



www.pediatric-rheumatology.printo.it

REDKI JUVENILNI PRIMARNI SISTEMSKI VASKULITISI

Kaj je to?

Vaskulitis pomeni vnetje krvnih žil. Z izrazom vaskulitis poimenujemo obsežno skupino bolezni. Primarni vaskulitis pomeni, da so najbolj prizadete krvne žile. Ime in razdelitev vaskulitisev sta odvisna od velikosti in vrste prizadetih krvnih žil.

Kako pogosta je ta bolezen?

Nekatere vrste primarnih vaskulitisev so precej pogoste v otroškem obdobju (npr. Purpura Henoch – Schoenlein ali Kawasakijska bolezen), medtem ko so spodaj opisane vrste vaskulitisev redke in njihova pogostnost ni natančno znana.

Kaj je vzrok bolezni? Ali je bolezen dedna? Ali je nalezljiva? Ali jo lahko preprečimo?

Bolezni iz te skupine se ne pojavljajo pogosto znotraj ene družine. Večina bolnikov so edini prizadeti v družini in zelo redko sorojenci zbolijo za enako boleznijo. Verjetno kombinacija različnih dejavnikov sproži bolezen. Domnevamo, da so za razvoj bolezni pomembni različni geni, okužbe in dejavniki iz okolja. Te bolezni niso nalezljive in njihovega nastanka ne moremo preprečiti.

Kaj se zgodi s krvnimi žilami pri vaskulitisu?

Pri vaskulitisu imunski/vnetni sistem napade stene krvnih žil. Najbolj je prizadet notranji del stene krvnih žil. Pri zdravem otroku krvne žile omogočajo normalen krvni pretok. Če je stena krvne žile poškodovana ali vneta, nastajajo krvni strdki, ki povzročajo zožitev ali zaporo žile.

Vnetne celice potujejo iz krvi skozi žilno steno in jo s tem dodatno poškodujejo, prav tako pa tudi tkivo v okolici žile. Žilna stena postane bolj prepustna in omogoča, da znotrajžilna tekočina prehaja v okolico žile in povzroča oteklino tkiv.

Pri pregledu vzorca tkiva vidimo vneta žilna steno in različne stopnje poškodbe. Z angiografijo (radiološko preiskavo, s katero prikažemo potek krvnih žil) vidimo spremenjeno obliko krvnih žil.

Zmanjšan pretok krvi skozi zožene, zaprte ali redkeje raztrgane krvne žile lahko poškoduje tkiva. Prizadetost krvnih žil, ki oskrbujejo življenjsko pomembne organe kot so možgani ali srce, predstavlja zelo resno stanje. Pri obsežnem (sistemskem) vaskulitisu pride običajno do sproščanja vnetnih molekul, ki povzročajo splošne simptome kot so vročina, slabost in povišane laboratorijske kazalce vnetja (sedimentacija, CRP).

Kakšni so glavni simptomi?

Simptomi bolezni so odvisni od vrste prizadetih žil in od tega, koliko je prizadet posamezen organ. V naslednjih poglavjih podrobneje opisujemo tri vrste bolezni: poliarteritis nodosa, Takayasu arteritis in Wegenerjeva granulomatoza.

Kako postavimo diagnozo bolezni?

Diagnozo vaskulitisa redko postavimo že ob prvem pregledu. Simptomi so lahko podobni številnim drugim pogostejšim otroškim boleznim. Diagnozo postavimo na osnovi kliničnih simptomov, laboratorijskih preiskav krvi in urina ter slikovnih preiskav (npr. ultrazvok, rentgensko slikanje, računalniška tomografija, magnetna resonanca in angiografija). Včasih je potrebno odvzeti tudi košček prizadetega tkiva (biopsija). Ker so te bolezni redke, je potrebno otroka napotiti v bolnišnico, kjer so na voljo pediatrični revmatologi in ostali pediatrični subspecialisti ter kjer so na voljo potrebne slikovne preiskave.

Ali znamo bolezen zdraviti/pozdraviti?

Da, vaskulitise znamo zdraviti. Pri večini pravilno zdravljenih bolnikov lahko dosežemo stanje, ko je bolezen umirjena in ne napreduje (remisija).

Kako zdravimo to bolezen?

