



www.pediatric-rheumatology.printo.it

ZRIEDKAVÉ JUVENILNÉ PRIMÁRNE SYSTÉMOVÉ VASKULITÍDY.

Čo je to?

Vaskulitída znamená zápal krvných ciev. Vaskulitídy predstavujú rozsiahlu skupinu chorôb. Pri primárnej vaskulitíde je krvná cieva hlavným terčom choroby. Pomenovanie a klasifikácia vaskulitíd závisí predovšetkým na veľkosti a type postihnutých krvných ciev.

Ako často sa vyskytujú?

Niektoré primárne vaskulitídy sú relatívne časté pediatrické choroby (napr. Henochova-Schonleinova purpura alebo Kawasakiho choroba), naopak nižšie opísané choroby sú zriedkavé a ich presný výskyt nie je známy.

Aké sú hlavné príčiny týchto ochorení? Sú zdedené? Sú nákazlivé? Možno im predchádzať?

Choroby tejto skupiny zvyčajne nemajú rodinný výskyt. Väčšina pacientov je jediným postihnutým členom rodiny s touto chorobou a je veľmi nepravdepodobné, že sa u súrodencov pacienta zjaví rovnaká choroba. Na vzniku choroby sa pravdepodobne spolupodieľa kombinácia rôznych faktorov. Predpokladá sa, že pri vývoji choroby sa uplatňujú rozličné gény, infekcie a faktory prostredia. Tieto choroby nie sú nákazlivé a nie je možné im predchádzať.

Čo sa stane s krvnou cievou pri vaskulitíde?

Stena krvnej cievy je napadnutá imunitným/zápalovým systémom. Vnútoraná výstelka cievy hrá v tomto procese centrálnu úlohu. Za normálnych podmienok umožňuje normálny tok krvi. Ak je cievna stena poškodená, alebo zapálená, vytvárajú sa v prievite cievy krvné zrazeniny, ktoré spôsobujú jej zužovanie až upchatie. Zápalové bunky putujú z krvného prúdu cez stenu cievy, čím ďalej poškodzujú stenu cievy ako aj okolité tkanivá. Cievna stena sa stáva viac priepustnou, čo umožňuje presun intravaskulárnej tekutiny do tkanív obklopujúcich poškodenú cievu a vzniká opuch okolitého tkaniva.

V bioptických vzorkách je viditeľná prítomnosť zápalu v cievnej stene a rôzny stupeň jej poškodenia. Výsledné zmeny tvaru tepien možno zobrazit angiografiou (rádiologický diagnostický výkon, ktorý umožňuje zobrazit krvné cievy). Tkanivá môžu byť poškodené zníženým krvným prietokom cez zúžené alebo uzavreté cievy, alebo zriedkavejšie, prasknutím cievy s krvácaním do okolitých tkanív. Postihnutie ciev zásobujúcich dôležité orgány, ako sú mozog alebo srdce, môže byť veľmi závažným stavom. Rošírená (systémová) vaskulitída je zvyčajne doprevádzaná rozsiahlym vyplavením zápalových molekúl, ktoré spôsobujú systémové príznaky ako sú horúčka, nevoľnosť, ako

aj abnormálne výsledky laboratórnych testov zápalu (sedimentácia červených krviniek, CRP).

Aké sú hlavné príznaky?

Príznaky choroby sú rôzne a závisia od typu poškodenej cievy a od závažnosti orgánového postihnutia. Podrobnejšie sa venujeme trom rozdielnym chorobám: Polyarteritis nodosa, Takayasuova arteritída a Wegenerova granulomatóza.

Ako sa diagnostikujú?

Diagnóza vaskulitídy je zriedka jednoznačná. Príznaky sa môžu podobať na rôzne iné, častejšie, pediatrické choroby. Diagnostika je založená na odbornom zhodnotení klinických príznakov, výsledkov rozboru krvi a moču a zobrazovacích metód (napr. ultrazvuk, rontgen, počítačová tomografia, magnetická rezonancia, angiografia). V prípade potreby sa diagnóza potvrdí vyšetrením bioptickej vzorky tkaniva. Nakoľko ide o zriedkavé choroby je často nutné odoslať dieťa na vyšetrenie do špecializovaného centra, ktoré má nielen dobré odborné zázemie v detskej reumatológii a ostatných pododboroch pediatrie, ale aj dobre vybavené pracovisko rádiových zobrazovacích metód.

Možno ich liečiť?

