

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Diagnosis and treatment of Takayasu arteritis

Martyna Šopauskienė¹, Rugilė Dubickaitė¹, Julius Piluckis¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine*

Abstract

Takayasu arteritis is a chronic, granulomatous disease of large-vessels vasculitis. It is a rare disease which occurs most commonly among young 20-30 year old females. Takayasu arteritis affects the aorta and its primary branches, leading to stenosis, occlusion or aneurism. Carotidynia, weight loss, fatigue, limb claudication, absent or weak peripheral pulse, hypertension, the difference in blood pressure between arms are the symptoms of occurring with Takayasu arteritis. Neurological symptoms such as orthostatic hypotension, dizziness, temporary loss of vision can also occur. In rare cases, the disease manifest with myocardial infarction or cerebrovascular accident. Imaging tests show artery wall thickening, calcification and artery stenosis. Takayasu arteritis is initially treated with glucocorticoids and disease-modifying antirheumatic drugs. In some cases the surgical approach is possible.

Keywords: takayasu arteritis, large-vessel vasculitis, vasculitis, rheumatology.

Takayasu arterito diagnostika ir gydymas

Martyna Šopauskienė¹, Rugilė Dubickaitė¹, Julius Piluckis¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos akademija, medicinos fakultetas

Santrauka

Takayasu arteritas yra lėtinis granulomatozinis didžiųjų kraujagyslių vaskulitas. Tai retas susirgimas, kuris dažniau pasireiškia jaunoms, 20-30 metų moterims. Takayasu arteritas pažeidžia aortą ir jos šakas, uždegimas gali komplikuotis arterijos stenoze, okliuzija ar aneurizma. Ši liga gali pasireikšti tokiais simptomais, kaip karotidinija, kūno svorio sumažėjimas, nuovargis, galūnių klaudikacijos simptomai, periferinio pulso susilpnėjimas ar išnykimas, hipertenzija, kraujo spaudimo skirtumas rankose. Neurologiniai simptomai taip pat gali būti dažni: ortostatinė hipotenzija, galvos svaigimas, trumpalaikis regos praradimas. Retais atvejais liga gali pasireikšti miokardo infarktu ar galvos smegenų insultu. Vaizdiniuose tyrimuose dažniausiai matomas arterijų sienelės sustorėjimas, kalcifikacija, arterijos stenozė. Gydymas pradamas gliukokortikoidų ir ligą modifikuojančių vaistų terapija. Kai kuriais atvejais, esant indikacijoms, galimas chirurginis gydymas.

Raktiniai žodžiai: takayasu arteritas, stambiųjų kraujagyslių vaskulitas, vaskulitai, reumatologija.

1. Įvadas

Vaskulitas tai klinikinis-patologinis procesas, kurio metu vyksta kraujagyslių uždegiminis pažeidimas.

(1) Takayasu arteritas yra lėtinis granulomatozinis didžiųjų kraujagyslių vaskulitas, kuris pažeidžia aortą ir jos šakas. Ši liga sukelia arterijų stenozes, okliuzijas ar aneurizmas. Klinikiniai simptomai pasireiškia pagal pažeistų arterijų maitinamą organą ar audinį. (2) Šią ligą pirmą kartą aprašė 1908 m. japonų oftalmologas M. Takayasu. (3) Nors liga žinoma jau daugiau nei 100 m., jos pataloginiai mechanizmai mažai ištirti. Takayasu arteritas yra reta liga. Naujausios studijos rodo, kad Europoje sergamumas didėja ir varijuoja nuo 0,4-1,5 atvejų iš milijono. (4) Moterys serga dažniau negu vyrai, šiaurės Europoje užfiksuotas 9:1 santykis. (5) Įvairiose šalyse šis santykis gali

svyruoti. Dažniausiai liga diagnozuojama 20 – 30 m. amžiaus pacientams. (4)

