

Jadranka Morović-Vergles
Silva Pukšić
Ana Gudelj Gračanin

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

Vaskulitisi velikih krvnih žila

Large vessel vasculitides

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava"
Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
jmorovic@kdb.hr

Sažetak

U vaskulitise velikih krvnih žila ubrajamo gigantocelularni i Takayasuov arteritis. Gigantocelularni arteritis najčešći je oblik vaskulitisa u odraslih na koji treba pomicati u starijih osoba s novonastalom glavoboljom, poremećajima vida, polimijalgijom reumatikom i/ili vrućicom nejasnog uzroka. Glukokortikoidi su osnova liječenja. Takayasuov arteritis je kronični panarteritis aor-

te i njezinih glavnih grana koji se javlja u mladim osoba. Premda sve velike arterije mogu biti zahvaćene, najčešće su zahvaćene aorta, arterije subklavije i karotidne arterije. Najčešći simptomi su klaudikacije gornjih udova, hipertenzija, bol u području karotida (karotidinija), omaglice i poremećaji vida. Rana dijagnoza i liječenje značajno poboljšavaju ishod bolesti.

Ključne riječi

vaskulitis velikih krvnih žila, gigantocelularni vaskulitis, Takayasuov arteritis

Summary

Large vessel vasculitis includes Giant cell arteritis and Takayasu arteritis. Giant cell arteritis is the most common form of vasculitis affect patients aged 50 years or over. The diagnosis should be considered in older patients who present with new onset of headache, visual disturbance, polymyalgia rheumatica and/or fever unknown cause. Glucocorticoides remain the cornerstone of therapy. Takayasu arteritis is a chronic panarteritis of

the aorta and its major branches presenting commonly in young ages. Although all large arteries can be affected, the aorta, subclavian and carotid arteries are most commonly involved. The most common symptoms included upper extremity claudication, hypertension, pain over the carotid arteries (carotidynia), dizziness and visual disturbances. Early diagnosis and treatment has improved the outcome in patients with TA.

Keywords

large vessel vasculitis, Giant cell arteritis, Takayasu arteritis

U skupinu vaskulitisa velikih krvnih žila ubrajamo gigantocelularni vaskulitis (GCA) i Takayasuov arteritis (TA).

GCA je sistemski imunogeno posredovani vaskulitis kojeg je prvi opisao Horton, a koji prvenstveno zahvaća velike i srednje velike arterije, posebice grane proksimalne aorte. To je najčešći vaskulitis u odrasloj dobi. Incidencija GCA općenito je iznad 17/100.000 osoba u dobi od 50 ili više godina (1). Klinički se GCA očituje glavoboljom, polimijalgijom reumatikom (PMR - naziv za bolnost i jutarnju ukočenost u mišićima ramenog i/ili zdjelice (obruča i vrata), klaudikacijama u području čeljusti, gubitkom vida (na jednom ili oba oka) i vrućicom (2,3). Bolesnici se nerijetko žale i na osjetljivost vilišta, umor, gubitak apetita i/ili gubitak tjelesne težine, bol u grlu i jeziku, suhi kašalj, artralgijske bolove u mišićima ruku pri radu i/ili vježbi. Lokalizirani GCA simptomi posljedica su vaskularne insuficijencije i ishemije tkiva (2,4).

