

Óriássejtes arteritis/polymyalgia rheumatica – az időskor ritkán felismert betegsége

» **Kolossváry Endre**

Szent Imre Kórház, Angiológia Profil, Budapest

BEVEZETÉS

Az óriássejtes arteritis (GCA) és a vele több pontban hasonlóságot mutató polymyalgia rheumatica (PMR) az orvostörténeti adatok alapján feltehetően több mint 3000 éve ve-

lünk élő kórállapot. Az Egyiptomban feltárt Pa Aton Em Heb Kr.e. 1350-ben elkészült sírkamrájában talált dombormű egy vak hárfást ábrázol, akinek a homlokán a művész szándékának megfelelően jól elkülöníthető a megvastagodott artéria temporalis. (1) (1. ábra) Az ér gyulladása és a következményes látásvesztés ma is a GCA diagnózisának fontos alapja lehet.

Az első orvosi jellegű leírás a kora középkorból ered. Bagdadban Alis Ibn Isa 940-1010 között egy halántéktáji fájdalmat panaszoló beteg temporalis artériáját próbálta kímetszeni a célből, hogy a felismert veszélyt, a látásvesztést elkerülje. (2)

A modern orvoslás történetében az első elkülöníthető esetként való leírást Hutchinson tette közzé 1889-ben (3), azonban a beteg-

1. ÁBRA. PA ATON EM HEB KR.E. 1350-BEN ELKÉSZÜLT SÍRKAMRÁJÁBAN TALÁLT DOMBORMŰ



ség szindrómaként való megfogalmazása Bayard Taylor Horton nevéhez fűződik. Horton és munkatársai 1932-ben írtak le két esetet, amelyet láz, gyengeség, gyorsult süllyedés, parietális lokalizációjú fejfájás jellemez. Ezt követően szintén Horton fogalmazta meg a betegség számos jellemző tünetét, a szemészeti szövődmény fontosságát, az artéria temporalis tipikus szövettani leírását. Az ő nevéhez fűződik a szteroid terápia bevezetése a Mayo klinikán 1949-ben. (4)

Az azóta eltelt több évtized alatt a betegséggel kapcsolatos tudásunk jelentősen nőtt,

azonban fontos látni, hogy több alapkérdés vár még tisztázásra. Bár a körképet fenntartó immunológiai mechanizmusok molekuláris szinten is részleteiben ismertek, a betegséget kiváltó állapotot a mai napig nem tudjuk megnevezni. A kortikoszteroid terápiaiban rejlő lehetőség részben Horton munkásságának köszönhetően hamar világossá vált, azonban mai ismereteink szerint e terápia hatékonysága korlátozott, a veszélyes mellékhatások pedig jelentős veszélyt hordoznak. A következőkben az elmúlt tíz év tudományos eredményeit összevetve kívánjuk bemutatni azokat a fő kérdéseket, amelyekben elmozdulás történt, illetve további fejlődés várható.

A BETEGSÉG PATOMECHANIZMUSA ÉS KLINIKAI SPEKTRUMA

A GCA/PMR kialakulásában genetikai tényezők, eddigiekben nem tisztázott eredetű infektológiai ágensek kiváltó szerepe merült fel. A jellemző HLA DRB asszociáció jelzi az immunrendszer szerepének kiemelkedő jelentőségét. A betegekből származó artéria temporalis immunhiányos egerekbe történő beültetése olyan állatkísérletes modellt eredményezett, amelynek vizsgálata több ponton tisztázta azokat az immunmechanizmusokat, amelyek a jellemző érkárosodás kialakulásában döntő szerepet játszanak. A folyamatban a természetes és az adaptív immunitás egymással szoros kapcsolatban lévő mechanizmusai, következményes szöveti destrukció, illetve vaszkuláris remodelling játszik szerepet.

Amennyiben a klinikai tüneteket, a károsodás elhelyezkedését, valamint az immunválasz jellemzőit együttesen vizsgáljuk - megfogalmazható az a klinikai spektrum, amelyben a betegség egyes altípusai elkülöníthetők.

