

TAKAYASUOVA ARTERITÍDA

Viera Štvrtinová

II. interná klinika LF UK a FNsP, Bratislava-Staré Mesto

Takayasuova arteritída je primárna systémová vaskulitída neznámej etiológie. Ochorenie sa najčastejšie vyskytuje u mladých žien medzi 10. a 25. rokom života. Rozoznávame dve klinické štádiá Takayasuovej arteritídy – 1. začiatkové zápalové štádium a 2. chronické okluzívne štádium. Pri potlačení príznakov zápalu sú obvyčajne účinné kortikosteroidy a imunosupresíva.

Kľúčové slová: Takayasuova arteritída, klinický obraz, diagnostika, liečba.

TAKAYASU'S ARTERITIS

Takayasu's arteritis is a primary systemic vasculitis with unknown origin. The disease occurs especially in young women – age between 10. – 25. years. There are two clinical stages of the disease – 1. early inflammatory stage and 2. chronic occlusive stage. In the treatment corticosteroids and/or immunosuppressive agents are used for suppression of the inflammation.

Key words: Takayasu's arteritis, clinical picture, diagnostic, treatment.

Via pract., 2008, roč. 5 (1): 31–33

Roku 1856 Savory a r. 1872 Kussmaul opísali prvé prípady nešpecifickej arteritídy neznámej príčiny, ktorá postihovala aortu a jej vetvy (1). R. 1908 Takayasu referoval o očných zmenách u 21-ročnej ženy, ktoré boli spojené s neprítomnosťou pulzu na horných končatinách (HK). Následne viacerí autori zistili podobné príznaky u mladých ázijských žien. Práve neprítomnosť pulzu na HK prispela k najčastejšie používanému názvu ochorenia – bezpulzová choroba. Avšak v literatúre sa ochorenie objavovalo aj pod inými označeniami – syndróm aortového oblúka, arteritída mladých žien, idiopatická aortitída, „obrátaná“ koarktácia, okluzívna trombotická, brachiocefalická arteritída, primárna arteritída aorty a jej vetiev, Martorellov syndróm. R. 1948 Shimizu a Sano prvýkrát podrobne opísali celý klinický obraz tohto ochorenia, ktorý sa od r. 1954 začal nazývať ako Takayasuova arteritída.

Takayasuova arteritída (TA) je nešpecifický zápalový proces neznámej etiológie, so segmentovým postihnutím aortového oblúka a jeho vetiev – podkľúčnej a hrubicovej artérie, krčnicových tepien, ďalej brušnej aorty, renálnej artérie, bedrových tepien a môže postihnúť aj artériu pulmonalis. Ochorenie sa najčastejšie vyskytuje u mladých žien, obvyčajne vzniká medzi 10. a 25. rokom života, ale jeho začiatok podľa rôznych autorov sa pozoroval od 18. mesiaca až po 48. rok (2). Ojedinele sa ochorenie vyskytuje aj u mužov.

TA je zriedkavo sa vyskytujúce ochorenie, aspoň v našej zemepisnej oblasti. Častejšie sa s ním možno stretnúť najmä v Japonsku, Indii a ostatných krajinách Ázie, v Afrike, Južnej Amerike, východnej Európe, avšak ojedinele sa vyskytuje vo všetkých krajinách sveta. V Minnesote našli incidenciu 2,6 prípadov za rok na 1 milión obyvateľov (3). Na Slovensku možno predpokladať, že sa objaví asi 10 – 15 nových prípadov ročne.

Klinický obraz

Rozoznávame dve klinické štádiá Takayasuovej arteritídy – 1. začiatkové zápalové štádium a 2. chronické okluzívne štádium (tabuľka 1). V prvom – za-

Tabuľka 1. Klinický obraz Takayasuovej arteritídy.

