

## Choroba Takayasu u 8-letniej dziewczynki

### *Takayasu's arteritis in an 8-year old girl*

Beata Kołodziejczyk, Agnieszka Gazda, Elżbieta Musiej-Nowakowska, Lidia Rutkowska-Sak

Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

**Słowa kluczowe:** choroba Takayasu, zapalenie dużych naczyń, niecharakterystyczne objawy choroby, angio-CT, angio-MRI.

**Key words:** Takayasu's arteritis, large vessel vasculitis, nonspecific symptoms of the disease, magnetic resonance angiography, computed angiotomography.

#### Streszczenie

Choroba Takayasu, zwana inaczej zespołem łuku aorty lub chorobą bez tętna, jest zaliczana do grupy zapaleń dużych naczyń. Obecnie za podłoże rozwoju choroby uważa się zaburzenia immunologiczne współistniejące z czynnikami genetycznymi oraz środowiskowymi. W przebiegu choroby w obrębie ścian dużych naczyń tętnicznych powstaje zapalna ziarnina, doprowadzając do stopniowego zwężania się światła naczynia lub nawet do jego całkowitego zamknięcia. Choroba ta występuje rzadko zarówno w populacji dorosłych, jak i w wieku rozwojowym. W początkowej fazie choroby objawy nie są charakterystyczne, co powoduje trudności diagnostyczne i opóźnia ustalenie rozpoznania. Objawy zależne od niedokrwienia narządów i tkanek obserwowane u dorosłych rzadko występują w populacji dziecięcej. Nie ma żadnego badania laboratoryjnego, którego wynik byłby charakterystyczny dla choroby Takayasu. W badaniach laboratoryjnych najczęściej stwierdza się przyspieszenie prędkości opadania erytrocytów oraz podwyższone wartości pozostałych wskaźników ostrego procesu zapalnego, w morfologii krwi – niedokrwistość normocytarną, leukocytozę oraz nadpłytkowość. Złotym standardem diagnostycznym w chorobie Takayasu jest arteriografia rentgenowska, obecnie zastępowana angiografią metodą tomografii komputerowej (angio-CT) oraz angiografią metodą rezonansu magnetycznego (angio-MRI). Na podstawie powyższych badań obrazowych możliwe jest określenie typu choroby w zależności od anatomicznego umiejscowienia zmian naczyniowych. Rozpoznanie choroby służą kryteria diagnostyczne EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008 opracowane dla choroby Takayasu u dzieci, przedstawione w tabeli I. Z uwagi na rzadkie występowanie choroby u dzieci nie ma kontrolowanych badań dotyczących jej leczenia. W ostrej fazie choroby zawsze stosuje się wysokie dobowe dawki

#### Summary

Takayasu's arteritis, known also as an aortic arch syndrome or a pulseless disease, is a form of large vessel vasculitis. The immunological disorders together with genetic predisposition and environmental factors are currently considered to be the basis for the development of disease. Takayasu's arteritis is characterised by granulomatous inflammation of the aorta and its major branches, leading to stenosis, thrombus function, aneurismal or finally to total occlusion of the vascular lumen. The disease is rare in the population of adults and also rarely occurs in childhood. The nonspecific initial symptoms can be the cause of diagnostic difficulties and can delay the correct diagnosis. The symptoms depending on organs and tissues ischemia, typically occurring in adults, are rarely found in the child population. There is no laboratory specific test for Takayasu's arteritis only. The most frequent laboratory abnormalities include elevation of the erythrocyte sedimentation rate and elevation of the acute phase reactants, normochromic anaemia in full blood count, leucocytosis and thrombocytosis. The diagnostic "gold standard" in Takayasu's arteritis is still X-ray arteriography, which is currently being replaced by classical computed angiotomography and magnetic resonance angiography. These examinations are indispensable to recognize the type of the disease depending on the localisation of vascular changes. To establish the diagnosis of Takayasu's arteritis it is mandatory to use the Takayasu's arteritis diagnostic EULAR/PRINTO/PRES criteria defined scientifically for children (Ankara 2008), presented in Table I. Because of the rare occurrence of the disease in children, there are no scientifically controlled trials of treatment for Takayasu's arteritis in this group. In the acute phase of the disease, high daily doses of glucocorticoids are recommended, and usually the use of immunosuppressants is

---

#### Adres do korespondencji:

lek. Beata Kołodziejczyk, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks +48 22 844 87 74.

Praca wpłynęła: 29.05.2010 r.

glikokortykosteroidów, zwykle konieczne jest także leczenie immunosupresyjne. Istnieją doniesienia o skuteczności terapii inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor* – TNF) w chorobie Takayasu u dzieci.

W artykule przedstawiono przypadek 8-letniej dziewczynki, u której rozpoznanie choroby Takayasu ustalono po prawie 2 latach obserwacji objawów niespecyficznych. Wykonane u pacjentki badanie angio-CT dużych naczyń klatki piersiowej uwidocznilo pogrubienie ściany aorty ze znacznym zwężeniem jej światła, zwężenie światła tętnicy podobojczykowej lewej, tętnicy szyjnej wspólnej, przewężone miejsce odejścia tętnicy kręgowej lewej, tętniakowato poszerzone tętnice tarczowe (ryc. 1).