A cranialis típusú forma a GCA legismertebb formája. Az Amerikai Rheumatológiai

Társaság kritériumrendszere ezt a típust nagy szenzitivitással, specificitással azonosítja. (2. ábra) A megfogalmazott kritériumok (új keletű fejfájás, gyorsult süllyedés) mellett jellemző lehet a nyelvgyöki fájdalom, a rágáskor jelentkező állkapocsi fájdalom, esetleges látászavar. Utóbbi a hirtelen kialakuló vakság formájában a GCA legfélelmetesebb szövődménye lehet, aminek hátterében az artéria optalmica gyulladásos eltérése áll.

Az artéria optalmica érintettsége esetén kialakuló látásvesztés gyakoriság szerinti okai az elülső arteritises opticus neuropathia (EION), hátsó arteritises opticus neuropathia, az artéria centrális retinae ellátási területének ischaemiája, valamint a choroidea ischaemiája. Emellett a látópálya infarktus okozta károsodása, valamint a szemmozgató izmok, az azokat ellátó idegek és az agytörzsi agyidegmagok ischaemiás károsodása is előfordulhat. Utóbbi kórok esetén kettős látás jelentkezhet. A szemészeti szövődmény elkerülésének egyedüli módja a diagnózis gyors felállítása, a hatásos kortikoszteroid terápia azonnali bevezetése.

A jellemzően más ér lokalizáció (artéria carotis externa helyett végtagi nagyobb artériák, aorta), eltérő gyulladásos citokin mechanizmusok, valamint némileg különböző HLA polimorfizmus alapján elkülöníthető típus a nagyér-manifestációs forma. (5) Az eltérő ér lokalizáció eltérő tünetcsoportot (végtagi klaudikáció, a perifériás pulzus hiánya, végtagok közötti vérnyomás-különbség, aorta aneurizma) eredményez. Az esetek 50%-ban az artéria temporalis biopszia negatívnak bizonyul. A felismerést nehezíti a közismertebb cranialis formára jellemző tünetek hiánya.

Szisztémás gyulladás dominál abban az alcsoportban, ahol az érfali gyulladás foka nem éri el az érlumen jelentős fokú szűkületét, illetve elzáródását. Ebben az alcsoportban ischaemiás tünetek nem alakulnak ki. Ezeket a betegeket ismeretlen eredetű láz, fogyás, étvágytalanság, éjszakai izzadás miatt vizsgálják.

A polymyalgia rheumatica és a GCA két egymástól több szempontban különböző, azonban sok azonos tulajdonságot is mutató kórforma.

A PMR a betegség spektruma egyik szélső megnyilvánulásának tekinthető, amelyet a synovium érintettsége miatti szimmetrikus vállövi, medenceövi fájdalom, merevség jellemez. A mozgásszervi panaszokat általános panaszok (rossz közérzet, fogyás, láz) kísérik. A diagnózis felállítását kritériumrendszer segíti. (3. ábra) Pozitron Emissziós Tomográfia (PET)-vizsgálatok izolált PMR eseteiben az aorta fokozott glükózfel-

2. ÁBRA. AZ AMERIKAI RHEUMATOLÓGIAI TÁRSASÁG KRITÉRIUMRENDSZERE (1990)

- betegség kezdete 50 éves kor felett
- újkeletű fejfájás
- art. temporalis eltérés (nyomásérzékenység, vagy csökkent pulsatio)
- gyorsult vörösvérsejt-süllyedés (> 50 mm/ó)
- tipikus szövettani kép

Diagnózis – legalább 3 kritérium 93,5% szenzitivitás, 91,2% specificitás

3. ÁBRA. POLYMYALGIA RHEUMATICA DIAGNOSZTIKUS KRITÉRIUMRENDSZERE HEALEY (MASON KLINIKA, USA, 1984)

- állandósult fájdalom
legalább 1 hónapja fennáll,
legalább két régiót érint: nyak, vállak és medenceöv
 - kifejezett reggeli merevség (>1 óra)
 - „kis dózisu” (<20mg/die prednisolon) szteroidra gyors válasz
 - egyéb mozgásszervi betegségek kizárása
 - betegek életkora legalább 50 év
 - gyorsult vörösvérsejt-süllyedés (>40 mm/ó)
- PMR diagnózisához valamennyi kritérium fennállása szükséges