Začiatkové zápalové štádium:	
horúčka, slabosť, únavnosť, nevoľnosť, nočné potenie, strata na hmotnosti, bolesti svalov a kĺbov	
Chronické okluzívne štádium:	
1. Raynaudov fenomén HK, klaudikácie HK, oslabenie alebo chýbanie pulzácií na a. radialis a/ alebo a. ulnaris	
2. príznaky mozgovej ischémie, subclavian steal syndróm	
3. ischemické zmeny sietnice s následnou slepotou	
4. artériová (renovaskulárna) hypertenzia	
5. príznaky srdcovej ischémie, aortová insuficiencia, myokarditída, perikarditída	
6. abdominálna angína	
7. pľúcna hypertenzia	
Vysvetlivky: HK – horné končatiny	

čiatkovom alebo zápalovom štádiu sú prítomné nešpecifické príznaky, ako je horúčka, nočné potenie, slabosť, nevoľnosť, bolesti svalov a kĺbov, strata na hmotnosti. Takýto akútny začiatok sa pozoruje asi v polovici prípadov a môže trvať týždne až mesiace. Po niekoľkých mesiacoch alebo rokoch sa objavujú príznaky druhého, okluzívneho štádia, ktoré odráža ischémiu postihnutých orgánov. Je charakterizované klaudikáciami v horných končatinách (ojedinele v dolných), cerebrálnou ischémiou, artériovou renovaskulárnou hypertenziou, srdcovými príznakmi a/alebo abdominálnou angínou. Stenózy pulmonálnych artérií môžu spôsobovať pľúcnu hypertenziu. Priebeh ochorenia môže byť mierny až takmer asymptomatický alebo katastrofálny so vznikom náhlejšej cievnej mozgovej príhody (4).

Angiograficky sa dajú rozlíšiť 4 typy ochorenia (tabuľka 2). I. typ postihuje aortový oblúk ako i vetvy z neho vychádzajúce (typ IA predstavuje podskupinu s aneuryzmami, v ktorej je častá aortová insuficiencia), II. typ (nazývaný tiež „atypická koarktácia aorty“), kde lézie sú na descendentnej hrudnej aorte, brušnej aorte a jej vetvách, pričom aortový oblúk je intaktný, III. typ je kombináciou I. a II. typu a IV. typ postihuje pľúcne tepny, pričom môže mať vlastnosti niektorého z predchádzajúcich typov (5).

Tabuľka 2. Typy Takayasuovej arteritídy.

Typ	Cievne postihnutie
I.	oblúk aorty, vetvy vychádzajúce z aortového oblúka
II.	descendentná aorta, brušná aorta a jej vetvy
III.	kombinácia I. a II. typu
IV.	pľúcne tepny

V klinickom obraze vzniká typická ischémia postihnutých tkanív a orgánov.

Ak ide o prvý typ ochorenia, objavuje sa ischémia horných končatín, centrálného nervového systému a očí. Pulzácie na karotických artériách, a. radialis a/alebo a. ulnaris sú oslabené alebo úplne chýbajú. Šelesty nad postihnutými tepnami sú počuteľné u 86 % pacientov (najčastejšie nad karotickými artériami) a klaudikácie sú prítomné asi u jednej tretiny pacientov. Na horných končatinách bývajú svalové atrofie, bolesti a Raynaudov fenomén. Ak je postihnutý aortový oblúk a jeho vetvy, meranie krvného tlaku na dolných končatinách odráža spoľahlivejšie skutočnú hodnotu centrálného tlaku krvi, ako bežne používané meranie na ramene, ktoré môže dokonca maskovať prítomnú hypertenziu, kedy krvný tlak nameraný na ramene manželovou metódou je arteriálne nižší. Častým nálezom býva tlakový rozdiel medzi oboma hornými končatinami (viac ako 10 mm Hg). **Pri TA je preto nevyhnutné merať TK na všetkých štyroch končatinách.** Napriek tomu, že u väčšiny pacientov sú prítomné výrazné tepnové stenózy, ischemická bolesť vzniká zriedkavo, pretože súčasne s vývojom obštrukcie tepny paralelne dochádza k vzniku kolaterál. Ischemické zmeny v sietnici s následnou slepotou sa vyskytujú len u malého percenta pacientov, i keď občas práve očné príznaky môžu byť prvými prejavmi ochorenia, ako je napr. hmlisté videnie, dvojité videnie alebo prechodná obvyčajne jednostranná amauroza. Parézy, spôsobené ischémiou centrálného nervového systému, sú zriedkavé. Neurologické symptómy môžu byť výsledkom artériovej hypertenzie alebo ischémie mozgu alebo miechy. Posturálny závrat a hypotenzia

