

HORTONO LIGA: PATOGENEZĖ, KLINIKINIAI POŽYMIAI IR GYDYMAS

Laurynas Kacevičius¹, Vida Iržikevičienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²VšĮ Kėdainių ligoninė

Raktažodžiai: Hortono liga, gigantinių ląstelių arteritas, vaskulitas.

Santrauka

Hortono liga (gigantinių ląstelių arteritas) yra labiausiai paplitęs stambiųjų kraujagyslių vaskulitas, įprastai stebimas vyresniems nei 50 metų pacientams. Ligos paplitimas didžiausias Šiaurės Europos regione ir tarp iš šio regiono kilusių asmenų. Sergantieji Hortono liga dažnai patiria galvos skausmą, galvos srities odos jautrumą ir žandikaulio klaudikacijas. Nustačius šią patologiją, pacientus rekomenduojama skubiai gydyti didelėmis steroidų dozėmis, kol diagnozė bus aiškiai nustatyta arba paneigta. Liga gali greitai progresuoti ir sąlygoti negrįžtamą regėjimo praradimą. Diagnozei, be laboratorinių tyrimų, dar rekomenduojama atlikti smilkininės arterijos biopsiją. Vaizdo radiologiniai tyrimai – KT, MRT, UG taip pat gali būti pravartūs. Patologija gydoma gliukokortikoidais ar kitais imunosupresiniais medikamentais, kurie dažniausiai vartojami siekiant sumažinti kumuliacines steroidų dozes.

Įvadas

Hortono liga, dar kitaip literatūroje vadinama gigantinių ląstelių arteritu, yra poligeninė, imuninės sistemos veiksmų sąlygojama kraujagyslinė patologija, dažniausiai diagnozuojama pacientams, vyresniems nei 50 metų [1,2]. Sergamumo Hortono liga pikas yra 71 – 79 gyvenimo metai [2]. Tai dažniausias suaugusiųjų sisteminis vaskulitas [1]. Hortono liga dažniausiai serga moterys – skaičiuojama, kad sergančių moterų ir vyrų santykis yra 2,5 : 1 [1]. Pacientai, kuriems pasireiškė gigantinių ląstelių arteritas, dažniausiai skundžiasi galvos skausmu, skalpo srities jautrumu ir regėjimo sutrikimu [1]. Viena grėsmingiausių ligos komplikacijų – nuolatinis regos praradimas. Dėl šios priežasties gigantinių ląstelių arterito įtarimas yra skubi medicininė būklė, reikalaujanti

neatidėliotinos diagnostikos ir gydymo (9, 11). Liga plačiausiai paplitusi šiaurės Europos regione [2]. Didžiausias Hortono ligos sergamumas fiksuojamas Skandinavijos valstybėse, mažiausias – Azijoje [1]. Sparčiai senėjant visuomenei, Hortono ligos atvejų skaičius ateityje gali didėti [1].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir aptarti įrodymais pagrįstą informaciją apie Hortono ligos epidemiologiją, patogenezę, diagnostiką bei gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma Google Scholar, UpToDate, Cochrane bei Medline (PubMed) duomenų bazėse. Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas įtraukti į šią apžvalgą. Pasirinktos tik anglų kalba parašytos mokslinės publikacijos, parengtos per pastaruosius penkerius metus. Ieškant publikacijų, vartoti nurodyti raktažodžiai ir jų deriniai. Atrinkta, išanalizuota ir apibendrinta 11 viso teksto straipsnių.

Tyrimo rezultatai

Hortono ligos patofiziologija daugialypė, sąlygojama dėl senėjimo sutrikusios imuninės sistemos reguliacijos, kuri apima tiek įgimtą, tiek įgytą imuninį atsaką, genetinio polinkio bei kraujagyslių dendritinių ląstelių aktyvavimo iki šiol neišaiškintu faktoriumi [3,4]. Manoma, kad patologijos klinika nulemta hipererginės imuninės sistemos reakcijos į kraujagyslių endotelio pažeidimą sąlygojamos limfocitų proliferacijos ir gigantinių ląstelių formavimosi. Dėl šių procesų reikšmės kraujagyslių spindžio susiaurėjimui ir vidinės elastinės membranos pažeidimui sutrinka pažeistų kraujagyslių maitinamų organų perfuzija [2]. Hortono ligos metu įprastai pažeidžiamos didelės bei vidutinio dydžio arterijos, kurių skersmuo didesnis nei 2000 μm [3]. Dažniausiai pažeidžiama aorta ir jos antros – penktos eilės šakos [5]. Hor-