4. ÁBRA. ÓRIÁSSEJTES ARTERITIS KLINIKAI FORMÁI

- crainalis forma
- nagyér-manifesztáció
- szisztémás gyulladás képében jelentkező típus
- polymyalgia rheumatica

vételét igazolták, amely mellett a temporális artériabiopszia eredménye negatívnak bizonyult. Összefoglalva ez a manifesztáció sok szempontból tartható az óriássejt arteritis „form fruste” alcsoportjának. A két állapot nagy gyakorisággal együtt fordul elő. (6,7,8) A fentebb részletezett klinikai formák egymással átfedésben is jelentkezhetnek. (4. ábra)

A DIAGNÓZIS FELÁLLÍTÁSA

Mielőtt a lehetséges diagnosztikus eljárásokat bemutatnánk, fontos tisztázni, hogy a GCA/PMR betegségecsoport különbözik az olyan kórállapotoktól, mint a magas vérnyomás, a cukorbetegség, amelyek esetén egy folyamatos változó (vérnyomás, vércukor) adott értéke definiálja a betegség tényét. GCA esetén az artéria temporalis szövettani vizsgálata tekinthető a diagnózis arany standardjaként, azonban nyilvánvaló, hogy a beavatkozás természete miatt széles körben ez nem kivitelezhető. Az ilyen típusú betegségek esetén a diagnosztikus gondolkodás logikailag két fázisra osztható. Az első fázisban meg kell tudni fogalmazni a betegség

gyanúját, és az így leszűkített betegpopulációban érdemes elvégezni azokat a speciálisnak tekinthető vizsgálatokat (speciális képkötő eljárások, laborvizsgálatok, szövettani vizsgálat), amelyek a második fázisban alátámaszthatják a feltételezett diagnózist.

Az első fázis első gondolata az, hogy mely populációban keresendő a kérdéses kórállapot. GCA esetén nagyon fontos megfigyelés, hogy a jelenség korfüggő, jellemzően 50 éves kor felett fordul elő. Az 50 évesnél idősebbek esetén is az 50–60 évesek és a 90 év közeli korcsoportot összehasonlítva akár húszszoros gyakoriságkülönbség lehet az utóbbi korcsoport javára. Ha csak az életkort, mint a vizsgálódás tárgyát szűkítő tényezőt tekintjük, akkor az epidemiológiai vizsgálatok alapján a GCA előfordulási gyakorisága 15–25/100 000 lehet, amely meglehetősen ritkaságra utal. Abban az esetben azonban, amikor az életkor mellé illesztünk egy észlelt tünetet (pl. lázas állapot), akkor a gyakoriság olyan mértékben növekszik, hogy a kérdés az alapellátásban észlelhető hétköznapi problémaként lesz értelmezendő. Egy adott vizsgálatban idős em-

berek tisztázatlan eredetű lázas állapotának hátterében a különböző infektológiai, malignus betegségek mellett a GCA 17%-ban volt azonosítható. (9)

Mindezek alapján a diagnosztikus törekvés második gondolata az, hogy melyek azok a tünetek, amelyek az idős populációban valószínűsíthetők a betegséget oly mértékben, hogy egy későbbi fázisban speciális vizsgálatokat lesz érdemes elvégezni. A tünetek egy része a szisztémás gyulladásnak (akut fázis gyulladás) megfelelően jelentkező hőemelkedés, láz, gyengeség, étvágytalanság, fogyás, alvászavar. A nehezen értelmezhető általános eltérések gyakran lappangó infektológiai, malignus betegségek gyanúját keltik.

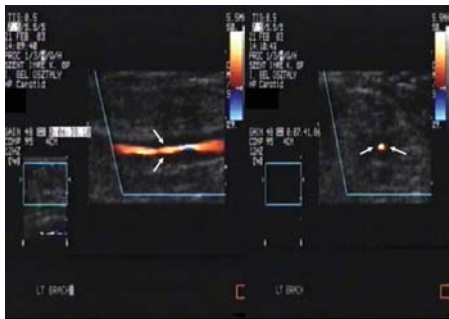
Ezek a tünetek aspecifikusak, így diagnosztikus értéke csak esetleges hiányuknak lehet. A szisztémás eltérések mellett GCA esetén a jellemző tünetcsoport az érintett érterületen kialakuló keringésszavarral hozható összefüggésbe. A GCA cranialis formája esetén fejfájás, nyelv-, illetve állkapocsfájdalom, látászavar jelentkezhet. Esetleírások számolnak be TIA/Stroke kialakulásáról. Nagyér-manifesztáció esetén végtagi klaudikáció, vagy a kialakuló aorta aneurizmának megfelelő tünetek állhatnak előtérben.