## Wstęp

Choroba Takayasu jest pierwotnym idiopatycznym przewlekłym zapaleniem aorty i jej dużych odgałęzień z zajęciem lub bez zajęcia tętnic płucnych. Etiologia choroby pozostaje nieznana. Początkowo rozwój choroby wiązano z zakażeniem gruźliczym [1, 2], istnieją doniesienia o takim związku w krajach rozwijających się [3, 4]. Obecnie za podłoże rozwoju choroby uważa się zaburzenia immunologiczne współistniejące z czynnikami genetycznymi oraz środowiskowymi [5]. Podejrzewa się, że główną rolę w rozwoju zapalenia w chorobie Takayasu odgrywają  $\gamma/\delta$  limfocyty T, w połączeniu z wysoką ekspresją białka szoku termicznego Hsp60/65 [6]. W badaniu *in vitro* u osób z chorobą Takayasu stwierdzono, że pod wpływem białka Hsp60/65 następuje proliferacja  $\gamma/\delta$  limfocytów T, które stają się cytotoksyczne dla komórek *endothelium* aorty.

Według innej hipotezy rozwoju choroby antygeny zawarte w ścianie naczyń aktywują limfocyty T CD4 produkujące czynniki chemotaktyczne dla monocytów. Monocyty ulegają transformacji do makrofagów, które uczestniczą w niszczeniu *endothelium* i tworzeniu ziarniny w ścianie naczynia [3]. U osób z chorobą Takayasu wykazano także aktywację komórek *endothelium*, wyrażającą się wzrostem ekspresji cząsteczek adhezyjnych – ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) oraz VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) [3]. Nie można wykluczyć odpowiedzi humoralnej w rozwoju choroby. U pacjentów z chorobą Takayasu stwierdzano obecność przeciwciał przeciw strukturom ściany aorty oraz przeciw komórkom *endothelium* [3].

Związek występowania choroby z antygenami zgodności tkankowej HLA-Bw52 i HLA-DR12 stwierdzono u 50% chorych w populacji japońskiej, jednak nie potwierdzono takiego związku u pacjentów w krajach zachodnich [1]. Opisywano współistnienie choroby Takayasu z seronegatywnymi spondyloartropatiami, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, toczniem rumieniowatym układowym, ziarniniakowatością Wegenera, sarkoidozą, chorobą Crohna [7] czy *colitis*

necessary. There are reports about effectiveness of anti-TNF therapy in Takayasu's arteritis in children.

In the paper the case of a 8-year-old girl with Takayasu's arteritis is presented, in whom the diagnosis was established after 2 years' observation of nonspecific symptoms. The computed angiogram of thoracic great vessels revealed aortic wall thickening with the stenosis of the vascular lumen, stenosis of the lumen of the left subclavian artery, common carotid artery, narrowing at the place of branch out the left vertebral artery, aneurismal extension of thyroid arteries (Fig. 1).

*ulcerosa* [5], co przemawia za zbliżonymi uwarunkowaniami genetycznymi oraz może potwierdzać autoimmunologiczne podłoże choroby.

Choroba Takayasu charakteryzuje się ziarniniakowym zapaleniem ściany naczyń tętnicznych. Zmiany zwykle mają charakter ogniskowy. W aktywnej fazie choroby naciek zapalny z komórek jednojądrowych (głównie limfocytów) widoczny jest w przydancie, obejmując *vasa vasorum*. Zmiany ziarniniakowe obejmujące warstwę środkową tętnicy, zawierają komórki Langerhansa, a w części środkowej – ogniska martwicy włókien elastycznych i komórek mięśni gładkich [3]. W dalszym przebiegu choroby dochodzi do włóknienia warstwy środkowej naczynia, a także pogrubienia błony wewnętrznej z jej infiltracją komórkami krwi, lipidami oraz wapnieniem [1] i powstawaniem zakrzepów. Charakterystyczne w badaniu histopatologicznym jest stwierdzanie współistnienia zmian wczesnych oraz późnych. Zmiany w ścianie tętnic powodują powstawanie odcinkowych zwężeń bądź całkowite zamknięcie światła naczynia z możliwością rekanalizacji w zmianach starszych. Obserwuje się powstawanie poststenotycznych poszerzeń oraz tętniaków.

Choroba Takayasu jest rzadkim schorzeniem zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [7]. Częściej występuje w populacji azjatyckiej, ale może dotyczyć pacjentów wszystkich ras [3, 7, 8]. W Stanach Zjednoczonych chorobę stwierdza się w 2,6 przypadku na milion osób. W Stanach Zjednoczonych choroba Takayasu stanowi 2% wszystkich zapaleń naczyń u dzieci [9], w Turcji – 1,5% [8]. U dorosłych w 80–90% przypadków jest rozpoznawana u kobiet. W populacji japońskiej kobiety stanowią 90% chorych, w innych krajach azjatyckich oraz w krajach zachodnich odsetek ten jest mniejszy [1]. Badania przeprowadzone u dzieci również wskazują na przewagę występowania choroby u dziewczynek. W dużej populacji dzieci koreańskich z chorobą Takayasu stosunek dziewczynek do chłopców wynosił 4,4 : 1, w Indiach 5 : 1 [7]. Początek choroby najczęściej przypada na 2. i 3. dekadę życia, ale choroba jest rozpoznawana również u małych dzieci, nawet 18-miesięcznych [9].