2. Patogenezę

Takayasu arteritas įprastai prasideda nuo aortos žiedo, tada pažeidžiamos didžiosios aortos šakos. (2) Autopsinės studijos parodė, kad Takayasu arteritas labai retai apsiriboja tik šiomis kraujagyslėmis. (6) Uždegimas prasideda aplink *vasa vasorum* (smulkios kraujagyslės arterijos sienoje), vidurinio ir adventicijos sluoksnių sandūroje. Perivaskuliariniai išsidėsto mononuklearinis infiltratas, sudarytas iš CD4+/CD8+ limfocitų, plazminių ląstelių ir makrofagų – šitaip uždegimas išsivysto į panarteritą. Kartais viduriniame sluoksnyje galima

granulomatozinė reakcija, kai aplink laminarinę lygiųjų raumenų nekrozę išsidėsto gigantinės ląstelės. (7). Intimos ir vidurinio sluoksnio sandūroje pastebima reaktyvi fibrozė, intimos sustorėjimas (dėl endotelio ląstelių proliferacijos), trombų formavimasis ir intimos neovaskuliarizacija, esant chroninei ligos fazei. Šie pakitimai sukelia išeminius pokyčius maitinamame audinyje. (2)

3. Diagnostika

3.1. Simptomai

Takayasu arterito klinika gali būti labai įvairi: nuo susilpnėjusios ar nečiuopiamos pažeistų arterijų pulsacijos, karotidinijos iki gyvybei pavojingų būklių. Simptomų pasireiškimas priklauso nuo pažeistų arterijų lokalizacijos.

- Konstituciniai simptomai. Takayasu arterito ligos pradžioje pacientas gali subfebriliai karščiuoti, jausti nuovargį, pastebėti kūno svorio sumažėjimą >5 kg (arba 10% svorio). (8)
- Artralgijos ar mialgijos. (2)
- Karotidinija – miego arterijų srityje jaučiamas skausmas ar padidėjęs jautrumas. (2)
- Galūnių klaudikacija. Dažniausiai pasireiškia rankose, gali būti jaučiamas įvairaus intensyvumo skausmas, šalimas, galimas Raynaud sindromas. Protarpinis šlubumas taip pat gali pasireikšti. (2,9)
- Viršutinės kūno dalies skausmai, atsirandantys dėl aortos arkos ir jos šakų pažeidimų, kurie gali apimti kaklą, apatinį žandikaulį, pečius, rankas, krūtinę,

nugarą. Krūtinės skausmas paprastai būna persistuojantis. Tačiau kai kurie pacientai skundžiasi krūtinės anginos simptomais, kuriuos sąlygoja koronarinių arterijų susiaurėjimas. (9) Kai kuriais atvejais arterijų pažeidimai gali sukelti miokardo infarktą. (10)

- Virškinimo trakto simptomai dėl lėtinės mezenterinės išemijos:
 - Pilvo skausmas, dažniausiai postprandinis
 - Pykinimas, vėmimas
 - Diarėja arba vidurių užkietėjimas (2,9)
- Neurologiniai simptomai gali pasireikšti dėl hipertenzijos arba Takayasu arterito sukeltos išemijos: ortostatinė hipotenzija ir galvos svaigimas, traukuliai, praeinantys galvos išemijos priepuoliai, trumpalaikis regos praradimas, insultas, hemiplegija, paraplegija. (2). Taip pat ilgai gali pasireikšti Takayasu retinopatija, kurią sukelia visų akies struktūrų chroninė išemija dėl sumažėjusios kraujo tėkmės miego arterijomis. (11)

3.2. Klinikinė apžiūra

- Nečiuopiamas ar susilpnėjęs periferinių arterijų pulsas. Dažnai šis simptomas randamas žasto arterijose, gali būti asimetrinis. (2)
- Auskultacijos metu išklausomas pažeistų arterijų ūžesys, kurį sukelia arterijų stenozė. Dažniausiai girdimas *a. subclavia*, *a. brachialis*, miego arterijose, ties pilvine aorta. (2)

- Kraujo spaudimo skirtumai rankose – sumažėjęs kraujo spaudimas vienoje ar abiejose rankose >10 mmHg. (12)
- Arterinė hipertenzija – daugiau nei pusei pacientų išsivysto dėl vienos ar abiejų *a. renalis* stenozių, susiaurėjus Aortai, aortos šakoms ar sumažėjus šių arterijų sienelių elastingumui. Renovaskulinė hipertenzija gali pasireikšti apie 40% pacientų. (2)

3.3. Laboratoriniai tyrimai

Gali būti matomas ENG ir CRB padidėjimas, bendrame kraujo tyrime gali būti leukocitozė, trombocitozė, anemija. Imunologiniai tyrimai gali parodyti padidėjusius IgG ir IgA, komplemento komponentus C3 ir C4. Gali būti stebima hiperkoaguliacija ir padidėjusi trombocitų agregacija. (13)