Áno. Vaskulitídy je možné liečiť. U väčšiny dobre liečených pacientov sa podarí dostať chorobu pod kontrolu – dosiahnuť remisiu.

Aké sú liečebné možnosti?

Liečba vaskulitídy je dlhodobá a komplexná. Jej hlavným cieľom je dostať chorobu pod kontrolu čo najrýchlejšie (indukčná fáza) a kontrolovať ju čo najdlhšie (udržiavacia fáza), pričom sa snažíme minimalizovať vedľajšie účinky liekov. Ako najúčinnnejšie v navodení remisie sa ukázali byť kortikosteroidy v kombinácii s imunosupresívnymi liekmi (cyklofosfamid). V udržiavacej liečbe sa pravidelne používajú azatioprin, metotrexát, cyklosporin A spolu s nízkymi dávkami prednisonu. Na utlmenie aktivovaného imunitného systému a potlačenie zápalu sa používa aj široká paleta iných liekov. Používajú sa na prísne individuálnej báze pri neúspechu bežnej liečby. Patria k nim napr. biologicky aktívne látky (napr. anti-TNF lieky), kolchicin a talidomid. Pri dlhodobej kortikoidnej liečbe je nutné predchádzať osteoporóze dostatočným prívodom vápnika a vitamínu D. Predpisujú sa tiež lieky ovplyvňujúce zrážanlivosť krvi (nízke dávky acylpyrínu) a v prípade vysokého tlaku krvi aj lieky, ktoré ho znižujú. Rehabilitácia je nutná v prípade porušenej funkcie kostrovosvalovej sústavy. Pacient a jeho rodina niekedy potrebujú psychologickú a sociálnu pomoc.

Kontroly

Hlavným cieľom pravidelných kontrol je zhodnotenie aktivity choroby, účinnosť a možné nežiadúce účinky liečby s cieľom dosiahnuť čo najväčší prospech pacienta. Intervaly a rozsah kontrolných vyšetrení závisia od typu a závažnosti choroby, ako aj užívaných liekov. Vo včasnom štádiu choroby sú kontroly

častejšie, intervaly sa predlžujú po dosiahnutí kontroly aktivity choroby. Existuje niekoľko spôsobov hodnotenia aktivity vaskulitídy. Od rodičov sa očakáva, že budú sledovať akékoľvek zmeny stavu dieťaťa, v niektorých prípadoch aj kontrolovať moč pomocou testovacích papierikov, alebo merať tlak krvi. Podrobné klinické vyšetrenie a analýza ťažkostí dieťaťa sú dôležitou súčasťou zhodnotenia aktivity choroby. Vyšetrením krvi a moču sa sleduje aktivita zápalu, zmeny funkcie orgánov a možné vedľajšie účinky liekov. V závislosti od individuálneho orgánového postihnutia je potrebné doplniť ďalšie odborné a zobrazovacie vyšetrenia.

Ako dlho trvá choroba?

Zriedkavé primárne vaskulitídy sú dlhodobé, často celoživotné choroby. Môžu sa začať ako akútne, často závažné až život ohrozujúce stavy, a následne sa vyvinú do chronického stavu.

Aký je dlhodobý priebeh (dlhodobá prognóza) choroby?

Prognóza zriedkavých vaskulitíd je individuálna. Závisí nielen od typu a rozsahu cievneho postihnutia ale pravdepodobne aj na na intervale medzi začiatkom ochorenia a začiatkom liečby, ako aj na odpovedi na liečbu. Riziko orgánového poškodenia súvisí s dĺžkou aktivity choroby. Poškodenie životne dôležitých orgánov môže mať doživotné následky. Pri správnej liečbe sa často podarí dosiahnuť remisiu v priebehu jedného roku. Remisia môže byť doživotná, ale častejšie je nutné pokračovať v udržiavacej liečbe. Remisia môže byť prerušená vzplanutím (relapsom) choroby, ktoré si vyžaduje agresívnejšiu liečbu. Neliečená choroba má relatívne vysokú úmrtnosť. Vzhľadom na zriedkavý výskyt týchto chorôb sú však údaje o dlhodobom vývoji a úmrtnosti zriedkavé.

Ako môže táto choroba ovplyvniť každodenný život dieťaťa a rodiny?

Úvodná fáza, kedy sa dieťa necíti dobre a diagnóza ešte nie je stanovená, je zvyčajne veľmi náročná pre celú rodinu. Pochopenie choroby a jej liečby pomôže dieťaťu vyrovnať sa s diagnostickými a liečebnými postupmi a častým pobytom v nemocnici. Zvyčajne sa život rodiny normalizuje po dosiahnutí kontroly choroby.