tono ligos patofiziologija grindžiama uždegiminių infiltratų susidarymu kraujagyslių sluoksniuose – CD4+ T limfocitai esti kraujagyslių medijoje, intimoje, rečiau adventicijoje. Sielės uždegimas sukelia kraujagyslės remodeliacijos procesą, pasireiškiantį mikrovaskuline neoangiogeneze, medijos plonėjimu bei intimos hiperplazija [6]. Suaktyvintos kraujagyslės dendritinės ląstelės veikia CD4+ T limfocitus ir sukelia jų aktyvumą, proliferaciją į Th1 ir Th17, kurie atitinkamai gamina IFN – γ ir IL – 17 (5). IFN – γ aktyvuoti makrofagai skatina kraujagyslių remodeliavimąsi, išskirdami reaktyviasias deguonies rūšis, kurios oksiduoja fosfolipidus ląstelių membranose ir metaloproteinazę – 2. Makrofagai, pažeistos kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelės ir gigantinės ląstelės išskiria trombocitų kilmės augimo faktorių ir kraujagyslių endotelio augimo faktorių, kurie yra atsakingi už intimos hiperplaziją ir neoangiogenezę [7]. Žinoma ir apie stiprų Hortono ligos ryšį su tam tikrais žmogaus leukocitų antigenais, tokiais kaip HLA – DR4 ir HLA – DRB1 [8].

Epidemiologinių studijų duomenimis, pasaulinis Hortono ligos paplitimas gyventojų per 50 metų amžiaus grupėje yra 10 atvejų 100 000, didžiausias rodiklis fiksuojamas Skandinavijos pusiasalio šalyse (21,6 atvejo 100 000 gyventojų), daugiausia Danijoje (76,6 atvejo), mažiausias – Artimųjų Rytų (5,73 atvejo), Afrikos (4,62 atvejo) ir pietryčių Azijos šalyse (0,34 atvejo) [1].

Pirmieji Hortono ligos požymiai gali būti prasidėjęs stiprus galvos skausmas vyresniems nei 50 metų asmenims, sisteminės ligos požymiai – neaiškios kilmės karščiavimas, svorio kritimas, pečių juostos ar dubens skausmingumas, todėl atsiradus panašiai simptomatikai svarbu neatidėlioti ir atlikti ištyrimą dėl šios patologijos [7]. Pacientai gali išsakyti ir kitus konstitucinius simptomus: galvos odos jautrumą, karkalo skausmingumą, mialgiją, pakitusią smilkinio kraujagyslių morfologiją, žandikaulio klaidikaciją, gripą primenančią simptomatiką, nuovargį, naktinį prakaitavimą, nepaaiškinamą sausą kosulį, asimetrišką kelių, riešų, metakarpofalanginių sąnarių artralgiją [8,9]. Gigantinių ląstelių arterito metu esant liežuvio arterijos pažeidimui gali būti jaučiami liežuvio išemijai būdingi požymiai – skonio susilpnėjimas ar praradimas, blyškumas, cianozė bei skausmingumas [8]. Apie 20 proc. sergančiųjų dar skundžiasi regos sutrikimu – sumažėjusiu regos aštrumu, epizodiniu regos sutrikimu (lot. amaurosis fugax), ar nuolatinio regos praradimu [8]. Hortono liga gali sąlygoti negrįžtamą regos praradimą, nes dažnai sukelia užpakalinės krumplyno arterijos okliuziją [9]. Regos pažeidimas dažnai prasideda vienoje akyje, tačiau ilgainiui apima ir kitą akį [8].

Gigantinių ląstelių arterito diagnozė pagrįsta klinikiniais požymiais ir smilkininių arterijų biopsija, kurioje stebimi vaskulito požymiai [2]. JAV reumatologų kolegija yra pa-

tvirtinusi 5 diagnostinius kriterijus, kuriais remiantis diagnozuojama Hortono liga: simptomų pradžia ≥ 50 metų amžius, naujai atsiradę galvos skausmai, temporalinės arterijos pokyčiai, ENG ≥ 50 mm/h, pokyčiai smilkininės arterijos biopsijoje [10]. Rekomenduojama paimti didesnę smilkininės arterijos biopsijos mėginį dėl dažnai pasitaikančių neuždegiminių arterijos plotų, kurie gali sąlygoti klaidingai neigiamą diagnozę [11]. Sergantiesiems Hortono liga bendrajame kraujo tyrime dažnai nustatoma anemija, nežymiai padidėjęs kepenų fermentų kiekis, leukocitozė ir trombocitozė [11]. Įtarus ligą, būtina ir nuodugni oftalmoskopija, ir regos nervo disko įvertinimas [9]. Diagnozei pagrįsti rekomenduojami ir vaizdo tyrimai: echoskopija (UG), magnetinio rezonanso tomografija (MRT) ir kompiuterinė tomografija (KT) [5]. Atliekant MRT, vizualizuojamos edemiškos kraujagyslių sienelės įvairiose kūno srityse, UG matomi tik stambesnių bei temporalinių arterijų pokyčiai, tačiau tyrimo jautrumas labai priklauso nuo specialisto įgūdžių [11]. KT tinkamesnė vizualizuoti pokyčius stambesnėse arterijose, nes nepasižymi pakankama skiriamąja geba įvertinti pokyčius mažesnio diametro kraujagyslėse [11].