3.4. Vaizdiniai tyrimai

Konvencinės angiografijos metu galima tiksliau ir detaliau įvertinti arterijos spindį nei KT ar MRT angiografijos metu. Konvencinė angiografija yra

laikoma „aukso standartu“, tiriant pažeistų arterijų spindį. (15) Tačiau tai yra invazyvi procedūra, pacientus gali tekti hospitalizuoti, todėl dažnai renkama atlikti kitus vaizdinius tyrimus. (16)

MRT angiografija padeda nustatyti Aortos ir jos didžiųjų šakų stenozes ir dilatacijas, tiksliai įvertinti kraujagyslių sienas, jų sustorėjimą, degeneraciją, edemą, padeda spręsti apie klinikinį aktyvumą. (9,21) MRT angiografijos privalumas – tai neinvazyvus, neradioktyvus tyrimas. EULAR (Europos Reumatologų Asociacijų Sąjungos) 2018m rekomendacijose pažymimas, kaip pirmo pasirinkimo vaizdinis tyrimas, diagnozuojant didžiųjų kraujagyslių vaskulitus. (25)

KT angiografija nustato arterijų stenozes, dilatacijas, matuoja aortos sienos storį. (9,21) Tipiškas Takayasu arterito požymis – koncentriškas arterijos sienos sustorėjimas. Kartu dažnai matoma arterijos stenozė. Dar vienas dažnas požymis – transmuralinė arterijos sienos kalcifikacija. Dilatacijos ir aneurizmos dažniau pastebimos kylančiojoje ir pilvinėje aortos dalyse. (14)

Takayasu arterito klasifikacija pagal angiografinius arterijų pažeidimus:(14,22)

Tipai	Angiografiniai arterijų pažeidimai
I	aortos lanko šakos
II a	kylančioji aorta, aortas lankas ir jo šakos.
II b	kylančioji aorta, aortos lankas ir jo šakos, krūtininė nusileidžiančioji šaka
III	Krūtininė nusileidžiančioji šaka, pilvinė aorta ir (arba) <i>a. renalis</i> . Kylančioji aorta, aortas lankas ir jo šakos nėra pažeistos
IV	pažeistos tik pilvinė aorta ir (arba) <i>a. renalis</i>
V	derinys IIb ir IV.

¹⁸F-FDG-PET gali būti naudingas tyrimas nustatyti ligos aktyvumą, paūmėjimus ir atsaką į gydymą. (17)

Atliekant miego arterijų ultragarsinį tyrimą, esant karotidinijos klinikiniam simptomui, galima pamatyti koncentrinę arterijos sienos sustorėjimą kaip pasekmę aktyvaus arterijos sienelės uždegimo ir edemos. (18) Ultragarso tyrimu galima iširti ne tik miego arterijas, bet ir *a. subclavia*, *a. axillaris*, slankstelines arterijas. (19)

3.5. Histologiniai tyrimai

Audinio biopsija yra retai naudojama Takyasu arterito diagnozavimui. Dažnai iš pažeistų kraujagyslių yra sunku saugiai paimti biopsiją dėl sudėtingo prieinamumo. Chroninėje fazėje histologinis mėginys retai bus diagnostškai reikšmingas. (2)

3.6. Diagnostiniai kriterijai

1990m. American College of Rheumatology Takayasu arterito klasifikacijos kriterijai (20,28):

Kriterijus	Apibūdinimas
Amžius	Takayasu arterito ligos pradžia <40 m.
Galūnių klaudikacija	Pasireiškia judesio metu, dažniausiai rankose
Sumažėjusi <i>a. brachialis</i> pulsacija	Vienoje pusėje arba abipus
Kraujo spaudimo skirtumai daugiau nei 10 mmHg	Išmatavus ir palyginus sistolinį kraujo spaudimą abejose rankose
Ūžesys ties <i>a. subclavia</i> ar aorta	Auskultuojant girdima vienoje ar abejose <i>a. subclavia</i> arba ties pilvine aorta.
Arteriograma	Aortos, jos šakų arba rankų ir kojų stambiųjų arterijų proksimalinių dalių sustorėjimas, arba okliuzija ne dėl aterosklerozės, fibromuskulinės displazijos bei kitų ligų. Židininiai arba segmentiniai pokyčiai.

