



Zmiany morfologiczne w naczyniach krwionośnych w chorobach tkanki łącznej

Microscopic vascular lesions in systemic connective tissue diseases

TERESA WAGNER

Z Zakładu Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologicznego w Warszawie

STRESZCZENIE. Na podstawie danych z piśmiennictwa i doświadczenia Zakładu Anatomii Patologicznej w Instytucie Reumatologicznym autorka przedstawia najbardziej charakterystyczne typy zmian morfologicznych w naczyniach krwionośnych w układowych chorobach zapalnych tkanki łącznej, zwłaszcza tych, w których zajęcie układu nerwowego nie należy do rzadkości. Niezależnie od charakteru zmian spostrzeganych w naczyniach krwionośnych dochodzi do następstw tkankowych zamknięcia ich światła lub pęknięcia ścian, co na terenie układu nerwowego, zarówno ośrodkowego jak obwodowego, może prowadzić do różnych zespołów neurologicznych. W reumatoidalnym zapaleniu stawów (r.z.s.) zmiany w naczyniach o charakterze zapalno-martwiczym lub proliferacyjnym dotyczące różnego kalibru i rodzaju naczyń, mogą być przyczyną zespołów neurologicznych ze strony obwodowego, natomiast wyjątkowo rzadko – ośrodkowego układu nerwowego. W guzkowym zapaleniu tętnic (g.z.t.) nawet w ponad połowie przypadków może dochodzić do zajęcia zarówno obwodowego, jak centralnego układu nerwowego w wyniku niedokrwienia spowodowanego przez zmiany zapalno-martwicze tętnic prowadzące bądź do niedokrwienia, bądź wylewów spowodowanych pęknięciem osłabionej przez proces patologiczny ściany. W toczniu rumieniowatym układowym (t.r.u.) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego obserwuje się u 25% do 75% chorych. Odpowiedzialne za to są rozproszone zmiany zakrzepowe i zapalne naczyń krwionośnych związane z odkładaniem kompleksów immunologicznych lub z krą-

żącymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi. Z tymi ostatnimi zapewne należy wiązać zmiany o charakterze zakrzepów szklitych lub proliferacji błony wewnętrznej naczyń krwionośnych.

SUMMARY. The most characteristic types of microscopic vascular lesions in patients with various inflammatory systemic connective tissue diseases are described on the basis of the literature as well as biopsy and autopsy studies of the Pathoanatomy Department of the Institute of Rheumatology. Special emphasis is laid on diseases in which the nervous system involvement is not infrequent. Irrespective of the character of the observed vascular lesions, they result in occlusion of the lumen or a vessel wall rupture. In both the peripheral and central nervous system involvement these vascular lesions are accompanied by a variety of neurological manifestations. In rheumatoid arthritis necrotizing arteritis and intimal proliferation may result in neurological symptoms mostly peripheral, while CNS disorders are extremely rare. In polyarteritis nodosa in as many as over 50% of patients symptoms of peripheral or CNS involvement are observed. Their ischemic or hemorrhagic lesions result from occlusive arteritis necroticans or from a rupture of altered vessel walls, respectively. In systemic lupus erythematosus CNS involvement (noted in 25–75% of patients) is due to dispersed thrombotic or inflammatory vascular lesions associated with immune complexes deposition or circulating antiphospholipid antibodies. The latter are probably related to the emergence of thrombosis or intimal proliferation of vessels.

Słowa kluczowe: zapalenie naczyń / uszkodzenie naczyń / objawy (zespoły) neurologiczne / przeciwciała antyfosfolipidowe / choroby zapalne tkanki łącznej

Key words: vasculitis / vasculopathy / neurological symptoms (syndromes) / antiphospholipid antibodies / inflammatory connective tissue diseases

Kluczowa rola naczyń krwionośnych we wszelkich procesach zapalnych jest niewątpliwa, a dodatkowo ich znaczenie podnosi wszechstronna czynność śródbłonek, coraz lepiej poznawana od kilkunastu lat. W układowych chorobach tkanki łącznej, w związku z przewlekłością procesu zapalnego, często dochodzi do nacieczenia zapalnego i uszkodzenia ścian naczyń, czasem z powstawaniem zmian zakrzepowych. Wynikające z tego upośledzenie perfuzji prowadzi do ogniskowej destrukcji tkanek lub narządów.

W obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym bardzo często dochodzi do uszkodzenia tkanki nerwowej wskutek zamknięcia światła naczyń, czy to przez zmiany zakrzepowe, czy zapalne, czy wreszcie przez niezapalną proliferację błony wewnętrznej naczyń krwionośnych. W pewnych przypadkach mogą również powstawać drobne wylewy krwi wskutek pęknięcia ścian drobnych naczyń mózgowych uszkodzonych przez proces zapalny.

Charakter zmian w naczyniach oraz kaliber i rodzaj zajętych naczyń w poszczególnych chorobach reumatycznych pozwala na ukierunkowanie rozważań różnicowo-diagnostycznych oraz wybór właściwego postępowania terapeutycznego. Ponieważ biopsja mózgu nie jest jeszcze w Polsce powszechnie stosowanym badaniem diagnostycznym – opierając się na znajomości patomorfologii naczyniowej w innych narządach czy tkankach, możemy podejrzewać jakiego rodzaju zmiany patologiczne w naczyniach krwionośnych spowodowały ogniskowe uszkodzenie tkanki mózgowej. Biopsja nerwów obwodowych jest znacznie bardziej rozpowszechnionym badaniem niż biopsja mózgu, ale też nie w każdym przypadku pozwala na znalezienie odpowiedzialnych za objawy neurologiczne zmian patologicznych w naczyniach krwionośnych.

REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW (r.z.s.)

W reumatoidalnym zapaleniu stawów, najczęstszej z zapalnych chorób tkanki łącz-

nej, u ok. 10% chorych obserwuje się zmiany pozastawowe, do których należą zapalenia naczyń (*vasculitis rheumatoidea*) [8]. Mogą być one często przyczyną zespołów neurologicznych ze strony nerwów obwodowych, np. *mononeuritis multiplex*, natomiast wyjątkowo rzadko dotyczą ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) [13].

Podobnie rzadko zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym zdarzają się w przypadkach gorączki reumatycznej, zapalenia wielomięśniowego, pierwotnego zespołu Sjögrena oraz nawracającego zapalenia chrząstek (relapsing polychondritis) i twardziny układowej. Zmiany zapalne w naczyniach krwionośnych w przebiegu r.z.s. mogą dotyczyć różnego rodzaju kalibru naczyń tętniczych i żylnych. Wg Gardnera [8] rozróżniamy zmiany w naczyniach o charakterze: *arteritis subacuta*, *vasculitis leukocytoclastica*, *arteritis obliterans* (proliferacja błony wewnętrznej tętnic), *arteritis necroticans*.

Arteritis subacuta. Najczęstszy i najmniej charakterystyczny typ zapalenia naczyń polega na obecności nacieków zapalnych złożonych z komórek jednojądrowych (limfocytów i makrofagów) w ścianach drobnych naczyń tętniczych i żylnych, często bez wyraźnej destrukcji ściany naczyń (*vasculitis mononuclearis*). Ten rodzaj zmian morfologicznych jest spostrzegany w naczyniach krwionośnych w osłonkach nerwów obwodowych, w mięśniach szkieletowych i w różnych narządach wewnętrznych (mięsień serca). Zwykle *vasculitis mononuclearis* nie powoduje znacznego upośledzenia perfuzji, może jednak w niektórych przypadkach być powodem zmian niedokrwienych [4].

Vasculitis leukocytoclastica zwykle zaczyna się w żyłkach pokapilarnych (*venulitis*) [7]. Najbardziej charakterystyczną zmianą morfologiczną jest nacieczenie ściany naczyniowej przez granulocyty wielojądrowe z następującą dezintegracją tych komórek – leukocytoklazją, z czym wiąże się uwalnianie proteaz lizosomalnych i wolnych rodników uszkadzających elementy strukturalne ściany naczyń. Tego typu zmiany w naczy-

niach obserwuje się również w takich jednostkach czy stanach chorobowych jak plamica Henocha-Schönleina, zapalenie naczyń z hipokomplementenią, zapalenie naczyń w krioglobulinemii, nadwrażliwość na leki, infekcje bakteryjne lub wirusowe, niektóre nowotwory złośliwe oraz inne zapalne choroby tkanki łącznej, jak zespół Sjögrena czy toczeń rumieniowaty układowy [7, 8].