## Opis przypadku

Dziewczynka, lat 8 i 5/12, ze środowiska miejskiego, do czasu obecnej choroby była zdrowa. Wywiad rodzinny w kierunku układowych zapalnych chorób tkanki łącznej był negatywny. Mniej więcej od 2 lat u dziecka obserwowano objawy ogólne – osłabienie, brak apetytu, zmniejszenie masy ciała, wypadanie włosów. Dziewczynka pozostawała pod opieką lekarza POZ. Nie stwierdzano w tym czasie nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym, wykonana w marcu 2008 r. morfologia krwi wykazała niedokrwistość mikrocytarną (Hb 9,7 g/dl), nadpłytkowość (płytki  $775 \times 10^9/l$ ), obraz układu białokrwinkowego nie wykazywał odchyleń od normy. Chorej podano Hemofer. Z uwagi na brak poprawy klinicznej oraz utrzymywanie się niedokrwistości w badaniach laboratoryjnych dziecko skierowano do poradni hematologicznej. W kwietniu 2009 r. dziewczynka po raz pierwszy była hospitalizowana w klinice hematologii, gdzie z odchyleń od normy w badaniu przedmiotowym stwierdzano bladość i suchość powłok skórnych z nadmiernym łuszczeniem. W badaniach laboratoryjnych utrzymywała się niedokrwistość mikrocytarna – Hb 9,9 g/dl, E  $4,32 \times 10^{12}/l$ , MCV 69,8 fl, MCH 22,8 pg, MCHC 32,7 g/dl, nadpłytkowość – płytki  $637 \times 10^9/l$ . Liczba leukocytów oraz rozmaz krwi były prawidłowe. Stwierdzono znacznie zmniejszone stężenie żelaza – 8  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , przy prawidłowych stężeniach TIBC i ferrytyny oraz płaską krzywą wchłaniania żelaza. Stężenie bilirubiny było prawidłowe. Wykluczono sferocytozę, celiakię, lambliozę, krwawienie z przewodu pokarmowego. Zastosowano doustne leczenie preparatem Ferrum Lek. Podczas kontroli w klinice po 2 miesiącach leczenia stwierdzono zwiększenie stężenia Hg o 1,1 g/dl w stosunku do wartości wyjściowych. Dziecko skierowano do kliniki gastrologii w celu diagnostyki w kierunku zaburzeń wchłaniania, kontynuowano leczenie preparatem żelaza. W grudniu 2009 r. dziewczynka była hospitalizowana w klinice gastrologii, gdzie z odchyleń od stanu prawidłowego w badaniu przedmiotowym stwierdzono tachykardię. W badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę wysokie wartości wskaźników ostrego procesu zapalnego – OB 79 mm/h, CRP 4,3 mg/dl (norma 0–1 mg/dl), morfologia krwi nie uległa poprawie. Badanie RTG klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej nie wykazały nieprawidłowości. Z powodu pojawienia się głośnego szmeru skurczowego nad sercem i dużymi naczyniami wykonano badanie ECHO serca, uwidaczniające dużego stopnia pogrubienie ścian dolnego odcinka aorty zstępującej oraz początkowego odcinka tętnicy szyjnej wspólnej, bez zmian patologicznych w zakresie jam serca, łuku aorty oraz tętnic wieńcowych. Dziecko z podejrzeniem choroby zapalnej tętnic skierowano do Instytutu Reumatologii w Warszawie.

W dniu przyjęcia do Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii w grudniu 2009 r. dziewczynka była w stanie dobrym, bez dolegliwości, bez cech infekcji. Badaniem przedmiotowym z odchyleń od stanu prawidłowego stwierdzono: bladość powłok skórnych, wyczuwalne drobne węzły chłonne podżuchwowe i pachwinowe, szmer skurczowy nad sercem 2/6 w skali Levine'a oraz głośny szmer w okolicy podobojczykowej lewej promieniujący do całej klatki piersiowej, szmer skurczowy nad naczyniami szyjnymi po stronie lewej oraz nad aortą w obrębie jamy brzusznej. Tętno na dostępnych badaniu tętnicach było wyczuwalne, symetryczne, w obrębie tętnic piszczelowych i grzbietowych stóp słabo wyczuwalne. Nie obserwowano nadciśnienia tętniczego, sporadycznie stwierdzano różnicę ciśnienia tętniczego na kończynach górnych > 10 mm Hg (wyższe na kończynie górnej prawej). Na kończynach dolnych nie stwierdzono ewidentnych różnic wartości ciśnienia krwi. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wartości wskaźników ostrego stanu zapalnego – OB 49 mm/h, CRP 33 mg/l (norma 0–10 mg/l). W morfologii krwi stwierdzono niedokrwistość mikrocytarną – Hb 11,2 g/dl, E  $4,65 \times 10^{12}/l$ , MCV 73,9 fl, nadpłytkowość – płytki  $646 \times 10^9/l$ . Liczba leukocytów oraz rozmaz były prawidłowe. Stężenie ferrytyny było w normie. W proteinogramie stwierdzono wysokie stężenie białka całkowitego 8,34 g/dl ze znacznie zwiększonym odsetkiem gammaglobulin – 27,5%. Stężenia immunoglobulin były powyżej normy dla wieku: IgG 2880 mg/dl, IgA 445 mg/dl, IgM 190 mg/dl. Koagulogram oraz badania biochemiczne były w normie. Badanie ogólne moczu nie wykazało zmian. Stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych w niskim mianie – 1/80 o plamistym typie świecenia. Czynniki reumatoidalny, przeciwciała anty-dsDNA oraz przeciwciała antykardiolipinowe były nieobecne.

