

## Vasculitisek

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Az irányelvet összeállította: dr. Reusz György

### A vasculitisek jellemzése

#### Definíció

Vasculitisnek nevezzük az érfal gyulladása következtében létrejövő kórképet. Attól függően, hogy a gyulladás milyen intenzitású, az érrendszer mely szakaszait érinti, ill. mely szerv(ek)ben zajlik a folyamat, igen változatos klinikai tünetek alakulhatnak ki.

#### Osztályozás

A vasculitisek felosztását az I. táblázatban foglaltuk össze.

#### I. táblázat A szisztémás vasculitisek osztályozása (Chapel Hill-i konszenzuskonferencia, 1994 alapján)

- n Nagyerek vasculitise
  - Óriássejtes (temporalis) arteritis
  - Takayasu-arteritis
  
- n Közepes erek vasculitise
  - Periarteritis nodosa
  - Kawasaki-betegség
  
- n Kiserek vasculitise
  - Wegener-granulomatosis
  - Churg-Strauss-szindróma
  - Mikroszkopikus polyangitis (polyarteritis)
  - Schönlein-Henoch-purpura
  - Esszenciális cryoglobulinaemiás vasculitis
  - Bőr leukocytoclasticus vasculitise

A Schönlein-Henoch-purpurától és a Kawasaki-szindrómától eltekintve – melyeket a Wegener-granulomatosisal együtt részletesebben tárgyalunk – a felsorolt kórképek igen ritkák.

## Az egyes vasculitisformák jellegzetességei

### Schönlein-Henoch-purpura (SHP)

#### Definíció

Ismeretlen etiológiájú, többszervi megbetegedés (vasculitis), mely elsősorban a bőrt, a béltraktust, az ízületeket és a vesét, igen ritkán egyéb szerveket (központi idegrendszer, tüdő, szív, here) érint. Leggyakrabban gyermekkorban, felső légúti hurutot követően lép fel, az akut kezdet után visszaesések alakulhatnak ki. Az esetek többségében maradványtünetek nélkül gyógyul.

#### Patomechanizmus

A kiserek immun mediálta, leukocytoclasticus vasculitise (a kapillárisok, ill. a prae- és postcapillaris kiserek érintettek). A biopsziás mintákban (bőr, vese) granulocyták törmeléke látható, továbbá IgA-t tartalmazó immunkomplexek mutathatók ki.

#### Klinikai tünetek

*Bőrtünetek:* maculopapulosus, esetenként urticariform kiütések, melyek szimmetrikusan, elsősorban az alsó végtagon distalisan, a feszítő oldalon jelentkeznek, de ráterjedhetnek a farpofákra, ill. a felső végtagon a könyökökre is. A kiütések schubokban léphetnek fel, a kiütések morfológiája eközben változhat is, a későbbi schubokban gyakran a kisebb, petechiaszerű kiütések dominálnak.

*Arthritis, ill. a végtagok fájdalmas, ödémás duzzanata* (az esetek 65–85%-ában). Leggyakrabban a boka, láb hát, térd-, ill. a csuklótáj érintett.

*Gastrointestinalis tünetek* (45–75%): hányás, hasi kólika, véres széklet, súlyos esetben bélvérzés, ill. perforáció is előfordulhat. További szövődmény invaginatio lehet. A béltünetek megelőzhetik a bőr-, ill. ízületi manifesztációt, ami komoly differenciáldiagnosztikai nehézséget jelent.

*Vese/húgyutak:* haematuria 50–75%-ban kimutatható. Lehet glomerularis (IgA-nephritis), ill. húgyúti eredetű, utóbbi az elvezető rendszerben zajló vasculitis következménye. A nephritis a betegség kialakulását követően általában 1–2 héttel lép fel, általában oligoszimptomás, de ritkán kialakulhat súlyos nephrosonephritis, ill. rapidan progresszív glomerulonephritis is. Utóbbi formák késői prognózisa is rossz.

*Ritkább szervi manifesztációk:* központi idegrendszeri tünetek: ataxia, görcsök, kóma; tüdővérzés; carditis; orchitis, heretorzió.

#### Diagnózis

Specifikus laborparaméter hiányában klinikai, a fenti tünetek társulásán alapszik.

#### Általános diagnosztika:

Vérkép, gyulladásos paraméterek, AST, vesefunkció paraméterei, alvadás, vizelet, székletvér kimutatása.

