смятани за по-специфични) антитела, антинуклеарни антитела и ревматоиден фактор (при съмнение за съпътстващ системен лупус или ревматоиден артрит), криоглобулини, изследване за хепатит С. При съмнение за чернодробно засягане е уместно изследване на трансaminaзи и холестатични ензими, а при панкреатит – на амилаза и липаза.

Ехографските изследвания могат да докажат характерните за хроничен панкреатит промени с повишена паренхимна ехогенност на жлезата. От страна на слюнчените жлези – хипоехогенна структура при лимфоцитна инфилтрация на жлезите или хиперехогенна структура – при напреднала фиброза. Ехографски бъбречните промени могат да се манифестират като дифузен бъбречен паренхимен процес с повишена паренхимна ехогенност и контрастиращи хипо-/анехогенни пирамиди, със или без данни за нефрокалциноза и нефролитиаза. Специализираните рентгенови изследвания на слюнчени жлези са показани за изключване на обструкция (сиалолитиаза).

Биопсичното (хистологично) изследване на засегнатите ендокринни жлези демонстрира лимфоидна инфилтрация, жлезна деструкция и атрофия.

Разработени са диагностични критерии за поставяне на диагнозата синдром на *Sjögren* (табл. 2) [15].

**Таблица 2. Диагностични критерии за поставяне на диагнозата синдром на Sjögren [15]**

| <b>Критерии</b>  | <b>Необходим брой</b>   |
|--|---|
| I. Оплаквания от страна на очите   | Поне един<br>Сухота в очите с давност > 3 месеца<br>Чувство за чуждо тяло в очите (глождане)<br>Необходимост от изкуствени сълзи  |
| II. Оплаквания от страна на устната кухина   | Поне един<br>Сухота в устата с давност > 3 месеца<br>Рецидивиращ или постоянен оток в областта на слюнчените жлези<br>Необходимост от приемане на течности с цел преглъщане на сухите храни |
| III. Очни симптоми (документирани от лекар)  | Поне един<br>Тест на Schirmer (без анестезия) $\leq 5$ mm за 5 минути<br>Позитивен тест с витално оцветяване на окото (Van Bijsterveld $\geq 4$ )   |
| IV. Хистологична верификация   | Биопсия от устна лигавица, демонстрираща фокален лимфоцитарен сиаладенит (фокален скор $\geq 1$ на $4 \text{ mm}^2$ )   |
| V. Симптоми от устната кухина (документирани от лекар)   | Поне един<br>Нестимулирана слюнчена секреция ( $\leq 1.5 \text{ ml}$ за 5 min)<br>Абнормен резултат от паротидна сиалография<br>Абнормна сцинтиграфска находка от слюнчени жлези            |
| VI. Автоантитела   | Поне едно<br>Анти-SSA (Ro) ИЛИ anti-SSB (La)  |
| <p><b>Първичен синдром на Sjögren:</b><br/>4/6 критерия, като ЗАДЪЛЖИТЕЛНО се включва критерий от категория IV (хистопатология) или VI (автоантитела).<br/>3/4 обективни критерия (от категории III, IV, V и VI).</p> <p><b>Вторичен синдром на Sjögren:</b><br/>При пациенти с друго доказано автоимунно заболяване – наличие на симптоми (категория I и II) плюс 2/3 обективни критерия (категории III, IV и V).</p> <p><b>Исключващи критерии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Анамнеза за лъчелечение,</li> <li>– Инфекция с хепатит С,</li> <li>– HIV инфекция,</li> <li>– Анамнеза за лимфом,</li> <li>– Саркоидоза,</li> <li>– Реакция на присадката срещу приемателя,</li> <li>– Прием на антихолинергични средства.</li> </ul> |   |

## Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза на автоимунната деструкция на екзокринните жлези трябва да се прави с радиационни увреждания, свързани с HIV и лимфомни инфилтрати в слъзните и слюнчените жлези, саркоидоза, хронична реакция на присадката срещу приемателя, прием на антихолинергични средства и др. При бъбречно засягане трябва да се прави диференциална диагноза с хроничните тубулоинтерстициални нефрити с друга генеза (токсични, имунни, дисметаболични) и с други гломерулопатии.

## Бъбречно засягане при синдрома на *Sjögren*

По литературни данни при между 2 и 67% от пациентите със синдром на *Sjögren* се наблюдават бъбречни увреждания [16, 17, 18]. Бъбречното засягане може да предхожда появата на сухота по лигавиците с до 5 и половина години [19].

Наблюдават се няколко типа бъбречни увреждания, описани още през 60-те години на миналия век [16, 17]:

– Тубулоинтерстициални увреждания: епителит, засягащ предимно дисталните тубули, с развитие на дистална тубулна ацидоза (с ретенция на водородни катиони, със или без хипокалиемични парализи); промени в събирателните каналчета с нефрогенен инсипиден диабет с дехидратация и хипернатриемия; порядко с проксимална тубулна ацидоза (със загуба на бикарбонати и електролити, аминокацидурия, фосфатурия до степен на придобит синдром на *Fanconi*), хиперкалциурия с нефрокалциноза и нефролитиаза; със или без развитие на увеит (TINU синдром). Макар и рядко, може да се наблюдава бъбречна загуба на калий без нарушения в алкално-киселинното съдържание (хипокалиемия без бъбречна тубулна ацидоза).

– Гломерулни увреждания – мембранопролиферативен (най-често криоглобулинемичен), мембранозен и IgA гломерулонефрит, огнищно-сегментна гломерулосклероза, рядко – бъбречна амилоидоза (обикновено при подлежащ ревматоиден артрит. При пациентите с гломерулни увреждания много важно е изследването за хепатит С, особено при съпътстващ васкулит и/или крио-

глобулинемия. Макар и по-рядко, се описва и развитие на ANCA-асоцииран васкулит с гломерулно засягане.

– Интерстициален цистит.

Описват се различни комбинации от тези три типа бъбречно засягане. Бъбречното засягане нерядко предхожда кожно-лигавичното.

### Лечение

Лечението на синдрома на Sjögren включва симптоматични средства за овлажняване на лигавиците (напр. изкуствени слъзи, лубриканти и т.н.), предпазване от разраняване и инфектиране на кожно-лигавичните покривки, заместително лечение с панкреасни ензими при панкреатит, лечение на ацидозата и електролитните нарушения при бъбречно тубулно засягане. Лечението с кортикостероиди в дози 1 mg/kg на ден преднизолонов еквивалент с постепенно намаляване е показано при подлежаща друга аутоимунна болест (системен лупус, ревматоиден артрит, възпалително заболяване на дебелото черво, билиарна цироза и др.), както и тубулоинтерстициално и гломерулно бъбречно засягане, особено при мембранопролиферативен, мембранозен и IgA гломерулонефрит. При гломерулно засягане (особено при мембранопролиферативен и мембранозен гломерулонефрит) е показано добавяне и на втори агент (циклофосфамид пулсово).

### Прогноза

Прогнозата за пациента *quo ad vitam* е добра. Съществува повишен риск от развитие на неоплазии (особено лимфоми!), както и риск от трайни очни увреждания. При бъбречно засягане прогнозата се определя от типа засягане (предимно тубулно или предимно гломерулно) и риска от ритъмни нарушения вследствие диселектролитемия и от тромбоемболични усложнения при изразена белтъчна загуба (нефрозен синдром) при гломерулонефрит.

В периода юни 2016 г.-края на 2019 г. наблюдавахме 23 пациенти със синдром на Sjögren (22 жени и 1 мъж, на средна възраст 58.7 ± 11.9, 40-81 г.) – 10 с първичен и 13 с вторичен синдром на Sjögren (от тези с вторичен – при 4 на фона на ревматоиден артрит, 7 – при системен лупус, 1 – при склеродермия и 1 при хепатит В). При 21

имаше биопсично доказано бъбречно засягане: хроничен тубулоинтерстициален нефрит при 10, гломерулонефрит с незначителни изменения при 6, огнищна и сегментна хиалиноза и склероза при 2, мезангиопролиферативен гломерулонефрит при 1, мембранозен гломерулонефрит при 1 и диабетна нефропатия при 1. При останалите 2 – уроинфекции. При 2 пациенти имаше тиреоидит на Hashimoto, при 1 – атрофичен гастрит с B12-дефицитна анемия, при 2 – захарен диабет тип 2. При двама пациенти заболяването беше започнало с извънлигавични прояви – при 1 с панкреатит и при 1 с ренален инсипиден диабет. При 7 пациенти към момента на бъбречната биопсия имаше лекостепенна азотна задръжка (серумен креатинин 106-196  $\mu\text{mol/l}$ ), протеинурия от нефрозен порядък – при 15, при един – нефрозен синдром, при 19 – еритроцитурия. При 20 пациенти бяха прилагани кортикостероиди, при 2 в комбинация с антималярик (1 с първичен и 1 с вторичен синдром на *Sjögren*), при 7 – кортикостероиди + цитотоксичен агент (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид; 6 с вторичен и 1 с първичен), при 1 (с първичен) – кортикостероиди + антималярик + цитотоксичен агент, при 1 – кортикостероиди + цитотоксичен агент + интравенозни имуноглобулини (с вторичен – при системен лупус). При три пациентки с първичен синдром на *Sjögren* не е прилагано патогенетично лечение.

**В заключение**, болестта на *Sjögren* е рядко имунно обусловено заболяване, което засяга предимно жени след четвъртата декада от живота, като честотата му нараства с възрастта. При всички пациенти е важно да се провежда скрининг за неоплазми (особено на лимфоидната тъкан), хроничен вирусен хепатит и подлежащо системно заболяване на съединителната тъкан. Бъбречното засягане при това заболяване не е рядко. Представя се предимно с тубулоинтерстициални и по-рядко с гломерулни увреждания и може да предшества появата на *sicca* синдрома.

### Литература

1. Nikolova M, Ivanov G, Makova G, et al. Sjögren's Syndrome and the Kidney. Arch Immunol Allergy 2018; 1(2):20-24.
2. Radhakrishnan J. Renal disease in Sjögren's syndrome. <https://www.uptodate.com/contents/renal-disease-in-sjogrens-syndrome>. Accessed on September 1, 2019.
3. Fox RI. Sjögren's syndrome. Lancet 2005;366(9482):321-331.

4. Parke AL, Buchanan WW. Sjögren's syndrome: History, clinical and pathological features. *Inflammopharmacology* 1998; 6(4):271-87.
5. Murube J, Henrik Sjögren, 1899-1986. The ocular surface 2010; 8:2-2.
6. Patel R, Shanane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6:247-255.
7. Fogo A, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD atlas of renal pathology: Kidney disease in primary Sjögren syndrome. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(6):e29-e30.
8. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2005;113(2):101-13.
9. Cruz-Tapiaz P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anayas JM. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev* 2012; 11(4):281-287.
10. Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, Moser KL. Genes and Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(4):847-vii.
11. Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nature Reviews. Rheumatology* 2010; 6(9):529-537.
12. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001; 2(9):777-780.
13. Baer AN, Deshmukh US. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-sjogrens-syndrome>. Accessed on September 1, 2019.
14. Lidén M, Kristjánsson G, Valtýsdóttir S, Hällgren R. Gluten sensitivity in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(8):962-7.
15. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. on behalf of the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002 Jun; 61(6):554-8.
16. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthr Rheum* 1993; 36:340.
17. Pertovaara M, Korpela M, Pasternack A. Factors predictive of renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol* 2001; 56:10.
18. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2328.
19. Kidder D, Rutherford E, Kipgen D, et al. Kidney biopsy findings in primary Sjögren syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:1363.

# СИНДРОМ НА SNEDDON

*Марта Балева*

## **Исторически данни**

За пръв път J. Kimming през 1959 г. [по 1] описва пациент с Livedo racemosa и цереброваскуларни симптоми. През 1965 г. I. V. Sneddon [2] докладва 3 пациенти с Livedo reticularis и множествени мозъчни инциденти. Впоследствие тази комбинация от ливедо и мозъчни инциденти се означава като синдром на Sneddon (SS).

## **Честота**

Заболяването е рядко – 4/1 000 000 в общата популация [3] и 0,25-0,5% от хоспитализираните пациенти с инсулт [4, 5]. Смъртността е 9,5% [3]. По-често боледуват жени във възрастта 20-42 г. [2, 6, 7], но има редки случаи при деца и при по-възрастни [8].

## **Етиология и патогенеза**

Описанието на фамилни форми на болестта [9, 10, 11] предполага участието на генетични фактори, но няма сигурен кандидат-ген, който да потвърждава тази хипотеза. Известен напредък в тази посока е доказването на мутации в CECR1 (cat eye syndrome chromosome region, candidate 1), кодиращ аденозин деаминаза 2 (ADA2) [12, 13]. Дефицитът на ADA2 се установява и при пациенти с livedo racemosa.

Обсъжда се участието на половите хормони, оралните контрацептиви, хипертоничната болест. Голяма част от болните със SS имат високи серумни нива на антифосфолипидните антитела (aPL) [6, 14, 15, 16]. Този факт свързва SS с антифосфолипидния синдром (APS), при който тромботичните явления се дължат на aPL [17, 18, 19]. Интерес представлява и фактът, че при част от пациентките със SS и спонтанни аборти aPL са високи [20]. aPL при SS могат да бъдат от IgG, IgM и IgA клас [21]. Първото описание в

България на едновременно присъствие на SS и APS при двама болни е направено през 1991 г. [22]. Реферираниите към 2012 г. публикации показват, че при голям брой от болните със SS aPL са позитивни [23], като при случаите с APS ходът на болестта е подоброкачествен. Според други автори няма връзка между APS и SS [24, 25, 26].

J. C. Antoine и сътр. [27] разглеждат възможността за връзка между SLE, APS, lupus-like syndrome, синдром на Sneddon и ревматизма. Според проучванията на M. Blank и сътр. IgG от пациенти с остър ставен ревматизъм притежава активни антитела срещу бета-2-гликопротеин (aB2GPI), а серумът на болни от APS има значителна активност спрямо стрептококовия протеин M. Пречистените aB2GPI от болни с APS болни кръстосано реагират със стрептококовия M протеин и M5 пептида, докато B2GPI от болни с ревматизъм инхибират активността на антителата срещу стрептококов M протеин [28]. Тези факти подкрепят хипотезата за общи патогенетични механизми при засягането на сърцето и централната нервна система (вкл. и при SS) при ревматизма и APS и дори може да се обсъди възможността за припокриване (overlap) между ревматизма и APS [28]. Предполага се, че стрептококовата инфекция може да бъде тригериращ фактор за производството на aCL, което обяснява връзката между APS, СЛЕ и ревматизма [29].

Описани са и различни дефекти във факторите на кръвосъсирването: protein C resistance [30], дефицит на антитромбин III [31] и протеин S [32]. Съобщава се и за асоциация между SS и други аутоимунни болести като системен лупус, болест на Behçet и смесена съединителнотъканна болест [33].

### **Клинична картина**

Неврологичните симптоми на болестта преминават през 3 стадия [3]:

- **Първи** (продромален) – главоболие, замаяване, световъртеж.
- **Втори** – характерни са фокалните и мултифокалните симптоми – транзиторни исхемични атаки и/или исхемични инсулти, по-рядко – хеморагични инсулти, парези, парализи, екстрапирамидни хиперкинезии, сетивни, координационни и речеви нару-

шения, епилептични припадъци, тонусови промени, нарушения на съня, паметови, емоционални, зрителни прояви и др.

– **Трети** – когнитивни нарушения – паметови смущения до тежка деменция, депресивност, емоционална лабилност и др.

Първият симптом на болестта обикновено е появата на ливедо, което предшества другите симптоми с месеци и години. Локализира се главно по крайниците и тялото, много рядко по лицето [6]. При някои болни ливедо се наблюдава едновременно с цереброваскуларните симптоми [34, 35] и много рядко след тях [36]. Феноменът на Raynaud също може да е проява на болестта.

Други симптоми, придружаващи SS, са: хипертония, засягане на сърдечните клапи – задебеляване на митралната клапа (много често при болни с aPL), нарушена бъбречна функция, очна симптоматика – запушване на централната ретинна артерия, запушване на вени, неоваскуларизация на ретината и др.

## Диагноза

Главни клинични симптоми са ливедото и неврологичните оплаквания. От параклиничните показатели важни за диагнозата са: позитивните aPL – антикардиолипинови антитела, анти-бета-2-гликопротеин I антитела, лупусен антикоагулант, положителна VDRL реакция. За разграничаване от някои други аутоимунни заболявания е добре да се изследват ANA, анти-dsDNA, криоглобулини, тромбоцитопения, левкоцитопения. Препоръчително е да се търсят вродени дефекти в коагулацията – дефицит на протеин C, фактор V Leiden мутация, мутации в гените за протеин S и антитромбин III и др.

Хистологично в материал от кожна биопсия в началото на болестта се установяват тромбози на субкутанните артериоли, компенсаторно разширение на капилярите, облитериращ ендартерит, пролиферация на интимата и гладката мускулатура на съдовете, но в някои случаи тези находки могат да липсват. През следващите етапи се образуват инфилтрати от лимфохистиоцитни клетки и фибрин, субендотелна миграция на гладкомускулни клетки и фиброзна тъкан в крайните етапи. Тежестта на заболяването не винаги кореспондира с хистологичната диагноза.

Данните от ядрено-магнитния резонанс най-често показват малки, мултифокални лезии, разположени главно в бялото вещество перивентрикуларно или в понса. Мозъчните хеморагии са рядкост. Церебралната ангиография е абнормна в 75% от случаите – облитерираща неинфламаторна артериопатия, придружена от стеноза и/или запушване на интракраниални съдове, артериовенозни малформации в менингеалните клонове, трансдурални анастомози, грануломатозна лептоменингеална инфилтрация, мрежа от фини колатерали.

Препоръчително е ехокардиографското изследване предвид често наблюдаваните кардиологични усложнения на болестта.

### **Диференциална диагноза**

Диференциалната диагноза включва заболявания, при които се наблюдава ливедо: SLE, панартеритис нодоза, криоглобулинемия, ливедоиден васкулит, артериосклероза и др. Неврологичната симптоматика налага изключването на системни и изолирани васкулити, инсулти с друг произход, различни прояви на деменция и др.

### **Лечение**

Предвид патогенетичните механизми на болестта при исхемичните инсулти се препоръчва продължителна антикоагулантна терапия [37, 38], а тромболитичната терапия в острата фаза е безопасна и ефективна [39]. Прилагани са инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и простагландин E1. Препоръчва се да не се използват орални естрогенни контрацептиви и да не се пуши. Кортикостероидите, циклофосфамидът и азатиопринът не са ефективни.

### **Прогноза**

SS е хронично прогресиращо заболяване, което води до намаляване на менталната и когнитивната функция, както и до отпадане на част от двигателните функции в по-тежките случаи. Лечението не се прекъсва през целия живот и изисква продължителна рехабилитация.