Wykluczono gruźlicę (OT Mtx RT 23 – 0 mm, prawidłowy obraz radiologiczny płuc). Zapis EKG był prawidłowy. W badaniu echokardiograficznym uwidoczono nieznaczne poszerzenie aorty wstępującej oraz łuku aorty, poza tym nie stwierdzono innych istotnych nieprawidłowości. W badaniu dopplerowskim tętnic szyjnych stwierdzono znaczne pogrubienie śródbłonna ściany tętnicy szyjnej wspólnej w odcinku bliższym. Pozostałe naczynia szyjne i tętnice kręgowo o prawidłowej średnicy, bez zmian. Przepływ w tętnicach po stronie prawej był prawidłowy, po stronie lewej stwierdzono zaburzenia spektrum przepływu w tętnicach szyjnych i w tętnicy kręgowo. W badaniu USG nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie narządów jamy brzusznej. W badaniu dopplerowskim aorta brzuszna i tętnice: pień trzewny, nerkowe, kręzkowa górna miały prawidłową średnicę, bez zmian w śródbłonku. W badaniu angiografii CT dużych

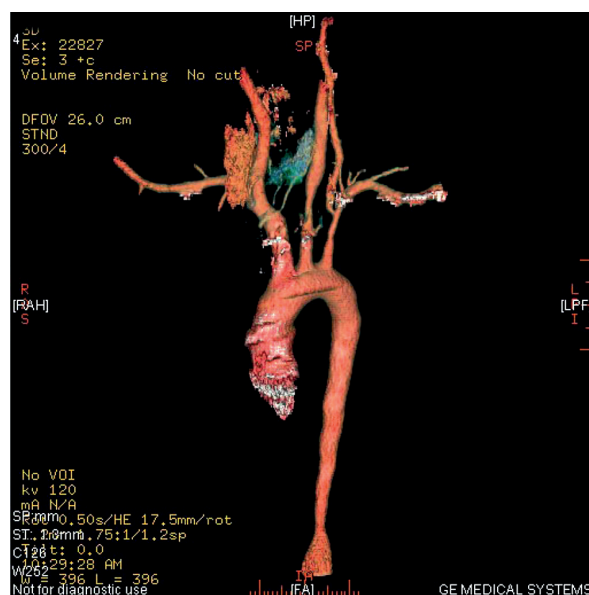
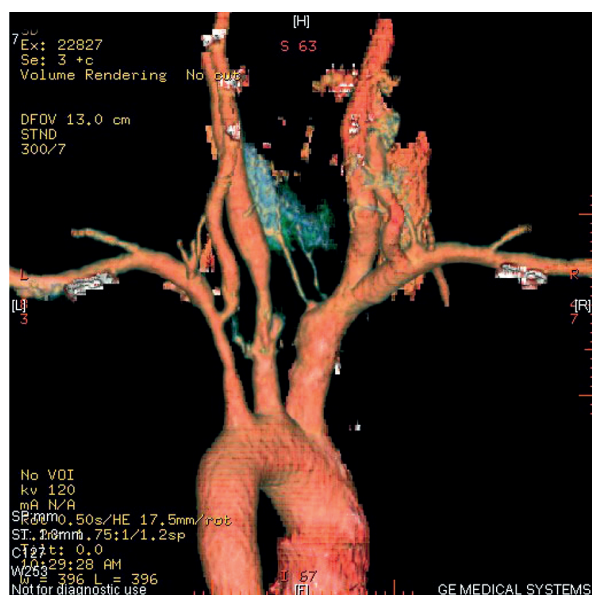
naczyń klatki piersiowej uwidoczniono pogrubienie ściany aorty (w obrębie łuku do 3 mm, poniżej cieśni do 3,8 mm), światło aorty w części zstępującej stopniowo zwężające się (w jej dolnym odcinku piersiowym zwężenie do 5 mm średnicy z pogrubieniem ściany do 5,7 mm), a także zwężenie światła tętnicy podobojczykowej lewej (w największym miejscu do 2,8 mm z pogrubieniem ściany do 3 mm), przewężone miejsce odejścia tętnicy kręgowej lewej od tętnicy podobojczykowej, tętnicę szyjną wspólną znacznie przewężoną (do 3,3 mm z pogrubieniem ściany do 5 mm), tętnice tarczowe w miejscu odejścia odcinkowo tętniakowato poszerzone (ryc. 1).