*Speciális diagnosztika* a szövődmények tisztázásában játszik szerepet:

hasi ultrahang, natív hasi röntgenfelvétel: invaginatio, vérzés, ileus, perforáció;

*n* vesebiopszia: nephrosonephritis, rapidan progresszív glomerulonephritis esetében indokolt;

*n* koponya-MR: cerebrális vasculitis, vérzés esetén;

*n* hereultrahang: torzió.

### *Differenciáldiagnózis*

Az SHP tüneteinek egy része előfordul, ill. társul ITP-ben, szepszisben, HUS esetén, leukémiában, SLE-ben, ezért e betegségeket ki kell zárni.

### **Terápia**

Oki kezelés nincs. Igazolható *Streptococcus*-infekció esetén a kórokozó eliminálása.

*Tüneti kezelés:* szövődménymentes esetben ágynyugalom (fizikai terhelés kerülése). A szoros ruhadarabok (zokni, öv) lokálisan kedveznek a kiütések megjelenésének.

### *Szövődmények kezelése*

*n* Kifejezett ízületi panaszok esetén nem szteroid gyulladásgátlók.

*n* Gastrointestinalis panaszok esetén:

- per os szteroid (1–2 mg/kg prednizolon);
- invaginatio esetén hidrosztatikus vagy levegőbefúvásos desinvaginatio;
- perforáció esetén laparosztopia.

*n* Veseérintettségben:

- proteinúriával járó esetekben angiotenzinkonvertáló enzim gátló antihipertenzívumok (captopril, ramipril, enalapril) kedvező hatásúak: csökkentik a proteinuriát, ill. lassítják a vesefunkció-romlást;
- immunszuppresszív terápia csak súlyos veseérintettség esetén, vesebiopsziát követően, gyermeknefrológiai centrum irányítása mellett jön szóba; rapidan progresszív, félholdképződéssel járó nephritisben szteroid-, ciklofoszfamid-lökéskezelés; másodlagos nephrosissal járó esetekben cyclosporin-A kezelés pozitív hatásáról vannak szórványos adatok;
- veseelégtelenségben dialízis, transzplantáció.

*n* Az igen ritka KIR-érintettségben a tüneti kezelés (antiepileptikum, dehidráció) mellett nagy dózisú szteroid.

### **Ellátási szintek**

A szövődménymentes esetek (purpura, enyhe ízületi panaszok) - szoros obszerváció mellett (!) – ambulánsan is elláthatók.

Szövődmény gyanúja esetén osztályos felvétel szükséges.

Veseérintettség esetén további diagnosztika és terápia beállítása gyermeknefrológiai centrumban történjen!

## Kawasaki-betegség

### Definíció

Csecsemők, ill. 5 éves kor alatti gyermekek hirtelen kezdődő, generalizált vasculitise, mely megjelenésében súlyos akut fertőző betegséghez hasonló. Tartós, magas lázzal jár, melyhez nyaki nyirokcsomó-duzzanat, conjunctivitis, exanthema, enanthema társul. Az esetek 15–30%-ában a vasculitis a coronariákat is érinti, aminek következménye aneurizma, aneurysmaruptura, trombózis, myocardialis infarktus lehet. A betegség ritkán recidivál (Japánban ezt 6%-ban, az USA-ban 1%-ban írják le).

### Patogenezis

Felmerült a vírus, rickettsia, ill. bakteriális infekciós eredet, ill. a *Staphylococcus* vagy *Streptococcus* indukálta immunmechanizmus, de ezeknek egyértelmű bizonyítékai még nincsenek.

### Klinikai tünetek

A diagnózis kritériuma az American Heart Association (AHA, 1990) szerint: a vezető tünet a legalább 5 napig perzisztáló, egyéb okkal nem magyarázható láz és legalább 4 tünet az alábbiakból:

- n nem exsudatív conjunctivalis belövelltség;
- n elváltozások az oropharynx területén: nyálkahártya-erythema vagy belövellt, száraz, kirepedezett ajkak vagy málnanyelv;
- n végtagelváltozások: tenyér- és talperythema, kéz- és lábinduratio, periungualis hámlás;
- n polimorf (nem vesicularis), elsősorban a törzset érintő exanthema;
- n akut, nem purulens nyaki lymphadenopathia (egy vagy több, legalább 1,5 cm-es nyirokcsomó).