Reikalingi bent trys kriterijai iš šešių, kad pacientui būtų galima diagnozuoti Takayasu arteritą. Kriterijų jautrumas 90,5%, o specifiškumas 97,8%. (20,28)

4. Gydymas

Remiantis 2018m. EULAR (Europos Reumatologų Asociacijų Sąjungos) rekomendacijomis: (23)

- Gydymas pradedamas didelėmis gliukokortikoidų dozėmis (40-60 mg/d prednizolono arba kitais gliukokortikoidais ekvivalentinėmis dozėmis). Pasiekus ligos kontrolę, rekomenduojama gliukokortikoidų dozę mažinti per 2-3 mėn iki 15-20 mg/d. Po metų rekomenduojama dozė ≤ 10 mg/d.
- Visiems pacientams kartu su gliukokortikoidais turėtų būti skiriami nebiologiniai ligą modifikuojantys vaistai. Tocilizumabas arba TNF inhibitoriai gali būti skiriami refrakteriniam Takayasu arteritui arba ligos atsinaujinimui gydyti.
- Žymaus ligos atsinaujinimo metu (kliniškai pasireiškianti išemija arba progresuojantis kraujagyslių uždegimas) rekomenduojama gliukokortikoidų dozę didinti iki pradinės dozės. Nežyמיems ligos atkryčiams rekomenduojama padidinti iki paskutinės efektyvios dozės dydžio. Papildomos terapijos pradėjimas (jei nebuvo pradėtas ligos pradžioje) ar modifikacijos (dozės ar vaistinio preparato pakeitimas) turėtų būti svarstomi po ligos atkryčio suvaldymo.
- Antitrombocitinis ar antikoaguliacinis gydymas neturėtų būti skiriamas rutiniškai, išskyrus tuos atvejus, kai yra kitų indikacijų. Tam tikrose situacijose (pavyzdžiui, išeminės komplikacijos, didelės rizikos širdies-kraujagyslių liga) antitrombocitinis ar antikoaguliacinis gydymas turėtų būti svarstomas individualiai.

Endovaskulinės intervencijos ar rekonstrukcinės operacijos turėtų būti atliekamos esant stabiliai ligos remisijai, išskyrus arterijos disekcijos ar kritinės vaskulinės išemijos metu. (23)

Chirurginio gydymo indikacijos:

1. Hipertenzija su kritine *a. renalis* stenoze.
2. Galūnių klaudikacija, ribojanti įprastą fizinį aktyvumą.
3. Cerebrovaskulinė išemija ar kritinė trejų ir daugiau smegenų kraujagyslių stenoze.
4. Aortos arba arterijų aneurizma, arba aortos regurgitacija.
5. Kritinė organų išemija. (13, 24)

5. Prognozė

Takayasu arteritas – chroininė liga, kurios eiga nepastovi, paūmėjimus keičia remisinės būklės. (26) Vienas iš penkių pacientų turi vienos fazės ligos eigą, tačiau didžiąjai pacientų daliai pasireiškia progresuojantis arba atsinaujinantis ir pasikartojantis arteritas, kuris reikalauja ilgalaikio imunosupresinio gydymo. (2) Nors liga dažniausiai progresuoja, artima prognozė yra gera. JAV atliktoje 126 pacientų studijoje nustatyta, kad penkių metų išgyvenamumas siekia 96%, dešimties metų išgyvenamumas – 97%, o 15 m. – 86%. (27)

6. Išvados

Takayasu arteritas diagnozuojamas pagal 1990m. Takayasu arterito klasifikacijos kriterijus, kurių metu įvertinami simptomai ir objektyvūs požymiai, vaizdiniai tyrimai. Takayasu arterito klasifikacijos kriterijai yra šeši: paciento amžius <40m.; pasireiškianti galūnių klaudikacija judesio metu; sumažėjusi *a. brachialis* pulsacija, kraujo spaudimo skirtumai rankose didesni nei 10 mmHg; ūžesys ties *a.*

subclavia arba aorta; arteriogramoje matoma aortos, jos šakų arba rankų ir kojų stambųjų arterijų proksimalinių dalių sustorėjimas, arba okliuzija ne dėl aterosklerozės, fibromuskulinės displazijos bei kitų ligų. Reikalingi bent trys kriterijai iš šešių, kad pacientui būtų galima diagnozuoti Takayasu arteritą.