Na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego oraz wykonanych badań dodatkowych rozpoznano chorobę Takayasu. Zastosowano leczenie prednizolonem w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę oraz rozpoczęto leczenie dożylnymi comiesięcznymi wlewami z cyklofosfamidem w dawce 820 mg/m<sup>2</sup> pc. na wlew. W badaniach kontrolnych uzyskano normalizację OB i CRP, w morfologii utrzymywała się nadpłytkowość – płytki 700 × 10<sup>9</sup>/l. W dniu 8 stycznia 2010 r. dziewczynka w stanie dobrym została wypisana do domu.

Tydzień później pacjentka w trybie nagłym została przyjęta do Kliniki z powodu nawracających od kilku godzin epizodów bólów głowy z towarzyszącymi wymiotami. W godzinach południowych tego dnia chora była konsultowana w SOR Szpitala Dziecięcego, gdzie stwierdzono stan ogólny dość dobry, ciśnienie tętnicze 140/90–140/100 mm Hg, w badaniu neurologicznym brak odchyłań od stanu prawidłowego, w badaniu CT głowy brak zmian ogniskowych.

Przy ponownym przyjęciu do Kliniki dziewczynka była w stanie ogólnym dość dobrym, z niewielkim nasileniem dolegliwości bólowych głowy, bez cech infekcji. Badaniem przedmiotowym z odchyłań od stanu prawidłowego stwierdzono: bladość powłok skórnych, wyczuwalne drobne węzły chłonne szyjne, tachykardia – 120/min, szmer skurczowy nad sercem 2/6 oraz głośny szmer w okolicy podobojczykowej lewej promieniujący do całej klatki piersiowej, szmer skurczowy nad naczyniami szyjnymi po stronie lewej oraz nad aortą w obrębie jamy brzusznej (zwłaszcza w nadbrzuszu), tętno na dostępnych badaniu tętnicach wyczuwalne, z asymetrią na kończynach górnych – po stronie lewej wyczuwalne słabiej, w obrębie tętnic piszczelowych i grzbietowych stóp wyczuwalne słabo. Ciśnienie tętnicze 138/104 mm Hg. W badaniach laboratoryjnych prawidłowe były wartości wskaźników ostrego stanu zapalnego – OB, CRP, w morfologii leukocytoza – L 14,7 × 10<sup>9</sup>/l, nadpłytkowość – płytki 478 × 10<sup>9</sup>/l. W proteinogramie wysokie stężenie białka całkowitego ze znacznie zwiększonym odsetkiem gammaglobulin, tak jak poprzednio. Wyniki badań biochemicznych były w normie. Badanie ogólne moczu nie wykazało zmian. W badaniu ECHO serca aorta wstępująca i łuk aorty były nieco poszerzone w stosunku do normy dla wieku, widoczne duże naczynia odchodzące od aorty nie wykazywały ewidentnych zmian.

Po dożylnym nawodnieniu i podaniu dożylnym glikokortykosteroidów w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę oraz zastosowaniu amlodypiny w dawce 5 mg/dobę uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego oraz poprawę stanu ogólnego dziecka. W kolejnych dniach hospitalizacji,



Ryc. 1. Badanie angio-CT dużych naczyń klatki piersiowej.

Fig. 1. The computed angi tomography of thoracic large vessel.

pomimo stosowania amlodypiny nawracały epizody wzrostu ciśnienia tętniczego z silnymi bólami głowy, wystąpiły także objawy infekcji górnych dróg oddechowych. W badaniach laboratoryjnych utrzymywały się niskie wskaźniki zapalne. Okulistycznie w dniu oczu stwierdzono lekko zwężone naczynia tętnicze, naczynia żyłne były w normie. Zastosowano enalapril w dawce 7,5 mg/dobę, uzyskując normalizację ciśnienia tętniczego. Utrzymywała się tachykardia. Parametry nerkowe po zastosowaniu leku były w normie. Stopniowo zredukowano dawki prednizolonu od 1 mg/kg m.c. do 0,5 mg/kg m.c. na dobę. W celu diagnostyki różnicowej nadciśnienia tętniczego (polekowe czy w przebiegu choroby podstawowej?) pacjentkę przekazano do Kliniki Nefrologii.

W lutym 2010 r. dziewczynka była diagnozowana w Klinice Nefrologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, gdzie obserwowano graniczne wartości ciśnienia tętniczego. Badanie echokardiograficzne serca wykazało graniczną grubość lewej komory, a badanie USG naczyń szyjnych – prawidłowy stan morfologiczny i prawidłowy przepływ w tętnicach szyjnych oraz w tętnicach kręgowych. W badaniu USG jamy brzusznej nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie narządów jamy brzusznej, stwierdzono natomiast przyspieszenie przepływu w aorcie podprzeponowej z pogrubiałą ścianą aorty na odcinku 2–3 cm od przepony, przepływ w tętnicach nerkowych był niskooporowy, z zaburzeniami przepływu raczej wtórnymi do zaburzeń przepływu w aorcie. W badaniu scyntygraficznym funkcja nerek była w granicach normy, wynik testu kaptoprilowego był ujemny. W badaniu angio-CT aorty brzusznej nie było zmian w aorcie (nie potwierdzono pogubienia ścian aorty brzusznej ani nie stwierdzono wyraźnych przewężeń), naczyniach nerkowych oraz tętnicach trzewnych. Kontynuowano farmakologiczne leczenie nadciśnienia tętniczego amlodypiną w dawce 5 mg/dobę.