## Заклучение

SS е рядка болест, дължаща се на вродени и придобити коагулационни нарушения, която засяга както кожата, така и централната нервна система. Участието на aPL в патогенезата на болестта причислява заболяването към групата на автоимунните болести. Ранната диагноза дава шанс на пациентите за навременното прилагане на подходящата терапия и подобряване на състоянието им.

## Литература

1. Wu S, Xu Z, Liang H. Sneddon's syndrome: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:215.
2. Sneddon IB: Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965; 77:180-185.
3. Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, et al. Sneddon's syndrome. A long-term follow-up of 21 patients. *Arch Dermatol* 1993; 129:437-447.
4. Berciano J: Sneddon syndrome: another mendelian etiology of stroke. *Ann Neurol* 1988; 24:586-587.
5. De Reuck J, De Reus R, De Koninck J. Sneddon's syndrome. A not unusual cause of stroke in young women. In *Cerebral Vascular Disease 6. Proc World Fed Neurol 13th International Salzburg Conference: 25-27 September, 1986*. Edited by Meyer JS, Lechner H, Reivich M, Ott EO. Amsterdam: Excerpta Medica; 1987:171-174.
6. Francès C, Papo T, Wechsler B, et al. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:209-219.
7. Bolayir E, Yilmaz A, Kugu N, et al. Sneddon's syndrome: clinical and laboratory analysis of 10 cases. *Acta Med Okayama* 2004; 58:59-65.
8. Villaizán C, Ferrada MJ, Legarda I, et al. Sneddon's syndrome vasculopathy with antiphospholipid antibodies in a child. *Neurologia* 1995, 10:41-45.
9. Szymrka-Kaczmarek M, Daikeler T, Benz D, Koetter I. Familial inflammatory Sneddon's syndrome-case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005; 24:79-82.
10. Hademenos GJ, Alberts MJ, Awad I, et al. Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. *Neurology* 2001; 56:997-1008.
11. Rebollo M, Val JF, Garijo F, et al. Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome). Clinical, radiological and pathological features in eight cases. *Brain* 1983; 106:965-979.

12. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014; 370:911-920.
13. Bras J, Guerreiro R, Santo G. Mutant ADA2 in vasculopathies. *N Engl J Med* 2014; 71:478-480.
14. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Kushekbaeva AE, Gracheva LA. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology* 1990; 40:464-467.
15. Дикова Ч, Никоевски Н, Николов К, и сътр. Синдром на Sneddon – неврологични прояви, неврофизиологични, невроизобразяващи, ехокардиографски и имунологични изследвания. *Ревматология* 1994; 2(1):39-43.
16. Baleva M, Chauchev A, Dikova C, et al. Sneddon's syndrome: Echocardiographic, neurological, and immunological findings. *Stroke* 1995; 26(7):1303-1304.
17. Cervera R, Piette J-M, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthr Rheum* 2002; 46(4):1019-1027.
18. Todorova M, Baleva M. Some recent insights into the prothrombogenic mechanisms of antiphospholipid antibodies. *Curr Med Chem* 2007; (14):811-826.
19. Baleva MP, Karagyozova ZP, Nikolova-Vlahova MK, et al. Bouquet variety of antiphospholipid antibodies in recurrent pregnancy loss. *Centr Eur J Immunol* 2014; 39(3):352-356.
20. Дикова Ч, Коларов Г, Балева М, Николов К. Спонтанни аборти при синдром на Sneddon. *Акуш гинеколог* 2000; 39(2):24-25.
21. Baleva M, Boyanovsky B, Nikolov K, et al. High levels of IgA anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus, Henoch-Schoenlein purpura, Sneddon's syndrome and recurrent pregnancy loss. *Thrombosis and Haemostasis* 1999; 82(6):1774-1775.
22. Цанков Н, Кръстева М, Матеев Г, Стоянова Т, Николов К. Антифофолипиден синдром. *Проблеми дерматол венерол* 1991; 2:70-77.
23. Dutra LA, Braga-Neto P, Pedroso JL, Barsottini OG. Sneddon's syndrome: case report and review of its relationship with antiphospholipid syndrome. *Einstein (Sao Paulo)* 2012; 10:230-232.
24. Martinez-Menendez B, Perez-Sempere A, Gonzalez-Rubio M, et al. Sneddon's syndrome with negative antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1990; 42:1510-1511.
25. Fetoni V, Berti E, Cecca E, et al. Sneddon's syndrome: clinical and immunohistochemical findings. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96:310-313.
26. Puisieux F, De Groote P, Millaire A, et al. Syndrome de Sneddon et valvulopathie mitrale. *Ann Cardiol Angeol* 1996;45:64-67.
27. Antoine JC, Michel D, Garnier P, Genin C. Rheumatic heart disease and Sneddon's syndrome. *Stroke* 1994; 25:689-691.
28. Blank M, Krause I, Magrini L, et al. Overlapping humoral autoimmunity links rheumatic fever and the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2006; 45:833-841.

29. Blank M, Aron-Maor A, Schonfeld Y. From rheumatic fever to Libman-Sacks endocarditis: is there any possible pathogenetic link? *Lupus* 2005; 14: 697-701.
30. Montalbán J, Ordi J, Barquinero J, Vilardell M. Sneddon's syndrome and anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1988; 19:785-786.
31. Quimby SR, Perry HO. Livedo reticularis and cerebrovascular accidents. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:377-383.
32. Sayin R, Bilgili SG, Karadag AS, Tombul T. Sneddon syndrome associated with protein S deficiency. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78:407.
33. Berlit P. Sneddon syndrome. *Orphanet*. March, 2015.
34. Cavestro C, Richetta L, Pedemonte E, Asteggiano G. Sneddon's syndrome presenting with severe disabling bilateral headache. *J Headache Pain* 2009; 10:211-213.
35. Killeen T, Wanke I, Mangiardi J, Cesnulis E. Ruptured, fusiform, distal lenticulostriate aneurysm causing intraventricular haemorrhage in a patient with antiphospholipid-negative Sneddon's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 116:80-82.
36. Marianetti M, Mina C, Marchione P, Giacomini P. Sneddon's Syndrome presenting with topographic disorientation. *J Clin Neurosci* 2011; 18:980-981.
37. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993-997.
38. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117:303-308.
39. Sun J, Zhang F, Gao F, et al. Intravenous thrombolysis in Sneddon's syndrome. *J Clin Neurosci* 2012; 19:326-328.

# СИНДРОМ НА STEVENS-JOHNSON И ТОКСИЧНА ЕПИДЕРМАЛНА НЕКРОЛИЗА (СИНДРОМ НА LYELL)

*Любомир Дурмишев, Марта Балева*

## Исторически данни

През 1922 г. А. Stevens и F. Johnson [1] описват остър кожно-лигавичен синдром при 2 малки момчета: тежък гноен конюнктивит, тежък некротичен стоматит и пурпурни макули. Впоследствие болестта е наречена на името на двамата автори – синдром на Stevens-Johnson (SJS) [2, 3].

През 1956 г. А. Lyell описва 4 болни, наблюдавани от него в продължение на 7 г., с характерни кожни промени. Той нарича това ново заболяване toxic epidermal necrolysis (TEN) [4]. В много източници се използва и терминът синдром на Lyell. Наблюдават се еритематозни и булозни кожни лезии поради некроза на кератиноцитите, водеща до ексфолиация на епидермиса (позитивна реакция на Nikolsky), ерозии по мукозните мембрани и по гастроинтестиналия и респираторния тракт, корнеята, както и по пикчополовата система. Две десетилетия по-късно А. Lyell показва и различията между TEN и staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS), който има подобна клинична картина, но различна етиология [5].

Сега се счита, че TEN и SJS са част от едно заболяване, като SJS е по-леката форма, а TEN, който обхваща почти цялото тяло – по-тежката, като съществува и междинна форма SJS/TEN.

## Честота

И двете заболявания са редки 1-2/1 000 000 жители [6, 7]. По данни на W. M. Sweileh [8] в периода 1940-2015 г. в България са описани 3 случая с TEN и SJS. Според нас те са повече [9-16].

## Етиология и патогенеза

SJS/TEN най-често се свързват с прием на лекарства. Списъкът от медикаменти е много дълъг и включва триметоприм-сулфаметоксазол и други сулфонамиди, аминопеницилини, цефалоспорици, ванкомицин, тетрациклин, хинолони, хлормезазон, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, валпроева киселина, алопуринол, оксиками, невирапин, ламотрижин, серталини, пантопразол, метотрексат, арсеник, ваксини [8, 9, 14]. Макар и по-рядко заболяванията имат връзка и с някои инфекциозни заболявания, причинени от HIV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex*, грипни вируси, хепатитни вируси [8, 17-19]. Описани са случаи след лъчелечение [20], Graft versus host disease [21, 22] и др.

Има данни за връзка между някои HLA антигени и SJS/TEN: HLA-B\*1502 при китайци Хан, лекувани с карбамазепин и фенитоин [23], HLA-A 3101 при деца, лекувани с карбамазепин [24], HLA-B\*5801 след лечение с алопуринол при Thai тайландци и корейци [25, 26], HLA-A\*0206 при сериозно засягане на очите от болестта [27]. В европейската популация от болни с SJS/TEN не се установява повишена честота на HLA-B\*1502 [28, 29]. Докато 100% от пациентите от Тайван са положителни за HLA-B\*5801 [25, 30], при европейци този процент е 55% [31].

Вероятна причина за появата на тези заболявания са промените в метаболизма на използваните лекарства, вследствие на което в организма се натрупват токсичните им продукти [32].

Ключова роля в патогенезата на SJS/TEN играят CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитите. Доказано е, че мехурната течност при SJS/TEN съдържа предимно цитотоксични CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцити [33, 34], които експресират CLA антигена и са негативни за CD45RA и CD28. Т-клетките от мехурната течност проявяват цитотоксичност, медирана от гранзим В, срещу автоложните В-клетки и кератиноцитите [35]. Апоптозните процеси на кератиноцитите са свързани с две молекули – Fas лигандите (FasL) и гранулизин [36, 37]. Гранулизинът е катионен цитолитичен протеин, отделян от цитотоксичните Т-клетки, NK и NKT клетките [36]. Death receptors (DRs) върху кератиноцитите играят една от ключовите роли в този процес. След тяхното свързване с Fas лигандите (FasL) се

предизвиква апоптоза чрез каспазите [38]. В серума на болни от SJS/TEN концентрацията на разтворимия FasL (sFasL) е повишена [39], както и тази на гранулизна.

### Клинична картина

**Остра фаза.** Първите симптоми на SJS/TEN са неспецифични: висока температура, парене в очите и дискомфорт. След няколко дни се появяват първите кожни симптоми в областта на лицето и над стернума, но също и по дланите и ходилата (еритематозни и ливидни макули, понякога с инфилтрат, които имат тенденция бързо да се срастват). При повече от 90% от болните се наблюдават еритем и ерозии по букалната, гениталната и очната лигавица (конюнктивит, едем, еритем, крусти, очна секреция, конюнктивни мембрани и псевдомембрани, ерозия на корнеята, цикатрикси, symblepharon, скъсяване на форникса). Още в тази фаза е важно да се направи хистологично изследване с индиректна имунофлуоресценция, с оглед изключване на други булозни дерматози. В следващата фаза се наблюдава свличане на епидермиса в големи кожни участъци (фиг. 1). Симптомът на Nikolsky е положителен.



Фиг. 1. Свличане на епидермиса при болен с Lyell

**Късна фаза и усложнения.** Усложненията са характерни за късната фаза на TEN. Наблюдават се хипер- и хипопигментация на кожата, нокътна дистрофия, очни усложнения като изразена сухота в очите, трихиазис, symblepharon, дистрихиаза, загуба на зрение, ентропион, анкилоблефарон, лагофталм, корнеални улце-

рации. От мукозните повърхности са засегнати главно устната кухина и хранопроводът и по-рядко – тези на белия дроб и гени-талиите. На табл. 1 са представени различията между SJS, SJS-overlap и TEN [по 40].

**Табл. 1. SJS, SJS overlap и TEN**

| Симптом  | SJS   | SJS-overlap  | TEN   |
|--|---|--|---|
| Първични лезии   | – Недобре от-<br>граничени<br>еритемни ле-<br>зии<br>– Плоски ати-<br>пични тар-<br>гетни лезии | – Недобре от-<br>граничени ери-<br>темни лезии<br>– Плоски ати-<br>пични таргетни<br>лезии | – Недобре отграничени<br>еритематозни плаки<br>– Отлепване на епи-<br>дермиса<br>– Недобре отграничени<br>еритемни лезии<br>– Плоски атипични<br>таргетни лезии |
| Разпро-<br>странение                                       | – Изолирани<br>лезии<br>– Конфлуиране<br>(+) по лицето<br>и тялото                              | – Изолирани<br>лезии<br>– Конфлуиране<br>(++) по лицето<br>и тялото                        | – Изолирани лезии<br>(рядко)<br>– Конфлуиране (+++)<br>по лицето, тялото и<br>навсякъде другаде   |
| Засягане на<br>лигавиците                                  | Да  | Да   | Да  |
| Системни<br>симптоми                                       | Обикновено  | Винаги   | Винаги  |
| Епидермална<br>некроза (% на<br>свличане на<br>епидермиса) | < 10  | 10-30  | > 30  |

Хистологичното изследване от кожа установява интраепи-дермална була, некроза на кератиноцитите в епидермиса, лимфо-цитна екзоцитоза, интерфейс дерматит и периваскуларен лимфо-цитен инфилтрат в дермата.

### Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза, на първо място, включва еритема мултиформе (ЕМ). Някои автори я определят като начална, най-лека проява на заболяването, с ограничени типични таргетни ле-

зии и засягане под 3% от телесната повърхност [41]. При ЕМ заболяването протича по-леко, обикновено е свързано с предшестваща инфекция и много по-рядко – с прием на лекарства, лезиите са локализирани, типични таргети по морфология като лигавиците по правило не се засягат. В случаите, когато е заета по-малко от 10% от повърхността, но епидермалните ексфолиации са генерализирани и с неправилна форма, се поставя диагноза SJS. При засягане на 10-29% от кожата повърхност се приема диагноза overlap SJS/TEN, а при засягане над 30% – TEN [41-43].

В диференциалнодиагностичния план са включени и други булозни дерматози – линейната IgA булозна дерматоза, паранеопластичния пемфигус, пемфигус вулгарис, булозния пемфигоид, острата генерализирана еритематозна пустулоза (AGEP), дисеминираната фиксирана булозна лекарствена ерупция и staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS). SJS и TEN са част от комплекса SCAR (Serious Cutaneous Adverse Reactions) заедно с DRESS и AGEP.

## Лечение

Важно е още в острата фаза да се направи оценка за тежестта и прогнозата на болестта. За целта е направена точкова система SCORTEN (табл. 2).

**Табл. 2. SCORTEN score за тежестта на болестта [44]**

| SCORTEN показател                          | Индивидуален score | SCORTEN (сума от индивидуалните scores) | Предполагема смъртност (%) |
|--|--------------------|---|----------------------------|
| Възраст > 40 год.                          | Да – 1; Не – 0     | 0-1                                     | 3.2                        |
| Злокачествено заболяване                   | Да – 1; Не – 0     | 2                                       | 12.1                       |
| Тахикардия > 120/min                       | Да – 1; Не – 0     | 3                                       | 35.8                       |
| Първоначално излющване на епидермиса > 10% | Да – 1; Не – 0     | 4                                       | 58.3                       |
| Серумна урея > 10 mmol/L                   | Да – 1; Не – 0     | > 5                                     | 90                         |
| Серумна глюкоза > 14 mmol/L                | Да – 1; Не – 0     |   |                            |
| Бикарбонати > 20 mmol/L                    | Да – 1; Не – 0     |   |                            |

Пациентите със SCORTEN score 3 и повече трябва да се лекуват в интензивно отделение. Важно е бързо да се установи лекарството, причинило появата на болестта. Обичайно лезиите се появяват 1-4 седмици след прием на медикамента. Лечението е продължително. Прогнозата е по-добра, ако пациентът се хоспитализира в специализирана клиника за лечение на булозни дерматози до седмия ден от появата на симптомите. По-лоша е прогнозата при сепсис, по-голяма възраст и по-голям процент засегната кожа.

Добре е стайната температура да е по-висока – 30-32° C, и пациентът да е настанен на легло със специален матрак. Пациентите се лекуват в специализирани дерматологични клиники, отделения по изгаряне или по интензивни грижи. Важно е изследването на електролитите и тяхното заместване с интравенозни вливания – 0.7 ml/kg/% от люещата се повърхност. Прилага се 5% албумин (1 ml/kg/% от засегнатата кожна повърхност). Болните със SJS/TEN се нуждаят от 2/3 до 3/4 от заместващите течности, прилагани при изгаряне. Ако болният не може да се храни, се налага поставянето на гастрална сонда (1500 cal в 1500 ml за първите 24 h, като всекидневно количеството се увеличава с 500 cal до 3500-4000 cal/дневно. Следи се за поява на инфекции и при необходимост се назначава антибиотично лечение. При необходимост се прилагат седиране и аналгезия.

Мехурите се пукат много лесно и третирането им трябва да е внимателно. За лечение на ерозиите се прилага хлорхексидин, неадхезивни превръзки, като се избягват медикаменти, съдържащи сяра. Поради силната болка понякога при обработката на раните се налага включването на обща аналгезия. Лечението на мукозните повърхности налага включването и на други специалисти – уролози, гинеколози, стоматолози, офталмолози и др. В устата се прилагат декспантенол, за очите – антивъзпалителни капки, локални кортикостероиди. Данните от използването на локални антибиотици са противоречиви. Стенозата на фаринкса с последваща дисфагия, както и стриктурата на хранопровода са отдалечени усложнения, които трудно се лекуват и изискват хирургична намеса.

Прилагат се интравенозни кортикостероиди, интравенозни имуноглобулинови препарати (IVIg), циклоспорин, циклофосфамид. IVIg в обща доза 2 g/kg, разделена в 5 последователни дни, води до излекуване при около 90% от пациентите със SJS, докато при TEN същата доза не постига оптимален терапевтичен ефект [45]. Данните от лечението с талидомид, анти-TNF-alpha инхибитори, както и прилагането на плазмафереза, са противоречиви.

### **Прогноза**

SJS/TEN са сериозни заболявания, изискващи продължително лечение. Смъртността при SJS е 1-5%, при TEN – 25-35%, като се повишава при по-възрастни пациенти и тези с по-масивно кожно засягане [46]. Над 50% от болните, преживели TEN, страдат от усложненията на болестта: symblerpharon, конюнктивални синехии, ентропион, ексфолиативен дерматит, постлеззионна хипопигментация, персистиращи ерозии по мукозите, фимоза, вагинални синехии, нокътна дистрофия, дифузна алопеция.