A betegség spektrumának egyik szélső megnyilvánulásaként tekinthető PMR-ban a synovium érintettsége miatt szimmetrikus vállövi, medenceövi fájdalom, merevség jelentkezik.

Amennyiben a klinikai tünetek alapján a klinikai gyanú megfogalmazható – a továbbiakban speciális vizsgálatok végezhetőek a diagnózis bizonyítására. Fontos tisztázni, hogy sem a GCA, sem PMR esetén nincsen olyan specifikusnak tekinthető laboratóriumi vizsgálat, amely a diagnózist egyértelművé tenné. A gyorsult süllyedés, emelkedett CRP és interleukin-szintek, esetleges mérsékelt anémia, trombocitózis az akut fázis gyulladás jelenlétét jelzik anélkül, hogy a kiváltó okot azonosítanák. GCA esetén az érfali gyulladást képkötő eljárásokkal lehet láthatóvá tenni, ami a szövettani vizsgálat elvégzését indokolhatja.

A vaszkuláris UH-vizsgálat költséghatékonyasága, elérhetősége miatt kiemelkedő jelentőségű. A color duplex vizsgálattal kimutatott artéria temporalis szűkület, elzáródás, az érfal ödémás megvastagodására visszavezethető echoszegény sáv, az ún. halo jel jelenléte specifikus GCA-ra utaló jelnek tekinthető. A halo jel egyéb érterületen való megjelenése (carotis-rendszer, végtagi artériák) szintén alátámaszthatja a GCA gyanúját (10) (5. ábra). A nem ateroszklerotikus eredetű nagyobb ereket érintő szűkületek, valamint az esetleges aortatágulat kimutatására kiválóan alkalmasak a CT/MR-vizsgálatok.

5. ÁBRA. ART BRACHIALIS „HALO” JEL SZÜKÜLETÉNEK HOSSZ- ÉS KERESZTMETSZETI UH-KÉPE (NYÍLLAL JELÖLVE A SAJÁT ANYAG) „HALO JEL – ECHOSZÉGÉNY ÉRFALI MEGVASTAGODÁS” (ÉRFALI ÖDÉMA)



Az óriássejtes arteritis nagyér-manifesztációjának kimutatásában bizonyult alkalmazhatónak a tumorkeresésben alkalmazást nyert fluorodeoxyglucose PET-vizsgálat. Ismeretlen eredetű láz esetében mutatták ki teljes test vizsgálata során az aorta, artéria subclavia, carotis, iliaca gyulladással érintettségét. A vizsgálat előnye lehet a teljes érpálya

gyulladásal összefüggő metabolikus glükózfelvételének ábrázolása. Hátrányt jelenthet a képfelbontás korlátja, 4 mm-nél kisebb érátmérő esetén az eljárás nem alkalmas az ér-gyulladás kimutatására.

Amennyiben a klinikai tünetek együttállása, az esetleges képalkotó eljárások mutatta eltérések megalapozzák a GCA gyanúját - a diagnózis egyértelművé tétele érdekében a temporális artéria szövettani vizsgálatát kell elvégezni.

A vizsgálat során a fő diagnosztikus kritériumok a makrofágok kimutatása a lamina elastica interna közelében, valamint a lamina elastica interna szerkezetének felbomlása. Többmagvú óriássejtek az esetek 50%-ban mutathatók ki, azaz hiányuk az óriássejtes arteritis diagnózisát nem zárja ki. A gyulladás jelei mellett nem specifikus eltérések is találhatóak az esetek egy részében. Ezek közé tartozik az intima megvastagodása, a lamina elastica kalcifikációja.

A pozitív szövettani eredmény gyakorisága változó. Fals negatív eredményt okozhat, ha a jellemző eltérés szegmentálisan (skip-lézió) jelentkezik, ha túl rövid érszakasz kerül eltávolításra, valamint ha a kortikoszteroid terápiát több mint 14 napja kezdték

már. Erős klinikai gyanú és negatív szövettani eredmény esetén ismételt szövettani vizsgálat elvégzése, esetleges ex juvantibus kortikoszteroid kezelés mérlegelendő. (8)

A GCA diagnózisának egymás utáni logikai lépéseit a 6. ábrán tüntettük fel.