Etiologija GCA nije poznata. Podaci upućuju na genetsku predispoziciju i okolišne čimbenike (moguće infekcije s *Mycoplasma pneumoniae*, Parvovirusom 19 i *Chlamydia pneumoniae*) kao važne čimbenike u nastanku bolesti. U GCA dolazi do lokalne aktivacije T stanica i makrofaga u stijenkama zahvaćenih krvnih žila i stvaranja proupalnih citokina. Upala arterijske stijenke s posljedičnom brzom i koncentričnom hiperplazijom intime te okluzijom žile dovodi do teških ishemičnih komplikacija koje vidimo u bolesnika s GCA (5). Važnu ulogu u započinjanju vaskulitičnog procesa imaju dendritičke stanice koje se nalaze u adventiciji. One stvaraju kemokine, novače i lokalno aktiviraju T stanice. Aktivirane T stanice stvaraju interferon gama (IFN- γ) koji potiče diferencijaciju i migraciju makrofaga i stvaranje orijaških stanica. U adventiciji makrofazi stvaraju proupalne citokine (IL-1, IL-6), a u mediji i intimi doprinose ozljedi arterija stvaranjem metaloproteinaza i dušičnog oksida. Ovi destruktivni mehanizmi u stijenci arterije udruženi su s reparacijskim mehanizmima koji uključuju sekreciju angiogenetskih čimbenika, primjerice, PDGF (eng. *platelet derived growth factor*) i VEGF (eng. *vascular endothelial growth factor*). Sve navedeno vodi degradaciji lamine elastike interne i hiperplaziji sa sljedstvenom okluzijom krvne žile. Premda su upalni citokini, poput IL-1 i IL-6, važni u patogenezi GCA, čini se da IFN- γ ima glavnu ulogu kako u patogenezi tako i u razvoju teških ishemičnih manifestacija koje vidimo u bolesnika s GCA. Naime, IFN- γ je nađen u gotovo 70% biopтата temporalne arterije bolesnika s GCA, a nije nađen u onih s izoliranom PMR. Nadalje, visoka transkripcija IFN- γ mRNK udružena je s nastankom orijaških stanica i podatkom o kranijalnim ishemičkim simptomima u GCA bolesnika.

GCA počinje naglo (gubitkom vida) ili postepeno s nespecifičnim simptomima (umor, gubitak težine, depresija,

malaksalost) i/ili klasičnim simptomima glavobolje, poremećajima vida, PMR (2). Glavni uzrok ireverzibilnog gubitka vida je GCA (6). Najčešća očna manifestacija u bolesnika s GCA je prednja ishemijska optička neuropatija (eng. *anterior ischaemic optic neuropathy* - AION) (6). Oko 1/3 bolesnika početno se očituje atipično: vrućicom nepoznatog uzroka, klaudikacijama, mononeuritisom multiplex, glositisom ili teškom anemijom. Iako se na GCA odnosi samo 2% svih vrućica nepoznatog uzroka, taj postotak doseže 16% u dobi iznad 65 godina.

Biopsija temporalne arterije (eng. *temporal artery biopsy* - TAB) je zlatni standard u dijagnozi GCA (7). Negativan nalaz ne isključuje dijagnozu, jer su promjene u krvnoj žili segmentalne. Stoga, neki autori preporučuju da duljina biopтата temporalne arterije ne bude kraća od 1,5 cm. U bolesnika s izrazitom kliničkom sumnjom na GCA, u slučaju negativnog nalaza, preporuča se učiniti kontralateralnu biopsiju. Dodatni dijagnostički testovi uključuju krvne testove (sedimentaciju eritrocita, C-reaktivni protein, trombocite) i slikovne pretrage (ultrazvučni pregled arterija, angiografiju, magnetsku rezonancu - MR i pozitronsku emisijsku tomografiju - PET) (7,8). Od slikovnih pretraga visoko-rezolucijskim kolor doplerskim ultrazvučnim (eng. kratica CDUS) pregledom upalom zahvaćenih temporalnih arterija jasno se uočava koncentrično hipoehogeno zadebljanje stijenke krvne žile koje se naziva "halo", a posljedica je edema upaljene stijenke (9). Schmidt i suradnici izvjestili su da nalaz "halo" znaka ima specifičnost od 100% i osjetljivost od 73% za dijagnozu GCA, dok je nalaz stenoza i okluzija, premda čest (u oko 80% bolesnika) manje osjetljiv i specifičan za GCA (7-9). MR može biti od velike pomoći u ranoj dijagnozi vaskulitisa velikih krvnih žila. Poznato je da oko četvrtine svih bolesnika od GCA ima znakove zahvaćenosti velikih krvnih žila koje mogu rezultirati nastankom stenoza i aneurizmi (u prosjeku nastaju od jedne do 6 godina od dijagnoze GCA). Tipične promjene upalom zahvaćenih žila uključuju zadebljanje i edem stijenke, što prethodi razvoju stenoza ili aneurizmi koje su vidljive angiografskom pretragom. Stoga MR utvrđuje promjene u ranoj fazi bolesti u kojoj je angiografski nalaz negativan. I MR i CT su posebno značajni za pregled velikih krvnih žila kao što je torakalna i abdominalna aorta (koje su često zahvaćene u GCA). 18-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija (FDG/PET) može dijagnosticirati zahvaćenost velikih krvnih žila u GCA zbog mogućnosti otkrivanja infiltrata upalnih stanica u stijenkama krvnih žila. Prednost PET-a u usporedbi s drugim slikovnim metodama je u mogućnosti otkrivanja i težine i proširenosti upale te u procjeni aktivnosti bolesti. Zbog velikog unosa FDG u mozak, PET nije od pomoći u procjeni zahvaćenosti srednje velikih krvnih žila (temporalne, kranijalne arterije) i ne daje informaciju ni o strukturi stijenke niti o