### **Заклучение**

Счита се, че SJS и TEN са едно заболяване с различна тежест. Макар че SJS протича по-леко, етиологията, генетичният терен и патофизиологичните механизми са еднакви при SJS и TEN. Обичайната причина и за двете е прием на различни медикаменти в 75% от случаите и по-рядко – инфекции, както и други неизяснени фактори. Най-често следните медикаменти се свързват с появата на тези булозни дерматози: алопуринол, сулфонамиди, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, оксиками, ламотрижин, невирапин. Изяснено е участието на някои имунологични механизми в развитието на болестта. Лечението на SJS и TEN е трудно и продължително, включва усилията на лекари от различни специалности, но въпреки приложението на редица съвременни медикаменти смъртността е висока, а преживелите страдат от редица усложнения.

## Литература

1. Stevens A, Johnson F. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1922; 24(6):526.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129:92-96.
3. Tomasini C, Derlino F, Quaglino P, et al. From erythema multiforme to toxic epidermal necrolysis. Same spectrum or different diseases? *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149(2):243-61.
4. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68(11):355-61.
5. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skinsyndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol* 1979; 100:69-86.
6. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France,1981-1985. *Arch Dermatol* 1990a; 126:37-42.
7. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, andtoxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structureand results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:769-73.
8. Sweileh WM. Bibliometric analysis of literature on toxicepidermal necrolysis and Stevens-Johnsonsyndrome: 1940 – 2015 *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12:14. DOI 10.1186/s13023-017-0566-8.
9. Vassileva S, Berova N, Dourmishev A. Stevens-Johnson syndroma caused by arsenic. *Int J Dermatol* 1990; 29:381-382.
10. Тонев С, Кадурина М, Петров Н и сътр. Токсич епидермална некролиза (Lyell's syndrome): два случая и обзор на литературата. *Дерматол венерол* 2005; 2:13-19.
11. Petkov T, Pehlivanov G, Grozdev I, et al. Toxic epidermal necrolysis as a dermatological manifestation of drug hypersensitivity syndrome. *Eur J Dermatol* 2007; 17(5):422-7.
12. Radenkova-Saeva J. A non-fatal case of Lyell's syndrome. *J of IMAB* 2008; 14(1):18-20.
13. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Systemic drug reactions with skin involvement: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and DRESS. *Clin Dermatol* 2015; 33(5):538-541.
14. Dencheva I, Dourmishev L, Kazandjieva J, et al. Toxic epidermal necrolysis induced by methotrexate in a psoriatic patient. 11th EADV Spring Symposium. Belgrade 2014; P168.
15. Пишмишева М, Баймакова М, Станчев Г и сътр. Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза: клинични случаи. *Варненски медицински форум* 2017; 6(1):63-68.

16. Василев В, Попова Л, Лозанов Х. Токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) – идиосинкратична реакция вследствие на прием на медикаменти. *Военна медицина* 2018; 70(4):30-32.
17. Ingen-Housz-Oro S, Duong T-A, Bensaid B, et al. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Diseases* 2018; 13:56.
18. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf* 2002; 25:965-972.
19. Aihara Y, Ito S, Kobayashi Y, Aihara M. Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin followed by transient reactivation of herpes simplex virus infection. *Allergy* 2004; 59:118.
20. Atahan IL, Özyar E, Sahin S, et al. Two cases of Stevens-Johnson syndrome: toxic epidermal necrolysis possibly induced by amifostine during radiotherapy. *Br J Dermatol* 2000; 143:1072-1073.
21. Peck GL, Herzig GP, Elias PM. Toxic Epidermal Necrolysis in a Patient with Graft-vs-Host Reaction. *Arch Dermatol* 1972; 105:561-569.
22. Zakrzewski JL, Lentini G, Such U, et al. Toxic epidermal necrolysis: differential diagnosis of an epidermolytic dermatopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30:331-333.
23. Cheung YK, Cheng SH, Chan EJ, et al. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese. *Epilepsia* 2013; 54(7):1307-14.
24. Amstutz U, Ross CJ, Castro-Pastrana LI, et al. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(1):142-9.
25. Sukasem C, Jantararoungtong T, Kuntawong P, et al. HLA-B (\*) 58:01 for Allopurinol-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for Clinical Interpretation in Thailand. *Front Pharmacol* 2016; 7:186.
26. Park HJ, Kim YJ, Kim DH, et al. HLA Allele Frequencies in 5802 Koreans: Varied Allele Types Associated with SJS/TEN According to Culprit Drugs. *Yonsei Med J* 2016; 57(1):118-26.
27. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, et al. HLA-A\*02:06 and PTGER3 polymorphism exert additive effects in cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. *Human Genome Var* 2015; 2:15023.
28. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7(6):803-813.
29. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson-syndrome and toxic epidermal necrolysis: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006; 6(4):265-268.
30. Hung SI, Chung WH, Liou LB et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(11):4134-4139.

31. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18(2):99-107.
32. Brambilla G, Brucato F, Angrisano A, Palmieri G. Treatment of toxic epiderma necrolysis (TEN). *Ann Burns Fire Disast* 2002; 15:17.
33. Correia O, Delgado L, Ramos JP, et al. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993; 129:466-468.
34. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol* 2000; 119:225-230.
35. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1209-1215.
36. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14:1343-1350.
37. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282:490-493.
38. Wehrli P, Viard I, Bulliani R, et al. Death receptors in cutaneous biology and disease. *J Invest Dermatol* 2000; 115:141-8.
39. Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:992-1000.
40. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5:39. <http://www.ijrd.com/content/5/1/39>
41. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(2):173.e1-e13.
42. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. SCAR Study Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1019-24.
43. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153: 241-53.
44. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115:149-153.
45. Dourmishev L, Guleva D, Miteva L. Intravenous immunoglobulins: mode of action and indications in autoimmune and inflammatory dermatoses. *Int J Inflamm* 2016; ID Article ID 3523057.
46. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-1285.

## СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС

*Любомир Маринчев, Марта Балева*

Системният лупус е хронично аутоимунно заболяване, характеризиращо се с многообразни клинични прояви в резултат на продукцията на аутоантитела, които се отлагат в тъканите, фиксират комплемента и водят до системно възпаление. Симптомите варират от кожно и ставно засягане до органна дисфункция, вкл. бъбречна недостатъчност.

### **Исторически данни**

Историята на системния лупус еритематозус (СЛЕ) се разделя на 3 периода: класически, неокласически и модерен. През първия период е описана кожната симптоматика на болестта, през втория се разкриват системните, или дисеминирани, прояви, а третият период започва с откриването на LE клетките през 1948 г. и продължава и в наши дни, като се характеризира с установяване патогенезата на болестта, използване на редица имунологични критерии за поставяне на диагнозата и употреба на различни медикаменти, които коренно променят изхода от тази болест.

### **Класически период**

Наименованието „lupus” произлиза от латински и означава вълк. Според едни автори това се свързва с характерните кожни промени по лицето, които наподобяват изгледа на вълк, а според други – кожният обрив по лицето прилича на изгризаната плът на жертвата [1].

Сведения за болестта намираме за пръв път у Хипократ (400 г. пр. н. е.). През XII век Rogerius Grugardi от Салерно въвежда термина „noli me tangere” (не ме докосвай) за лезиите и раните по лицето на тези болни. В зависимост от локализацията в други части на тялото обривът сменя името си: по торса – *singulum*,

girdle; по долната част на тялото – lupula или little wolf. По това време лекарите считат, че обривите по лицето са различни от тези по другите части на тялото. Макар че с термина „lupus” първоначално се описват язвените кожни изменения, до средата на XIX век двете специфични кожни заболявания – lupus erythematosus и lupus vulgaris, не са класифицирани. Терминът „lupus” продължава да се използва за описание на всяка язва по кожата, предимно по лицето, но също и по краката.

### Неокласически период

За много дълъг период е обсъждан въпросът дали лупусът не е белег на туберкулоза, или на сифилис (Erasmus Wilson, 1809-1884 г.) [1]. Все още лупусът и “noli me tangere” се считат за сходни заболявания, причиняващи язви, разрушаващи кожата и мускулния слой в дълбочина (Robert Willan, Thomas Bateman) [1]. Laurent Theodore Bielt (1781-1840) описва лупуса като Erythema centrifugum, а Cazenave (1802-1877) говори за lupus erythematosus [1]. По това време проучванията на Robert Willan за лупуса се разделят на три типа: лупус, който разрушава повърхността, лупус, който прониква в дълбочина, и лупус с хипертрофия, а наблюденията на Robert Willan и Thomas Bateman полагат основите на система за диагноза на кожните болести, която се използва в Европа. Според нея лупусът е много рядка болест, наблюдавана предимно при млади жени, които са в добро здраве, атакуваща лицето под формата на червени петна и папули, които могат да заемат цялото лице. Краищата на петната са надигнати, а центърът е хлътнал. Виенският лекар Ferdinand von Hebra (1816-1880) описва 2 различни несърбящи обрива при лупуса: малки дискове и малки конфлуирани обриви. Той описва и типичния butterfly (пеперуда) обрив и нарича заболяването lupus erythemateux [1]. Jonathan Hutchinson (1828-1913) отбелязва значителната фоточувствителност на обрива и различията между lupus vulgaris и lupus erythematosus. Шест години след откриването на туберкулозния бактерия J. Hutchinson доказва, че той не се намира при болните от lupus erythematosus, но продължава да счита, че е етиологичният причинител на болестта. Moritz Kaposi (1837-1902) през

1872 г. пръв предполага, че има два типа лупус – дисеминиран и дискоиден [1]. М. Kaposi приема, че Lupus erythematosus и туберкулозата могат да се установят при един и същи пациент, но са различни заболявания. Той описва при някои от своите пациенти освен кожни симптоми и пневмония, артралгия, аденопатия, както и засягане на по-дълбоките слоеве на кожата. Samuel Irgang нарича формата с включване на дълбоките слоеве на кожата lupus erythematosus profundus (Kaposi-Irgang синдром).

Сър William Osler (1849-1919 г.) през 1895 г. в своите публикации върху висцералните компликации на erythema exudativum описва лупуса като болест с неизвестна етиология, с полиморфни кожни лезии – хиперемия, едем, хеморагия и засягане на вътрешните органи – артрит, гастроинтестинални кризи, ендокардит, перикардит, остър нефрит, мукозни кръвоизливи, с чести влошавания [1]. През 1908 г. Kraus и Voñas въвеждат няколко термина за отграничаване на различните форми на лупуса: остър (лупус с кожни и висцерални симптоми), дискоиден (хроничен лупус), остър дисеминиран (лупус, който започва с остри системни симптоми и продължава с дисеминирана кожна форма). В края на 30-те и в началото на 40-те години на XX век се изяснява, че за поставяне на диагнозата СЛЕ не са задължителни кожните симптоми.

За популяризиране на термините „дисеминиран лупус еритематозус” и „системен лупус еритематозус” заслуга имат съответно L. A. Brunsting и A. M. Harvey [1]. Emanuel Libman (1876-1946 г.) и Benjamin Sacks (1896-1971 г.) описват характерен ендокардит, за който впоследствие се изяснява, че е свързан със СЛЕ, и получава наименованието ендокардит на Libman-Sacks. През 1907 г. Carl Rasch пръв свързва лупуса с фотосензитивността. През първата половина на XX век редица проучвания доказват както включването на бъбрека в клиничния ход на болестта, така и бъбречната недостатъчност като причина за смъртта при СЛЕ. По това време се появяват и първите публикации за фалшивоположителната реакция на Wassermann при СЛЕ, а през 80-те години се изяснява, че причина за това са антителата срещу фосфолипиди [2] и проявите на антифосфолипиден синдром (APS). На P. Klempereger [3] дължим създаването на концепцията за колагенозите, към които той причислява и SLE.

## Модерен период

Проучванията на М. М. Hargraves върху LE клетките и връзката им с лупуса [4] поставят началото на този период. J. R. Haserick и L. A. Lewis [5] доказват, че образуването на LE клетките се дължи на гамаглобулина в серума на тези болни.

G. J. Friou [6] и S. P. Cassals и сътр. [7] доказват, че това е антитяло, насочено към DNA, а E. Holborow и сътр. [8] изследват антинуклеарните антитела (ANA) с индиректен имунофлуоресцентен метод (IIF) върху субстрат от плъши черен дроб. В серията статии G. J. Friou и сътр. доказват също с IIF върху телешки тимус антитяло в серумите на тези болни, което те наричат lupus globulin factor [9, 10, 11]. През 1975 г. като подложка за изследването на антителата срещу нуклеарни антигени се използва туморната линия HEp-2/HEp-2000 [12]. Към настоящия момент тя се счита за „златен стандарт“ при определяне на ANA. Оттогава до сега благодарение на напредъка на имунобиологията, имунохимията, клетъчната и молекулярната биология и въвеждането на високочувствителните имунофлуоресцентни, радиоимунологични и имуноензимни методи и immunoblot се установиха антитела към множество нуклеарни антигени: sDNA, ssDNA, Nuc, histones, DFS-70, CENP-A/B/C/F, Ro60, Ro52, La, Mi-2, TIF-1 $\gamma$ , TIF-1 $\beta$ , Ku, huRNP, U1RNP, Sm, RNA-polymerase III, Sp100, PML, NXP2, p80-coilin, SMN, PM-Scl75, PM-Scl100, Th/To,  $\beta$ 23/nucleophosmin, nucleolin, No55, U3RNP, RNA-polymerase I, NOR-90, gp-210, Scl-70, PCNA и др. В България по въпроса за СЛЕ са работили редица автори [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27].

През 1963 г. в практиката навлиза и друг имунофлуоресцентен метод – Lupus band test, с който се установяват отложени в кожата антитела и комплемент на дермоепидермалната граница [28]. Тестът се използва за разграничаване на дискоидния от системния лупус, тъй като при последния той се позитивира и върху здрава кожа [29].

През този период се разработват и редица животински модели на лупус: хибридна линия мишки New Zealand Black и New Zealand White (NZB x NZW), MRL, F1, BXSB, пристанов модел, имунодефицитни NSG/RAG2 мишки и др. Започват интензивните

изследвания върху генетичните и имунологичните аспекти на заболяването.

През този период започва и прилагането на съвременното лечение на болестта, която първоначално е лекувана с хинидин (J. F. Рауне, 1894 г). През 1938 г. за лечение на дискоидния лупус се прилагат сулфонамиди, които подобряват симптомите, но впоследствие се доказва, че имат неблагоприятен ефект върху болестта [1]. Подобен неблагоприятен ефект имат и медикаментите, съдържащи злато. Philip S. Hench (Нобелов лауреат) прилага АСТН и кортизон, а М. В. Sulzberger и V. Н. Witten употребяват хидрокортизон за лечение на дискоидния лупус. Антималарикът quinacrine се използва от 1951 г., а през 1952 г. за пръв път се прилага имunosупресия с нитроген мустард. През 50-те години на XX век се установяват и редица медикаменти, които индуцират лупуса: хидралазин, хидантоин, прокаинамид, дифенилхидантоин, мезантоин, както и много други. През последните десетилетия на XX век вече се прилагат редица имunosупресори, интравенозен имуноглобулин, както и биологични средства.

## Честота

SLE е рядко заболяване. Честотата му варира в зависимост от расата, етническата принадлежност, пола, както и от приетите в дадена страна класификационни критерии. За Великобритания годишната честота на болестта е 4.87-4.91/100 000 при жените – 8.01-8.34/ 100 000, при мъжете 1.44-1.6 [30, 31]; за Франция – 3.32/100 000 при жените [32], за Япония – 4,4/100 000 при жените [33]. Най-често болестта се доказва в бялата раса и по-рядко – при негроидната и жителите на Азия [34, 35, 36, 37]. Боледуват по-често жени и по-често в репродуктивна възраст, както и градски жители (табл. 1).

Табл. 1. Демографски показатели при системен лупус еритематозус

| Възраст при начало на заболяването | < 16 год. | 16-55 год. | > 55 год. |
|------------------------------------|-----------|------------|-----------|
| СЛЕ пациенти, %                    | 20        | 65         | 15        |
| Съотношение жени:мъже              | 8:1       | 10-15:1    | 3:1       |

## Етиология и патогенеза

### *Рискови фактори за развитие на СЛЕ*

Както при повечето аутоимунни заболявания, СЛЕ възниква у генетично предразположени индивиди (2/3 от риска), при влияние на фактори от околната среда (1/3 от риска).

**а) Фактори на околната среда:** тютюнопушене, вирусни инфекции – Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), и др.; силиконова експозиция, ултравиолетова експозиция (UV), пестициди, чревна микробиома, деметилиращи средства. Известни са повече от 100 медикамента, които индуцират прояви на лупус. Най-често това са прокаинамид, хидралазин, анти-епилептици, антибиотици. Лекарствено индуцираният лупус се наблюдава при т.нар. „бавни ацетилатори”, при които вероятно медикаментите се разграждат по-бавно, уврежда се генната експресия на CD4+ Т-лимфоците чрез инхибиране на метилирането на DNA и се индуцира свръхекспресия на LFA-1 антиген и се промотира автореактивност.

**б) Генетични фактори:** СЛЕ е полигенно заболяване, което обяснява неговите разнообразни болестни прояви. Рискът за СЛЕ се увеличава при болни роднини, особено от първа родствена линия, при еднояйчни близнаци – 24-35%, при двуяйчни близнаци – 2-5%. Родственици от първа линия с фамилен анамнез за СЛЕ имат 16 пъти по-голям риск за развитие на болестта (4-8%) и 5-кратно повишен риск за развитие на други аутоимунни заболявания.

Има много съобщения за връзка между SLE и Human Leucocyte Antigens (HLA) региона, разположен в 6p21.3 хромозомата и кодиращ повече от 200 гена, повечето от които с имунологични функции. HLADR2 и HLADR3 са основните алели, свързани със СЛЕ, като за европейската популация най-характерни са HLA-DR B1\*0301 и HLA-DR B1\*1501 хаплотиповете [38]. Подобни са и заключенията на български автори [39, 40].

HLA-DR2(DRB1\*1501) и DR3(DRB1\*0301) повишават релативния риск от 2 до 3 пъти; дефицитът на комплементните фракции (C1q, C2 и C4) повишава риска 5-10 пъти, вследствие на дефектен клирънс на апоптозните клетки и продукция на интерфе-

рон-алфа (INF- $\alpha$ ). Съществуват голям брой други генетични локуси ( $> 90$ ), които обуславят умерен риск ( $OR < 2x$ ) за СЛЕ. НемнС гените са повече регулаторни, отколкото ефекторни. Това са гени, които участват в допълнителния клирънс на нуклеарен материал, ексцесивно активиране на вродения имунитет (т.е. тип I INF, IRF5, IRF7, TNFAIP3, TREX1), абнормно Т- и В-клетъчно активиране/сигнализация (т.е. STAT4, PTPN22, PCDCD1, BLK, BNAK1) [41].