Arteritis obliterans – zmianom określanym w ten sposób przez niektórych autorów mogą odpowiadać zmiany proliferacyjne, a nawet dysplazja mięśniowo-włóknista błony wewnętrznej, wtórna zakrzepica i niedokrwienie obwodowe. Patologia tego rodzaju występuje raczej w długo trwającym r.z.s. [8]. Zakrzepy mogą być zrekanalizowane, ale mogą też prowadzić do martwicy tkanki (zgorzel paliczek) czy narządów wewnętrznych, np. jelit [3, 8, 9].

Arteritis necroticans (zapalenie martwicze tętnic) w przebiegu r.z.s. jest mikroskopowo nie do odróżnienia od guzkowego zapalenia tętnic [1]. Potencjalne umiejscowienie zmian stanowią: nerki, o.u.n., nadnercza, krezka, trzustka, mięśnie szkieletowe, naczynia odżywcze nerwów obwodowych i gonad. Mogą również tworzyć się tętniaki, chociaż znacznie rzadziej niż w przebiegu guzkowego zapalenia tętnic. *Vasculitis* (zwłaszcza o znacznym nasileniu) częściej pojawia się u chorych reumatoidalnych z obecnymi w surowicy przeciwciałami o aktywności czynnika reumatoidalnego, nierzadko z guzkami reumatoidalnymi. Zajęcie o.u.n. lub naczyń wieńcowych [11] daje podstawy do poważnego rokowania [6, 9, 14], ale na szczęście należy do rzadkości w tej jednostce chorobowej.

GUZKOWE ZAPALENIE TĘTNIC (g.z.t., PAN)

Typowe zmiany mikroskopowe w guzkowym zapaleniu tętnic polegają na procesach zapalnych i martwiczych dotyczących ścian drobnych oraz średnich tętnic typu mięs-

niowego. Zmiany mają charakter odcinkowy, ogniskowy, a zatem jedynie dodatni wynik badania biopsyjnego ma znaczenie diagnostyczne.

W pełni rozwinięty proces zapalny w ścianach naczyń charakteryzuje się naciekami zapalnymi złożonymi z limfocytów i makrofażów ze znacznym udziałem często ulegających rozpadowi granulocytów wielojądrowych i nierzadko eozynofili. Nacieki te (którym zwykle towarzyszy martwica ściany), rozwarstwiają ścianę naczynia, powodują uszkodzenie błon sprężystych, zmiany zakrzepowe i czasem proliferację błony wewnętrznej, co prowadzi do zwięzania światła naczyń, a nawet całkowitego ich zamknięcia. Osłabiona przez proces zapalny i następową martwicę ściana naczyń tętnicznych może być miejscem tworzenia tętniaków lub bezpośredniego pęknięcia naczyń prowadząc do wylewów krwi.

U 25–50% chorych z guzkowym zapaleniem tętnic występują zaburzenia neurologiczne [12]. Częstość zajęcia o.u.n. w tej chorobie jest drugą w kolejności po nerkach, chociaż występuje zwykle później niż obwodowa polineuropatia. Na marginesie warto może zaznaczyć, że podobną częstość zmian mózgowych jak w PAN obserwuje się w zespole Churga-Straussa [12].

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY (t.r.u., SLE)

Jest chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się szerokim wachlarzem zaburzeń immunologicznych, w wyniku których dochodzi do tworzenia się autoprzeciwciał skierowanych przeciwko antygenom jąder komórkowych, kompleksów immunologicznych i aktywacji układu dopełniacza. Charakterystyczną cechą tej choroby są rozproszone zmiany dotyczące naczyń. Zmiany te można podzielić na dwie duże kategorie: zapalne i zakrzepowe. Te pierwsze mogą być związane z miejscowym odkładaniem kompleksów immunologicznych, te drugie

– z krążącymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi [2]. Prawdziwe zapalenie naczyń w toczeniu występuje niezbyt często, a jeśli – to ma charakter zapalenia martwiczego typu g.z.t., niezależnie od tego, czy występuje w nerkach, innych narządach wewnętrznych, czy o.u.n. Zmianom skórny w SLE mikroskopowo zwykle odpowiada zapalenie leukocytoklastyczne naczyń, głównie żylnych.

Znacznie częściej niż zapalenie naczyń obserwuje się w toczeniu waskułopatie niezapalne związane z obecnością krążących przeciwciał antyfosfolipidowych. Do przeciwciał tych zaliczamy kardiolipiny, antykoagulant toczeniowy i inne przeciwciała skierowane przeciwko fosfolipidom błon komórkowych. Zmiany mikroskopowe w tych przypadkach charakteryzują się zwykle obecnością zakrzepów szklanych bez towarzyszącego nacieczenia zapalnego ścian naczyń krwionośnych.