Školská dochádzka

Po dosiahnutí určitého stupňa kontroly aktivity choroby je vhodné, aby deti navštevovali školu v čo najväčšom možnom rozsahu. Je dôležité informovať školu o stave dieťaťa.

Šport

V štádiu remisie choroby môžu deti pokračovať vo svojich obľúbených športových aktivitách. Individuálne odporúčania sa môžu líšiť podľa rozsahu orgánového poškodenia, vrátane postihnutia kĺbov a svalov.

Diéta

Neexistujú dôkazy o tom, že špeciálne diétne postupy ovplyvňujú priebeh choroby a jej prognózu. Vhodná je racionálna vyvážená strava s dostatočným obsahom bielkovín, vápnika a vitamínov. U detí liečených glukokortikoidmi je potrebné obmedziť konzumáciu sladkých jedál, tukov a solí, aby sa minimalizovali vedľajšie účinky týchto liekov.

Môže podnebie ovplyvniť priebeh choroby?

Podnebie neovplyvňuje priebeh choroby. Pri postihnutí periférneho krvného obehu, hlavne v prstoch rúk a nôh pri vaskulitíde, môže chlad zhoršiť stav pacienta.

Infekcie a očkovanie

Niektoré infekčné choroby majú závažnejší priebeh u pacientov liečených imunosupresívnymi liekmi. V prípade kontaktu s ovčimi kiahňami alebo s pásovým oparom je nutné okamžite kontaktovať lekára, ktorý zabezpečí podanie protivirusových liekov a/alebo špecifickej proti-vírusovej protilátky. Riziko vzniku bežných infekcií je u liečených detí o niečo vyššie. U týchto detí môžu vzniknúť aj netypické infekcie spôsobené mikroorganizmami, ktoré nenapádajú jedincov so správne fungujúcim imunitným systémom. Život ohrozujúcou komplikáciou môže byť pľúcna infekcia spôsobená baktériou *Pneumocystis*, preto je niekedy nutné dlhodobo preventívne užívať antibiotiká (kotrimoxazol).

Podanie živých vakcín (napr. mumps, osýpky, rubeola, detská obrna, tuberkulóza) je u imunosuprimovaných pacientov nutné odložiť.

Sexuálny život, tehotnosť, antikoncepcia.

Dospievajúci so sexuálnou aktivitou musia používať účinnú antikoncepciu, pretože väčšina liekov môže poškodiť vyvíjajúci sa plod. Objavujú sa obavy, že niektoré cytotoxické lieky (hlavne cyklofosfamid) môžu ovplyvniť plodnosť. Tento účinok závisí hlavne na celkovej (kumulatívnej) dávke lieku užitej počas celého trvania liečby a objavuje sa menej často, ak sa liek podáva u detí a dospievajúcich.

POLYARTERITIS NODOSA

Čo to je?

Polyarteritis nodosa (PAN, mnohopočetný uzlovitý zápal tepien) je typ vaskulitídy, ktorá deštruuje cievnu stenu (nekrotizujúca vaskulitída) a postihuje hlavne stredné a malé tepny. Postihnutá je cievna stena mnohých tepien („poly“ arteritída) v nesúvislých úsekoch. Zapálené časti cievnej steny sú oslabené a pod tlakom krvného prúdu sa v priebehu cievy tvoria malé uzlíkovité výdutiny (aneuryzmy). Z toho pochádza názov choroby – nodosa, teda uzlíkovitá. Kožná polyarteritída postihuje hlavne kožu, nie vnútorné

orgány. Mikroskopická polyarteritída je typ choroby, ktorý postihuje drobné cievy.

Aká často sa vyskytuje?

PAN je v detskom veku veľmi zriedkavá, výskyt sa odhaduje na jeden nový prípad na milión obyvateľov. Postihuje rovnako chlapcov a dievčatá, častejšie vo veku 9 až 11 rokov. V dospelosti môže súvisieť s infekciou žltacky typu B.

Aké sú hlavné príznaky?