býva zapríčinená insuficienciou vo vertebrobasilárnom riečisku. TA môže zriedka spôsobiť aj príznaky „subclavian steal syndrómu“.

Pri II. a III. type ochorenia sa asi v polovici prípadov pozoruje artériová **renovaskulárna hypertenzia**. Niekedy sú prítomné aj gastrointestinálne príznaky (najmä abdominálna angína) ako následok stenózy alebo oklúzie mezenterických artérií. V našom súbore pacientov liečime 27-ročnú pacientku, u ktorej sa TA prejavila bolesťami brucha, vysokou sedimentáciou erytrocytov (92/120) a CRP. Duplexná sonografia odhalila zhrubnutie steny aorty od prechodu cez bránicu až po odstup a. mesenterica superior, obliteráciu a. mesenterica superior v dĺžke 6 cm, ako aj tesnú stenózu truncus coeliacus.

Najčastejšou klinickou manifestáciou postihnutia srdca je kardiálne zlyhávanie zapríčinené hypertenziou. Menej často sa vyskytuje ischemia srdcového svalu (v dôsledku arteritídy koronárnych artérií), insuficiencia aortovej chlopne, myokarditída a perikarditída. Koronárne artérie sú pri Takayasuovej arteritíde postihnuté asi v 15 – 25 % prípadov (6), pričom zúženie koronárnych artérií býva najčastejšie spôsobené rozšírením zápalového procesu z aorty na koronárne artérie.

Dôležitou zložkou viacnásobných cievnych lézií v priebehu chronického štádia TA je postihnutie pulmonálnych artérií, ktoré sa podľa rôznych autorov vyskytuje v 7 – 85 % (7). Základnými pulmoangiografickými zmenami sú stenózy a oklúzie lobárnych a segmentových artérií a subsegmentových vetiev.

Klinický priebeh ochorenia môže byť rôzny. Najčastejšie dochádza k pomalému zhoršovaniu choroby, avšak niekedy môže nastať aj spontánna stabilizácia ochorenia. Obvyčajne sa striedajú obdobia exacerbácie s obdobiami remisie. Nepriaznivú prognózu majú pacienti s ťažkou artériovou hypertenziou, so závažnou aortovou insuficienciou, s množstvom aneuryzmami ako aj s ťažkou retinopatiou. Smrť nastáva obvyčajne v dôsledku kardiálneho zlyhania alebo mozgovocievnej príhody, ktoré vznikajú v pričinnej súvislosti s renovaskulárnou hypertenziou (8).

Tabuľka 3. Klasifikačné kritériá TA podľa American College of Rheumatology.

1. Začiatok ochorenia vo veku menej ako 40 rokov
2. Klaudivácia v končatinách, najmä v horných
3. Oslabený pulz na a. brachialis
4. Rozdiel v hodnote systolického krvného tlaku viac ako 10 mm Hg medzi oboma hornými končatinami
5. Šelest počuteľný pri auskultácii a. subclavia alebo brušnej aorty
6. Angiografický obraz zúženia alebo oklúzie aorty alebo jej hlavných vetiev alebo veľkých artérií horných alebo dolných končatin, ktoré nie sú spôsobené aterosklerózou, ani fibromuskulárnou dyspláziou alebo podobnými príčinami

Diagnostika

V laboratórnom obraze je prítomná zvýšená sedimentácia erytrocytov, mierna anémia a leukocytóza. Taktiež môžu byť zvýšené hladiny IgG, IgA a IgM, kým reumatoidný faktor a antinukleárne protilátky bývajú negatívne. Špecifický laboratórny diagnostický test zatiaľ neexistuje.