## Dyskusja

Rzadkie występowanie choroby Takayasu jest z pewnością jednym z czynników opóźniających ustalenie prawidłowego rozpoznania. Kolejne utrudnienie to niecharakterystyczne objawy choroby [1, 10]. W jej początkowym okresie, często długotrwałym, dominują objawy ogólne, takie jak gorączka, nocne poty, osłabienie, utrata masy ciała, mialgia i/lub artralgia bądź zapalenie stawów, zmiany skórne (rumieniowe, owrzodzeniowe). Objawy zależne od niedokrwienia narządów i tkanek obserwowane u dorosłych rzadko występują w populacji dziecięcej [7, 9]. Zajęcie naczyń dogłównych bądź naczyń ośrodkowego układu nerwowego może powodować bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia, wymioty, objawy ogniskowe w przebiegu udarów niedokrwien-

nych lub krwotocznych mózgu, przejściowe napady niedokrwienne (TIA), ból tętnicy szyjnej. Ból w klatce piersiowej, krwiotłucie, duszność, zastoinowa niewydolność serca obserwowane są w zajęciu tętnic płucnych, a objawy choroby niedokrwiennej serca – w zajęciu tętnic wieńcowych. Zajęcie naczyń trzewnych może przejawiać się poposiłkowymi bólami brzucha, natomiast zaburzenia przepływu w naczyniach zaopatrujących kończyny – zaburzeniami troficznymi oraz chromaniem kończyn. Zajęcie tętnic nerkowych powoduje kliniczne objawy nadciśnienia tętniczego.

U dzieci sporadycznie opisywane są przypadki nagłego początku choroby, takie jak drgawki w przebiegu krwawienia do OUN z tętniaka tętnicy mózgowej [9] czy nietypowego umiejscowienia zmian naczyniowych w postaci guza oczodołu [10]. W badaniach retrospektywnych przeprowadzonych wśród dzieci z chorobą Takayasu w Turcji wykazano, że najczęstszymi objawami choroby są kolejno: bóle głowy, bóle brzucha, chromanie kończyn, gorączka oraz utrata masy ciała [11]. Badaniem fizykalnym stwierdza się zmiany skórne (rumień guzowaty, *pyoderma gangrenosum*, plamica charakterystyczna dla leukocytoklastycznego zapalenia naczyń oraz *panniculitis*), asymetrię, osłabienie lub brak tętna, szmer nad dużymi naczyniami, różnicę wartości ciśnienia tętniczego o ponad 30 mm Hg mierzonego na obu kończynach, nadciśnienie tętnicze, zwykle wysokoreninowe, wynikające ze zmian w naczyniach nerkowych, zmiany w dniu oczu (krwawienia do siatkówki, ciała szklстого, wysięki w postaci ognisk „kłębków waty”, poszerzenia naczyń żylnych, mikro tętniaki, anastomozy tętniczo-żyłne, zanik gałki ocznej). Ponownie przytaczając badania retrospektywne przeprowadzone wśród dzieci z chorobą Takayasu w Turcji, wykazano, iż najczęstszymi odchyleniami stwierdzanymi w badaniu przedmiotowym są kolejno: nadciśnienie tętnicze, brak tętna, szmer nad dużymi naczyniami tętniczymi [11].

U opisanej pacjentki długotrwanie dominowały małe specyficzne objawy ogólne, nie obserwowano objawów wynikających z niedokrwienia narządów, w tym nadciśnienia tętniczego tak charakterystycznego dla choroby Takayasu [8]. Pojawienie się szmeru nad dużymi naczyniami w obrębie klatki piersiowej było decydujące w ukierunkowaniu diagnostyki na układowe zapalenie naczyń.

Nie ma żadnego badania laboratoryjnego, którego wynik byłby charakterystyczny dla choroby Takayasu. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się przyspieszenie OB oraz podwyższone wartości pozostałych wskaźników ostrego procesu zapalnego, takich jak CRP, stężenie fibrynogenu, czasami jednak wskaźniki zapalne pozostają w normie [9, 10]. W morfologii krwi często obserwowanym objawem jest normocytarna niedokrw-

stość, może pojawić się leukocytoza oraz nadpłytkowość. Stężenie białka całkowitego może być podwyższone, a w proteinogramie obserwuje się zwiększony odsetek  $\alpha_2$ -globulin jako wykładnika ostrego procesu zapalnego oraz  $\gamma$ -globulin, co jest związane z podwyższonymi poziomami immunoglobulin w surowicy krwi. W przypadku wystąpienia zmian narządowych mogą pojawić się nieprawidłowości w badaniach biochemicznych, wynikające z niedokrwienia poszczególnych narządów. Zwykle nie obserwuje się obecności przeciwciał przeciwnądrowych, obecność czynnika reumatoidalnego jest stwierdzana w 15% przypadków [3], mogą być obecne przeciwciała przeciwendotelialne [3]. Stwierdzenie zwiększonej aktywności metaloproteazy 2 może być pomocne w ustaleniu rozpoznania choroby Takayasu [1].