Zdravljenje vaskulitisa je dolgotrajno in zapleteno. Glavni cilj zdravljenja je, da bolezen čim prej umirimo (indukcijska terapija) in nato vzdržujemo dolgotrajen nadzor nad boleznijo (vzdrževalna terapija) ter se poskušamo izogniti neželenim stranskim učinkom zdravil.

Najučinkovitejša zdravila, s katerimi lahko dosežemo umiritev bolezni, so kortikosteroidi skupaj z imunosupresijskimi zdravili (ciklofosfamid). Pri vzdrževalnem zdravljenju uporabljamo azatioprin, metotreksat in ciklosporin A v kombinaciji z nizkim odmerkom kortikosteroidov. Za umiritev aktiviranega imunskega sistema in vnetja uporabljamo tudi različna ostala zdravila, kot so t.i. biološka zdravila (proti-TNF), kolhicin in talidomid. Ta zdravila izberemo strogo individualno takrat, ko z običajnimi zdravili ne dosežemo umiritev bolezni.

Pri dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi preprečujemo osteoporozo z zadostnimi odmerki kalcija in vitamina D. Predpišemo lahko tudi zdravila, ki preprečujejo nastajanje krvnih strdkov (nizki odmerki aspirina) in v primeru povečanega krvnega tlaka zdravila za zniževanje tlaka.

Pri prizadetosti mišičnoskeletnega sistema je potrebna fizioterapija. Včasih bolniki in družine potrebujejo tudi psihološko in socialno podpora.

Kakšni kontrolni pregledi so potrebni?

Glavni namen rednih kontrolnih pregledov je ocena aktivnosti bolezni in spremljanje učinkovitosti ter možnih stranskih učinkov zdravil. Pogostnost in vrsta kontrolnih pregledov je odvisna od vrste in teže bolezni pa tudi od zdravil, ki jih otrok dobiva. Na začetku bolezni so kontrolni pregledi pogostejši, ko pa se bolezen umiri, so tudi kontrole manj pogoste.

Poznanih je več različnih načinov ocenjevanja aktivnosti vaskulitisa. Starše prosimo, da natančno spremljajo svojega otroka in poročajo o vsaki spremembi njegovega stanja. Včasih starše prosimo, da s posebnimi testnimi lističi preverjajo otrokov urin in beležijo vrednosti krvnega tlaka. Natančen klinični pregled ter ocena otrokovih težav sta zelo pomembna pri ocenjevanju aktivnosti bolezni. Preglede krvi in urina opravljamo zato, da ocenimo aktivnost vnetja, spremembe v delovanju organov in morebitne stranske učinke

zdravil. Glede na to, kateri notranji organi so pri bolezni prizadeti, bodo morda potrebne še druge preiskave, vključno z različnimi slikovnimi preiskavami.

Kako dolgo traja bolezen?

Primarni vaskulitisi so dolgotrajne, pogosto doživljenjske bolezni. Lahko se začnejo kot akutna bolezen, pogosto kot težko ali celo življenje ogrožajoče stanje, ki se kasneje razvije v kronično bolezen.

Kakšna je dolgoročna prognoza bolezni?

Prognoza primarnih vaskulitisev se med posameznimi bolniki zelo razlikuje. Ni odvisna samo od vrste in obsega prizadetosti žil, ampak tudi od časovnega intervala med pojavom bolezni in začetkom zdravljenja ter odgovora na zdravljenje. Tveganje za prizadetost posameznih organov je odvisno od trajanja aktivne bolezni. Poškodba življenjsko pomembnih organov ima lahko trajne posledice. Pri ustreznem zdravljenju večinoma dosežemo umiritev bolezni (remisija) v prvem letu zdravljenja. Remisija je lahko doživljenjska, pogosto pa je potrebno dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje. Obdobja remisije se lahko izmenjujejo z obdobji poslabšanja, ko je potrebno ponovno pričeti z bolj intenzivnim zdravljenjem. Če vaskulitisa ne zdravimo, ima bolezen razmeroma visoko smrtnost. Ker so primarni vaskulitisi redke bolezni, nimamo natančnih podatkov, kakšen je dolgoročen potek in razvoj bolezni.

Kako bolezen vpliva na otroka in družinsko življenje?

Začetno obdobje, ko je otrok bolan in diagnoza še ni postavljena, je običajno zelo stresno za vso družino.

Poznavanje bolezni in zdravljenja pomaga otroku in staršem, da se soočijo s pogosto neprijetnimi diagnostičnimi in terapevtskimi posegi ter pogostimi obiski v bolnišnici. Ko je bolezen umirjena, se življenje običajno vrne v normalne tirnice.