A TERÁPIA NEHÉZSÉGEI

Amennyiben a GCA/PMR diagnózisa felállításra került, akkor a mielőbbi kortikoszteroid terápia elkezdése javasolható a tünetek enyhítése, illetve GCA esetén a váratlanul fellépő látásvesztés elkerülése érdekében.

Nincsen egységes álláspont a kortikoszteroid terápia kezdő dózisára, valamint a későbbiekben javasolt dóziscsökkentés ütemére vonatkozólag, aminek egyik oka a betegség korábbiakban bemutatott heterogén megjelenést mutató tulajdonsága. PMR esetében általában alacsonyabb kezdő dózis (20 mg prednisonon) elégséges. GCA esetén kezdő dózisként 40–60 mg (1 mg/tskg) prednisonon javasolt egyszeri, vagy szétosztott dózisban. Akutan kialakuló látásvesztés esetén 3 napon át adott nagyobb dózisu (1000 mg) parenterális methylprednisonon ajánlható, azonban a kialakult látásvesztés az esetek többségében már irreverzibilis. Az elkezdett kortikoszteroid terápia az első napokban látványosan csökkenti a tüneteket, a gyulladással kapcsolatos gyors regressziót mutatnak. Általánosan elfogadott nézet, hogy a kortikoszteroid terápia akut hatásának elmaradása esetén a diagnózis felállításának helyessége kérdőjeleződik meg. A kortikoszteroid terápiával kapcsolatban a legnagyobb kihívást az jelenti, hogy nagyon nehéz eldönteni azt, hogy milyen hosszan alkalmazzuk a kezelést, és milyen ütemben csökkentjük a sok potenciális mellékhatással járó kortikoszteroid terápia dózisát.

Legalább fél év szükséges az elkezdett terápia dózisának fokozatos csökkentésére (két hét után a napi összdózis 10%-ával hetente). Az esetek nem kis hányadában a kortikoszteroid terápia szükséges időtartama igen hosszú, 1–2 év. Az esetek 40%-ban akár 5 éves kezelési időtartam is szükséges. (10) Terápia befejezése után évekkel későbbi ismétlődő megjelenés sem ritka, a kezelési idő alatt számos relapsussal kell számolni. A relapszusgyakoriság PMR esetén 55%, GCA esetén 31%. (11,12)

A krónikus terápia során jelentkező terápiazisztencia, relapsusok hátterében az áll, hogy a terápia a gyulladással kapcsolatos mechanizmusoknak csak egy részét képes befolyásolni, a jellemzően μ -interferon mediálta folyamatok továbbra is érvényesülnek.

A hosszú hónapokon, éveken át tartó kezelés során a kortikoszteroid terápia mellékhatásainak (osteoporózis, diabetes mellitus, hipertónia, kataracta, infektológiai kör-

6. ÁBRA. A GCA DIAGNÓZISÁNAK LOGIKAI VÁZA



képek, miopátia, mentális zavarok) elkerülése, megelőzése, kezelése jelenti a nehézséget. Ha figyelembe vesszük azt a tényt, hogy a kezelésre szoruló betegcsoport jellemzően az idős populációból kerül ki – akkor válik világossá, hogy a más okok miatt is fokozottan esendő betegek kezelése miért igényel nagy gondosságot. A kortikoszteroid terápia nem kellően optimális volta miatt az egyéb gyógyszeres terápiás lehetőségek intenzív kutatás tárgyai.