**в) Пол/хормони:**

- SLE е приблизително от 10 до 15 пъти по-често срещан при жени в детородна възраст. Някои предразполагащи гени към заболяването са локализирани в Х хромозомата (IRAK1, MECP2 и TLR7)

- Мъжете с Klinefelter синдром (47XXY) имат 14-кратно по-висок риск за SLE.

- SLE е рядък при Turner синдром (X0)

- Прилагането на андрогени (dehydroepiandrosterone – DHEA) е използвано за лечение на SLE.

**В патогенезата** на лупуса са включени редица клетки и молекули, които участват в процесите на апоптоза, вродения и придобития имунен отговор. Характерен за заболяването е имунният отговор към освободени чрез апоптоза ендогенни ядрени антигени. Чрез антиген-представящите дендритни клетки те се свързват с Т-лимфоцитите, които се активират. Активираните Т-клетки чрез секрецията на цитокини (IL-10, IL-23) и повърхностните молекули CD40L CTLA-4 подпомагат В-клетките за производство на антитела. Възможен е и друг път за стимулиране на В-клетките чрез В-клетъчния рецептор (BCR) и TLR сигнал.

Важно място в патогенезата на лупуса заема активирането на комплемента и формирането на имунни комплекси (ИК). Отстраняването на ИК от организма е силно нарушено при лупуса и те се отлагат в тъканите, което води до натрупването на клетки на възпалението, на инфламаторни цитокини и активиране на коагулационната каскада. Локално произведените IFN-alpha и TNF, както и струпаните макрофаги и левкоцити допринасят за развитието на възпалителните изменения и тъканната увреда.

## Клинична картина

### *Критерии на American College of Rheumatology (ACR) за SLE [42, 43]*

Въпреки че не са използвани толкова често днес, ACR критериите от 1982 и 1997 г. се използват с оглед асоциативната връзка **SOAP-BRAIN-MD** и по-лесното запомняне на характерните клинични прояви на болестта:

**S** – Серозит: плеврит или перикардит

**O** – Орални или назални язви

**A** – Артрит, неерозивен

**P** – Фоточувствителност

**B** – Кръвни нарушения: хемолитична анемия, левкопения, лимфопения, или тромбоцитопения

**R** – Ренално засягане: персистираща протеинурия или седиментна находка

**A** – Антинуклеарни антитела (ANA)

**I** – Имунологични феномени: анти-dsDNA, анти-Sm, анти-фосфолипидни антитела.

**N** – Неврологични нарушения: припадъци или психоза

**M** – Пеперудообразен обрив

**D** – Дискоиден лупус

Наличието на 4 от тези 11 критерия показва 83% чувствителност и 93% специфичност на диагнозата SLE.

### *SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) класификационни критерии на SLE*

2012 SLICC критериите [44] са изместили критериите от 1997 г. поради по-високата чувствителност, въпреки по-ниската специфичност (84%). Всеки пациент, който изпълва 4 или повече от тези клинични и имунологични критерии, включващи поне един клиничен и един имунологичен, или всеки пациент с биопсично доказан лупусен нефрит, при наличие на положителни ANA или анти-dsDNA антитела, има системен лупус за *целите на клинични проучвания* (табл. 2).

Табл. 2. SLICC критерии за СЛЕ

| Критерий                             | Дефиниция <sup>a</sup>   | Честота (%) <sup>b</sup> |
|--------------------------------------|--|--------------------------|
| <b>Клинични критерии</b>             |  |                          |
| 1. Остър кожен лупус еритематозус    | Пеперудообразен обрив, булозен лупус, токсична епидермална некролиза, макулопапулозен, фото-чувствителност   | 60-70                    |
| 2. Хроничен кожен лупус еритематозус | Класически дискоиден, хипертрофичен, лупусен паникулит, лупус профундус, лигавичен, лупус еритематозус тумидус, чилблейн лупус, диско-ид/лихен планус припокриване | 15-30                    |
| 3. Алопеция                          | Нескарификационна, дифузно изгъняване на косата или видимо опадане   | 30-50                    |
| 4. Орални язви                       | Небце, букални, език или носни улцерации   | 15-45                    |
| 5. Синовит                           | Артрит (неерозивен) на две или повече периферни стави  | 90                       |
| 6. Серозит                           | Плеврит: анамнеза за плеврална болка > 1 ден или плеврално триене, или плеврален излив.<br>Перикардит: документиран аускултаторно или с ЕКГ, или с ЕхоКГ           | 30-60<br>10-40           |
| 7. Бъбречни нарушения                | Персистираща протеинурия $\geq 0.5$ g/24 h или еритроцитурия   | 40-60                    |
| 8. Неврологични нарушения            | Припадъци, психоза, миелит, множествен мононеврит, периферна или краниална невропатия, остро конфузионно състояние   | 15-20                    |
| 9. Хемолитична анемия                | Директен Coombs позитивен  | 5-10                     |

*Продължение на табл. 2*

| <b>Критерий</b>  | <b>Дефиниция<sup>a</sup></b>  | <b>Честота (%)<sup>b</sup></b> |
|--|---|--------------------------------|
| 10. Левкопения   | < 4000/mm <sup>3</sup> поне веднъж<br>или лимфопения < 1000 mm <sup>3</sup> поне веднъж | 15-20<br>15-20                 |
| 11. Тромбоцитопения  | < 100 000/mm <sup>3</sup>   | 15-20                          |
| <b>Имунологични критерии</b>   |   |                                |
| 1. ANA   | Над ≥ 1:160   | 98                             |
| 2. Анти-dsDNA  | > 2 пъти от нормата по ELISA  | 60-70                          |
| 3. Anti-Sm   | Антитела към Sm нуклеарен антиген   | 20-30                          |
| 4. aPL, определени чрез един от следните тестове:<br>• (+) тест за LA*<br>• Фалш. (+) тест за лусес<br>• Умерен или висок титър на aCL** (IgG/ IgM/ IgA)<br>• (+) тест за анти-β2 гликопротеин I (IgG, IgM, IgA) |   | 30-50                          |
| 5. Нисък комплемент  | C3, C4, или CH50  | 55-60                          |
| 6. (+) директен Coombs тест  | При липса на хемол. анемия  | 10-30                          |

<sup>a</sup> Трябва да бъдат изключени други причини за клиничните и имунологичните прояви; <sup>b</sup> Честота = шанс за поява по време на заболяването; \*LA – лупусен антикоагулант; \*\*aCL – антикардиолипинови антитела

**Нови EULAR/ACR класификационни критерии на SLE 2019**  
(табл. 3) [45]

През 2019 г. при колаборация между EULAR и ACR са създадени нови класификационни критерии, които имат по-висока чувствителност и специфичност (95% и 93% съответно). Диагнозата СЛЕ се потвърждава, ако пациентът има ANA  $\geq 1:160$  и има  $\geq 10$  точки.

**Табл. 3. EULAR/ACR класификационни критерии на SLE – 2019 г.**

| Проява                                      | Точки | Проява          | Точки | Проява                       | Точки |
|---|-------|-----------------|-------|------------------------------|-------|
| Бъбречна – клас 3/4 нефрит                  | 10    | Клас 2/5 нефрит | 8     | Протеинурия $\geq 0,5$ g дн. | 4     |
| Специфични анти-тела анти-Sm или anti-dsDNA | 6     | –               | –     | –                            | –     |
| Кожно-лигавични – ОКЛЕ                      | 6     | ПКЛЕ или ДЛЕ    | 4     | Алопеция или орални язви     | 2     |
| Серозит – перикардит                        | 6     | Плеврит         | 5     | –                            | –     |
| Мускуло-скелетни – артрит                   | 6     | –               | –     | –                            | –     |
| ЦНС – припадъци                             | 5     | Психоза         | 3     | Делир                        | 2     |
| Хематологични – АИХА/АИТП                   | 4     | Левкопения      | 3     | –                            | –     |
| Комплемент – ниски С3 и С4                  | 4     | –               | –     | –                            | –     |
| Антифосфолипидни Ат                         | 2     | –               | –     | –                            | –     |
| Общи – температура                          | 2     | –               | –     | –                            | –     |

ОКЛЕ – остър кожен лупус еритематозус, АИХА – автоимунна хемолитична анемия, АИТП – автоимунна тромбоцитопенична пурпура, ДЛЕ – дискоиден лупус еритематозус, ПКЛЕ – подостър лупус еритематозус

Въпреки че тези критерии са изключително полезни, когато се има предвид диагнозата на отделния болен, трябва да се отбележи, че те са предназначени за изследователски цели, а не за поставяне на диагноза. При леки случаи и пациенти с ранна фаза на заболяването класификационните критерии могат да не са достатъчно чувствителни за поставяне на диагнозата.

Терминът непълен лупус еритематозус (НЛЕ) се употребява отскоро за описване на болни, които не изпълват достатъчно критерии за диагнозата СЛЕ. Пациентите с НЛЕ имат повишени ANA, артрит, хематологично засягане, и/или имунологични нарушения (ANA имуноблот).

**Типове лупус.** Разликите между различните типове лупус са представени в табл. 4.

**Табл. 4. Различни типове лупус**

| Заболяване | Прояви                                | Лаб. асоциация                       | Прогноза                                    |
|------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|
| СЛЕ        | Системно засягане                     | ANA(dsDNA, Sm, SSA, SSB, RNP), aPL   | Вариабилна                                  |
| ПКЛЕ *     | Само кожно засягане                   | Може да бъде ANA(-), SSA или SSB (+) | 5-10% прогресира до СЛЕ                     |
| ЛИЛ**      | Системни прояви, но без ЦНС и бъбреци | Антитела към хистонни                | Подобрение след спиране на медикамента      |
| ДЕ***      | Само кожно засягане                   | Типично ANA(-) отр.                  | Рядко прогресира до СЛЕ, освен ако е ANA(+) |

\*ПКЛЕ – подостър кожен лупус еритематозус; \*\*ЛИЛ – лекарствено индуциран лупус; \*\*\*ДЕ – дискоиден лупус

***Прояви на централна нервна система (ЦНС) при СЛЕ или невропсихиатричен системен лупус еритематозус (НПСЛЕ) – табл. 5***

Въпреки аутопсионните находки патогенезата на НПСЛЕ не е напълно изяснена. **Дифузните** церебрални прояви обикновено са

преходни и обратими след лечение. Те имат различна патогенеза от **огнищните** симптоми, които обикновено са с остро начало, постоянни, дори при лечение, и често са свързани с патологични лезии при аутопсия. В голяма степен се допуска, че цереброваскуларната ендотелна дисфункция играе основна роля. Първите симптоми на НПСЛЕ се проявяват при активен лупус, чрез активиране на комплемента, основен фактор при ендотелната дисфункция. Ендотелната дисфункция и свързаната микроваскулопатия нарушават кръвно-мозъчната бариера, като по този начин дават възможност за навлизане на клетки, автоантитела и цитокини в ЦНС, което причинява дифузни невропсихиатрични симптоми. В допълнение, прокоагулантните фактори (LA, aPL и др.) засилват ендотелната клетъчна активация и предразполагат към тромбози и емболии, инсулти и други огнищни прояви.

**Табл. 5. Клинични прояви и честота на НПСЛЕ**

| Дифузен   | Огнищен   |
|---|---|
| Остро конфузионно състояние (4-7%)<br>• Кома                                | Инсулт (5-10%)  |
| Когнитивна дисфункция<br>• Тежка (деменция) (3-5%)                          | Припадъци (7-20%)   |
| Психиатрична болест<br>• Психози (2-11%)<br>• Депресия/страхови изживявания | Двигателни нарушения (< 1-2%)<br>• Хорея<br>• Атаксия, хемипализъм, др. |
| Упорито главоболие<br>• Мозъчен псевдотумор (< 1%)                          | Демиелинизиращ синдром (< 1%)   |
| Асептичен менингит (< 1%)   | Трансверзален миелит (1-2%)   |

### ***Белодробно засягане при СЛЕ***

- *Плеврит* (чест): обикновено е двустранен, CRP е увеличен (понякога много). Да се има предвид инфекциозна генеза, ако е едностранен и има анамнеза за имуносупресия.

- *Остър лупусен пневмонит* със или без белодробна хеморагия (2%): обикновено се среща при системно засягане, налице са

дифузни и рентгенографски (Rb) и компютърнотомографски (СТ) промени като „стрито стъкло”. Бронхоскопията изключва дифузна алвеоларна хеморагия и/или инфекция. Често е свързан с aPL.

- *Хронична интерстициална белодробна болест/фиброза (ХИББ)*: рядка при неприпокриващ СЛЕ. По-честа при пациенти със смесена съединителнотъканна болест или предшестващ остър лупусен пневмонит. Трябва да се изключат лекарствени въздействия (напр. nitrofurantoin) или припокриване с антисинтетазен синдром.

- *Пулмонална артериална хипертония*: изключват се вторични причини (хронична емболия или сънна апнея).

- *Синдром на „свит” бял дроб*: Редуцирани белодробни обеми с нормален паренхим. Може да се асоциира с невропатия на p. phrenicus, миопатия на диафрагмата или плеврална фиброза.

- *Криптогенна организирана пневмония*: Рядка алвеоларна болест, която отговаря добре на стероиди. Изключва се антисинтетазен синдром.

- *Инфекция*: Типична или атипична. Изключва се аспирация. Винаги да се има предвид атипична инфекция с картина на „напъпило дърво” при СТ.

### ***Сърдечно засягане при СЛЕ***

- *Перикардит*: Когато е симптоматичен, може да бъде свързан с левостранен плеврален излив. Колхицинът може да бъде ефективно лечение. Асимптомният перикарден излив може да бъде диагностициран ехокардиографски.

- *Миокардит*: Рядък. Проявява се като сърдечна недостатъчност или необяснима тахикардия. Повишен тропонин.

- *Васкулит (коронарен)*: Рядък.

- *Вторична атеросклеротична коронарна болест и инфаркт на миокарда*: Много честа, особено при напреднал стадий на СЛЕ. Повишени aPL.

- *Вторична хипертонична болест*: Вследствие лечение със стероиди или бъбречна недостатъчност.

- *Лекарствени ефекти:* Hydroxychloroquine (Plaquenil) може да причини кардиомиопатия.

- *Клапна болест:* По-честа при пациенти с aPL.

- Антикоагулантите и стероидите не предотвратяват деструкцията на клапите. Характерно е задебеляване на аортна и митрална клапа.

- *Libman-Sacks* ендокардит. Веруките се появяват най-често по вентрикуларната страна на задното платно на аортна и митрална клапа. Може да доведе до емболичен инсулт. Трансезофагеалната ЕхоКГ е по-чувствителен метод от трансторакалната. Има повишен риск от подостър бактериален ендокардит в резултат на имunosупресията.

### ***Засягане на гастроинтестиналния тракт при СЛЕ***

- *Езофагеален дисмотилитет:* Засяга се обикновено горна трета на хранопровода при болни с лупусен миозит, който е чест при припокриващите синдроми.

- *Панкреатит:* Дължи се обикновено на наличие на жлъчни камъни, алкохол или хипертриглицеридемия.

- *Серозит (асцит):* Само при пациенти с активно системно засягане. Рядко се появява лек асцит. Необходимо е изключване на инфекция.

- *Мезентериален васкулит:* Обичайно е свързан с активност на заболяването. Отбелязва се едем на стената на дебелото черво и понякога усукване при СТ на корема.

- *Хепатит:* Обикновено като резултат на лекарства или друга нелупусна причина. Ако се дължи на лупуса, пациентите нямат антигладкомускулни и античернодробно-бъбречни микрозомални антитела.

- *Интестинална псевдообструкция:* Рядка проява с картина на обструкция, без явна механична причина. Проявява се с коремна болка, повръщане, диария и/или констипация, подуване на корема и загуба на тегло, успоредно с рентгенографски образ на обструкция.

- *Протеин-губеща ентеропатия (ПГЕ)*: При пациенти с нисък албумин, но без протеинурия. Повечето болни имат хронична диария и мекотъкани отоци в резултат на нисък серумен албумин. Диагнозата се поставя с изследване на фекалния алфа-1-антитрипсин или трансферин. В изпражненията няма трансферин, освен при налична ПГЕ.

Гастроинтестиналните прояви (серозит, васкулит и панкреатит) се срещат рядко при СЛЕ, освен при наличие на активно заболяване със засягане на други органи и абнормна серология.

### ***Ставни прояви при СЛЕ***

Артритът при СЛЕ не е деструктивен за разлика от РА. Болката и сковаността са по-изразени, отколкото отокът. Често е на лице теносиновит. Ставните деформации не са редки и могат да бъдат категоризирани като:

- Неерозивна артропатия (артрит на Jaccoud). Наблюдава се при 10-35% от болните.

- В началото деформациите могат да бъдат обратими, но по-късно могат да останат трайни.

- Ерозивен симетричен полиартрит (Rheupus – припокриване на СЛЕ с РА): клиничната картина наподобява РА с трайни деформации и ерозии, доказани рентгенологично. РФ и анти-ССР често са положителни.

### ***Хематологични прояви при СЛЕ***

Автоимунна хемолитична анемия (АИХА)

Левкопения (лимфопения [честа], неутропения)

Тромбоцитопения

APS

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

Макрофаго-активиращ синдром (МАС)

- Рядък, но може да бъде фатален – температура, цитопении, органна дисфункция, спленомегалия, ниска СУЕ, поради невъзможност на черния дроб да синтезира протеини и фибриноген;

високи триглицериди, висок феритин, висок IL-2 рецептор (CD25). Трябва да се изключи EBV или CMV инфекция като отключващ фактор.

***Лабораторни изследвания за аутоимунна хемолитична анемия (АИХА) при СЛЕ***

- Кръвна картина с диференциално броене (наличие на сфероцити, за разлика от ТТП, където има шистоцити);
- Повишени хаптоглобин, билирубин, ЛДХ.
- Повишени ретикулоцити
- Положителен директен тест на Coombs.

***Кожни прояви*** (фиг. 1)

Освен изброените в табл. 2 промени, **по-рядко срещаните кожни лупусни прояви** са: булозни лезии, палпируема пурпура вследствие на васкулит на малките съдове, уртикария (да се изследват C1q антитела), паникулит с подкожни възли (lupus profundus), livedo reticularis (при aPL); perniosis.