prohodnosti žile. Osim visoke cijene, ovaj važan nedostatak u vizualizaciji srednje velikih krvnih žila glavno je ograničenje primjene PET-a u dijagnostici vaskulitisa srednje velikih krvnih žila.

Osnova liječenja GCA su glukokortikoidi (GK), uz dodatnu primjenu citostatika i antiagregacijskih lijekova (7). Cilj liječenja jest prevencija ishemijskih oštećenja, zaustavljanje gubitka vida zahvaćenog oka i prevencija zahvaćanja drugog oka. Daljnja istraživanja su potrebna sa svrhom razvoja specifičnijih i osjetljivijih dijagnostičkih testova te novih modaliteta liječenja koji bi doprinjeli manjoj uporabi GK.

Takayasuov arteritis (TA) je kronični panarteritis aorte i njezinih velikih ogranaka koji se javlja u mladih osoba. Upala arterija općenito uzrokuje stenoze ili okluzije, premda mogu nastati i aneurizme. Dr Mikito Takayasu prvi je 1908. godine opisao 21-godišnju bolesnicu s ovim oblikom vaskulitisa koji je tek 1939. dobio naziv Takayasuov arteritis. Sinonimi za TA su: bolest bez pulsa, okluzivna tromboartropatija, sindrom luka aorte i Martorellov sindrom. Incidencija TA je oko 1-2/1.000.000/godinu i češći je u Japanu. Istraživanja u Japanu upućuju na predominaciju TA u žena u omjeru 9:1, tipično u mladih žena u dobi od 10-30 godina. Prevalencija TA u Europi je oko 5-7/milijun. Etiopatogeneza TA je nepoznata. Istraživanja upućuju na moguću udruženost s infekcijom *Mycobacterium tuberculosis*, a i nekim drugim mikroorganizmima uključujući spirohete, bakterije i viruse. TA može se javiti i uz druge autoimune bolesti, primjerice, Stilovu bolest, sistemski eritemski lupus, antifosfolipidni sindrom, upalne bolesti crijeva, seronegativni spondiloartritis i druge (10,11). Imunosne abnormalnosti uključujući antiaortoendotelna antitijela ali i stanične imune mehanizme - povećan broj CD8+ (supresorskih/citotoksičnih) T staničnih depozita u upaljenoj stijenci arterija udruženih s povećanim brojem limfocita u cirkulaciji upućuju na hipotezu o imunosno posredovanoj bolesti. Nedavna istraživanja su pokazala povećane količine TNF- α , T stanice sa stvaranjem ni-