Kaj pa šolanje?

Ko se simptomi in znaki bolezni umirijo, otroka spodbujamo, da obiskuje šolo kolikor je možno. Pomembno je, da učitelje obvestimo in seznanimo o otrokovem stanju.

Kaj pa športna aktivnost?

Ko dosežemo remisijo bolezni, otroka spodbujamo, da se ukvarja z njegovim najljubšim športom. Priporočila glede športne aktivnosti prilagodimo otrokovim sposobnostim, vključno z oceno prizadetosti mišic in sklepov.

Kaj pa dietna prehrana?

Ni dokazov, da bi lahko z različnimi dietami vplivali na potek bolezni. Priporočamo zdravo, uravnoteženo prehrano z dovolj veliko količino beljakovin, kalcija in vitaminov. V času zdravljenja s kortikosteroidi v otrokovi prehrani omejimo količino sladkarij, maščob in soli, da bi zmanjšali stranske učinke zdravil.

Ali lahko klimatske razmere vplivajo na potek bolezni?

Ni znano, da bi klima vplivala na potek bolezni. Včasih lahko izpostavljenost mrazu povzroči slabšo prekrvavitev predvsem v prstih rok in nog.

Kaj pa prebolevanje okužb in cepljenja?

Pri otrocih, ki so zdravljeni z imunosupresijskimi zdravili, lahko nekatere okužbe potekajo težje. Po stiku z noricami ali herpes zostrom, morate takoj poklicati zdravnika, da otrok dobi protivirusna zdravila in/ali specifična protivirusna protitelesa. Pri zdravljenih otrocih je nekoliko povečano tveganje za običajne okužbe. Lahko se razvijejo tudi neobičajne okužbe z mikrobi, ki pri ljudeh z normalnim imunskim odzivom ne povzročajo bolezni. Včasih otrokom predpišemo dolgotrajno zdravljenje z antibiotikom Primotrenom, da bi preprečili okužbo pljuč z bakterijo *Pneumocystis carinii*, ki lahko povzroči življenje ogrožajoče zaplete pri otrocih z zavrtim imunskim odzivom.

Dokler otroci prejemajo imunosupresijska zdravila, jih ne cepimo z živimi cepivi (mumps, ošpice, rdečke, poliomiелitis, tuberkuloza).

Kaj pa spolno življenje, nosečnost in kontracepcija?

Pri spolno aktivnih mladostnikih je zaščita pred nosečnostjo pomembna, ker večina zdravil, s katerimi so zdravljeni, lahko poškoduje razvijajoči plod. Možno je, da imajo nekatera citotoksična zdravila (zlasti ciklofosamid) neugoden vpliv na plodnost (fertilnost). To je odvisno predvsem od celotnega (kumulativnega) odmerka, ki ga otrok dobi med zdravljenjem.

POLIARTERITIS NODOZA

Kaj je to?

Poliarteritis nodoza (PAN) je oblika vaskulitisa, ki poškoduje steno krvnih žil (nekrotizantni vaskulitis) in prizadene predvsem srednje velike in male arterije. Prizadeti so posamezni deli stene številnih arterij (»poli« arteritis). Vneti predeli arterijske stene postanejo šibkejši in pod pritiskom toka krvi nastajajo vzdolž stene majhne nodularne razširitve (anevrizme). Od tod izvira tudi ime nodozni poliarteritis. Kutani (kožni) poliarteritis prizadene predvsem kožo in ne notranjih organov. Mikroskopski poliarteritis je oblika bolezni, ki prizadene žile manjšega premera.

Kako pogosta je ta bolezen?

PAN je pri otrocih zelo redek. Ocenjeno število novih primerov na leto je eden na milijon. Deklice in dečki so enako pogosto prizadeti, najpogosteje v starosti okrog 9-11 let. PAN pri odraslih je lahko povezan z okužbo z virusom hepatitisa B.

Kakšni so glavni simptomi?