**Фиг. 1.** Типична кожна изява на СЛЕ

*Засягане на бъбреците и класификация на гломерулонефрита при СЛЕ според Международната организация по нефрология и бъбречна патология (табл. 6)*

**Табл. 6. Засягане на бъбреците и класификация на гломерулонефрита при СЛЕ**

| Клас  | Клинични прояви  | Хистология   |
|---|--|--|
| I. Минимален мезангиален  | Липсват  | Мезангиални имунни депозити чрез ИФ +/-ЕМ  |
| II. Мезангиално-пролиферативен  | Микроскопска хематурия +/- протеинурия; рядко АХ   | Мезангиален хиперцелуларитет или разширение на мезангиалния матрикс; малко субепителни/субендотелни депозити чрез ИФ или ЕМ  |
| III. Огнищен<br>А – активни лезии<br>С – хронични лезии   | Хематурия и протеинурия +/- АХ намален креатинов клирънс или нефрозен синдром                                  | Засегнати са < 50%, + ИФ, ЕМ – имунни депозити +/- в мезангиалната зона и субендотелно   |
| IV. Дифузен<br>IV – S = сегментен<br>IV – G = глобален<br>А – активни лезии<br>С – хронични лезии | Хематурия, протеинурия, цилиндрурия и намален креатинов клирънс; често АХ, хипокомplementемия и повишени dsDNA | Засегнати са > 50% от гломерулите; генерализиран хиперцелуларитет от мезангиални и ендотелни клетки; ИФ – масивно отлагане; ЕМ – имунни комплекси субендотелни и субепителни |
| V. Мембранозен  | Масивна протеинурия с минимална хематурия или отклонения в бъбречната функция                                  | Цялостно грануларно или сегментно субепително отлагане на имунни депозити чрез ИФ или ЕМ   |
| VI. Напреднал склерозиращ   | Хронична бъбречна болест   | Засегнати са > 90% от гломерулите  |

ЕМ – електронна микроскопия, Сг кл – креатининов клирънс, АХ – артериална хипертония, ИФ – имунофлуоресценция

### ***Показания за бъбречна биопсия***

- Прогресиращо повишаване на серумния креатинин без доказателства за алтернативна причина (хиповолемиа и лекарства)
- Протеинурия  $\geq 1$  g/24 h
- Протеинурия  $\geq 0.5$  g/24 h плюс хематурия или цилиндрурия.

### ***Значение на хроничност и активност от хистологичната находка***

Промените, показващи активност и хроничност, могат да бъдат полезни с оглед ефекта от лечението; доказателствата за фиброза означават хронично заболяване, което по-слабо отговаря на лечението.

### ***Пациенти, при които тежкият лупусен нефрит прогресира до краен стадий на бъбречната болест***

- Афроамериканци (специално жени), испанци, турци
- Нисък социално-икономически статус
- Лош къмплайънс за лечение
- Коморбидност – захарен диабет и артериална хипертония
- Неуспех от лечението (нормализиране на серумния креатинин  $> 2$  mg%)
- Неуспех в рамките на 6 месеца след започване на лечение за намаляване на протеинурията  $< 1$  g дн.
- Доказателства за висока болестна активност от бъбречна биопсия (клетъчни полулуния) и хроничност (интерстициална фиброза).

**Лечение** [46-58]

### ***Първа линия терапия на болни с тежък лупусен нефрит***

#### ***а) Индукционна терапия***

Клас III/IV лупусен нефрит

- Интравенозно (i.v.) пулс **Methylprednisolone** (500-1000 mg) дневно за 3 дни, последван от 1 mg/kg дн. (при полулуния биопсично) или 0.5 mg/kg дн. (при липса на полулуния). Намаляване на дозата след няколко седмици до най-ниската ефективна доза;

**плюс**

- **Mycophenolate Mofetil (MMF)** 2-3 g дн. за 6 месеца, или **Cyclophosphamide (CYC)**: висока доза i.v. (500-1000 mg/m<sup>2</sup>, ме-

сечно x 6 дози), или ниска доза (Euro-lupus: 500 mg всеки 2 седмици x 6 дози)

- **Забележка:** болните, които не отговарят на MMF, се превключват на CYC и обратно. При пациенти, които не отговарят и на двете, се прилагат **Rituximab**, калциневринови инхибитори (**Cyclosporin Tacrolimus**) или комбинация от калциневринови инхибитори и ниска доза MMF.

Клас V лупусен нефрит

- Орално **Prednisolone** 0.5 mg/kg дн. за 6 месеца **плюс** MMF 2-3 g дн. за 6 месеца. Инхибиторите на калциневрин (Cyclosporin, Tacrolimus) може да се добават към MMF; внимание при болни с бъбречна недостатъчност и/или хипертония. **Voclosporine** е в процес на проучване.

- i.v. CYC при неуспех от другата терапия.

*б) Допълнителни терапии*

- Hydroxychloroquine (свързан е с по-малко органично увреждане при болни със СЛЕ)

- Инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим (АКЕ) или ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ), ако протеинурията е  $\geq 0.5$  g/24 h; контрол на кръвното налягане  $\leq 130/80$  mmHg

- Статинова терапия, ако LDL са повишени

- Обсъждане за бременност при активен нефрит или креатинин  $\geq 2$  mg/%

- Терапията с Rituximab е проучвана при лупусен нефрит, но резултатите са противоречиви.

**Оптимален дозов режим на CYC**

Дозата CYC зависи от клиничната оценка.

- Два са общоприетите дозови режима:

Висока доза: месечно болуси от 0.5-1.0 g/m<sup>2</sup> i.v. за 6 месеца

Ниска доза (протокол Euro-Lupus) 500 mg i.v. всеки 2 седмици x 6 месеца

- Лечението с ниска доза е свързано с по-малко сериозни инфекции и по-малък риск от инфертилитет, но някои пациенти не отговарят на ниските дози.

- I.v. приложение (в сравнение с оралното) дава по-малка СУС експонация, което е важно във връзка с фертилитета и токсичността върху пикочния мехур.

- Рискът от преждевременна овариална недостатъчност корелира с кумулативната доза на СУС (10-15 g общо) и възрастта на пациента (> 30 год.).

- При неконтролируемо заболяване се прилага **Rituximab** 1 g в комбинация с СУС (500-700 mg i.v.), същата комбинация се повтаря след 14 дни. Проучването CALIBRATE изследва тази схема, последвана от Belimumab при клас III/IV нефрит, но резултатите не са оптимистични, както се е предполагало.

### *Протокол за месечно i.v. приложение на СУС*

#### *а) Преди СУС*

- Инфузия на 500 ml физиологичен разтвор в продължение на 1 час

- Премедикация 1/2 час преди СУС инфузия: Lorazepam 0.5 mg p.o., Ondansetron (Zofran) 8 mg p.o., Dexamethasone 8 mg i.v., Mesna 100 mg i.v. (1/3 дозата) в 100 ml физиологичен разтвор в продължение на 1/2 час

#### *б) СУС инфузия*

- Cyclophosphamide 1.0 g/m<sup>2</sup> i.v. + Mesna 200 mg (2/3 от дозата) i.v. в същата банка с СУС, в продължение на 1 h, или Mesna 200 mg (2/3 от дозата) i.v. в 250 ml физиологичен разтвор, след инфузията с СУС.

- 500 ml физиологичен разтвор за 1 h, след инфузията с СУС

- Ако креатининовият клирънс е под 35-40 ml/min, стартовата доза е 0.5 g/m<sup>2</sup>. Ако пациентът е на диализа – 0.4-0.5 g/m<sup>2</sup> 8-10 часа преди или след диализа.

- Последващите месечни дози зависят от левкоцитния брой между 10-14 ден след СУС.

- Ако левкоцитният брой е < 3000, дозата се намалява до 0.25 mg/m<sup>2</sup>.

- Ако левкоцитният брой е > 4000 дозата може да бъде увеличена до 1.0 g/m<sup>2</sup>.

Да се има предвид гонадотропин-рилизинг хормон (Lupron) 3.75 mg i.m. 10 дни преди всяка месечна доза на СУС, или суплементация с тестостерон (200 mg i.m. на всеки 2 седмици) при мъже, за предотвратяване на гонадна недостатъчност при дълготрайна терапия (данните не са достатъчни).

*в) Дозов интервал на СУС*

- Вливане веднъж месечно, общо 6 вливания, след което поддържане на имunosупресията с AZA или MMF

***Цитостатици, които се използват за поддържащо лечение на лупусния нефрит***

- Azathioprine (AZA), до 2 mg/kg дн. (или 6-mercaptopurine, при гадене и повръщане от AZA) или MMF (1-3 g дн.)

- Да се избягва AZA при болни, които приемат Allopurinol (при подагра), или Warfarin (резистентност към Warfarin)

- СУС i.v. може да бъде прилаган на всеки 3 месеца след индукцията при пациенти, които не понасят AZA или MMF

- Преднизолонът се намалява постепенно до доза, която контролира бъбречните и извънбъбречните прояви

- Поддържащата терапия се препоръчва поне за 1-2 години (или повече) след индукцията.

- Друго поддържащо лечение

- Rituximab: недостатъчно данни

- Калциневринови инхибитори (Cyclosporine, Tacrolimus), самостоятелно или в комбинация с ниска доза MMF.

***Лечение на тромбоцитопенията при СЛЕ***

Лечение се препоръчва при тромбоцитен брой  $< 30\ 000/\text{mm}^3$  или кървене

- Кортикостероиди, пулс-терапия при тежко състояние.

- Спленектомия, не е първа линия на лечение, може да се установи с тромбози и сепсис.

- IVIG, 2 g/kg (400 mg/kg дн. x 5 дни). Ефективна терапия за бързо повишаване на тромбоцитния брой. Лечението може да се използва за предоперативна подготовка за спленектомия или при симптоми на кървене.

- При Rh(+) неспленектомирани пациенти, може да се използва анти-D (RhD).
- Rituximab индуцира стабилен отговор, но ефектът над 1 година е от 18 до 35%.
- Тромбопоетин-рецепторни агонисти (Romiplostim/eltrombopag/avatrombopag): при пациенти, които не отговарят на КС; лечението е скъпо и тромбоцитопенията обикновено рецидивира след спирането му.
  - Втора линия медикаменти:
    - AZA
    - MMF
    - Cyclosporine или Tacrolimus
    - Danazol: андроген, който повишава тромбоцитите и дава възможност за намаляване на КС доза. Необходими са дози до 800 mg дн. При млади жени са възможни андрогенни странични ефекти.
      - СУС
      - Fostamatinib
      - Други: Dapsone, Vincristine.

### ***Лечение на ставните прояви при СЛЕ***

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): COX-2 инхибиторите (*Celecoxib*) повишават риска от тромботични инциденти при пациентите с aPL. *Celecoxib* съдържа сяра (сулфонамидна група) и може да доведе до обриви. Предпочитат се *Meloxicam* или *Etodolac*. Да се избягва ибупрофен поради риск от асептичен менингит. *Антималариците* водят до значително подобрене, вкл. намален риск от обостряне и органно засягане. Други медикаменти: Methotrexate, Leflunomide, AZA, MMF.

### ***Лечение на кожните прояви на СЛЕ***

- Фотопротекция при всички видове кожни обриви
- Контролирането на общата активност на заболяването е от полза, но не винаги е успешно
  - Hydroxychloroquine (Plaquenil) ± Quinacrine са ефективни при упоритата активност на кожния обрив; дозировка на Hydroxychloroquine: 2 x 200 mg дн. за дълъг период, най-малко 6 месеца.

Следене за странични ефекти: ретинопатия (ограничаване на периферно зрение, намаление на остротата на зрение като при “кокоша слепота”, промяна в цветоусещането), миопатия, левкопения.

- Dapsone: ефективен при всички везикуларни и булозни кожни лезии, дозировка 100-200 mg дн. Да се следи метхемоглобин (< 4%) с оглед метхемоглобинемия.

- Thalidomide при тежки орални язви (контрол на забременяване при пременопаузални жени).

- Belimumab за неконтролируеми дискоиден или субакутен кожен лупус, също и Methotrexate, MMF, AZA или Rituximab

**При тежки кожни лезии е ефективна комбинацията от Hydroxychloroquine + Quinacrine, пациентите развиват понякога леко оранжево оцветяване на кожата.**

**При пациенти над 50 г. да се има предвид лекарствено индуциран ПКЛЕ (подостър кожен лупус еритематозус).**

#### *Локална стероидна терапия при кожните лезии*

- Лезии на лицето: слабо до умерено силни, нефлуорирани КС (Hydrocortisone)

- Лезии по трункуса и ръцете: средномощни флуорирани КС (Betamethasone valerate, Triamcinolone acetonide)

- Хипертрофични лезии: мощни флуорирани КС (Betamethasone dipropionate, Clobetasol). Да се използват не повече от 2 седмици.

- Tacrolimus за локално приложение: 0.1% крем 2 пъти дневно за 3 седмици, като алтернатива на локалните стероиди.

#### *Лечение на резистентния ПКЛЕ*

- Hydroxychloroquine. Спиране на пушенето, което намалява ефекта.

- КС обикновено < 30 mg дн.

- Belimumab: ефект върху кожните лезии след 4-6 месеца

- Dapsone; при булозни и везикуларни кожни лезии (да се изследва за дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа преди лечението, риск от хемолитична анемия).

- MMF, Cyclosporine

- ДЛЕ: Hydroxychloroquine (Plaquenil) ± Quinacrine, thalidomide (наблюдаване за невропатия) или Cyclosporine. Rituximab – няма ефект.

- Lupus profundus: Dapsone
- Хронични лезии > 50% от кожата: Tacrolimus, MMF, Belimumab
- Васкулит: системно имunosупресивно лечение
- Хиперкератотични лезии: орални ретиноиди
- В проучвания: Apremilast, Ustekinumab, JAK инхибитори.

***Прояви на лупус, които изискват високи КС дози ( $\geq 1$  mg/kg дн.)***

- Тежък лупусен нефрит
- CNS лупус, вкл. трансверзален миелит
- Автоимунна тромбоцитопения ( $< 30\,000 /\text{mm}^3$ ) и кървене
- АИХА
- Остър пулмонит
- Дифузна алвеоларна хеморагия
- Тежък васкулит с висцерално засягане
- Сериозни усложнения от плеврит, перикардит и перитонит
- МАС.

***Други принципи на лечение освен имunosупресия***

- Фотопротекция:
  - UV-A и UV-B слънцезащитни очила, фактор 30 без парааминобеноезна киселина
  - Избягване на часовете от деня с най-силни UV-B лъчи (10:00-16:00 ч.)
    - Камуфлажна козметика
    - Фотопротективни дрехи
  - Избягване на провокиращи лекарства
    - Сяра-съдържащи антибиотици (сулфонамидна група)
    - Да се избягват естроген-съдържащи контрацептиви
    - Ехинацея
  - Профилактика на атеросклерозата
    - Контрол на артериалното налягане ( $< 130/80$  mm Hg)
    - Контрол на липидемията

- Спиране на пушенето
- Следене и лечение на повишено серумно ниво на хомоцистеина
  - Профилактика на остеопорозата при болни, които са на КС лечение
    - Калций – 1200 mg дн., вит. D – 800-1000 IU дневно
    - Намаляване на КС доза
    - Бифосфонати (дискуссионно при пременопаузни жени), ако КС доза е  $\geq 20$  mg дн., за повече от 3 месеца.
    - Да се изключи ниско ниво на тестостерон при мъже със СЛЕ.

### ***Имунизации***

- HPV (Human Papillomavirus при пациенти < 26 г.), грип, хепатит В и пневмококови ваксини (пациентите са с повишен риск в резултат на функционален хипоспленизъм и комплементен дефицит). Болни, които са на имunosупресивно лечение и/или КС  $\geq 20$  mg дн., може да нямат адекватен имунен отговор.
  - Не трябва да се правят живи атенюирани ваксини (морбили, заушка, рубеола, полио, BCG, H. zoster, интраназална противогрипна ваксина и жълта треска), при болни на КС  $\geq 20$  mg дн., или имunosупресивно лечение.
    - Профилактика на инфекции:
      - Подостър бактериален ендокардит (при болни с aPL и сърдечни шумове)
      - ТБК (Mantoux или квантиферонов тест) при пациенти на КС доза  $\geq 15$  mg дн.
      - Pneumocystis jiroveci при пациенти на лечение с СУС и/или КС  $\geq 15$ -20 mg дн.
    - Профилактика на прогресията на бъбречната болест при пациенти с нефрит
      - Избягване на НСПВС и контрол на АН
      - Ограничаване прогресията на протеинурията (използването на ACE и APB намалява протеинурията с 30%)
    - Профилактика на тромбозите при болни с aPL:
      - Аспирин

- Hydroxychloroquine (слаб антикоагулантен ефект)
- Избягване на ненужни хирургични интервенции и съдови катетеризации
- Навременно лечение на инфекциите
- Избягване на СОХ-2 специфичните инхибитори
- Избягване на естрогени и селективни естроген-рецепторни модулатори
  - Скрининг за карциноми: кожен, маточна шийка, анален, гърда, дебело черво, пикочен мехур, лимфом
  - Контрол на забременяването
  - Ниска/средна доза естрогени са безопасни при пациенти с лек до умерено тежък лупус и липса на рискови фактори за тромбози.
  - Скрининг за хиповитаминоза D със съответна субституция; ниското ниво на вит. D може да е свързано с висока болестна активност. Да се изключи цьолиакия, ако нивото на вит. D е много ниско, особено ако са налице гастроинтестинални симптоми, желязодефицитна анемия и/или пустулозни кожни лезии.

#### ***Лечение на СЛЕ при пациенти с влошаващи се симптоми***

- Изключване на друга причина: инфекция, тромбоза (APS, ТТП), странични лекарствени реакции, други заболявания (хипотиреоидизъм, фибромиалгия, сънна апнея)
  - При леко протичащо заболяване (отпадналоост, артрит, обрив, серозит):
    - Избягват се НСПВС: влошаване на бъбречната функция
    - Hydroxychloroquine
    - Ниска доза КС ( $\leq 20$  mg дн.) с постепенно намаляване до най-ниска ефективна доза
    - Methotrexate, Leflunomide, при непоносимост към Methotrexate
  - При умерено тежко протичане (при болни с нисък комплекс и повишени анти-dsDNA):
    - MMF или AZA
    - Belimumab да се използва в комбинация с други имunosупресивни средства
    - КС (20-40 mg дн.), постепенно намаляване до най-ниска ефективна доза
    - Калциневринови инхибитори (Cyclosporine, Tacrolimus)

- При тежко протичане (нефрит, засягане на ЦНС, пулмонит, васкулит, тежки цитопении):

- Висока доза КС (60 mg дн., вкл. пулсова терапия с метил-преднизолон 1 g дн. x 3-5 дни.

- Цитостатици: индукционна терапия с СУС или MMF, последвана от поддържащо лечение с AZA, MMF, Cyclosporine, Tacrolimus или комбинация от MMF и Cyclosporine

- Биологични средства: Rituximab въпреки ограничените данни

- Допълнително лечение: плазмафереза (при дифузна алвеоларна хеморагия, ТТП, APS), IVIG пулс (при автоимунни цитопении, APS).