Nakoľko všetky tkanivá a orgány v tele obsahujú krvné cievy, s chorobou sa spája veľa príznakov. Avšak, z určitých dôvodov sú niektoré tkanivá a orgány postihnuté častejšie ako iné. Najčastejšie príznaky sú:

1. pretrvávajúca horúčka
2. bolesti svalov a kĺbov
3. bolesti brucha
4. bolestivé červené uzlíkovité kožné lézie, alebo iné kožné príznaky vrátane fialkastých škvŕniak (livedo reticularis)
5. bolesti semenníkov u chlapcov

Môžu sa vyskytovať vaskulitické kožné lézie. Hlavne v prípade kožnej polyarteritídy môžu byť postihnuté okrajové (periférne) tepny zásobujúce prsty rúk, palce nôh, uši a nos, čo vedie k nedostatočnému prívodu krvi s rizikom straty tkaniva. Dieťa sa necíti dobre, je unavené, letargické, chudne, pretrvávajú zvýšené teploty. Stav dieťaťa sa však môže zhoršiť aj veľmi rýchlo, bolesti sú silné, rozvíja sa závažné kožné postihnutie a slabosť. Nakoľko sa všetky tieto príznaky vyskytujú u mnohých iných detských chorôb, diagnóza sa stanoví vylúčením iných možností, hlavne infekcií. Postihnutie obličiek sa môže prejaviť prítomnosťou krvi a bielkovín v moči, a/alebo vysokým krvným tlakom (hypertenzia). Pri mikroskopickej polyarteritíde vzniká najčastejšie postihnutie obličiek a pľúc. Poškodenie tepien zásobujúcich tráviaci systém často spôsobuje bolesti brucha, ako aj narušenie črevných pohybov a poruchy vstrebávania živín. Aj nervový systém, ako každý iný orgán, môže byť rôzne ťažko postihnutý. Laboratórne vyšetrenia vykazujú zvýšenú zápalovú aktivitu a chudokrvnosť. Ak sa choroba spája so streptokokovou infekciou, môže byť táto taktiež dokázaná v krvi.

Ako sa diagnostikuje?

PAN sa diagnostikuje vylúčením všetkých ostatných možných príčin horúčky u detí. To znamená, že je nutné vylúčiť infekciu. Podozrenie na PAN potom vzniká na základe pretrvávania hore uvedených príznakov a dôkazu zvýšenej zápalovej aktivity v krvi. Diagnóza sa potvrdí zobrazením zúžených a vyklenutých úsekov (aneuryziem) krvných ciev pri angiografickom vyšetrení. Prítomnosť zápalu krvných ciev v bioptickej vzorke tkaniva kože alebo obličky môže taktiež potvrdiť diagnózu.

TAKAYASUOVA ARTERITÍDA

Čo to je?

Takayasuova arteritída (TA) postihuje predovšetkým veľké tepny, hlavne srdcovnicu a jej vetvy, ako aj vetvy hlavnej pľúcnej tepny. Niekedy sa nazýva aj „granulomatózna“ – uzlíkovitá, alebo „veľkobunková“ arteritída. Tieto názvy popisujú hlavné mikroskopické znaky TA – malé uzlíkovité lézie, ktoré sa tvoria okolo zvláštnych veľkých buniek v stene tepny.

Ako často sa vyskytuje?

Hoci celosvetovo je TA treťou najčastejšou systémovou vaskulitídou u detí (po Henochovej-Schönleinovej purpore a Kawasakiho chorobe), v bielej (kaukazskej) populácii je extrémne vzácna. Postihuje častejšie dievčatá ako chlapcov.

Aké sú hlavné príznaky?

Medzi včasné príznaky choroby patrí horúčka, nechutenstvo, chudnutie, bolesti svalov a kĺbov, nočné potenie. Laboratórne ukazovatele aktivity zápalu sú zvýšené. Ako zápal tepien postupuje, objavujú sa príznaky zníženého prekrvenia. Častými príznakmi sú: strata pulzu na končatinách, rozdielny tlak krvi na jednotlivých končatinách, šelest nad zúženými tepnami a ostrá bolesť v končatinách (klaudikácia). Vysoký tlak krvi môže byť spôsobený zúžením tepien zásobujúcich obličky, bolesti na hrudníku sú prejavom postihnutia pľúc. Poruchy prekrvenia mozgu sa prejavujú rôznymi neurologickými a očnými príznakmi.

Ako sa diagnostikuje?

Ultrazvukové vyšetrenie dopplerovskou technikou umožňuje odhaliť postihnutie hlavných tepien v blízkosti srdca, ale často nezobrazí postihnutie periférnejších tepien. Na zhodnotenie rozsahu postihnutia tepien je zvyčajne nutné zobrazenie všetkých hlavných tepien (pan-aortografia) ako aj pľúcnych tepien (pľúcna angiografia).

WEGENEROVA GRANULOMATÓZA

Čo to je? Wegenerova granulomatóza (WG) je chronická systémová vaskulitída postihujúca malé a stredné tepny najčastejšie v horných dýchacích cestách (nos, prínosové dutiny), dolných dýchacích cestách (pľúca) a v obličkách. Pojem „granulomatóza“ vyjadruje mikroskopický vzhľad zápalových lézií ktoré vytvárajú viacvrstvové uzlíky v a okolo ciev.

Ako často sa vyskytuje? Je choroba v detskom veku odlišná od choroby u dospelých?

WG je zriedkavá choroba hlavne v detstve. Odhadovaný počet nových pacientov za rok je približne 1 až 2 na 1 milión detí. Viac ako 97% percent hlásených prípadov sa vyskytuje v bielej (kaukazskej) populácii. Obe pohlavia sú v detstve postihnuté rovnako, hoci v dospelosti sú muži postihnutí o niečo častejšie ako ženy.

Aké sú hlavné príznaky?

U väčšiny pacientov sa choroba prejaví upchatými prínosovými dutinami, pričom stav sa nezlepšuje pri antibiotickej a lokálnej liečbe. Nosová priehradka je náchylnejšia k tvorbe chrást a vriedkov a ku krvácaniu, čo niekedy spôsobuje deformitu nosa sedlového tvaru. Zápal dýchacích ciest pod úrovňou hlasiviek môže zapríčiniť zúženie priedušnice, ktoré sa prejaví zachrípnutým hlasom a sťaženým dýchaním. Prítomnosť zápalových uzlíkov v pľúcach vyvoláva príznaky zápalu pľúc ako sú kašeľ, bolesti na hrudníka, sťažené dýchanie. Postihnutie obličiek sa zo začiatku vyskytuje iba u malej časti pacientov, avšak pri postupe choroby sa objavuje častejšie. Zápalové tkanivo sa môže hromadiť za očami a tým ich vytláčať dopredu (protrúzia), alebo sa hromadí v strednom uchu. Celkové príznaky ako sú chudnutie, únavnosť, horúčka alebo nočné potenie sú bežné, vyskytuje sa tiež kožná vaskulitída, bolesti kĺbov alebo artritída. Opísaná škála orgánových príznakov nie je prítomná v plnom rozsahu u každého pacienta. Takzvaná limitovaná (obmedzená) WG postihuje iba očnicu a dýchací systém bez postihnutia obličiek.

Ako sa diagnostikuje?

Klinické príznaky zápalových lézií v horných a dolných dýchacích cestách spolu s postihnutím obličiek, ktoré sa prejavuje prítomnosťou krvi a bielkovín v moči a zvýšenou koncentráciou látok vylučovaných obličkami v krvi (močovina, kreatinín), vzbudzujú podozrenie na WG. Vyšetrenie krvi zvyčajne preukáže zvýšenie nešpecifických parametrov zápalu (sedimentácia červených krviniek, CRP), u väčšiny pacientov možno dokázať prítomnosť protilátky nazývanej ANCA (protilátka proti cytoplazme bielych krviniek).

Iné vaskulitídy a podobné choroby

1. Kožná leukocytoklastická vaskulitída (tiež známa ako alergická alebo hypersenzibilná vaskulitída) zvyčajne predstavuje zápal krvných ciev spôsobený neprimeranou reakciou na alergický podnet. Častým spúšťačom tejto vaskulitídy u detí sú lieky a infekcie. Zvyčajne postihuje malé cievy a má typický mikroskopický obraz pri vyšetrení kožnej biptickej vzorky.
2. Hypokomplementemická urtikariálna vaskulitída je charakterizovaná rozsiahlym kožným výsevom, často svrbivým, ktorý sa podobá na alergické vyrážky, ale nemizne tak rýchlo. Tento nález je sprevádzaný zníženou koncentráciou komplementu v krvi.

3. Churgov-Straussov syndróm (alergická granulomatóza) je mimoriadne vzácny typ vaskulitídy detského veku. Rôzne príznaky vaskulitídy na koži a vnútorných orgánov doprevádza astma a zvýšený počet jedného typu bielych krviniek nazývaných eozinofily.
4. Primárna angiitída centrálného nervového systému postihuje výlučne malé a stredné tepny mozgu. Hlavné neurologické príznaky sú kŕče a mozgová mŕtvica.
5. Coganov syndróm je vzácna choroba charakterizovaná postihnutím očí a vnútorného ucha s fotofóbiou (neznášanlivosť svetla), závratmi a stratou sluchu. Môžu byť prítomné aj príznaky rozšírenej vaskulitídy.