Takayasu arteritas gydomas didelių dozių gliukokortikoidų terapija ir nebiologiniai ligą modifikuojančiais vaistais. Endovaskulinės intervencijos ar rekonstrukcinės operacijos, jeigu yra indikacija, turėtų būti atliekamos esant stabiliai ligos remisijai.

7. Literatūra

1. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology*. 2010 m. sausio 1 d.;56(1):3–23.
2. Serra R, Butrico L, Fugetto F, Chibireva MD, Malva A, De Caridi G, et al. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg*. 2016 m.;35(May 2016):210–25.
3. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology*. 2002 m.;41(1):103–6.
4. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. T. 46, *Presse Medicale*. Elsevier Masson s.r.l.; 2017. p. e197–203.
5. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 m. vasario 1 d.;69(2):278–85.
6. Deshpande. Non-specific aortoarteritis. *J Postgrad Med*. 2000 m.;46(1):1.

7. Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessels*. 1992 m. kovo;7(1 Supplement):11–7.
8. Quinn KA, Gribbons KB, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koening CL, et al. Patterns of clinical presentation in Takayasu's arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 m. rugpjūčio 1 d.;50(4):576–81.
9. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: Current diagnosis and treatment. T. 168, *International Journal of Cardiology*. Elsevier; 2013. p. 3–10.
10. Ouali S, Kacem S, Fradj F Ben, Gribaa R, Naffeti E, Remedi F, et al. Takayasu arteritis with coronary aneurysms: Causing acute myocardial infarction in a young man. *Texas Hear Inst J*. 2011 m.;38(2):183–6.
11. Elizalde J, Capella MJ. Takayasu's retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2011 m. gruodžio 1 d.;31(6):533–7.
12. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. T. 12, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier; 1988. p. 964–72.
13. Gulati A, Bagga A. Large vessel vasculitis. T. 25, *Pediatric Nephrology*. Springer; 2010. p. 1037–48.
14. Zhu FP, Luo S, Wang ZJ, Jin ZY, Zhang LJ, Lu GM. Takayasu arteritis: Imaging spectrum at multidetector CT angiography. *Br J Radiol*. 2012 m. gruodžio;85(1020):1004–1011.
15. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade - comprehensive analysis of 106 patients -. *Circ J*. 2012 m.;76(4):1004–11.
16. Tombetti E, Mason JC. Application of imaging techniques for Takayasu arteritis. T. 46, *Presse Medicale*. Elsevier Masson s.r.l.; 2017. p. e215–23.
17. Santhosh S, Mittal BR, Gayana S, Bhattacharya A, Sharma A, Jain S. F-18 FDG PET/CT in the evaluation of Takayasu arteritis: An experience from the tropics. *J Nucl Cardiol*. 2014 m. spalio 1 d.;21(5):993–1000.
18. Schmidt WA, Seipelt E, Krause A, Wernicke D. Carotidynia in Takayasu arteritis. *J Rheumatol*. 2007 m.;34(1):231–2.
19. Schmidt WA. Imaging in vasculitis. T. 27, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Bailliere Tindall Ltd; 2013. p. 107–18.
20. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 m.;33(8):1129–34.
21. Canyigit M, Peynircioglu B, Hazirolan T, Dagoglu MG, Cil BE, Haliloglu M, et al. Imaging characteristics of Takayasu arteritis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007 m.;30(4):711–8.
22. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification. *Int J Cardiol*. 1996 m. rugpjūčio 1 d.;54(S2):S155–63.
23. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, De Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020 m. sausio 1 d.;79(1):19–130.
24. Lambert M, Hachulla E, Huglo D, Hatron PY. Takayasu arteritis: A review. *Med Nucl*. 2009 m.;33(8):512–7.

25. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018 m.;77:636–43.
26. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007 m. kovo;56(3):1000–9.
27. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Cooper LT, Matteson EL, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc.* 2013 m.;88(8):822–30.
28. Baranauskaitė A, Didžiariekienė V, Eviltis E, Labanauskaitė-Šliumbienė G, Misiūnienė N, Norkuvienė E, et al. Takajasu arteritas. *Reumatinės ligos.* Kaunas: VitaeLitera; 2016. p. 230.