### ***Оценка на болестната активност и/или инфекция чрез СУЕ, CRP и левкоцитен брой***

- СУЕ може да остане повишена при контрол на болестната активност поради персистираща поликлонална гамапатия

- CRP обикновено не се повишава повече от 6 пъти над горна граница по време на тласък, освен при наличие на системен васкулит, изразен серозит, или **насложена инфекция**

- При болни с повишена температура и увеличен CRP да се търси настоятелно инфекция

- Левкоцитите спадат при активност на лупуса, но може подвеждащо да са „нормални” при пациенти с придружаваща или насложена инфекция, които са имали ниски изходящи стойности първоначално; внимание при болни със СЛЕ, при които левкоцитният брой се „нормализира”

- Олевяването показва налична инфекция

- Комплементът се повишава при инфекция и спада при активност на лупуса.

- Повишаване на прокалцитонина и лактата е показателно за бактериална инфекция при фебрилни лупусни болни.

### ***Биологични средства и лечение с малки молекули на СЛЕ (табл. 7)***

Abatacept, Epratuzumab, Tabalumab, Ocrelizumab и Tocilizumab са имали противоречиви или негативни резултати при лупусно

болни. Моноклонални антители срещу тип I IFN (INF- $\alpha$ ) и тип I IFN рецептора са в процес на проучване, както и оралните JAK инхибитори, Atacicept, ниска доза IL-2, Apremilast и Ustekinumab.

**Табл. 7. Най-често използвани биологични средства за лечение на СЛЕ**

| Лекарство            | Механизъм на действие  | Доза   | Показания  |
|----------------------|--|--|--|
| Belimumab (Benlysta) | Моноклонално антитяло, инхибира В-лимфоцитния стимулатор, който модулира В-клетъчния растеж и преживяемост | 10 mg/kg венозно, месечно<br>200 mg подкожно седмично                      | Допълнително второ лекарство при пациенти, неотговорили на друго лечение;<br>При мускуло-скелетно и кожно-лигавично засягане;<br>При лека или умерена бъбречна болест; изключват се болни с тежко бъбречно засягане и цереброваскулит;<br>Пациентите отговарят по-добре на лечението, ако са dsDNA (+) и с ниски нива на комплемента;<br>Цитопениите се повлияват по-слабо;<br>Наблюдаване за депресия;<br>В-лимфоцитите намаляват с 50% |
| Rituximab (Mabthera) | анти-CD 20 моноклонално антитяло   | 1 g венозно на 1-ви и 15-и ден или 375 mg/m <sup>2</sup> седмично x 4 дози | Рандомизираните проучвания не са показали статистически значимо подобрене;<br>Откритите проучвания са показали подобрене при упорито заболяване;<br>Използва се при катастрофален APS;<br>Комбинира се с CYC (15 mg/kg) на 1 и 15 ден поради имуномодулиращи ефекти в допълнение към В-лимфоцитната инхибиция  |

## **Роля на стволовите клетки при СЛЕ**

Трансплантацията на хемопоетични стволови клетки е прилагана през последните 15 години при СЛЕ с цел елиминиране на автореактивните лимфоцити и заместването им с недиференцирани клетки. В едно последно проучване 62% от пациентите са били в ремисия (на фона на лечение само с Hydroxychloroquine и/или ниска КС доза 10 mg дн.) 5 години след трансплантацията на стволови клетки. Други проучвания са показали висока честота на инфекции. Автоложната трансплантация на стволови клетки може да се прилага като лечение на рефрактерно животозастрашаващо заболяване.

## **Прогноза**

Прогнозата варира в зависимост от степента на органното засягане и увреждане.

**Най-чести причини за смъртност при болни със СЛЕ:** Рано в хода на заболяването смъртността е резултат на висока активност или неговото лечение с имunosупресивни лекарства (инфекция), докато смъртността в късните стадии се дължи на активно заболяване, атеросклероза и развитие на карциноми. Най-честите причини за смърт са:

– **Инфекция:** смъртност при 20-25% от случаите. Всички възможни инфекции (бактериални, гъбични, туберкулоза, нетуберкулозни микобактериални, вирусни) са свързани най-често с имunosупресивната терапия, особено при продължително КС лечение. При всяко увеличение на КС с 10 mg дневно рискът от сериозни инфекции се увеличава 11 пъти.

– **Активен лупус:** смъртност 35%, особено през първите 5 години на заболяването; най-рискови са лупусният нефрит с бъбречна недостатъчност, цереброваскулитът, тежкият пневмонит, миокардит.

– **Кардиоваскуларна болест:** смъртност от 30% до 40% след 10 години давност на заболяването. Риск от коронарна артериална болест (повишен 2.5 пъти), инсулт (2.5 пъти), периферна артериална болест (9 пъти) в сравнение с общата популация от съща-

та възрастова група. Факторите за развитие на преждевременна атеросклероза при СЛЕ са КС лечение, хиперлипидемия при бъбречната болест, АХ, пушене, отклонения в коагулационния статус с наличие на aPL, повишение на провъзпалителните медиатори като тип I IFN, затлъстяване и васкулопатия вследствие имунното увреждане.

– **Злокачествени заболявания:** смъртност от 5 до 10%

➤ Риск от HPV-асоцииран карцином на маточната шийка (standardized incidence ratio; SIR 5) в сравнение с общата популация, резултат на имunosупресивното лечение и неефективния клирънс на вируса. Пациенти < 26 г. трябва да бъдат ваксинирани с HPV ваксина и трябва да провеждат годишен Pap тест за HPV DNA.

➤ Риск от хематологични неоплазии (SIR 2.75) и неходжкинов лимфом (SIR 3.64), резултат на имunosупресивна терапия.

➤ Риск от белодробен карцином, слабо увеличен (SIR 1.4), при пушачи

➤ Риск от сквамозноклетъчен карцином при дискоидни лезии.

## **Заклучение**

SLE е рядка имунообусловена болест. Засяга по-често млади жени в активна възраст. Прогнозата на заболяването е в зависимост от ранното откриване, засегнатите органи и системи и адекватното лечение. Важно значение за ранната диагноза и мониторирането на болестта имат имунологичните показатели [59].

## **Литература**

1. Norman RA. The History of Lupus Erythematosus and Discoid Lupus: From Hippocrates to the Present. Lupus Open Access 2016; 1:1.
2. Klemperer P. The Concept of Collagen Diseases. Am J Pathol 1950; 26(4):505-519.
3. Harris EN, Gharavi AE, Wasley GD, Hughes GR. Use of an enzyme-linked immunosorbent assay and of inhibition studies to distinguish between antibodies to cardiolipin from patients with syphilis or autoimmune disorders. J Infect Dis 1988; 157:23-31.

4. Hargraves MM. Production in vitro of the L.E. cell phenomenon; use of normal bone marrow elements and blood plasma from patients with acute disseminated lupus erythematosus. Proc Staff Meet Mayo Clin 1949; 24:234-237.
5. Haserick JR, Lewis LA. Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus; induction of specific antibodies against L. E. factor. Blood 1950; 5: 718-722.
6. Friou GJ. Antinuclear antibodies: diagnostic significance and methods. Arthritis Rheum 1967; 10:151-159.
7. Cassals SP, Friou G, Myers L. Significance of antibody to DNA in SLE. Arthritis Rheum 1964; 7(4):379-390.
8. Holborow EJ, Weir DM, Johnson GD. A serum factor in LE with affinity for tissue nuclei. Br Med J 1957; 2: 732-734.
9. Friou CJ. Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique. J Clin Invest 1957; 36:890-897.
10. Friou CJ, Finch SC, Detre KD. Interaction of nuclei and globulin from lupus erythematosus serum demonstrated with fluorescent antibody. J Immunol 1958; 80:324-329.
11. Friou GJ. Clinical application of a test for Lupus globulin-nucleohistone interaction using fluorescent antibody. Yale J Biol Med 1958; 31:40-47.
12. Kumar Y, Bhatia A, Minz RW. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. Diagn Pathol 2009; 4:1.
13. Николов К, Балева М. Метод за определяне на ДНК антитела в серума чрез имуноензимен метод върху твърда фаза. Експ мед морф 1985; 24(2):60-63.
14. Николов К. Антитела срещу нуклеарни антигени – методи за определяне и клинично значение. Дисертация, 1987 г.
15. Николов К, Балева М. Имунофлуоресцентни методи за доказване на антитела срещу ядрени съставки. Върт бол 1981; 20(3):15-18.
16. Балева М, Лесичкова С, Гешева Н и сътр. Диагностично значение на титъра на антинуклеарните антитела. Годишник на БАКИ 2017; 11:36-55.
17. Рашков, Р, Янева Д, Монов С и сътр. Характеристика на SLE при болните, преживели над 10 год. Ревматология 12, 2004, 1, 32-36.
18. Балева М. Антинуклеарните антитела в практиката на клиничния имунолог. БМЖ 2019; 13(2):16-20.
19. Baleva M, Nikolov K, Manov E, et al. The Coexistence of Systemic Lupus Erythematosus and Thyrotoxicosis: The Diagnostic Value of Antihistone Antibodies. Case Reports in Rheumatology 2012, Article ID 517059. doi:10.1155/2012/517059.
20. Baleva M, Lesichkova S, Gesheva N, et al. Diagnostic significance of the titer of antinuclear antibodies. Year book of Bulgarian Association for Clinical Immunology 2017; 11:83-99.

21. Балева М. Показатели на хуморалния имунитет при системен лупус еритематодес – съвременни методи за определяне и анализ на диагностичната им стойност. Докт. дис., С., 1994.
22. Имунофлуоресцентно определяне на антинуклеарни антитела – „златният стандарт“. Атлас. Под редакцията на д-р Екатерина Иванова-Тодорова, дм, ЦМБ, Медицински университет, София, 2018.
23. Николова М. Диагностична и прогностична стойност на някои показатели на имунния отговор при пациенти с различни форми на гломерулонефрит. Дисертация, София, 2007.
24. Христова М. Имуногенетични проучвания при системен лупус еритематозус и дерматомиозит. Дисертация, София, 2014.
25. Рашков Р. Проучване на болните с тежко протичане в различни групи със системен лупус еритематодес. Докт дис, С., 2004.
26. Монова Д. Клинико-морфологични и имунологични проучвания при лупусни нефрити. Дисертация, София, 2010.
27. Монов С. Клинични и имунологични проучвания при системен лупус еритематозус с водещи невропсихични поражения, Дисертация, София, 2006.
28. Burnham TK, Neblett TR, Fine G. The application of the fluorescent antibody technic to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses. *J Invest Dermatol* 1963; 41:451-456.
29. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7:27-32.
30. Rees F, Doherty M, Grainge M, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999- 2012. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:136-141.
31. Somer EC, Thomas SL, Smeeth L, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999. *Arthritis Rheum* 2007; 57(4):612-618.
32. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population based study. *Autoimmun Rev* 2014; 13(11):1082-1089.
33. Ohta A, Nagai M, Nishina M, et al. Age at onset and gender distribution of systemic lupus erythematosus, polymyositis/dermatomyositis, and systemic sclerosis in Japan. *Modern Rheumatol* 2013; 23:759-764.
34. Serdula MK, Rhoads GG. Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii. *Arthritis Rheum* 1979; 22:328-333.
35. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia lupus registry. *Arthritis Rheum* 2014; 66(2):357-368.
36. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: The Michigan lupus epidemiology and surveillance program. *Arthritis Rheum* 2014; 66(2):369-378.

37. Dall'Era M, Cisternas MG, Snipes K, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in San Francisco County, California, the California lupus surveillance project. *Arthritis Rheum* 2017; 69(10):1996-2005.
38. Harley B, Kelly JA, Kaufman KM. Unraveling the genetics of systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 2006; 28(2):119-130.
39. Marintchev L, Naumova E, Rashkov R, et al. HLA class II alleles and autoantibodies in Bulgarians with systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 1995; 46(5):422-425.
40. Наумова Е, Иванова М. HLA клас II алелни и хаплотипни асоциации при СЛЕ. В: Главен комплекс на тъканната съвместимост. Факти. Хипотези. Приложение в медицината. Лице, 2005, 94-96.
41. Ceccarelli F, Perricone C, Borgiani P, et al. Genetic Factors in Systemic Lupus Erythematosus: Contribution to Disease Phenotype. *J Immunol Res* 2015; Art ID 745647, [shttp://dx.doi.org/10.1155/2015/745647](http://dx.doi.org/10.1155/2015/745647).
42. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1725.
43. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1982; 25(11):1271-1277.
44. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677-2686.
45. Aringer M, Costenbader K, David Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(9):1151-1159. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819.
46. Bengtsson AA, Ronnblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *I Int Med* 2017; 281:52-64.
47. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1771-1782.
48. Collins E, Gilkeson G. Hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus – where are we now? *Clin Immunol* 2013; 148:328-334.
49. Crow MK, Dall Era M, Wofsy D, et al. In: Firestein GS, et al., ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology* 10th ed Philadelphia: Elsevier; 2017:1329-1388.
50. Golder V, Hoi A. Systemic lupus erythematosus: an update. *Med J Austr* 2017; 206:215-220.

51. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:2243-2254.
52. Mahieu MA, Strand V, Simon LS, et al. A critical review of clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25:1122-1140.
53. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:2009-2016.
54. Tseng-A-Sjoe MWP, Bultink IEM. Systemic lupus erythematosus: a review of synthetic drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16:2793-2806.
55. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheum* 2016; 12:716-730.
56. Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
57. Yu F, Haas M, Glasscock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13:483-495.
58. Zell JA, Griffith M. Systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Secrets* 4th ed. 2020; 131-151.
59. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2013; doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863.

# СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ

*Марта Балева*

## История

Смесената съединителнотъканна болест (mixed connective tissue disease – MCTD) е описана за пръв път от G. C. Sharp и сътр. [1] през 1972 г. като overlap синдром на няколко автоимунни болести – системна склероза (SS), дермато/полимиозит (DM/PM) и системен лупус еритематозус (SLE). Характерна находка в серума са антителата срещу U1snRNP. През 1986 г. ние описахме наличие на RNP при 5 болни с MCTD [2]. През следващите десетилетия идентичността на заболяването остава дискуссионна, поради това че U1snRNP антитялото се доказва и при други заболявания, припокриващият характер на симптомите – с други автоимунни болести, а в част от случаите болестта прогресира в SLE или SS, както и поради факта, че първоначалните предположения, че MCTD има бенигнен характер и добре се повлиява от лечението с кортикостероиди, не се оправдават [3, 4, 5]. Към настоящия момент няма общоприети препоръки за диагнозата и лечението на MCTD.

## Честота

Заболяването е рядко – 1,9/100 000 население годишно в САЩ [6], 0,8/100 000 във Финландия [7], 0,2/100 000 в Норвегия [8], 1/37 000 в Япония [9].

## Етиопатогенеза

В различните популации е установена по-висока честота на някои HLA клас II антигени при болни от MCTD: HLA DR4 при американци от Северна Америка [10], B15 и DR4 при финландци

[11], DR2 или DR4 при англичани [12], DRB4\*0101 и DQA1\*03 при японци [13], DQB1\*0501 при мексиканци [14].

Освен описаните през 1979 г. от M. R. Lerner и J. A. Steitz [15] антитела срещу U1snRNP, редица автори описват и други антитела срещу нуклеарни антигени: анти-TS1-RNA, което корелира с активността на lupus-like симптомите [16], анти-HSP 70 kDa, които не се доказват при болни с RA, SLE, SS и PM [17], антиказеин киназа II [18], антиендотелни, свързани с повишени нива на серумния ендотелин-1 и вероятно с увредата на ендотела [19], антисплицеозомни (A2/hnRNP) [20], които се доказват и при болни с RA и SLE, антитяло срещу ретровирус HERV p30gag, което е позитивно и при болни от SLE и синдрома на Sjögren [21], антикардиолипинови антитела (aCL), които са свързани с пулмоналната хипертония при болните с MCTD и SLE [22], антифибрилин 1, които се доказват не само при болни с MCTD [23], но и при CREST синдром [24], антитяло срещу нуклеарния матрикс [25], което се позитивира и при болни от SS (във високи титри), и при болни от SLE и тези с недиференцирана колагеноза (в ниски титри), поради което може да служи като диференциалнодиагностичен критерий.

През 1987 г. С. С. Query и J. D. Keene [26] доказват наличието на молекулна мимикрия между RNP антигена и ретровирусния p30gag антиген. J. Prokor и P. P. Jagodsinski [27] установяват ретровирусен консервативен участък в 90,9% от серумите на болни с MCTD и предполагат, че анти-U1 70 kDa антитела са насочени към този участък.

Установени са и редица изменения в клетъчно медиацията имунен отговор: увеличен процент на CD4+CD29+ Т-клетките [28], редуция на TCR Vbeta8/Vbeta11/Cbeta при финландци [29] и повишение на TCR Vbeta, 3, 4, 5.2, 14, 16 при японци [30]. Т-клетките на болните от MCTD в отговор на 70kDa, В или D протеина на RNP антигена произвеждат по-големи количества IL-4 и IFN-gamma, но по-малки количества IL-2 и IL-6 [31]. Други автори доказват, че Т-клетките на тези пациенти произвеждат по-големи количества IFN-gamma, IL-4 и IL-10 [32], а TCR, реагиращ с U1 70 kDa snRNP, притежава висококонсервативен участък в CDR 3 региона на alpha-веригата на рецептора [33].

## Клиника

Към настоящия момент няма консенсусни критерии за диагноза на болестта. Обикновено се използват критериите, дефинирани от G. C. Sharp [34], D. Alarcon-Segovia [35], R. Kasukawa [36] и M. F. Kahn [37]. Болестта се проявява най-често със симптоми, характерни за SLE, SS, DM/PM, понякога – на ревматоиден артрит (RA). Класически са следните симптоми: феномен на Raynaud; подути пръсти и ръце (swollen “sausage like” fingers and hands – фиг. 1); артралгия; склеродактилия; редуциран белодробен капацитет, белодробна хипертония и белодробна фиброза; антитела към U1snRNP във висока концентрация. При MCTD не се наблюдават тежки симптоми от страна на нервната система и бъбреците, за разлика от SLE, където това е често. Пулмоналната хипертония и сериозните поражения на ставите при MCTD може и да не се проявят при SLE и SS. Феноменът на Raynaud и swollen hands или puffy fingers се наблюдават само при 25% от болните от SLE.



Фиг. 1. Swollen hands

Началото на болестта може да започне със симптоми, характерни и за други ревматични болести: лесна умора, мускулна болка без ясна причина, ставна болка, леко повишение на телесната температура; много по-рядко – тежък полимиозит, предимно в раменете и горните крайници, остър артрит, асимптомнен менингит, миелит, гангрена, висока температура, коремна болка, тригеминус невралгия, загуба на слуха.

## Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза включва голяма част от автоимунните ревматични болести: SLE, SS, DM/PM, RA. Характерни за MCTD са по-малко агресивният ход на болестта, разпръснатият характер на симптомите, който не насочва категорично към определена колагеноза, както и положителните антители към U1snRNP при 100% от болните.