U przedstawianej pacjentki dominującym odchyleniem od normy w badaniach laboratoryjnych była niedokrwistość mikrocytarna, obserwowano także podwyższone wskaźniki zapalne – OB, CRP, nadpłytkowość. Zwracał uwagę podwyższony poziom białka całkowitego oraz immunoglobulin w poszczególnych klasach. Poza granicznym poziomem przeciwciał przeciwnądrowych, nie stwierdzano obecności żadnych innych markerów immunologicznych układowych zapalnych chorób tkanki

**Tabela I.** Kryteria diagnostyczne choroby Takayasu u dzieci [12]

**Table I.** The diagnostic criteria for Takayasu arteritis in children [12]

<p>I. Zmiany w angiografii (kryterium konieczne). Stwierdzenie w badaniu angiograficznym (konwencjonalnym, CT lub MRI) aorty, jej dużych odgałęzień i tętnic płucnych tętniaka/poszerzenia, zwężenia, okluzji lub pogrubienia ściany naczynia, niebędących skutkiem dysplazji włóknistej czy innych schorzeń, zmiany zwykle ogniskowe lub odcinkowe.</p> <p>II. 1. Deficyt tętna (brak/osłabienie/asymetria tętna na tętnicach obwodowych) lub chromanie (ogniskowy ból mięśni powodowany wysiłkiem fizycznym).</p> <p>2. Różnica wartości ciśnienia tętniczego (różnica ciśnienia skurczowego &gt; 10 mm Hg mierzonego na obu kończynach).</p> <p>3. Szmer (słyszalny szmer lub wyczuwalne drżenie nad dużymi naczyniami).</p> <p>4. Nadciśnienie tętnicze (wartości ciśnienia skurczowego/rozkurczowego powyżej 95 percentyla dla wzrostu).</p> <p>5. Wskaźniki ostrej fazy (OB &gt; 20 mm/h lub CRP – każda wartość powyżej normy przyjętej dla danego laboratorium).</p>
<p>Do ustalenia rozpoznania choroby Takayasu konieczne jest spełnienie kryterium z punktu I – charakterystyczne zmiany w angiografii oraz jednego z 5 kryteriów zawartych w punkcie II.</p>

łącznie. Opisany przypadek choroby potwierdza małą przydatność badań laboratoryjnych w ustaleniu rozpoznania zespołu łuku aorty.

Złotym standardem diagnostycznym w chorobie Takayasu jest arteriografia rentgenowska. Badanie to uwidacznia zmiany w ścianie aorty i w jej odgałęzieniach – zwężenia, okluzje, tętniaki, poststenotyczne poszerzenia, rozwarstwienia ściany naczynia. Badanie to jest również przydatne w ocenie postępu choroby, uwidacznia zmiany rekanalizacyjne oraz obecność krążenia obocznego. Na podstawie angiografii możliwe jest określenie typu choroby w zależności od anatomicznego umiejscowienia zmian naczyniowych [1]:

- typ 1 – zajęcie łuku aorty i odchodzących od niego naczyń tętnicznych,
- typ 2 – zajęcie aorty piersiowej i brzusznej,
- typ 3 – zajęcie aorty zarówno nad, jak i pod przeponą,
- typ 4 – zajęcie tętnic płucnych.

Obecnie w rozpoznaniu i monitorowaniu przebiegu choroby stosowane są metody zdecydowanie mniej obciążające dla pacjenta – angiografia metodą tomografii komputerowej oraz angiografia metodą rezonansu magnetycznego. Badania te pozwalają na wykrycie zmian wczesnych, takich jak koncentryczne pogrubienie ściany naczynia [1, 2, 4]. Angio-MRI, badanie pozbawione obciążenia promieniowaniem rentgenowskim, umożliwia dodatkowo ocenę nasilenia zmian zapalnych ściany naczynia – uwidocznienie obrzęku bądź wzmożone unaczynienie ściany naczynia [4, 7]. Nowoczesnym badaniem obrazowym przydatnym w diagnostyce choroby Takayasu jest pozytronowa tomografia emisyjna (PET), wizualizująca rozkład i nasilenie zmian zapalnych aorty i jej odgałęzień [1, 7]. Przydatne w diagnostyce choroby Takayasu jest również badanie ultrasonograficzne z opcją color Doppler, które może wykazać pogrubienie błony wewnętrznej i środkowej [7] oraz zaburzenia przepływu w zakresie tętnic szyjnych wspólnych i tętnic kręgowych. Podobne znaczenie ma badanie echokardiograficzne serca oceniające aortę wstępującą oraz łuk aorty. W opisywanym przypadku zarówno badanie echokardiograficzne, jak i USG naczyń dogłotowych pokazywały nieprawidłowości charakterystyczne dla zmian zapalnych dużych naczyń. Badaniem potwierdzającym zajęcie aorty oraz jej dużych odgałęzień było badanie angio-CT klatki piersiowej.

W niektórych przypadkach biopsja zajętego naczynia z charakterystycznym obrazem histopatologicznym potwierdza rozpoznanie choroby [9].

Do ustalenia rozpoznania służą kryteria diagnostyczne EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008, opracowane dla choroby Takayasu u dzieci, przedstawione w tabeli I [12].