### Diagnózis

Specifikus diagnosztikus jelző hiányában a diagnózis a fenti klinikai tüneteken alapszik, a laboratóriumi és eszközös vizsgálatok részben a diagnózis megerősítését, részben ez egyéb lehetséges betegségek kizárását, ill. az esetleges myocardialis szövődmény kimutatását célozzák.

#### Laboratóriumi és műszeres vizsgálatok:

- n vérkép, gyulladásos paraméterek, myocardialis eredetű enzimemelkedés (LDH-izoenzimek);
- n infekciós eredet kizárása (pl. EBV, Yersinia, ParvoB19);
- n EKG: ritmus- és repolarizációs zavar;
- n terheléses EKG: szívizom-ischaemia kimutatása;
- n echokardiográfia;
- n aneurizma, stenosis gyanúja esetén a szív ultrahangos vizsgálata és nyomon követés, speciális esetekben szívkatéterezés.

#### Differenciáldiagnózis

Kizárandók a fertőző betegségek (morbilli, scarlatina); ritkább szisztémás betegségek (Stevens-Johnson-, Behcet-szindróma), juvenilis rheumatoid arthritis szisztémás formája.

## Terápia

A terápiának intézetben kell történnie a betegséget ismerő gyermekorvos irányítása mellett, kardiológiai konziliárius bevonásával.

Az akut fázisban 2 g/kg intravénás gamma-globulin 12 h alatt, és 30–100 mg/kg acetilszalicilsav (ASS)/nap 4 adagra osztva, a láz megszűntéig.

A gamma-globulin adását lehetőség szerint azonnal, de mindenképpen a láz jelentkezését követő 10 napon belül el kell kezdeni.

Az akut fázis lezajlását követően – a coronariaérintettség függvényében – az alábbi irányelvek a mértékadók (ASS = acetilszalicilsav; tEKG = terheléses EKG, szECHO = echokardiográfia)

Coronaria-érintettség	Gyógyszer	Terhelhetőség	Utánkövetés	Invazív módszerek
Nincs	Első 6–8 héten	6–8 hét után	Nem szükséges	Nem szükséges
Akut stádiumban átmeneti coronariatágulat	Első 6–8 héten	6–8 hét után	1 év után vagy panasz esetén	Nem szükséges
Kisebb coronaria-aneurysmák	3–5 mg/kg/nap ASS, az aneurizmák megszűnéséig (szECHO)	10 év alatt: 6–8 hét után 10 év felett: tEKG után eldöntendő	Évente szECHO és EKG	Angiográfia: ha szECHO és tEKG alapján stenosisra van gyanú
Egy vagy több óriásaneurizma (>8mm), vagy számos közepes és kis aneurizma, obstrukció nélkül	Tartós ASS-kezelés (3–5 mg/kg/nap), esetleg kumarin	10 év alatt: 6–8 hét után; 10 év felett évente tEKG, versenysport nem javasolt	Évente szECHO, EKG, mellkas-röntgen, 10 év alatt: esetleg gyógyszeres tEKG	Coronaria-stenosis gyanúja esetén angiográfia
Coronaria-obstrukció	Tartós ASS 3–5 mg/kg/nap, esetleg kumarin	Fizikai terhelés, tEKG, ill. szívizom-szcintigráfia függvényében	SzECHO, tEKG évente	Angiográfia műtét előtt (bypass)

Amennyiben az akut fázist követően coronariaérintettség alakult ki, tartós trombózisprofilaxis, ASS 3–4 mg/kg/nap adagban.

Sebészi kezelés: ritkán bypassműtét.

## Ellátási szintek

A diagnózis, ill. differenciáldiagnosztika nehézsége miatt osztályos ellátást igényel. Coronariaérintettség kizárására gyermekkardiológiai monitorozás szükséges.

## Wegener-granulomatosis (WG)

### Definíció

A Wegener-granulomatosis ritka betegség, melyet egyrészt a felső vagy alsó légutak nekrotizáló gyulladása (leggyakrabban rhinitis, sinusitis, pharyngitis pneumonitis), másrészt progresszív glomerulonephritis jellemez.