Biopsia má diagnostickú hodnotu, ak je odobratá v aktívnej, zápalovej fáze ochorenia, negatívna biopsia však nevylučuje ochorenie, vzhľadom na skutočnosť, že nemusí byť odobratá zo správneho miesta a v správnom čase (9). TA nie je možné v pokročilých chronických štádiách ochorenia diagnostikovať iba na základe samotného bioptického vyšetrenia. Pre správnu interpretáciu histopatologického nálezu z odobratého bioptického alebo nekroptického materiálu je užitočné poznať klinické aj angiografické údaje, vrátane typu liečby.

V diagnostike ochorenia sa stále využíva najmä klinické zhodnotenie pacienta doplnené angiografickým vyšetrením. *American College of Rheumatology* (ACR) vypracovala r. 1990 **kritériá pre diagnostiku TA** (10). Bolo vybraných šesť hlavných klasifikačných kritérií (tabuľka 3). Prítomnosť najmenej troch z uvedených 6 diagnostických kritérií má 90,5 % citlivosť a 97,8 % špecifickosť pre diagnózu TA. **Medzi najspohľadlivejšie kritériá patrí prítomnosť šelestu nad aortou alebo podkľúčnou tepnou, oslabený pulz na a. brachialis, tlakový rozdiel medzi oboma hornými končatinami alebo medzi hornými a dolnými končatinami a vznik ochorenia pred 40. rokom života.** Neprítomnosť troch z týchto štyroch posledne menovaných kritérií prakticky vylučuje diagnózu TA. Uvedené kritériá sú výhodné v tom, že okrem angiografie, všetky kritériá sú zistiteľné klinickým vyšetrením. Angiografia je jediným invazívnym vyšetrovacím postupom, ktorý je však nevyhnutné urobiť u každého pacienta s klinickým podozrením na TA.

Vzhľadom na to, že TA postihuje najmä veľké a stredné cievy, rozhodujúce miesto v diagnostickom procese zohráva **angiografické vyšetrenie**. Angiografia umožňuje sledovať zmeny lúmenu – ako stenózu, oklúziu alebo naopak dilatáciu a aneuryzmatické rozšírenie aorty alebo jej vetiev, avšak pri TA sú v popredí patologického obrazu najmä zmeny cievnej steny, ktoré sa klasickou angiografiou nedajú zobraziť. Tieto možno vidieť pri CT alebo MR angiografii, ktoré okrem zhrubnutia tepnovej steny môžu odhaliť aj kalcifikácie v stenách artérií, či intravaskulárne tromby. Prítomnosť kalcifikácií v stene aorty u mladých žien vzbudzuje výrazné podozrenie na TA (11). Dôležité miesto v diagnostike TA má aj duplexná sonografia, ktorá napr. umožňuje odhaliť zhrubnutie intimo-mediálneho komplexu v oblasti karotického riečiska už vo včasných štádiách ochorenia. Je neinvazívna, ľubovoľne krát opakovateľná a v porovna-

ní s angiografiou alebo magnetickou rezonanciou podstatne lacnejšia.

Definitívna diagnóza TA je často možná až po histologickom zhodnotení správne zvoleného tkaniva.

Diferenciálna diagnostika

Keďže sa TA vyskytuje u mladých ľudí, ateroskleróza obvyčajne nerobí diferenciálno-diagnostické ťažkosti. Podobný klinický, ale aj patologicko-anatomický obraz môže mať obrovskobunková temporálna arteritída, kde vek taktiež zohráva významnú diferenciálno-diagnostickú úlohu medzi oboma systémovými vaskulitídami. V diferenciálnej diagnóze syfilitickej aortitídy pomáhajú sérologické testy. U pacientov s aortovou insuficienciou je nutné zvážiť séronegatívne spondylartropatie (12). Pri posudzovaní angiografického nálezu TA, najmä pri solitárnych léziách, je potrebné diferenciálno-diagnosticky vylúčiť fibromuskulárnu dyspláziu, aterosklerózu, neurofibromatózu, kongenitálnu koarktáciu aorty ako aj iné vaskulitídy. Pri stanovovaní konečnej diagnózy sa musí korelovať klinický obraz s angiografickými nálezmi a event. s výsledkom bioptického vyšetrenia. Niekedy musíme zvážiť aj vylúčenie obliterujúcej tromboangiitídy, Behcetovej choroby, systémového lupusu a Crohnovej choroby.

Liečba

Pri potlačení príznakov zápalu sú obvyčajne účinné kortikosteroidy, pravda nie tak výrazne ako je to v prípade temporálnej obrovskobunkovej arteritídy. Kortikosteroidy sa podávajú v dennej dávke 1 mg/kg hmotnosti počas 3 mesiacov, potom sa dávka postupne znižuje. Začiatková dávka je však veľmi individuálna, napr. od 30 do 100 mg prednizolónu denne (12). Ak je liečba úspešná dochádza k poklesu sedimentácie erytrocytov. Ak je liečba efektívna dochádza k znovuoobjaveniu sa chýbajúcich pulzácií (13).

Pacientom, u ktorých sa napriek liečbe kortikosteroidmi ochorenie progresívne zhoršuje sa pridáva do liečby **cyklofosamid alebo azathioprin** (14). Vzhľadom na to, že liečba cyklofosamidom má výrazné vedľajšie nežiaduce účinky (napr. u pacientov dlhodobo liečených cyklofosamidom pre Wegenerovu granulomatózu sa pozoroval 2,4-krát vyšší výskyt malígnych ochorení), skúša sa i liečba s nízkymi dávkami metotrexátu (0,15 – 0,3 mg/kg hmotnosti) (15). Metotrexát sa podáva raz týždenne v počiatočnej dávke asi 15 mg, s postupným zvyšovaním dávky o 2,5 mg každé dva týždne až po dosiahnutie maximálnej ešte tolerovanej týždňovej dávky 25 mg (4). Imunosupresívna liečba však veľa ráz spôsobuje poruchu obranných mechanizmov, a tým ďalšie prehĺbenie imunologickej dysregulácie. Vhodne indikovaná **imunomodulačná liečba** môže v takýchto prípadoch potlačiť nežiaduce imunitné

procesy (vyvolávajúce klinické prejavy choroby) a zároveň udržať všeobecné ochranné a regulačné imunitné procesy na funkčnej úrovni (16, 17). Nedávno boli opísané prvé úspešné prípady liečby TA pomocou monoklonových protilátok proti faktoru nekrotizujúceho tumory (TNF-alfa) – infliximabu (18, 19) a adalimumabu (20).

Dôležitá je tiež **kontrola hypertenzie**, ktorá sa však niekedy nedá dostatočne ovplyvniť konzervatívnou medikamentóznou liečbou. Navyše v prípade stenózy tepien hornej končatiny je meranie krvného tlaku manžetovou metódou nepresné a zavádzajúce. Ďalšia dilema vzniká v prípade súčasného výskytu hypertenzie a stenózy mozgových tepien, kedy agresívne zníženie krvného tlaku môže viesť ku cerebrálnej ischémii. Užitočné je tiež podávanie antitrombocytových látok a pentoxifylínu.

Zo všetkých vaskulitíd sa práve pri TA najčastejšie používa **chirurgická liečba** a zohráva mnohokrát dominantnú úlohu. Uplatňuje sa najmä v liečbe abdominálnych aneuryziem aorty, stenóz renálnych artérií, stenóz končatinových artérií, kritickej cerebrovaskulárnej ischémie, chlopňovej aortovej insuficiencie a stenóz koronárnych artérií. Okrem chirurgických rekonštrukčných postupov sa úspešne uplatňujú aj **intervenčné rádioangiologické metó-**

dy, najmä perkutánna transluminálna angioplastika (PTA) a implantácia stentov. PTA sa pri TA uskutočňuje najmä na a. subclavií a a. renalis.