Több adat támogatja az acetilszalicilsav (ASA)-terápia jótékony voltát, amit a gyulladás miatt jelentkező trombocitózis, valamint az ASA-interferon mediálta folyamatokra gyakorolt gátló hatása magyarázhat. A kortikoszteroid terápia dózisának csökkentését elősegítő immunszuppresszív gyógyszeres terápiás megoldások közül a metotrexat és a biológiai terápiában alkalmazott tumor nekrozis faktor gátló szer, az infliximab jótékony hatásáról ismeretesek közlemények. Mindazonáltal az utóbbi terápiás megoldások kellően megalapozott javaslatához kétsős vak, randomizált tanulmányok lennének szükségesek. (8)

ÖSSZEFOGLALÁS

Az óriássejtes arteritis/polymyalgia rheumatica jellemzően az idős korban jelentkező, minden részletében nem tisztázott immunpatomechanizmusú kórkép, amit a közepes és nagyméretű elasztikus artériák gyulladása, vagy a synovium gyulladása okoz. A be-

tegség spektruma széles, a típusos cranialis forma, a nagyér-manifestációs forma, a szisztémás gyulladás képében jelentkező forma, valamint polymyalgia rheumatica típusa különíthető el. Amennyiben az idős betegek között a jellemző tüneteket megtaláljuk, az előfordulási gyakoriság oly mértékben fokozódik, hogy az az alapellátás szintjén is felismerhető feladatként fog jelentkezni. A tünetekből adódóan a betegek jellemzően reumatológiai, neurológiai, szemészeti, angiológiai-érsebészeti, onkológiai, immunológiai és fertőző betegségekkel foglalkozó ambulanciánkon kerülnek felismerésre.

A diagnózis felállításának alapja az idős betegekben jelentkező heterogén, de jellemző mintázatot mutató tünetek felismerése, majd a klinikai gyanú felvetése után képalakító, illetve szövettani vizsgálat elvégzése. A gyors diagnózis jelentősége az esetleges látásvesztés megelőzése, az egyéb irányú intenzív kivizsgálások elkerülése, valamint a tünetek enyhítésén keresztül az életminőség javítása lehet. A kortikoszteroid terápia a mai napig elsőként javasolható gyógyszeres kezelés, azonban a kezdeti látványos terápiás eredmények ellenére a gondozás során a későbbiekben a betegség kiújulása, valamint a gyógyszeres terápia mellékhatásainak megjelenése fenyeget. Mindezek alapján a GCA/PMR-betegségben szenvedő betegek fokozott odafigyelést, gondos terápiás mérlegelést igényelnek.

IRODALOM

1. Appelboom T., van Eijgen A.: How ancient is temporal arteritis? *J Rheumatol.* 1990;17(7):929-931.
2. Henriot J.P., Marin J., Gosselin J. et al.: The history of Horton's disease or ... 100 centuries of a fascinating adventure *J Mal Vasc.* 1989;14 Suppl.:93-97.
3. Hutchinson J.: Diseases of the arteries. No. 1.-On a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene. *Arch Surg (Lond).* 1889-1890;323-329.
4. Capobianco, David J., Swanson, Jerry W.: Neurologic Contributions of Bayard T. Horton. *Mayo Clinic Proceedings.* 1998; 73(9):912-915.
5. Kolossvary E., Kollar A., Pinter H., Erenyi E., Kisery I., Peter H., Farkas K., Mogan L., Farsang Cs., Kiss I.: Bilateral axillobrachial and external carotid artery manifestation of giant cell arteritis: important role of color duplex ultrasonography in the diagnosis. *Int Angiol.* 2005Jun;24(2):202-205.
6. Weyand, Cornelia M., Goronzy, Jorg J.: Giant-Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Annals of Internal Medicine.* 2003;139(6):505-515.
7. Weyand, Cornelia M., Goronzy, Jorg J.: Mechanisms of Disease: Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *New England Journal of Medicine.* 2003;349(2):160-169.
8. Kolossvary Endre, Farkas Katalin, Kiss István: Óriássejtes arteritis - új megfigyelések és ismeretek egy régi betegségről. *Orvosi Hetilap.* 2005;146/36:1877-1883.
9. Knockaert D.C., Vanneste L.J., Bobbaers H.J.: Fever of unknown origin in the elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:1187-1192.10. Karassa F.B. et al.: Meta-Analysis: Test Performance of Ultrasonography for Giant-Cell ArteritisVolume. 2005;142(5):359-369.
11. Kremers H.M., Reinalda M.S., Crowson C.S., Zinsmeister A.R., Hunder G.G., Gabriel S.E.: Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 2005;32:65-73.
12. Bengtsson B.A., Malmvall B.E.: Prognosis of giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. A follow-up study on ninety patients treated with corticosteroids. *Acta Med Scand.* 1981;209:337-345.