Glede na to, da vsa tkiva in organi v telesu vsebujejo krvne žile, se pri tej bolezni lahko pojavijo številni simptomi. Nekateri organi in tkiva so pogosteje prizadeti. Najpogostejši simptomi so:

- 1) dolgotrajno povišana telesna temperatura
- 2) bolečine v mišicah in sklepih
- 3) bolečine v trebuhu
- 4) boleče rdečkaste kožne spremembe ali ostale kožne manifestacije kot npr. vijoličast lisast vzorec na koži (livedo retikularis)
- 5) bolečina v modih pri dečkih

Prisotne so lahko vaskulitične kožne spremembe. Zlasti pri kožni obliki poliarteritisa so lahko prizadete krvne žile, ki oskrbujejo prste rok in nog, ušesa in nos. To povzroči nezadosten krvni obtok in poveča nevarnost za odmrtje tkiv. Otrok se lahko slabo počuti in je utrujen, zaspan, izgublja na telesni teži ter ima stalno povišano telesno temperaturo. Včasih se stanje poslabša zelo hitro s hudimi bolečinami, obsežnimi kožnimi spremembami in izrazito zaspanostjo. Ker se lahko vse našteje težave pojavijo tudi pri drugih boleznih, postavimo diagnozo PAN šele takrat, ko izključimo ostale možne vzroke, npr. okužbo.

Prizadetost ledvic se lahko kaže kot prisotnost krvi in beljakovin v urinu in/ali povišan krvni tlak (hipertenzija). Pri mikroskopskem poliarteritisu je prizadetost ledvic in pljuč najbolj pogosta. Prizadetost arterij, ki oskrbujejo črevesje lahko povzroči bolečine v trebuhu in prebavne motnje.

Prizadet je lahko tudi živčni sistem in katerikoli izmed ostalih organov. Laboratorijske preiskave pokažejo močno povečane vrednosti vnetnih kazalcev in slabokrvnost. S preiskavami krvi lahko potrdimo tudi okužbo s streptokoki, ki je včasih pridružena PAN.

Kako postavimo diagnozo bolezni?

Diagnozo PAN postavimo z izključitvijo vseh drugih možnih vzrokov vročine pri otroku. To pomeni, da moramo najprej izključiti morebitno okužbo. Na diagnozo PAN posumimo, če so prisotni zgoraj naštetih klinični znaki in močno povečani vnetni kazalci v krvi. Diagnozo potrdimo s prikazom zožitev in razširitev (anevrizem) v steni krvnih žil na angiogramu. Prav tako lahko diagnozo potrdimo s prikazom vnetja v steni krvnih žil v odvzetem vzorcu kože ali ledvic.

TAKAYASU ARTERITIS

Kaj je to?

Takayasu arteritis (TA) je vaskulitis, ki prizadene predvsem velike arterije, zlasti aorto in njene veje ter glavne veje pljučne arterije. Včasih uporabljamo tudi izraz granulomatozni ali velikocelični vaskulitis glede na mikroskopske spremembe v arterijski steni, kjer se tvorijo manjši vozlički okrog posebne vrste velikih celic.

Kako pogosta je ta bolezen?

TA je tretja najpogostejša oblika vaskulitisa pri otrocih (za purpuro Henoch-Schoenlein in Kawasakijsko boleznijo). Pojavlja se po celem svetu, vendar zelo redko prizadene belce. Deklice so pogosteje prizadete kot dečki.

Kakšni so glavni simptomi?

Zgodnji simptomi bolezni so vročina, izguba apetita, izguba telesne teže, bolečine v mišicah in sklepih ter nočno znojenje. Povečane so vrednosti kazalcev vnetja v krvi. Ko vnetje v stenah arterij napreduje, se lahko pojavijo znaki zmanjšane oskrbe s krvjo. Pogosti znaki so izguba perifernih pulzov na udih, razlika v krvnem tlaku v zgornjih in spodnjih udih, šum nad zoženimi arterijami in ostra bolečina v nogah (klavdikacija). Zožitev arterij, ki oskrbujejo ledvica, lahko povzroči povišan krvni tlak, zaradi prizadetosti pljuč pa lahko nastane bolečina v prsnem košu.

Različni nevrološki in očesni simptomi kažejo na moteno oskrbo možganov s krvjo.

Kako postavimo diagnozo bolezni?

Z ultrazvočnim pregledom dobro prikažemo prizadetost velikih arterij v bližini srca, manj primeren pa je ultrazvočni pregled za prikaz prizadetosti perifernih arterij. Pogosto moramo za prikaz prizadetosti arterij opraviti kontrastno preiskavo pan-aortografijo, s katero prikažemo vse glavne arterije skupaj s pljučnimi arterijami (pljučna angiografija).

WEGENERJEVA GRANULOMATOZA

Kaj je to?