W przypadkach dłuższej trwającej waskułopatii w zespole antyfosfolipidowym (APS) zmiany zakrzepowe prowadzą do zarostania światła naczyń poprzez proliferację błony wewnętrznej oraz migrację mięśni gładkich z błony środkowej do wewnętrznej (intymy), dając w rezultacie obrazy przypominające nawet dysplazję mięśniowo-włóknistą tętnic [16]. Gdy zakrzepica tętnicza występuje u chorych z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, najczęściej zajętym narządem jest o.u.n. W wyniku niedokrwienia powstają ogniska zawałowe mózgu, czasem przejawiające się klinicznie jako różnego rodzaju zaburzenia widzenia, zawroty głowy i objawy ze strony pnia mózgu [10]. Zajęcie o.u.n. w toczeniu należy do częstej lokalizacji zmian naczyniowych i występuje u 25% do 75% chorych [5, 12, 15].

Obserwowane zmiany w mózgu polegają na tworzeniu zawałów często w korze mózgowej oraz wylewów krwi. Przyczyną tych zmian, oprócz wspomnianych wyżej zakrzepów w drobnych naczyniach, może być pęknięcie ścian drobnych naczyń, rzadko na-

cieki zapalne w ich ścianie [15]. Zakrzepy szklane bez nacieków zapalnych obserwowane są zwykle zarówno we wtórnym (SAPS – w przebiegu toczenia czy innych chorób zapalnych tkanki łącznej), jak też w pierwotnym (PAPS – bez towarzyszącej choroby podstawowej) zespole antyfosfolipidowym. Stanowią one ok. 30% zmian w naczyniach mózgowych w toczeniu [12]. Właściwe rozpoznanie charakteru zmian w naczyniach krwionośnych (zapalenie naczyń vs waskułopatia niezapalna) jest podstawą dla wyboru odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Bacon PA. Vasculitis in connective tissue disease. *Rheumatology in Europe* 1995; 24 (suppl 2): 230.
2. Belmont MH, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in SLE. *Arthritis Rheum* 1996; 39, 1: 9–22.
3. Bywaters EGL, Scott JT. The natural history of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *J Chron Dis* 1963; 16: 905–14.
4. Cruickshank B. The arteritis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1954; 13: 136–46.
5. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in SLE: a review of neuropathologic findings in 57 cases (1955–1977). *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 212–21.
6. Elson CJ, Scott DGJ, i wsp. Complement activating rheumatoid factor containing complexes in patients with rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 147–50.
7. Fauci AS, Leavitt RY. Vasculitis. W: McCarty DJ, wyd. *Arthritis and allied conditions: a Textbook of Rheumatology*. Wyd. 11. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989: 1166–88.
8. Gardner DL. Rheumatoid arthritis. W: Gardner DL, wyd. *Pathological Basis of the Connective Tissue Diseases*. Wyd. 1. London Melbourne, Auckland: E Arnold; 1992.
9. Goronzy JJ, Weyand CM. Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheum* 1994; 6: 290–4.
10. Levine SR, Deegan MJ, i wsp. Cerebrovascular neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies.

- spholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40:1181-9.
11. Karten I. Arteritis, myocardial infarction and rheumatoid arthritis. *JAMA* 1969; 210:1717-20.
 12. Lie JT. Systemic, pulmonary, and cerebral vasculitis. W: Stehens WE, Lie JT, red. *Vascular Pathology*. Chapman and Hall Medical; 1995: 623-56.
 13. Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory studies of 50 cases. *Medicine* 1981; 60:288-97.
 14. Vollertsen RS, Conn DL, i wsp. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factors. *Medicine* 1986; 54:365-75.
 15. Wagner T. Spektrum zmian morfologicznych i immunomorfologicznych reumatoidalnego zapalenia stawów i tocznia rumieniowatego układowego. Praca habilitacyjna. Warszawa: Instytut Reumatologiczny; 1984.
 16. Wagner T. Dysplazja mięśniowo-włóknista tętnic. *Reumatologia* 1994; 31, 1:70-5.

*Adres: Doc. Teresa Wagner, Zakład Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologicznego,
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa*