

Velkobuněčná arteriitida

MUDr. Viktor Pavlík

Interní oddělení, Revmatologická ambulance, Uherskohradištská nemocnice a. s.

Velkobuněčná arteriitida je onemocnění ze skupiny primárních vaskulitid postihující predilekčně velké cévy odstupující z aortálního oblouku. Choroba postihuje častěji nemocné ve vyšších věkových skupinách, přičemž klinický průběh může být atypický a manifestovat se nespecifickými příznaky, jako jsou zvýšená teplota, váhový úbytek či atypické bolesti hlavy. K potvrzení onemocnění je vhodné užití nejnovějších diagnostických kritérií. Hlavním rizikem při opoždění včasné léčby je nevratná ztráta v důsledku zánětlivé obliterace retinální arterie. V terapii pak zůstávají metodou volby kortikosteroidy ve středních dávkách, alternativně lze při nedostatečném efektu užít další imunosupresiva či anti TNF alfa protilátky.

Klíčová slova: primární vaskulitida, vyšší věk, oční postižení, kortikosteroidy.

Giant cell arteriitis

Giant cell arteriitis is disease from the group of large vessel vasculitis. This disease is more frequently in old age. Symptoms might be nonspecific such as elevated temperature, decrease of weight or atypical headache. Main risk of late treatment is non-reversible loss of eyesight. In the therapy the main drugs are still corticosteroids, alternatively can be used other immunosuppressives or anti TNF alfa antibodies.

Key words: primary vasculitis, older age, eye disability, corticosteroids.

Interní Med. 2010; 12(2): 98–100

Definice

Velkobuněčná arteriitida je primární chronická granulomatózní vaskulitida postihující především kraniální arterie odstupující z aortálního oblouku, onemocnění je obvykle spojeno s elevací reaktantů akutní fáze a vyskytuje se u osob středního a vyššího věku. Choroba se často sdružuje s revmatickou polymyalgií. V rámci klasifikace vaskulitid se řadí společně s Takayasuovou nemocí mezi arteriitidy postihující velké tepny.

Historie

První popis nemoci je datován do roku 1889 britským lékařem sirem Jonathanem Hutchinsonem, ale do širšího odborného povědomí se dostává až v roce 1934, kdy americký lékař, profesor Mayo kliniky v Rochesteru Bayard Taylor Horton referoval o dvou pacientech, kteří trpěli bolestmi hlavy, citlivostí pokožky na hlavě, horečkou, trnutím čelisti a zduřením větví temporální arterie, a provedené histologické vyšetření bylo charakteristické nálezem tzv. obrovských buněk. V roce 1938 doktor G. H. Jennings popsal oslepnutí jako komplikaci temporální arteriitidy.

Epidemiologie

Údaje o incidenci temporální arteriitidy jsou sporé. Onemocnění postihuje téměř výhradně jedince bílé rasy starší 50 let s převahou žen 2:1. Epidemiologické studie provedené v posledních letech ukazují na výrazný vzestup v počtu nemocných, jedna ze studií provedená v 80. le-

tech v USA ukazuje incidenci 26,4 případu na 100 000, ještě vyšší incidence je v severní Evropě, zde je uváděna hodnota 28,6/100 000 obyvatel, s dalším vzestupem u starších 70 let a dvoj až trojnásobně častějším výskytem u žen. Řada publikovaných prací dokladuje rodinný výskyt temporální arteriitidy. Uváděná incidence revmatické polymyalgie je 58 případů na 100 000 obyvatel a v případech, kdy byla provedena pozitronová emisní tomografie k zachycení zánětlivého procesu na velkých cévách u nemocných ještě před zahájením kortikoterapie, vykazovaly velké cévy akumulaci asi ve 30 % a naopak pacienti s velkobuněčnou arteriitidou měli ve 40–60 % symptomy revmatické polymyalgie.

Etiologie a patogenese

Příčina vzniku temporální arteriitidy je nejasná. Je pravděpodobná genetická predispozice, pro kterou svědčí familiární výskyt onemocnění a zjištěná zvýšená incidence HLA-DR3, – DR4 a – DR5 u těchto nemocných. Hazleman a spol. zjistili prokazatelně vyšší frekvenci HLA B-8, který je přítomen u nemocných v 50 %. Na vznik nemoci mají rovněž vliv genové polymorfismy pro TNF-alfa (tumor necrosis factor), ICAM-1 (intercellular adhesion molekule 1), RANTES (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted) a antagonistu receptoru pro interleukin 1. Proběhlé analýzy potvrdily polygenní vnímavost vůči TA.

Incidence onemocnění kolísá přibližně v šesti-letém cyklu, takže je pomýšleno i na virové infek-

ční původ, nejčastěji je v histologickém materiálu zjišťován genotyp parvoviru B19 a je popisován skupinový výskyt choroby, budící podezření na lokální epidemické sdílení mezi vnímavými osobami. Výskyt zvláště ve vyšším věku vede k teoriím, zda-li se nejedná o endokrinní dysfunkce v oblasti hypofyzární osy. Bylo uvažováno zejména o nedostatečné produkci nadledvinových androgenů nebo o relativním nedostatku glukokortikoidů při současně probíhajícím zánětlivém onemocnění. Jiní autoři tyto změny pokládají naopak za sekundární, indukované chronickým zánětem. V patogenезi onemocnění je nepochybná účast imunologických procesů, a to buněčné i humorální imunity. Z buněčných imunitních parametrů se zjistil pokles CD8 lymfocytů, které po aktivaci exprimují na svém povrchu antigen HLA – DR i receptor pro interleukin 2 a následně pak mohou působit cytotoxicky buď přímo, nebo uvolňováním proteolytických enzymů. V biopsiích temporální arterie se v cévní stěně zjistily infiltráty mononukleárních buněk, T-lymfocytů, makrofágů a narušená lamina elastica temporální arterie, v lécích se rovněž zjistily depozita imunoglobulinů IgG, IgM, IgA, komplementu a fibrinogenu, dále se zjistilo výrazné nahromadění fibronektinu, fibrinu a jejich degradačních produktů. Z lymfocytární populace převládají v infiltrátech temporální arterie CD4 T-lymfocyty s receptorem pro interleukin – 2, B lymfocyty přítomny nejsou a počet NK buněk je nízký. Po úspěšném zásahu glukokortikoidy dramaticky klesá počet T-lymfocytů s receptorem pro

interleukin – 2. U pacientů s neléčenou temporální arteriitidou se zaznamenalo zvýšení interleukinu 6, s úpravou po zahájení léčby a připouští se, že persistence jeho zvýšené koncentrace může být projevem přetrvávající aktivity. Protilátky ANCA se při temporální arteriitidě nevyskytují. Jako projev poškození endoteliálních buněk se zaznamenává zvýšení von Willebrandova faktoru, zvýšená bývá také koncentrace komplementu a imunoglobulinů. U 68 % pacientů se zjistily protilátky proti intermediálním produktům jednak epitelového původu – cykoteratin a pak mezenchymového původu vimentin. Patomorfologické změny při temporální arteriitidě zasahují velké a střední cévy. Histologicky jde o panarteriitidu, postižení arterií je segmentální, tj. mezi patologicky změněnými úseky se nachází i části beze změn. Vytváří se granulomy obsahující obrovské buňky, je narušená lamina elastica interna, vzniká i nekróza hladké svaloviny cév, je však celkem vzácná. Lumen cév je zúžené nebo obliterované. Na těchto změnách má podíl i proliferace intimy a intraarteriální trombózy v místech aktivního zánětu. V adventicii se zjišťují mononukleární buňky, méně časté jsou polymorfonukleární infiltráty. V médiu jsou přítomny obrovské vícejaderné buňky a mononukleární buňky podobné histiocytům. Maximum změn se vyskytuje v blízkosti lamina elastica interna. Po přeléčení akutní fáze zánětu mohou v cévní stěně přetrvávat chronické změny, vyvíjí se jizevnatá tkáň v médiu a fibróza v intimě. Vznikají i nové recidivy vaskulitidy. Postižena bývá aorta a z ní odstupující větve, především arterie krku a hlavy. Nejčastěji je zasažena temporální arterie, dále vertebrální a oftalmické arterie. Méně častá je manifestace onemocnění na krkavicích, retinálních arteriích a intrakraniálních arteriích. Možné je rovněž postižení abdominálních a koronárních tepen. V játrech se histologicky zjišťuje zánět v portální oblasti a lobulární části s fokální nekrózou jaterních buněk, někdy i s tvorbou epiteloidních buněčných granulomů. V synoviální tkáni bývají nevýrazné zánětlivé změny, synoviální tekutiny vykazují rovněž mírnou zánětlivou aktivitu.

Klinický průběh a příznaky

Začátek onemocnění je většinou postupný s celkovými příznaky jako slabost, teplota, nechutenství, váhový úbytek, které mohou být přičítány depresi, stárnutí nebo malignitě. Nejběžnějším příznakem, který se objevuje u dvou třetin pacientů, je bolest hlavy. Ta bývá výrazná, někdy vystřelující z týla, nejčastěji ale lokalizovaná do spánkové krajiny, může se projevit při česání vlasů. Někdy se ve vlasaté části hlavy vyskytují citlivé body nebo malé kožní infarkty.

Typickým příznakem jsou bolesti ve žvýkacím svalstvu v m. maseter nebo v temporálních sva-lech, které mají charakter čelistních klaudikací s vazbou na žvýkání masa nebo tuhých soust. Tyto bolesti mohou postihnout i jazyk či polykací svaly. Klinicky temporální arterie bývají zesílené, palpačně citlivější, uzlíkovité, s oslabenou pulzací, kůže nad nimi bývá někdy červená. Prvním projevem onemocnění nemusí být postižení temporální arterie, proto její negativní histologie nevylučuje onemocnění temporální arteriitidou. Asi u 50 % nemocných se objevují oční příznaky, někdy i jako první projev choroby, které jsou projevem okluze očních a orbitálních arterií. Závažné jsou náhle vzniklé poruchy zrakové ostrosti, diplopie, světelné skotomy, změna zorného pole. Asi v necelých 10 % případů se může rozvinout přechodná a nebo i trvalá slepota, nejprve jednostranná, u neléčených pak oboustranná. Ztráta zraku je terminálním stadiem očního postižení. Oftalmolog při vyšetření očního pozadí nejčastěji zjišťuje ischemický edém papily, někdy s hemoragiemi. Na sítnici jsou přítomny ischemická, vatovitá ložiska. Retinální arterie bývají zúžené, s proměnlivým průsvitem lumen a periferním rozšířením, větvy jsou mírně rozšířené. V pokročilých případech přichází atrofie optického nervu. Někdy se popisuje retrobulbární neuritida bez oftalmoskopicky pozorovatelných změn na papile, případně se vyskytuje sektorová ischemie papily, která je projevem sektorové optické neuritidy. Arteriitida v těchto případech postihuje zadní ciliární tepnu nebo nutritivní optické cévy. Méně častou příčinou poruchy zraku pak je embolie do arteria centralis retinae s jejím totálním nebo částečným uzávěrem. Oční komplikace zpravidla vznikají v prvních třech měsících trvání choroby, po desátém měsíci pak již velmi zřídka. Zánět věnčitých tepen může způsobit srdeční infarkt či kardiální nedostatečnost. Postižení velkých arterií se vyskytuje u 10–15 % nemocných, může se projevit šelesty zvláště nad tepnami horních končetin či nad krkavicemi, závažným nálezem pak je eventuální aneuryzma aorty s možností jeho disekce s následnou rupturou. U části pacientů se mohou objevit neurologické příznaky, které se manifestují jednostrannou poruchou sluchu, hemiparézou, závratěmi, dezorientací či projevy periferní neuropatie. U 15 % nemocných se popisuje mírná artritida se synovitidou.

Laboratorní nálezy a zobrazovací vyšetření

Z laboratorních vyšetření dominuje vysoká hodnota sedimentace erytrocytů, často 80 až

100 mm/hodinu. Vyskytuje se i mírná hypochromní anémie, trombocytóza, leukocyty bývají v mezích normy. Někdy je popisována přítomnost antikardiolipinových protilátek třídy IgG, jejichž hodnoty ve většině případů klesají při léčbě glukokortikoidy. U pacientů s aktivní temporální arteriitidou se zaznamenalo i zvýšení hodnoty sérového receptoru pro IL-2, jehož hodnota výrazně poklesla po 6 měsících léčby. U části pacientů může zvýšená hodnota sIL-2R, IL-6 a snížení počtu CD8+ lymfocytů přetrvávat, což ukazuje na trvalou imunologickou aktivitu choroby, někdy až několik měsíců, a to i přesto, že klinicky je choroba pod kontrolou. Je pravděpodobné, že výše uvedené laboratorní nálezy mohou ukazovat na skupiny pacientů s těžším průběhem onemocnění. Ze zobrazovacích vyšetření nachází uplatnění při diagnostice onemocnění ultrasonografické vyšetření, které v typickém případě zachytí otok cévní stěny a stenotizaci lumen kolem 50 %, jež rychle ustupují po zavedení terapie. K vyšetření jsou přístupné axilární, podklíčkové a temporální arterie, jde o vyšetření běžně dostupné a technicky nenáročné, které může napomoci stanovení správné diagnózy. Z dalších sofistikovanějších metod se používá CT ev. CT angiografie či magnetická rezonance, nejdéle využívanou zobrazovací technikou pak je angiografie, která na postižených tepnách zjistí stenózy nebo okluze střídající se s normálním nebo rozšířeným lumen. Vyšetření pozitronovou emisní tomografií je schopno zachytit zvýšenou zánětlivou aktivitu v oblasti cév aorty a aortálního oblouku a zvláště v diagnosticky obtížných případech vést další posun správným směrem.

Diagnóza temporální arteriitidy

Diagnóza vychází z celkových příznaků, typické jsou bolesti hlavy, poruchy zraku a vysoké humorální aktivity, přičemž je jistě potřebné vyloučit stavy s podobnými celkovými příznaky (chronické infekce, malignity apod.). Tepny hlavy, krku a jejich klinicky vyšetřitelné větve je potřeba takto vyšetřit s důrazem na případnou palpační citlivost, rozšíření či trombózu. Bioptické vyšetření je doporučeno u všech pacientů, u nichž vznikne podezření na vývoj temporální arteriitidy. Materiál se většinou odebírá z temporální arterie, ale biopsie může být odebrána i z okcipitální či faciální tepny, důležité je vyšetřit vzorky z více míst tepny.

Diagnostická kritéria

Novější kritéria na určení diagnózy publikovali Ellis a Ralston:

1. věk nad 56 let
2. pozitivní odpověď na léčbu glukokortikoidy během 48 hodin
3. trvání potíží déle než dva týdny

4. pozitivní nález temporální biopsie
5. symetrická bolest proximálního pletence nebo bolest svalů ramenního pletence, jejich ztuhlost nebo palpační citlivost
6. klaudikační bolesti v mandibule
7. klinické abnormality v oblasti spánkové tepny (bolest při tlaku, zesílení a zčervenání)
8. systémové příznaky (celková slabost, anorexie, váhový úbytek, anémie, zvýšená teplota)
9. bolest hlavy v oblasti spánkové tepny
10. poruchy zraku (zhoršení vidění, diplopie, rozmazané vidění)

Podle těchto autorů je diagnóza arteriitidy potvrzena, jsou-li přítomna kritéria 1–3 a 3 libovolná kritéria 5–10 nebo kritérium 4.

American College of Rheumatology v roce 1990 vypracovala tato kritéria pro diagnózu temporální arteriitidy:

1. věk nad 50 let
2. nové bolesti hlavy
3. citlivost na tlak nebo snížení pulzace temporální arterie
4. zvýšení sedimentace červených krvinek nad 50 mm/hod.
5. bioptický průkaz nekrotizující arteriitidy s mononukleárním nebo granulomatózním infiltrátem většinou s vícejadernými obrovskými buňkami

Pro diagnózu je potřeba splnit alespoň 3 z 5 uvedených kritérií.

Vztah revmatické polymyalgie a temporální arteriitidy

Současný výskyt těchto chorob popsal prvně Pauley a Hughes, přičemž o příbuznosti obou jednotek svědčí podobné celkové projevy, epidemiologické ukazatele, laboratorní nálezy a příznivý efekt léčby kortikosteroidy. Asi 35 % pacientů s temporální arteriitidou má příznaky revmatické polymyalgie a u pacientů s revmatickou polymyalgií se může později vyvinout kraniální arteriitida v 15 až 25 %.

Diferenciální diagnostika

Zvláště v úvodu onemocnění při nespecifické celkové symptomatologii je stanovení správné diagnózy obtížné. V prvé řadě je nutno vyloučit stavy s podobnými celkovými příznaky, maligní či lymfoproliferativní onemocnění, chronické infekce, vzhledem k častým bolestem hlavy pak i eventuelní intrakraniální expanzivní proces. Ke správné diagnóze napomáhá pečlivé klinické vyšetření arterií na hlavě, krku i končetinách s ohledem na možné šelesty, zduření či palpační citlivost. Při

trvajícím podezření je indikováno bioptické vyšetření, materiál se obvykle odebírá z temporální arterie, ale je možno biopotovat arterii okcipitální či faciální, důležité je vyšetřit řezy z více míst z důvodu segmentálního postižení. Ze zobrazovacích metod je přínosným screeningovým vyšetřením duplexní sonografie extrakraniálních cév. V případě diagnostických rozpaků pak často napomáhá vyšetření pozitronovou emisní tomografií, které prokáže případnou lokalizaci zánětlivého procesu do cév aortálního oblouku.

Terapie

V léčbě, podobně jako v léčbě revmatické polymyalgie, se podávají kortikosteroidy, ale ve vyšším dávkování. Doporučená iniciační dávka je 40 až 60 mg prednisonu denně, v případě eventuálních přítomných poruch zraku pak i dávky vyšší, až 80 mg na den nebo pulzní léčba metylprednisolonem. Po odeznění akutního stadia je nutná velmi pozvolná detrakce steroidů, ne rychlejší než 5 mg za týden, na cílovou dávku kolem 20 mg prednisonu/den, přičemž další snižování dávky by se mělo dít v řádu cca 5 mg/měsíc, respektive později ještě pomaleji. Riziko relapsu onemocnění je největší v prvním roce a podle současných názorů by léčba měla probíhat nejméně dva roky. Dlouhodobá kortikosteroidní terapie je provázána nežádoucími projevy, k jejich minimalizaci je vhodné důsledné monitorování klinického stavu, podávání co nejmenší účinné dávky. V prevenci osteoporózy pak zvyklá suplementace kalcia a vitamínu D, densitometrické vyšetření a v indikovaných případech pak antiresorpční terapie. Pacienti rezistentní, netolerující či s vysokým rizikem nežádoucích účinků z dlouhodobé léčby kortikosteroidy mohou mít do kombinace další imunosupresivum. Z bazálních léků nachází uplatnění metotrexát, s nímž dosud byly provedeny tři významnější klinické studie (Spiera, Hoffman, Mahr). Ty prokázaly při průměrné dávce MTX 15 mg/týden glukokortikoidy šetřící efekt s redukcí rizika relapsu při minimalizaci dávky kortikoidů. Vzhledem k jeho pomalejšímu nástupu účinku ale mají glukokortikoidy v úvodu léčby i přes použití MTX své nezastupitelné místo. Z dalších bazálních léků byl zkoušen azathioprin v průměrné dávce 150 mg/den, De Silvova studie opět prokázala jeho glukokortikoid šetřící efekt a lze jej doporučit pacientům, u kterých je kontraindikován či netolerován metotrexát. Z biologií byla provedena studie Cantiniho a spol. s infliximabem u čtyř pacientů rezistentních na léčbu steroidy, z nichž tři výborně zareagovali na léčbu infliximabem. Ale v další rozsáhlejší studii Salvaraniho se 44 pacienty na GK a placebo či GK a infliximabu nebyl mezi skupinami s infliximabem

a s placebem nalezen signifikantní rozdíl a studie byla po 22 týdnech ukončena. Několik kazuistických sdělení je rovněž o použití etanerceptu (Tan, Seton), adalimumabu (Leydet), výsledky jsou však nejednoznačné. Jedno sdělení pak popisuje úspěšnou léčbu velkobuněčné arteriitidy monoklonální anti-CD 20 protilátkou rituximabem v kombinaci s cyklofosfamidem (Bhatia).

Nízce dávkovaná kyselina acetylsalicylová může zabránit ischemickým mozkovým příhodám sdruženým s velkobuněčnou arteriitidou, což bylo potvrzeno v několika retrospektivních studiích (Hellmann, Lee). Efekt antiagregace aspirinem je pro tyto nemocné přínosnější než antikoagulační warfarinem (Lee). Proto všichni, u nichž není ASA kontraindikována, by ji měli dostat.

Závěr

Glukokortikoidy zůstávají nosným lékem v léčbě velkobuněčné arteriitidy. Dávku steroidů je vhodné pozvolna a individuálně minimalizovat na tu nejnižší účinnou. U pacientů s trvajícím aktivitou choroby či intolerancí kortikoidů je vhodné použít metotrexát, azathioprin či anti-TNF-alfa terapii.

Prognóza

Pacienti s temporální arteriitidou jsou ohroženi zejména vážnými komplikacemi s poruchami zraku, kdy ztráta zraku je terminálním nevratným stadiem očního postižení a lze jí případnou časně započatou léčbou předejít. Celkově je ale prognóza onemocnění při adekvátní terapii dobrá s tím, že většina pacientů dosáhne remise při monoterapii kortikoidy.

Literatura

1. Bečvář R. Vaskulitidy v klinické praxi. Medprint, 1994; 45–88.
2. Cantini F. Diagnosis and treatment of giant cell arthritis. Drug Aging 2008; 422–430.
3. Kotlík L. Revmatická polymyalgie a velkobuněčná arteriitida. Postgraduální medicína 2007, 9.
4. Martínez-Taboada VM, a kol. A double blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arthritis. Ann Rheum Dis., 2008; 1165–1173.
5. Pavelka K, a kol. Klinická revmatologie, Praha Galén, 2003; 294–295.
6. Pavelka K, a kol. Farmakoterapie revmatických onemocnění, Grada, Praha 2005; 280.
7. Pavelka K. Polymyalgia rheumatica a temporální arteriitida. Česká revmatologie 2001, 9.
8. Pipitone N, Salvarani C. Improving therapeutic options for patients with giant cell arthritis. Current Opinion Rheumatology 2008; 1496–1503.

MUDr. Viktor Pavlík

Interní oddělení,
Revmatologická ambulance
Uherskohradištská nemocnice a.s.
Purkyňova 365, 686 01 Uherské Hradiště
viktorpavlik@tiscali.cz