Literatúra

1. Amano J, Suzuki A. Coronary artery involvement in Takayasu's arteritis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 102, 1991; 4: 554–560.
2. Štvrtinová V. Primárne systémové vaskulitídy. Slovak Academic Press: Bratislava 1998, 210 s.
3. Hall S, Barr W, Lie JT et al. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine*, 64, 1985; 2: 89–99.
4. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J et al. Takayasu arteritis. *Ann. Intern. Med.*, 120; 1994: 919–929.
5. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Amer. Heart J.*, 93, 1977; 1: 94–103.
6. Lie JT. Coronary vasculitis. A review in the current scheme of classification of vasculitis. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 111, 1987; 3: 224–233.
7. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A et al. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest*, 129, 2006; 2: 452–456.
8. Joyce JW. Arteritis. In: *Arterial Surgery*. Ed: H.H.G. Eastcott. Churchill Livingstone, Madrid, Melbourne, New York and Tokyo 1992: 211–222.
9. Lie JT. Takayasu arteritis: a current update. In: *The vasculitides. Science and practice*. (Eds.: B. M. Ansell, P. A. Bacon, J. T. Lie, H. Yazici) Chapman and Hall Medical, London – Glasgow – Weinheim – New York – Tokyo – Melbourne – Madras 1996: 181–198.
10. Arend WP, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.*, 33, 1990; 8: 1129–1134.
11. Sharma S, Sharma S, Taneja K et al. Morphologic mural changes in the aorta revealed by CT in patients with nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis). *AJR*, 167; 1996: 1321–1325.
12. Murphy EA, Capell H. Aortitis and large vessel vasculitides. In: *A Textbook of Vascular Medicine* (Eds: J.E. Tooke a G.D.O. Lowe). Arnold, London – Sydney – Auckland, 1996: 287–294.
13. Kadioglu P, Hamuryudan V, Yurdakul S et al. Takayasu's disease: a report of 13 cases. *Clin. Rheum.*, 13, 1994; 2: 385.
14. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J. Rheumatol.*, 30, 2003: 1793–1798.
15. Hellmann DB. Immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of giant cell arteritis, temporal arteritis, polymyalgia rheumatica, and Takayasu's arteritis. *Curr. Opin. Rheumat.*, 5; 1993: 25–32.
16. Rovenský J, Lukáč J, Mateička F, Rauová L. Imunomodulačné liečebné postupy pri imunopatologických stavoch. In: *Pokroky v reumatológii*. (eds.: J. Rovenský, F. Máliš). Osveta: Martin 1994: 161–167.
17. Rovenský J, Lukáč J, Kopecký Š et al. Všeobecné terapeutické prístupy pri systémových vaskulitídach. *Bratisl. lek. listy*, 96, 1995; 10: 561–565.
18. Hoffmann GS, Merkel PA, Brasington RD et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.*, 50; 2004: 2296–2304.
19. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 349; 2003: 160–169.
20. Tato F, Rieger J, Hoffmann U. Refractory Takayasu's arteritis successfully treated with the human, monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab. *Int. Angiol.*, 24, 2005; 3: 304–307.

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.
II. interná klinika LF UK a FNsP
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: vierastvrtinova@centrum.cz

Slovenská internistická spoločnosť a spoločnosť SOLEN
organizujú

MEDICÍNA PRE PRAX

KONGRES LEKÁROV PRVÉHO KONTAKTU

4. ROČNÍK

City Hotel Bratislava, BRATISLAVA
5. – 6. september 2008

Viac informácií vám poskytneme v ďalších číslach mesačníka **Via Practica**.

Organizačný sekretariát:

Michaela Malová, Solen, s.r.o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384,
e-mail: malova@solen.sk, www.solen.sk