## Лечение

Към настоящия момент няма консенсус относно лечението на болните с MCTD, както и за неговата продължителност. Препоръчва се това да става по подобие на другите ревматични заболявания съобразно симптомите на болестта [38]. Препоръчително е пациентите с по-леки форми или да не се лекуват, или да получават ниски дози НСПВС или кортикостероиди (КС). При средно-тежките и тежките форми на болестта се налага приложението на по-високи дози КС или имunosупресори. Белодробната хипертония е сериозно усложнение, което трябва да се лекува с антикоагуланти, антиагреганти и вазодилатори (простагландининови или простациклинови деривати, калциеви антагонисти). Дигиталисовите препарати и диуретиците се прилагат при увреждане на сърцето в напредналите фази на белодробната хипертония.

## Прогноза

Тъй като при MCTD се наблюдават симптоми от няколко ревматични заболявания, са възможни различни прогнози за изход от болестта в зависимост от засегнатия орган, степента на възпаление и на прогресия. При подходящо лечение пациентите живеят поне 10 г. след поставяне на диагнозата. Появата на белодробна хипертония влошава прогнозата. Не са за подценяване и усложненията от страна на приложената терапия: остеопороза, мускулна слабост, инфекции. Бременността може да влоши болестта, а новороденото може да е с ниско тегло.

## Заклучение

MCTD е рядко заболяване с имунна патогенеза. Феноменът на Raynaud, артралгията и swollen hands са едни от най-честите ѝ прояви, а при 100% от болните се позитивират анти-U1snRNP антителата. Понякога болестта еволюира към друга колагеноза, най-често SLE или SS.

## Литература

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear Antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52:148-59.
2. Николов К, Балева М. Антитела срещу разтворими нуклеарни антигени при някои ревматологични заболявания. *Вътр бол* 1987; 26 (5): 112-117.
3. Le Roy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum* 1980; 23:341-343.
4. Reichlin M. Problems in differentiating SLE and mixed connective tissue disease. *N Engl J Med* 1976; 295:1194-1195.
5. Nimelstein SH, Brody S, Mc Shane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59:239-248.
6. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, et al. Epidemiology of mixed connective tissue disease 1985-2014: A population based study. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2016; 68(12):1843-1848.
7. Kaipianen-Seppanen O, Aho K. Incidence of rare systemic rheumatic and connective tissue diseases in Finland *J Intern Med* 1996; 240:81-84.
8. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease; a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1047-1051.
9. The portal for rare diseases and orphan drugs, Orphanet, 2009.
10. Hoffman RW, Rettenmaier LJ, Takeda Y, et al. Human autoantibodies against the 70-kd polypeptide of U1 small nuclear RNP are associated with HLA-DR 4 among connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum* 1990; 33:666-673.
11. Ruuska P, Hameenkorpi R, Forsberg S, et al. Differences in HLA antigens between patients with mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:52-55.
12. Gendi NS, Welsh KI, van Venrooij WJ, et al. HLA type as a predictor of mixed connective tissue disease differentiation: ten-year clinical and immunologic follow up of 46 patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38:259-266.

13. Dong RP, Kimura A, Hashimoto H, et al. Difference in HLA-linked genetic background between mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 1993; 41:21-25.
14. Weckmann AL, Granados J, Cardiel MH, et al. Immunogenetics of mixed connective tissue disease in Mexican Mestizo population. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:91-94.
15. Lerner MR, Steitz JA. Antibodies to small nuclear RNAs complexed with proteins are produced by patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:5495-5499.
16. Ikeda K, Takasaki Y, Hirokawa K, et al. Clinical significance of antibodies to TS1-RNA in patients with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2003; 30:998-1005.
17. Mairesse N, Kahn MF, Appelboom T. Antibodies to the constitutive 73-kd heat shock protein: A new marker for mixed connective tissue disease? *Am J Med* 1993; 95: 595-600.
18. Wiemann C, Bodenbach L, Pyerin W. Antibodies to casein kinase II in sera of patients with mixed connective tissue disease: Evaluation with recombinant protein. *Clin Chem* 1993; 39:2492-2494.
19. Filep JG, Bodolay E, Sipka S, et al. Plasma endothelin correlate with antiendothelial antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Circulation* 1995; 92:2969-2974.
20. Hassfeld W, Steiner G, Studinicka-Benke A, et al. Autoimmune response to the spliceosome: an immunologic link between rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995; 38:777-785.
21. Hishikawa T, Ogasawara H, Kaneko H, et al. Detection of autoantibodies to a recombinant gag protein derived from human endogenous retrovirus clone 4-1 in autoimmune diseases. *Viral Immunol* 1997; 10: 137-147.
22. Miyata M, Suzuki K, Sakuma F, et al. Anticardiolipin antibodies are associated with pulmonary hypertension in patients with mixed connective tissue disease or systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 100:351-354.
23. Tan FK, Arnett FC, Antohi S, et al. Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases. *J Immunol* 1999; 163:1066-1072.
24. Lundberg I, Antohi S, Takeuki K, et al. Kinetics of anti-fibrillin-1 autoantibodies in MCTD and CREST syndrome. *J Autoimmun* 2000; 14:267-274.
25. Sato S, Hasegawa M, Ihn H, et al. Clinical significance of antinuclear matrix antibody in serum from patients with anti-U1 RNP antibody. *Arch Dermatol Res* 2000; 292:55-59.

26. Query CC, Keene JD. A human autoimmune protein associated with U1 RNA contains a region of homology that is cross reactive with retroviral p30gag antigen. *Cell* 1987; 51:211-220.
27. Prokop J, Jagodinski PP. Identification of retroviral conserved pol sequences in serum of mixed connective tissue disease and systemic sclerosis patients. *Biomed Pharmacother* 2004; 58:61-64.
28. Becker H, Langrock A, Federlin K. Imbalance of CD4+ lymphocyte subsets in patients with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Immunol* 1992; 88:91-95.
29. Ikaeheimo H, Tiilikainen AS, Hameenkorpi R, Silvennoinen-Kassinen SH. Different distribution of T cell receptor beta-chain haplotypes in mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Ann Med* 1994; 26:129-132.
30. Okubo M, Kurokawa M, Ohto H, et al. Clonotype analysis of peripheral blood T cells and autoantigen-reactive T cells from patients with mixed connective tissue disease. *J Immunol* 1994; 153:3784-3790.
31. Holyst MM, Hill DL, Hoch SO, Hoffman RW. Analysis of human T cell and B cell response against U small nuclear ribonucleoprotein 70-kd, B, and D polypeptides among patients with systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthr Rheum* 1997; 40:1493-1503.
32. Bodolay E, Aleksza M, Antal-Szalmas P, et al. Serum cytokine levels and type 1 and type 2 intracellular T cell cytokine profiles in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 2136-2142.
33. Talken BL, Lee DR, Caldwell CW, et al. Analysis of T cell receptors specific for U1-70 kD small nuclear ribonucleoprotein autoantigen: The alpha chain complementary determining region three is highly conserved among connective tissue disease patients. *Human Immunol* 1999; 60:200-208.
34. Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC Eds. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division); 1987; 23-30.
35. Alarcon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC Eds. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division); 1987; 33-40.
36. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC Eds. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division); 1987; 41-47.
37. Kahn MF, Appelboom T. Syndrome de Sharp. In: Kahn MF, Peltier MF, Mayer O, Piette JC Eds. *Les maladies systemiques*. 3rd. Paris: Flammarion 1991; 545-556.
38. Kim P, Grossman JM. Treatment of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31:549-65.

## RHUPUS

*Марта Балева*

### **Исторически данни**

Системният лупус еритематозус (SLE) и ревматоидният артрит (RA) са автоимунни ревматични болести от групата на т.нар. големи колагенози – SLE, RA, полимиозит (PM), дерматомиозит (DM) и склеродермия (SD). Според възприетите класификации засягането на ставите е един от симптомите за поставяне на диагнозата както на RA [1, 2], така и на SLE [3, 4, 5]. Съществуването на припокриващи (overlap) случаи при двете заболявания се обсъжда отдавна, въпреки че са установени различни генетични и патофизиологични механизми за тяхното развитие. Терминът “Rhupus” се използва за пациентите, при които едновременно се установяват симптоми на RA и SLE и които трудно могат да се включат в критериите на класическите ревматични болести.

Може би пръв Н. Keil през 1937 г. [6] обръща внимание на факта, че артритът при някои болни със SLE трудно се различава от този при RA. По-късно други автори [7] свързват описаната през 1869 г. Jaccoud’s артропатия [8] с неерозивния деформиращ артрит при SLE и острия ставен ревматизъм – рядко засягане на метакарпофалангеалните стави с улнарна девиация. Характерно за тази артропатия е, че деформацията на ставите се дължи на околоставно възпаление и последваща фиброза, а не на възпаление на самата става. Наблюдава се деформация на китката, подобно на тази при RA, но без рентгенови изменения.

През 1960 г. Е. С. Тооне и сътр. [9] установяват LE клетки при 15 болни с RA, 8 от които със системни прояви. В края на 70-те и началото на 80-те години на миналия век в две публикации се описват малки групи от болни със симптоми както на SLE, така и на RA [10, 11]. Това са и първите автори, които използват термина “Rhupus”. През 1987 г. М. G. Cohen и J. Webb [12] описват 11 болни, диагностицирани първоначално като RA, които за период

от 1 до 24 г. развиват SLE. Според тях всяка от двете болести (RA и SLE) „модифицира“ другата, което обяснява факта, че при изследваните пациенти с RA ерозивният артрит е или слабо изразен, или липсва продължително време след поставянето на диагноза-та, а тъй като е много вероятно такива случаи да са по-чести, това налага специално внимание за тяхната диагноза и избора на лечение. R. S. Panush и сътр. [13] описват като „Rhumus“ през 1988 г. група болни, които имат симптоми както на RA (симетричен артрит със сутрешна скованост, подкожни нодули, позитивен RF, рентгенографски доказани ерозии), така и на SLE (обрив, дискоиден лупус, биопсично доказан лупусен нефрит, фоточувствителност, левкопения, тромбоцитопения, позитивни ANA или LE клетки, хипокомплиментемия, абнормни резултати от кожна биопсия).

D. Alarcon-Segovia и сътр. [14] докладват, че малка част от лупусно болните с деформиращ артрит имат RF, dsDNA антитела и sicca symptoms. C. A. Brand и сътр. [15] също описват 11 болни, които изпълняват критериите както за SLE, така и за RA.

J. A. Simón [16] описва 22 мексикански пациенти с Rhupus с ерозивен артрит, носители на HLA-DR1 и DR2 алели. B. Ostendorf и сътр. [17] доказват с ядрено-магнитен резонанс деструктивния характер на артропатията при Rhupus. Интересно е съобщението [18] за 10 пациенти с ювенилен ревматоиден артрит (JRA), които за период от 2,5 до 21 г. развиват клиничната картина на SLE.

### **Честота**

Счита се, че ако честотата на RA [19] е 0.5–1% от възрастните, а тази на SLE е 6.5–27.7/100 000 [20], то тази на Rhupus [13] е 0.09%, но други автори намират значително по-висока честота сред болните от SLE: 1,3% [21], 9,7% [22]. Към 2014 г. са описани около 200 болни с тази болест [21].

### **Етиология и патогенеза**

Следните етиопатогенетични механизми са свързани с Rhupus:

– При лупуса е налице активация на Th2 хелперите и съответните цитокини, докато при RA са променени Th1 и Th17 отговорите [23].

– И при двете заболявания е налице дисбаланс между Treg и Th17 клетките, особено по отношение на RA, но съществуват и противоречиви резултати по отношение на лупуса [24].

– Проинфламаторните цитокини – IL-10, -12, -17 и -18 са свързани с прогресията на болестта [25].

– Взаимодействията между ендокринната и имунната система и особено хормоналният дисбаланс по време на бременността и менопаузата имат значение за проявата на тези заболявания [26]: високите нива на естрогена потенцират появата на лупуса и обратно – ниските нива на този хормон благоприятстват развитието на RA [26].

– Установено специфично носителство на определени HLA алели при болни с Rhus: DR4, DR3, DR2 [15], DR1 и DR2 [16].

– Фамилни проучвания [27] описват нуклеотиден полиморфизъм rs2476601, кодиращ R620W в интрацелуларната тирозинфосфатаза (PTPN22), свързан с автоимунен фенотип при 4 заболявания – диабет тип 1, SLE, RA и тиреоидит на Хашимото.

– Предполага се, че редица кандидат-гени (PDCD1, SLC22A4, PTPN22) предразполагат към развитието на автоимунни заболявания, което подкрепя хипотезата за споделения автоимунитет [28].

– Налице е значително припокриване между SLE и RA по отношение на локусите BLK и UBE2L3, което повишава възможността за общи фенотипни характеристики на двете болести [29].

– Хаплотипът STAT4 се асоциира с повишен риск както за SLE, така и за RA, което предполага общи пътища за развитието на двете болести [30].

– 1/3 от болните със SLE страдат от поне още една автоимунна болест, като при 3,49% това е RA [31], а роднините на болни от SLE страдат от RA толкова често, колкото и роднините на болни от RA страдат от SLE [32].

– При болните с Rhus анти-CCP антителата се установяват със същата честота както и при RA, а DNA и Sm антителата – със същата честота, както при SLE [33].

Според мнението на L. M. Amezcua-Guerra [34] всички тези факти са в полза на становището, че Rhus не представлява обикновен припокриващ синдром между SLE и RA или вариант на тези 2 заболявания, а е отделна автоимунна болест.

## Клинични симптоми

В литературата има малко описани пациенти с това заболяване, предимно след третата декада от живота, по-често при жени [16]. Има съобщения и при деца [35]. Средната възраст за начало на RA е 35 г., а тази на SLE – 43 г., като интервалът за поява на SLE след установяването на RA е от 7 до 11 г. [16]. Според повечето автори при над 80% от случаите диагнозата RA предшества появата на симптомите на лупус и респективно на поставянето на диагнозата Rhus [21]. В сравнение с пациентите със SLE тези с Rhus имат по-често симетричен деформиращ полиартрит, ревматични нодули, високи СУЕ, CRP, RF, ССР антитела, но по-нисък индекс на активност [21].

Симптоми, характерни за SLE, са [12, 13, 15, 16]: malar rash – 18-72%, дискоиден лупус – 4-33%; фоточувствителност – 16-82%; язви в устата – 0-59%; серозит – 0-54%; бъбречна симптоматика – 16-63%; неврологични оплаквания – 0%; хематологични отклонения – 45-100% ; DNA антитела – 45-100%; ANA – 100%.

Характерни за RA са [12, 13, 15, 16]: сутрешна скованост в продължение поне на 1 час, артрит на три или повече стави, подуване на проксималните интерфалангеални, метакарпофалангеални стави или ставите на китките в продължение на поне 6 седмици – при 100% от болните; нодули – 18-45%; положителен RF – 66-100%; рентгеново установени ставни ерозии – 66-100%.

Имунологичните изследвания при болните с Rhus показват позитивен ANA тест при 100% от болните, DNA антитела са позитивни при 45–100% [12, 13, 15, 16], установявани са антикардиолипинови антитела [16], SS-A/SS-B антитела [12, 15, 16, 24], ниски нива на С3 и С4 комплемента [12, 16], висок титър на ССР антителата [21, 33]. Според Franceschini и сътр. [37] болните от SLE и деформиращ артрит и Ro/SS-A антитела (52 kD), както и La/SS-B са отделна подгрупа. Известно е, че анти-Ro антителата [38] се асоциират с лупусната артропатия, а анти-RA33 антителата [39] се позитивират при ерозивния артрит.

Използването на компютърната томография и ядрено-магнитния резонанс доведе до изясняване на случаите с Rhus, тъй като се установи, че при тях са налице ерозивни промени в ставите, които не винаги се долавят с рентгеновото изследване [22].

При част от болните с Rhus са намерени и други аутоимунни заболявания – миастения гравис, тиреоидит, синдром на Sjögren, полимозит, дерматомиозит [12, 16]. Описани са синдром на екзокринна панкреасна малабсорбция и амилоидоза, еписклерит [12, 36], както и появата на имунобластен лимфом и лимфом на Hodgkin [12].

### **Лечение**

При болните от Rhus е много важно да се определи адекватна терапия, която ще се различава от тази при самостоятелен SLE или RA. Най-често се прилагат ниски до средновисоки дози кортикостероиди, комбинирани с „disease-modifying antirheumatic drugs” (DMARDs) – метотрексат, лефлуномид, хидроксихлорокин, сулфасалазин [21]. Циклофосфамидът, микофенолат мофетил и циклоспорин А се използват в случаите със засягане на вътрешните органи [21, 40, 41]. Инхибиторите на TNF-alpha не са ефективни при болните с Rhus [42]. Прогнозата на болестта зависи от степента на ангажиране на вътрешните органи и по правило е по-лека от тази при SLE, но по-тежка от прогнозата на RA [21, 22].

### **Заклучение**

Според първоначалните проучвания при Rhus синдрома не се наблюдават ерозивни ставни изменения. Въвеждането на САТ и ЯМР при диагнозата на тази болест промени това схващане. Сега се счита, че Rhus се характеризира със симетричен ерозивен, деформиращ полиартрит на малките и големите стави, симптоми на SLE, наличие както на специфични за лупуса антитела – анти-DNA и анти-Sm, така и на специфични за RA антитела – RF и анти-ССР. Болните с Rhus оформят подгрупа с различна демографска, клинична и имунологична характеристика. Обикновено първи се появяват симптомите на RA, последвани от тези на SLE след различно дълъг период от време. Дискусионен е въпросът доколко Rhus е overlap между SLE и RA или е подвид на лупуса. От една страна, пациентите с Rhus имат типичната имунология с антитела срещу dsDNA, с характерните промени в

комплементарните фракции и клиничната симптоматика на лупуса, но се различават от него по много по-тежката симптоматика, характерна за RA – тежка, ерозивна артропатия, както и присъствието на RF и анти-CCP антитела при ниска лупусна активност и по-рядко засягане на вътрешните органи. Уврежданията са по-характерни за RA, отколкото за SLE. До голяма степен решаващо значение имат образните изследвания, с които се доказва ерозивният характер на ставните изменения при пациенти с клинична симптоматика за SLE. Прогнозата на Rhusus зависи от ранното поставяне на диагнозата и избора на подходящо лечение.

### Литература

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1580-1588.
3. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; 21:643-648.
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11):1271-1277.
5. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677-86.
6. Keil H. Conception of lupus erythematosus and its morphological variants. *Arch Dermatol* 1937; 36(4):729-757.
7. Kramer LS, Ruderman JE, Dubois EL, Friou GJ. Deforming, nonerosive arthritis of the hands in chronic systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1970; 13(3):329-330.
8. Jaccoud S. Lecons de clinique medicale faites a l'Hospital de la Charite. Paris, Adrien Delahaye. 2 ed, Paris, 1869.
9. Toone EC Jr, Irby R, Pierce EL. The L.E. cell in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci* 1960; 240:599.
10. Kantor GL, Bickel YB, Eugene V, Barnett EV. Coexistence of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Report of a case and review of the literature, with clinical, pathologic and serologic observations. *Am J Med* 1969, 47(3):433-444.