Opisana pacjentka spełniała kryterium z punktu I oraz 4 spośród kryteriów zawartych w punkcie II – osła-

bienie tętna na dystalnych tętnicach kończyn dolnych, różnica wartości ciśnienia > 10 mm Hg mierzonego na obu kończynach dolnych, słyszalny szmer nad dużymi naczyniami oraz przyspieszony OB > 20 mm/h i zwiększone stężenie CRP. Na podstawie badania angio-CT rozpoznano typ 1 choroby.

W diagnostyce różnicowej choroby Takayasu należy uwzględnić infekcje, choroby rozrostowe (biataczki, ziarnicę złośliwą), inne układowe choroby tkanki łącznej (postać uogólnioną młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, gorączkę reumatyczną, guzkowe zapalenie tętnic, chorobę Behçeta, zespół Cogana) [3], a w niektórych przypadkach również waskulopatie niezapalne w przebiegu dysplazji włóknisto-mięśniowej, chorobę Rendu-Oslera-Webera, zespół moyamoya czy choroby uwarunkowanych genetycznie, takie jak zespół Ehlersa-Danlosa, nerwiakowłókniakowatość, stwardnienie guzowate czy zespół Seckela i Alagille'a [9].

Z uwagi na rzadkie występowanie choroby u dzieci nie ma kontrolowanych badań dotyczących jej leczenia. W ostrej fazie choroby zawsze stosuje się wysokie dobowe dawki glikokortykosteroidów (GKS) doustnych (2 mg/kg m.c. na dobę) stopniowo redukowanych [1, 3]. W przypadku braku skuteczności monoterapii doustnymi GKS bądź od początku leczenia stosuje się także dożylnie wlewy z etyloprednizolonu i/lub wprowadza leczenie immunosupresyjne: cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetilu [1, 3, 7], cyklosporyna [3]. Istnieją doniesienia o skuteczności terapii inhibitorami TNF – infliksymabem oraz etanerceptem, umożliwiające osiągnięcie remisji z zakończeniem leczenia glikokortykosteroidami bądź znaczącym zmniejszeniem ich dawek. W innych przypadkach leczenie biologiczne umożliwiło zmniejszenie dawek bądź zakończenie terapii lekiem immunosupresyjnym [1, 6].

W niektórych przypadkach poza leczeniem immunosupresyjnym w nieaktywnej fazie choroby konieczne jest postępowanie chirurgiczne [13]. Z powodzeniem przeprowadzono przezskórną plastykę balonową tętnic nerkowych u 5-letniego dziecka z chorobą Takayasu [13].

W monitorowaniu aktywności choroby i ocenie skuteczności leczenia posługujemy się przede wszystkim wskaźnikami ostrego procesu zapalnego (OB, CRP). Aktywność metaloproteazy 3 i 9 może być pomocna w laboratoryjnej ocenie aktywności choroby [1]. Bezpiecznym badaniem obrazowym pozwalającym na ocenę skuteczności terapii jest angio-MRI [4].

Rokowanie w chorobie Takayasu jest poważne, śmiertelność u dzieci wynosi 35–40% w ciągu 5 lat [4, 7]. Istnieją jednak doniesienia o większej śmiertelności, np. w populacji dzieci meksykańskich przeżywalność 5-letnią obserwowano tylko u 35% chorych. Przyczyną śmierci najczęściej są: pęknięcie tętniaka aorty, udar

mózgu, niewydolność krążenia, a także zapalenie otrzewnej i migotanie komór serca [3].

### Piśmiennictwo

1. Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, et al. Overview of Late Outcome of Medical and Surgical Treatment for Takayasu Arteritis. *Circulation* 2008; 118: 2738-2747.
2. Visrutaratna P, Srisuwan T, Sirivanichai C. Pediatric renovascular hypertension in Thailand: CT angiographic findings. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 1321-1326.
3. Hom C. Takayasu Arteritis. <http://emedicine.medscape.com/article/1007566-overview>, Updated: Mar 23, 2010.
4. Aluquin V, Albano S, Chan F, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow up of Takayasu's arteritis in children. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 526-529.
5. Balamtekin N, Gürakan F, Ozen S, et al. Ulcerative colitis associated with Takayasu's arteritis in a child. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1368-1371.
6. O'Neil K. Progress in pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 538-546.
7. Al Abrawi S, Fouillet-Desjonqueres M, David L, et al. Takayasu arteritis in children. *Ped Rheumatol* 2008; 6: 17.
8. Gedalia A, Cuchacovich R. Systemic vasculitis in childhood. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11: 402-409.
9. Weiss P, Corao D, Pollock A, et al. Takayasu arteritis presenting as cerebral aneurysms in an 18 month old: A case report. *Ped Rheumatol* 2008; 6: 4.
10. Brunner J, Armstrong D, Feldman BM, et al. Childhood stroke as the presentation of Takayasu's arteritis: Diagnostic delay can cause catastrophic complications. *J Rheumatol* 2008; 35: 1228-1230.
11. Cakar N, Yalcinkaya F, Duzova A, et al. Takayasu arteritis in children. *J Rheumatol* 2008; 35: 913-919.
12. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
13. Gumus B, Cevik H, Vuran C, et al. Cutting balloon angioplasty of bilateral renal artery stenosis due to Takayasu arteritis in a 5-year-old child with midterm follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 394-397.