Wegenerjeva granulomatoza (WG) je kronični sistemski vaskulitis, ki prizadene male in srednje velike krvne žile, najpogosteje v zgornjih dihalih (nos in sinusi), spodnjih dihalih (pljuča) in ledvicah. Izraz "granulomatoza" se nanaša na mikroskopski izgled vnetnih sprememb, ki tvorijo majhne vozličke v in okrog krvnih žil.

Kako pogosta je ta bolezen? Ali je bolezen pri otrocih različna kot pri odraslih?

WG je redka bolezen v otroškem obdobju. Ocena števila novih primerov v enem letu je 1-2 na 1 milijon otrok. Več kot 97% vseh primerov se pojavi pri belcih. Pri otrocih sta oba spola prizadeta enako pogosto, pri odraslih pa se bolezen pojavlja nekoliko pogosteje pri moških.

Kakšni so glavni simptomi?

Pri veliki večini bolnikov se bolezen začne kot sinuzitis, ki se ne izboljša po zdravljenju z antibiotiki in dekongestivi. Pogosto se pojavijo kraste, krvavitve in razjede na nosnem pretinu, ki včasih povzročijo deformacijo, t.i. sedlast nos.

Vnetje dihalnih poti pod glasilkami povzroči zožitev sapnika, kar privede do hripavosti in težav z dihanjem. Vnetni vozlički v pljučih se kažejo s simptomi pljučnice kot so težko dihanje, kašelj in bolečina v prsnem košu.

V začetku je prizadetost ledvic prisotna samo pri majhnem deležu bolnikov, ko pa bolezen napreduje, postane prizadetost ledvic pogostejša. Vnetni vozlički se lahko tvorijo za očesom in potiskajo navzven očesno zrklo, prisotni pa so lahko tudi v srednjem ušesu. Pogosto so prisotni splošni simptomi kot izguba telesne teže, utrujenost, vročina in nočno znojenje, podobno kot pri kožnih vaskulitidih in sklepnih bolečinah ali artritisu.

Celoten spekter prizadetosti različnih organov se pojavi le redko. Z izrazom omejena WG označujemo obliko bolezni, ki je omejena na orbito in dihala, brez prizadetosti ledvic.

Kako postavimo diagnozo bolezni?

Klinični simptomi vnetnih sprememb v zgornjih in spodnjih dihalnih poteh, hkrati s prizadetostjo ledvic so zelo sumljivi za WG. Bolezen ledvic se kaže s prisotnostjo krvi in beljakovin v urinu, zmanjšana ledvična funkcija pa s povečanimi vrednostmi snovi v krvi, ki se običajno očistijo preko ledvic (sečnina, kreatinin).

Krvne preiskave pokažejo povečane vrednosti kazalcev vnetja (sedimentacija, CRP) in pri večini bolnikov prisotnost značilnih protiteles ANCA (protitelesa usmerjena proti antigenom v citoplazmi nevtrofilca).

OSTALI VASKULITISI IN PODOBNA STANJA

- 1) Kožni levkocitoklastični vaskulitis (imenovan tudi preobčutljivostni ali alergijski vaskulitis) označuje vnetje krvnih žil, ki nastane zaradi neustrezne reakcije na nek dejavnik. Pri otrocih so pogost sprožitelj tega stanja zdravila in okužbe. Običajno prizadene male žile in ima značilen mikroskopski izgled pri kožni biopsiji.
- 2) Hipokomplementemični urtikarijski vaskulitis je značilen po srbenju in obsežnih kožnih izpuščajih, ki spominjajo na koprivnico in ne izginejo tako hitro kot običajen alergijski izpuščaj. V krvi najdemo znižane vrednosti komplementa.
- 3) Churg–Strauss sindrom (alergijska granulomatoza) je pri otrocih zelo redka oblika vaskulitisa. Različnim vaskulitičnim simptomom s strani kože in notranjih organov je pridružena astma in v krvi povečano število belih krvničk imenovanih eozinofilci.
- 4) Primarni angiitis centralnega živčnega sistema prizadene samo male in srednje velike arterije v možganih. Glavni simptomi s strani živčevja so možganska kap ali krči.
- 5) Coganov sindrom je redka bolezen, za katero je značilna prizadetost oči in notranjega ušesa s fotofobijo, vrtočlavo in izgubo sluha. Pojavijo se lahko tudi simptomi bolj obsežnega vaskulitisa.