### Patomechanizmus

A patomechanizmus nem pontosan ismert, de a kis és középnagy arteriolák nekrotizáló gyulladásának kialakulásában speciális szerepet játszanak a neutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA). A Wegener-granulomatosisra a cANCA (c = citoplazmatikus) jellemző. Nevét arról kapta, hogy a festési eljárásakor a granulocyták citoplazmájában helyezkedik el, szemben a pANCA-val (p = perinukleáris). A cANCA az esetek többségében a proteináz 3 (P3) granulocytá lizoszomális enzim ellen irányul.

### Klinikai tünetek

A vasculitis súlyosságától függően megkülönböztetünk:

- n* körülírt WG-t: minimális vasculitis, mely a felső légutakra szorítkozik;
- n* klasszikus WG-t: a vasculitis a típusos lokalizációban;
- n* szisztémás WG-t: többszervi érintettség (bőr, szem, szív, központi idegrendszer, béltraktus, ízületek).

*Általános tünetek:* láz, fogyás.

*Légúti tünetek:* ornyálkahártya tartós, esetenként nekrotizáló gyulladása, gennyos otitis, sinusitis, tracheobronchitis, pneumonitis. Utóbbira dyspnoe, haemoptoe, pleuralis fájdalom jellemző.

*A veseérintettség* többnyire rapidan progresszív, félholdképződéssel, glomerulonephritis képében zajlik. Klinikailag proteinuria, haematuria, hipertónia, gyors vesefunkció-romlás jellemzi.

### Diagnózis

A tünetek alapján a WG az alábbi kritériumok segítségével diagnosztizálható (Amerikai Reumatológiai Társaság [ARA], 1990):

- n* orr- vagy szájüreg gyulladása (ulceratio, ill. gennyos, véres váladék);
- n* mellkasröntgen-eltérés (nodulák, fix infiltrátumok, kavitáció);
- n* microhaematuria (>5 vörösvérsejt/látótér vagy vörösvérsejt-cilinderek);
- n* biopszia (leggyakrabban a nyálkahártya vagy a vese, az artériafal vagy perivascularis área granulomatosisus gyulladása).

A diagnózis 2 vagy több kritérium jelenléte esetén állapítható meg.

### Laboratóriumi és eszközös vizsgálat

A laboratóriumi eltérések (gyorsult süllyedés, mérsékelt leukocytosis, enyhe anémia) nem specifikusak.

ANA- és RF-pozitívak lehetnek. A cANCA az esetek 95%-ában pozitív.

A légúti érintettséget radiológiai, ill. fül-orr-gégészeti vizsgálattal igazolhatjuk.

*Mellkasröntgen-felvételen:* gyorsan változó infiltrációk, nodulusok, intersticiális elváltozások.

A veseérintettség mértékének kimutatására szövettani vizsgálat szükséges. A rapidan progresszív, félholdképződéssel járó glomerulonephritis képét mutatja, igen jellegzetes azonban, hogy a klasszikus immunhisztológiai nem mutat immunkomplex-lerakódást, ill. bazális membrán elleni antitesteket (ún. pauci-immun glomerulonephritis).

### Terápia

A korai stádiumban, csak felső légúti tüneteket mutató esetekben trimetoprim-szulfonamid kombináció, esetleg kis adagú szteroiddal kiegészítve.

A generalizált formák csak intenzív, esetenként kombinált immunszuppresszív terápiára javulnak. A WG-ben szenvedő betegek, az immunszuppresszív kezelés során opportunist fertőzésekre fokozottan fogékonyak. Ilyenkor pneumocystis carinii-profilaxisként szintén a trimetoprim-szulfonamid kombináció ajánlható.

Szteroidterápia: alkalmazható lökéskezelés formájában: 30 mg/kg/nap, 3 egymást követő napon, szükség esetén 4 hét után ismételhető, illetve folyamatos, per os kezelés formájában: 1–2 mg/kg/nap, majd 2 mg/kg/2 nap, alternáló kezelés.

Tüdővérzés, progresszív nephritis esetén szteroid és ciklofoszfamid: utóbbi vagy per os 2 mg/kg/nap adagban, vagy iv. lökéskezelés formájában (0,5-1 g/m<sup>2</sup> 4 hetente 6 alkalommal, majd a továbbiakban a kórlefyástól függően).

Terápiarezisztens esetekben sikeres plazmaferézisről, ill. intravénás immunglobulin-terápiáról is beszámoltak, hasznuk nem egyértelműen bizonyított.

A relapsus kb. 50%-os, az ANCA negatívvá válása esetén a prognózis lényegesen jobb, a relapsus bekövetkezésének veszélye minimális.