skih vrijednosti IL-2 i nalaz $\gamma\delta$ T stanica u bolesnika s aktivnim u odnosu na inaktivni TA. Prema istraživanjima na mišjim modelima supresija TNF- α , ali ne i IL-6, prevenira razvoj aortitisa što upućuje da su IL-1 i TNF- α ključni medijatori upale u aorti. TA je panarteritis koji se tipično javlja kao segmentalna lezija. Postoji akutna upalna floridna faza i kronična fibrotička faza, koje mogu biti prisutne i istvremeno.

Klinički se TA očituje raznoliko ovisno o tome koja je žila zahvaćena i ovisno o stadiju bolesti. Nespecifični simptomi uključuju vrućicu, mijalgije, artralgijske gubitak na tjelesnoj težini i anemiju. Mogu se javiti i poremećaji vida, ali teži poremećaji s gubitkom vida su rijetki. Najčešći simptomi su klaudikacije u rukama, hipertenzija, bol u području karotidnih arterija (karotidinija), omaglice i poremećaji vida (10-12). Svaki drugi bolesnik od TA žali se na mijalgije, artralgijske i bol u prsnom košu. Kronična upala aorte i njezinih ogranaka može rezultirati stenozama, okluzijom, dilatacijom i aneurizmom (13). Najčešća kardijalna komplikacija je aortna regurgitacija zbog dilatacije korjena aorte, a javlja se u 5-55% bolesnika (14).

Za razliku od GCA biopsija krvne žile sa sljedstvenom patohistološkom dijagnozom gotovo nije moguća. Nema specifičnog testa kojim bi se potvrdila dijagnoza jer čak i u ranoj (upalnoj) fazi bolesti reaktanti akutne faze ne moraju biti povišeni te se zbog toga nerijetko kasni u postavljanju dijagnoze. S obzirom da je oko 20% bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze asimptomatsko od neprocjenjive je važnosti detaljan klinički pregled posebice auskultacija vaskularnih šumova i otkrivanje nedostaka odnosno razlike pulsa i tlaka na udovima.

Glukokortikoidi su osnova i u liječenju TA, a dodatna imunosupresivna terapija se razmatra u bolesnika s relapsom bolesti ili u onih koji ne toleriraju GK. Kiruško liječenje je indicirano u pojedinim bolesnika, najbolje po smirivanju akutne upale iako ona nije kontraindikacija u slučaju kritične ishemije vitalnog organa. Rana dijagnoza i rano liječenje značajno poboljšavaju ishod bolesnika.

Literatura

1. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ. i sur. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009;61:1454-61.
2. Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:289-93.
3. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H. i sur. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:484-92.
4. Morović-Vergles J, Galešić K. Giant-cell temporal arteritis in 17-year-old male. *J Vasc Surg* 2006;44:1133-4.
5. Villa-Forte A. Giant cell arteritis: suspect it, treat it promptly. *Cleve Clin J Med* 2011;28:265-70.
6. Kale N, Eggenberger E. Diagnosis and management of giant cell arteritis: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:417-22.
7. Ness T, Biey TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:376-86.
8. Pipitone N, Versari A, Saivariani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel

- vasculitis: an update. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:403-8.
9. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K., Volker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336-42.
10. Park MC, Lee SW, Park YB, Chung NS, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu s arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol* 2005;34:284-92.
11. Morović-Vergles J. Takayasu s arteritis associated with antiphospholipid antibodies. *Rheumatol Int* 2006;26:773-4.
12. Galešić K, Morović-Vergles J, Živko M, Račić I, Vergles D, Borković Z. i sur. Renovascular hypertension due to Takayasu arteritis - a case report. *Reumatizam* 2005;52(1):28-32.
13. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu s arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:S86-S91.
14. Luqmani R. Large vessel vasculitides: update for the cardiologist. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:578-84.