Hortono ligos gydymu siekiama sumažinti nuolatinį uždegimą ir užkirsti kelią išeminiams organų pažeidimui [7]. Gydymą rekomenduojama pradėti steroidais dėl greito poveikio bei negrįžtamo regos praradimo, galimo per keletą savaičių nuo simptomų pradžios, prevencijos. Įprastinė rekomenduojama paros dozė yra 40 – 60 mg per dieną pirmąjį mėnesį, kuriam praėjus, paros dozė patartina mažinti ne daugiau nei po 10 proc. per savaitę [11]. Vis dėlto, pacientams, kuriems pasireiškė *amaurosis fugax* epizodai, regos aštrumo sumažėjimas vienoje ar abiejose akyse ar oftalmoskopijos metu stebimi akių dugno pokyčiai, rekomenduojama gydymą pradėti smūgine 1000 mg prednizolono doze į veną [9]. Po 3 dienų smūginės steroidų dozės, palaikomasis gydymas tęsiamas prednizolonu 1 mg kilogramui kūno svorio [7]. Imunosupresinės terapijos trukmė varijuoja, tačiau nemaža dalis sergančiųjų pasiekia medikamentinio gydymo nereikalaujančią remisiją per 2–3 metus nuo ligos pradžios [2]. Taisant tausojantį gydymą steroidais gali būti vartojami kiti imunosupresiniai preparatai, pavyzdžiui, metotreksatas, siekiant sumažinti kumuliacines gliukokortikoidų dozes [11].

Išvados

1. Hortono liga labiausiai paplitusi šiaurės Europos regione.
2. Ligai patvirtinti naudojami JAV reumatologų kolegijos kriterijai.
3. Liga gydoma sisteminiais gliukokortikoidais ar kitais imunosupresiniais medikamentais.

Literatūra

1. Li KJ, Semenov D, Turk M, Pope J. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. *Arthritis Res Ther* 2021;23:1-10.
<https://doi.org/10.1186/s13075-021-02450-w>
2. Stamatis P, Turkiewicz A, Englund M, Turesson C, Mohammad AJ. Epidemiology of biopsy-confirmed giant cell arteritis in southern Sweden-an update on incidence and first prevalence estimate. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:146.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab269>
3. Greigert H, Genet C, Ramon A, Bonnotte B, Samson M. New Insights into the Pathogenesis of Giant Cell Arteritis: Mechanisms Involved in Maintaining Vascular Inflammation. *J Clin Med* 2022;11.
<https://doi.org/10.3390/jcm11102905>
4. Stamatis P, Turesson C, Michailidou D, Mohammad AJ. Pathogenesis of giant cell arteritis with focus on cellular populations. *Front Med (Lausanne)* 2022;9.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1058600>
5. Van Der Geest KSM, Sandovici M, Brouwer E, Mackie SL. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Physical Signs, and Laboratory Tests for Giant Cell Arteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2020;180:1295.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3050>
6. Watanabe R, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogenesis of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis - Similarities and Differences. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22:68.
<https://doi.org/10.1007/s11926-020-00948-x>
7. Dinkin M, Johnson E. One Giant Step for Giant Cell Arteritis: Updates in Diagnosis and Treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2021;23.
<https://doi.org/10.1007/s11940-020-00660-2>
8. Thomas DC, Thomas P, Pillai DP, Joseph D, Lingaiah U, Mathai BC, et al. Giant Cell Arteritis: A Case-Based Narrative Review of the Literature. *Curr Pain Headache Rep* 2022;26:725.
<https://doi.org/10.1007/s11916-022-01075-1>
9. Hayreh SS. Giant cell arteritis: Its ophthalmic manifestations. *Indian J Ophthalmol* 2021;69:227.
https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1681_20
10. Wiberg F, Naderi N, Mohammad AJ, Turesson C. Evaluation of revised classification criteria for giant cell arteritis and its clinical phenotypes. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:383.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab353>
11. Winkler A, True D. Giant Cell Arteritis: 2018 Review. *Mo Med* 2018;115:468.

HORTON'S DISEASE: PATHOGENESIS, CLINICAL ASPECTS AND TREATMENT APPROACHES

L. Kacevičius, V. Iržikevičienė

Keywords: Horton's disease, giant cell arteritis, vasculitis.

Summary

Horton's disease (giant cell arteritis) is the most prominent large-vessel vasculitis, usually seen in patients over 50 years of age. Highest prevalence of the disease is in the northern Europe and among the ethnic people from this region. People with Horton's disease often suffer from headaches, scalp tenderness and jaw claudication. Once this pathology is identified, patients are recommended to be treated urgently with high doses of steroids until the diagnosis is confirmed or ruled out. The disease can progress rapidly and lead to permanent blindness. In addition to laboratory tests, a biopsy of the temporal artery is also recommended for diagnosis, imaging radiological tests - CT, MRI, US - can also be useful. The pathology is treated with glucocorticoids or other immunosuppressive medications, which are usually used to reduce cumulative steroid doses.

Correspondence to: kacevicius.laurynas@gmail.com

Gauta 2023-04-18