### Ellátási szintek

A diagnózis, ill. differenciáldiagnosztika nehézsége miatt osztályos ellátást igényel. Pulmonológus és nefrológus szakorvosi háttér biztosítása, szükség esetén dialízis és plazmaferézis elérhetősége biztosítandó.

### Egyéb vasculitisek

Lásd az osztályozást, illetve az I. táblázatban felsorolt betegségeket.

### Etiológia

Multikauzális: genetikai predispozíció mellett gyakran kimutathatók infekciók (erre példák: hepatitis B, ill. parvovírusok polyarteritisekben; Hepatitis C cryoglobulinaemiás vasculitisekben; baktériumok Wegener-granulomatosisban).

## Vasculitisszindrómára utaló tünetek:

- n* ismeretlen eredetű lázas állapot;
- n* bőrtünetek: tapintható purpura, urticaria, bőrnekrózis, afta;
- n* arthritis, myositis;
- n* serositis;
- n* pulmonalis, kardiális, renalis érintettség.

## A vasculitisek diagnosztikája

A klinikai tünetekkel együtt értékelendő laboratóriumi és eszközös vizsgálatok:

### Laboratóriumi vizsgálatok

A gyulladásos paraméterek (leukocytosis, eozinofília, gyorsult vörösvérsejt-süllyedés, ill. CRP), vesefunkció, vizelet vizsgálata mellett az egyes vasculitisformákra jellemző (de nem feltétlenül specifikus) vizsgálati leletek lehetnek:

- cANCA: Wegener-granulomatosis (90%-ban pozitív);
- pANCA (p = perinukleáris, elsősorban mieloperoxidáz-ellenes antitest): mikroszkópos polyarteritis (50-80%-ban pozitív), ill. Churg-Strauss-szindróma (70%-ban pozitív);
- AST: periarteritis nodosa, SHP (gyakori a titeremelkedés);
- Pozitív hepatitis B-, ill. C-szerológia: kevert típusú cryoglobulinaemia.

Szervérintettség kimutatása – az érintett szervrendszerrel függően. Bőrbíopszia, szövettan.

### Differenciáldiagnosztika

Infekció, specifikus autoimmun betegségek, malignitas.

A vasculitisek egy részére diagnosztikus kritériumokat dolgoztak ki. Tudni kell, hogy ezek a felnőttkori kórképekre vonatkoznak, gyermekekre szisztematikusan nem adaptáltak. E kritériumok a tünetek statisztikai előfordulási gyakoriságán alapszanak. Példák néhány gyakoribb vasculitis diagnosztikus kritériumrendszerére:

### Periarteritis (polyarteritis) nodosa (ARA, 1990)

1. Fogyság (>4 kg a betegség kezdete óta)
2. Livedo reticularis (hálózatos bőrelváltozás, dominánsan a végtagokon)
3. Herefájdalom/érzékenység
4. Diffúz myalgia, izomgyengeség, lábizmok érzékenysége
5. Mono- vagy polyneuropathia
6. Hipertónia (diasztolé >90 Hgmm)
7. BUN- vagy kreatininszint-emelkedés
8. Hepatitis B (antigén vagy antitest)-pozitivitás
9. Arteriográfiás eltérés (aneurizmák, okklúziók a visceralis artériákon)
10. Biopszia: a kis vagy közepes artériák granulocytás és/vagy mononukleáris sejt infiltrációja

A diagnózis 3 vagy több kritérium megléte esetén állapítható meg.



*Churg-Strauss-szindróma* (ARA, 1990)

1. Asztma (legalább anamnesztikusan)
2. Eozinofília (> 10%)
3. Szezonális allergiás anamnézis (pl. rhinitis vagy más dokumentált allergia, kivéve gyógyszerallergiát)
4. Mono- vagy polyneuropathia
5. Nem fix tüdőinfiltrátumok (migráló, változó infiltrátumok a mellkasröntgen képen)
6. Paranasalis sinuseltérések (akut vagy krónikus sinusitis az anamnézisben, radiológiai eltérés)
7. Biopszia (szöveti eozinofília az artéria, arteriola vagy venula körül)

A diagnózis 4 vagy több kritérium jelenléte esetén állapítható meg.

### Terápia

A súlyos vasculitis kapcsán szóba jövő szerek és terápiás elvek megegyeznek a Wegener-granulomatosisnál ismertettekkel.