11. Schur PH. Systemic lupus erythematosus. In: Beeson PB, McDermott W. (Eds). Cecil-Loeb textbook of medicine, 13 edn. WB Sanders, Philadelphia, 1971; p 821
12. Cohen MG, Webb J. Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: report of 11 cases. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:853-8.
13. Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E. "Rhupus" syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148 (7): 1633-1636.
14. Alarcón-Segovia D, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, et al. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15(1):65-9.
15. Brand CA, Rowley MJ, Tait BD, et al. Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(2):173-6.
16. Simón JA, Granados J, Cabiedes J, et al. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhupus'. *Lupus* 2002; 11(5):287-92.
17. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, et al. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):157-65.
18. Ragsdale CG, Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB. The clinical progression of apparent juvenile rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980; 7(1):50-5.
19. McInnes B, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis . *N Engl J Med* 2011; 365(23):2205-2219.
20. Rees F, Doherty, Grainge M, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1):136-141.
21. Li J, Wu H, Huang X, et al. Clinical analysis of 56 patients with rhupus syndrome: manifestations and comparisons with systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(10):e49.
22. Tani C, D'Aniello D, Delle Sedie A, et al. Rhupus syndrome: Assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmun Rev* 2013; 12(4):537-41.
23. Liu T, Li G, Mu R, et al. Clinical and laboratory profiles of Rhupus syndrome in a Chinese population: a single – centre study of 51 patients. *Lupus* 2014, 23(9), 958-63.
24. Chavele K-M, Ehrenstein MR. Regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *FEBS Letters* 2011; 585(23):3603-3610.
25. Shea JJ, Ma A, Lipsky P. Cytokines and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(1):37-45.
26. Sundaramurthy G, Karsevar MP. Influence of hormonal events on disease expression in patients with the combination of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 1999; 5(1):9-16.
27. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genetics* 2005; 76(4):561-71.

28. Alarcon-Requelme ME. The genetics of shared autoimmunity. *Autoimmunity* 2005; 38:205-208.
29. Orozco G, Eyre S, Hinks A, et al. Study of the common genetic background for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:463-468.
30. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007; 357(10):977-986.
31. Chambers SA, Charman SC, Rahman A, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a multiethnic cohort of patients with systemic lupus erythematosus with reference to damage and mortality. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1173-1177.
32. Alarcón-Segovia D, Alarcon-Requelme ME, Cardiel MH et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases in 1177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1138-1147.
33. Amezcua-Guerra LM, Springal R, Marquez-Velasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with “rhupus”: a cross – sectional study. *Arthr Res Ther* 2006; 8:R144.
34. Amezcua-Guerra LM. Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Is a real or just an illusion? *J Rheumatol* 2009; 36:4-6.
35. Ziaee V, Moradinejad MH, Bayat R. Rhupus syndrome in children. *Acase series and literature review. Case Rep Rheumatol* 2013; 2013:1-4.
36. Cavasana I, Franceschini F, Quinzanni M, et al. Anti-Ro/SSA antibodies in rheumatoid arthritis: Clinical and immunologic associations. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:59-64.
37. Franceschini F, Cretti L, Quinzanni M, et al. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La. *Lupus* 1994; 3:419-22.
38. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74(3):109-30.
39. Richter-Cohen M, Steiner G, Smolen JS, Isenberg DA. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: analysis of a distinct clinical and serological subset. *Br J Rheumatol* 1998; 37(4):421-4.
40. Benavente EP, Paira SO. Rhupus: report of 4 cases. *Reumatol Clin* 2011; 7:333-335.
41. Seo SR, Lee SJ, Park DJ, et al. Successful treatment using cyclosporine in a patient with rhupus complicated by aplastic anemia: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:708-711.
42. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev* 2013; 12:363-373.

## URTICARIAL VASCULITIS

*Марта Балева*

### **Исторически данни**

Urticarial vasculitis (UV) е заболяване, характеризиращо се с възпалителна увреда на дермалните капиляри и посткапилярните венули. В зависимост от серумните нива на комплементарните фракции, и в частност на C1q [1], се разделя на нормокомплементарен (NUV) и хипокомплементарен (HUV). През 1973 г. F. C. McDuffie и сътр. [2] описват при 4 болни синдром с хипокомплементемия, повтарящ се кожен обрив и артрит, наречен НуросPLEMENTIC urticarial vasculitis syndrome (HUVS), или синдром на McDuffie. През 1982 г. H. R. Schwartz и сътр. [3] определят следните критерии за поставяне на диагнозата HUV: наличие на 2 големи критерия (хронично протичащ уртикариален екзантем и ниски нива на комплемента) и поне 2 малки критерия (левкоцитокластичен васкулит, артралгия/артрит, очно възпаление, гломерулонефрит, коремна болка и/или анти-C1q антитела). Освен това могат да се наблюдават и ангиоедем, и обструктивна белодробна болест, свързана с повишен риск от заболяемост и смъртност [4]. Според ревизираната Chapel Hill класификация на системните васкулити от 2012 г. (CHCC, 2012) [5], която разширява и усъвършенства класификационните критерии от 1994 г. [6], HUVS попада в групата на васкулитите на малките съдове и е свързан с продукцията на анти-C1q антитела, но и досега различията между идиопатичния NUV, HUV и HUVS не са добре дефинирани [7]. Според някои автори NUV, HUV и HUVS вероятно представляват различни фази на едно и също заболяване, започващо с изолирани уртикариални лезии и достигащо до системно заболяване с васкулит и хипокомплементемия [7]. Според мнението на други

автори [8], основаващо се върху наблюдението на голям брой болни с различни форми на UV в продължение на 20 г., не се наблюдава преминаването на тези форми от една в друга.

### **Честота**

Заболяването е рядко. Счита се, че 2-20% от пациентите, приети в болница с диагноза уртикария, имат UV [9]. Според едно проучване пациентите с HUVS са 18% от тези с UV [1], според друго – само 2,7% от болните с кожен васкулит имат UV и само 2/21 с UV имат HUV [10]. Според френската група за изучаване на UV за 20-годишен период са наблюдавани само 57 болни с HUV [7]. Съотношението жени:мъже е 2:1, най-често в четвъртата декада, но са описани и случаи при деца [11]. Най-ранната възраст е на дете на 12 месеца [12].

### **Етиология и патогенеза**

UV е заболяване на малките съдове, медирано от имунни комплекси (ИК), т.е. III тип реакции по класификацията на R. Coombs и H. Gell. Хистологично се доказва левкоцитокластичен васкулит. Отложените в съдовете ИК активират класическата комплементарна система. Анафилатоксините C3a и C5a предизвикват мастоцитна дегранулация и синтез на цитокини. Мастоцитите отделят TNF-alpha, простагландини, хистамин, хепарин, PAF, левкотриени, неутрофилен хемотаксичен фактор А, неутрална протеаза, триптаза [13]. Увеличената продукция на цитокини и хемокини води до поява на едем. В реакцията участват главно антитела от клас IgG и IgM, а антигенът може да е автоложен или екзогенен (инфекции, лекарства) [14], но често остава неразпознат [8, 15]. Важен диагностичен белег на HUVS са анти-C1q антителата, които се установяват и при 85% от болните със SLE и гломерулонефрит. Освен това бъбречни заболявания се установяват при 25-30% от болните с HUVS и анти-C1q антитела.

Докато NUV в повечето случаи е идиопатичен, HUV се свързва със заболявания като системен лупус еритематозус (SLE), синдром на Sjögren, моноклонална гамапатия и лекарствена свръхчувствителност [8]. При липса на такова заболяване HUV също се приема за идиопатичен (синдром на Mc Duffie).

В 10% от случаите на UV причина за заболяването са лекарства: инфликсимаб, прокаинамид, антидепресанти, метотрексат, сулфаметоксазол – триметоприм, дилтиазем, симетидин, еналаприл, НСПВС [15], като няма връзка с дозата и честотата на приема [4, 16]. Заболяванията, които се свързват с UV, са: вирусни инфекции, моноклонални гамапатии, серумна болест, SLE, синдром на Sjögren, смесена криоглобулинемия [1, 5, 17], лимфом, левкемия [18, 19].

### **Клинични симптоми**

UV е симптомокомплекс с характерни кожни и системни изяви и хистологична картина. Може да бъде част от системно заболяване, както и самостоятелен, без наличие на подлежаща болест. При болните с UV и нормални нива на комплемента обикновено няма системно засягане и обратно – при тези с ниски нива са засегнати бъбреците, белите дробове, очите и други органи [4].

Главен клиничен симптом на UV са повтарящите се епизоди на уртикария-подобен обрив, продължаващ повече от 24 часа, при който след оздравяването кожата е хиперпигментирана. Обривните единици се появяват периодично в продължение на 4-6 седмици. Заболяването се придружава от фебрилен синдром, артралгия и в някои случаи – и на ангиоедем. Кожната биопсия показва данни за левкоцитокластичен васкулит и отлагане на фибриноид, за разлика от наличието на едем в горната дерма без данни за инфилтрат на клетки или с минимални количества лимфоцити и еозинофили при уртикария. Още през 1982 г. Н. R. Schwartz и сътр. [3] определят критерии за поставяне на диагнозата UV (виж по-горе). На табл. 1 е представена честотата на клиничните и лабораторните симптоми на UV, а на табл. 2 – разликата между 3-те форми на UV.

**Табл. 1. Най-чести клиничко-лабораторни симптоми на UV [по 11, 20, 21]**

| Орган/Параклиника                        | Симптом   | Честота     |
|--|---|-------------|
| Кожа                                     | Обрив, продължаващ повече от 24 h, ангиоедем, мехури, обриви, подобни на еритема мултиформе, Raynaud синдром, пурпура, livedo reticularis | 100%        |
| Стави                                    | Артралгия, подуване, скованост, артрит на една или повече стави   | 75%         |
| Бъбреци                                  | Хематурия, протеинурия, снижен протеинов клирънс  | 60%         |
| Дихателна система                        | ХОББ*, плеврална болка, ларингеален едем  | 55%         |
| Очи                                      | Увеит, еписклерит, конюнктивит, загуба на зрение  | 35%         |
| Гастро-интестинален тракт                | Гадене, повръщане, диария, коремна болка  | 30%         |
| Нервна система                           | Мононеврит, миозит, припадъци, мозъчен псевдотумор, повишено вътречерепно налягане  | 12%         |
| Кардиоваскуларна и хематологична система | Raynaud синдром, кардит, лимфаденопатия, левкопения, тромбоцитопения, анемия  | 5%          |
| Общи симптоми                            | Треска  | 10%         |
| Хистология                               | Отлагане на фибриноид в съдовата стена  | 88%         |
|  | Тъканна еозинофилия   | 63%         |
|  | Левкоцитокластичен васкулит   | 61%         |
|  | Еритроцитна екстравазация   | 58%         |
|  | Неутрофилна инфилтрация   | 58%         |
|  | Едем на горната дерма   | 44%         |
| Директна имунофлуоресценция              | Отлагане на IgG, IgA, IgM и/или C3, C4, C1q, и/или фибриноген на дермо-епидермалната граница или в съдовата стена                         | 89%         |
| Периферна кръв                           | Висока СУЕ  | 75%         |
|  | Ниски CH50  | 35%         |
|  | Ниски C1q, C3, C4, C5   | 32%         |
|  | СIC**   | ↑           |
|  | Серумни имуноглобулини  | Норма или ↓ |
|  | ANA, RF, криоглобулини, бактерии, вируси  | Рядко (+)   |
|  | Левкопения, тромбоцитопения   | Рядко       |
| Автоантитела                             | Срещу C1q, IL-1, IgE, TAT   |             |
| Терапия                                  | Резистентност към антихистаминовите средства  |             |

\*ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест, \*\*СIC – циркулиращи имунни комплекси

**Табл. 2. Симптоми при NUV, HUV и HUVS**

| Показател          | NUV                    | HUV               | HUVS              |
|--------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| Пол и възраст      | 30-40 г. предимно жени | Изключително жени | Изключително жени |
| Честота            | Най-чест               | По-рядък          | Много рядък       |
| Висока температура | +                      | ++                | +++               |
| Тежест             | Най-лек                | По-тежък          | Най-тежък         |
| Обрив/сърбеж       | +                      | +                 | +                 |
| Артралгия          | +                      | ++                | +++               |
| ХОББ/астма         | Много рядко            | +                 | ++                |
| Стомашна болка     | -                      | +                 | ++                |
| Еписклерит/увеит   | -                      | +/-               | +                 |
| Гломерулонефрит    | -                      | +                 | ++                |
| Плеврит            | -                      | -                 | +                 |
| SLE                | -                      | +/-               | ++/-              |
| Ангиоедем          | +/-                    | +/-               | +                 |
| Миокарден инфаркт  | -                      | -                 | +                 |
| C1q                | Норма                  | ↓                 | ↓                 |
| C1q антитела       | Норма                  | ↑                 | ↑                 |
| C3/C4              | Норма                  | Норма/↓           | ↓                 |
| ANA                | -                      | +/-               | +                 |
| CIC                | +                      | +                 | +                 |
| CUE                | ↑                      | ↑                 | ↑                 |

Според наше проучване от 2001 г. [22] при 100% от болните с UV се установява характерен обрив и ангиоедем по лицето и ръцете, който продължава повече от 24 h и след него кожата остава хиперпигментирана; 32% от пациентите имаха артрит/артралгия, а синдром на Raynaud – 4,5%. CIC бяха повишени при всички пациенти, при 23% C3 и C4 бяха понижени, позитивни ANA установихме при 9%, ANCA – при 23%, RF – при 4,5%.

### **Диференциална диагноза**

На първо място, тя се прави с другите васкулити и с уртикарията. При уртикария обривът е сърбящ и бързопроменящ се и не

оставя след себе си хиперпигментация. На второ място, антихистаминовите средства повлияват сърбежа, но не и обрива при UV. На трето място, са параклиничните изследвания – наличие на левкоцитокластичен инфилтрат, ниски нива на комплементарните фракции и обикновено неувеличени серумни нива на IgE при UV. Особено важна е диагнозата на HUV и HUVS в случаите, когато те са част от клиничната картина на SLE, синдром на Sjögren или смесена есенциална криоглобулинемия. Необходимо е да се изключат вирусни и бактериални заболявания като вирусен хепатит, лаймска болест, мононуклеоза и др., както и васкулитни прояви след прием на медикаменти. В диференциалната диагноза трябва да се имат предвид и заболяванията с понижени стойности на комплемента като наследствен ангиоедем, както и активиране на нефритния фактор. Трябва да се изключат и гамапатии (синдром на Schnitzler, миелом), хематологични неоплазии, аденокарцином на колона и други злокачествени заболявания.

### **Прогноза**

Исходът от болестта често е непредвидим, но по правило при NUV тя е благоприятна. При хипокомплементарните форми прогнозата зависи както от засегнатите органи, така и от развитието впоследствие на автоимунна или неоплазмена болест.

### **Лечение**

Използването на различни медикаменти е в зависимост от фазата на болестта и наличието на системни прояви. H1 и H2 блокерите нямат задоволителен ефект. Лекарствата на първи избор са кортикостероидите, хидроксихлорокинът, колхицинът. Като втора и трета линия влизат в съображение такива медикаменти като дапсон, азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат, циклоспорин А, IVIG. Няма голям опит от лечението с биологичните средства – ритуксимаб, анакинра, тоцилизумаб. При инфекция с хепатитни вируси В и С симптомите на UV се повлияват добре от антивирусната терапия. При тежките случаи с ангиоедем се прилага епинефрин.

## Заклучение

UV е рядко заболяване, което се проявява в три форми – NUV, HUV и HUVS. Един от важните симптоми на болестта е кожният обрив, който продължава повече от 24 часа, а много често месеци и години. След изчезването му кожата е хиперпигментирана. Заболяването е медирано от имунни комплекси и се характеризира с промени в серумните нива на C1q, C3, C4 CH50. Хистологично се наблюдава левкоцитокластичен васкулит. Системните прояви на болестта често са проява на автоимунна болест, вирусна или бактериална инфекция, неоплазия.

## Литература

1. Davies MD, Daoud MS, Kirby B, et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:899-905
2. Mc Duffie FC, Sams Jr WM, Maldomato JE, et al. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. *Mayo Clin Proc* 1973; 48:340-348. <https://goo.gl/aYaFoc>
3. Schwartz HR, Mc Duffie FC, Black LF, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 231-238. <https://goo.gl/ТрМКSD>
4. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:24-41.
5. Jannette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthr Rheum* 2013; 65:1-11.
6. Jannette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of Vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthr Rheum* 1994; 37:187-92.
7. Jachiet L, Flageul B, Deroux A, et al. The Clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis. Data from French National wide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheum* 2015; 67(2):527-534.
8. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:24-31.
9. Grotz W, Baba HA, Becker JU, Baumgärtel MW. Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome. An Interdisciplinary Challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(46):756-763.
10. Loricela J, Calvo-Rio V, Mata C, et al. Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:53-60.

11. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(3 Pt 2):441-8.
12. Soylu A, Kavukçu S, Uzuner N, et al. Systemic lupus erythematosus presenting with normocomplementemic urticarial vasculitis in a 4-year-old girl. *Ped Int* 2001; 43(4):420-422.
13. Mehregan DR, Gibson LE. Pathophysiology of Urticarial Vasculitis. *Arch Dermatol* 1998; 134(1):88-89.
14. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23(2):201-16.
15. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous Vasculitis Update: Small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol* 2006; 28:486-506.
16. Wisnieski JJ, Jones SM. IgG autoantibody to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and 6 other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1992; 19:884-8.
17. Waldo FB, Leist PA, Strife CF, et al. Atypical hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in a child. *J Pediatr* 1985; 106:745-50.
18. Shah D, Rowbottom AW, Thomas CL, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis associated with non-Hodgkin lymphoma and treatment with intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2007; 157(2):392-3.
19. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Gonzalez-Vela C, Rodriguez-Valverde V. Urticarial vasculitis as a clinical presentation of megakaryocytic leukemia. *J Clin Rheumatol* 1996; 2(6):366.
20. Zuberbier HC, Maurer M. Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34:141-147.
21. Czarnetzki BM. Urticaria. Chapter 8: Berlin, Springer 1986.
22. Николов К, Яковлиев П, Балева М. Уртикария васкулит. *Ревматология* 2001; 9(4):24-26.

РЕДКИ БОЛЕСТИ С ИМУННА ПАТОГЕНЕЗА

Под редакцията на проф. д-р Марта Балева, дмн

Езикова редакция и корекция: *В. Цъклева, И. Митева*

Страниране: *М. Александрова*

Рисунки: *Марта Николова, Даниела Влахова, Димитър Влахов*

25 печатни коли

Печат: *Таурус Адвертайзинг*