

Temporalni arteritis – prikaz bolesnika

**Ivan PULJIZ¹⁾, prim. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog**
**Zoran VRANJICAN¹⁾, dr. med.,
specijalist infektolog**
**Jelena JURI MIKLAUŽIĆ²⁾, dr. med.,
specijalist oftalmolog**
**Antonia JAKOVČEVIĆ³⁾, dr. med.,
specijalist patološke anatomije**

¹⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

²⁾Klinika za očne bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

³⁾Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

temporalni arteritis
gigantocelularni arteritis
biopsija
kortikosteroidi

Key words

temporal arteritis
giant cell arteritis
biopsy
corticosteroids

Primljeno: 2010–11–13

Received: 2010–11–13

Prihvaćeno: 2010–12–29

Accepted: 2010–12–29

Uvod

Temporalni arteritis ili gigantocelularni arteritis (GCA) je kronični vaskulitis velikih i srednje velikih arterija [1]. Bolest može zahvatiti bilo koju arteriju, no većina simptoma je posljedica vaskulitisa ogranaka arterije karotis, poglavito površinske temporalne arterije. Patološka lezija u GCA sastoji se od granulomatozne upalne reakcije mononuklearnih stanica unutar medije koja značajno oštećuje laminu elastiku internu [2]. Upalni

Prikaz bolesnika

U ovom radu prikazali smo slučaj bolesnice hospitalizirane zbog vrućice nepoznatog porijekla u koje je biopsijom temporalne arterije potvrđena dijagnoza temporalnog arteritisa. Bolest se klinički prezentirala vrućicom, glavoboljom i polimijalgijom reumatikom. Patološki laboratorijski nalazi uključivali su ubrzanu sedimentaciju eritrocita, trombocitozu, leukocitozu, povišene vrijednosti CRP i jetrenih transaminaza. Na liječenje kortikosteroidima došlo je do dobre regresije bolesti, a komplikacije nisu zabilježene iako je od početka bolesti do postavljanja dijagnoze i odgovarajućeg liječenja prošlo više od mjesec dana. Ovaj prikaz nas upozorava da infektolozi moraju pomišljati na dijagnozu temporalnog arteritisa u diferencijalno-dijagnostičkom razmatranju febrilnih bolesnika starijih od 50 godina koji se prezentiraju spomenutim tegobama.

Giant cell (temporal) arteritis – a case report

Case report

We report a case of hospitalized patient with fever of unknown origin in whom the diagnosis of temporal arteritis was confirmed by temporal artery biopsy. The disease clinically presented with fever, headache and polymyalgia rheumatica. The pathological laboratory findings showed accelerated erythrocyte sedimentation rate, thrombocytosis, leukocytosis, increased levels of C-reactive protein and liver transaminases. The disease regressed after corticosteroid therapy, and no complications were detected although more than one month passed from the beginning of disease until the diagnosis was established and appropriate treatment applied. This case warns us that infectious disease specialists have to consider temporal arteritis in differential-diagnostics in patients older than 50 years of age with fever and described difficulties.

infiltrati uglavnom sadržavaju CD4+ T limfocite i makrofage, a u približno 50 % lezija prisutne su multinuklearne gigantske stanice [3]. Bolest se u pravilu pojavljuje u bolesnika starijih od 50 godina, a etiologija bolesti je nepoznata [4]. Izuzev patohistološkog nalaza, ne postoje simptomi i znakovi bolesti kao niti laboratorijski nalazi patognomonični za ovu bolest [5]. Ipak bolest se klinički najčešće manifestira glavoboljom, smetnjama gutanja, polimijalgijom reumatikom, smetnjama vida, vrućicom, te patološkim promjenama temporalne arterije [1]. Labo-

ratorijski nalazi otkrivaju ubrzanu sedimentaciju eritrocita i povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP), a nerijetko leukocitozu, anemiju, trombocitozu, te povišene vrijednosti jetrenih enzima, poglavito alkalne fosfataze [6]. Dijagnoza bolesti se postavlja na temelju kliničke slike i laboratorijskih nalaza, a potvrđuje biopsijom temporalne arterije što se smatra zlatnim standardom u postavljanju dijagnoze bolesti. No, prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (ARD) biopsija je samo jedan od pet jednako vrijednih kliničkih i demografskih kriterija za dijagnozu bolesti [7]. Uz pozitivan nalaz biopsije temporalne arterije ostali dijagnostički kriteriji jesu: dob starija od 50 godina, novonastala lokalizirana glavobolja, osjetljivost temporalne arterije na palpaciju ili njen oslabljen puls i ubrzana sedimentacija eritrocita (>50 mm/sat). Lijek izbora za terapiju su kortikosteroidi, a početna dnevna doza je 40–60 mg prednisona (ili ekvivalentna doza drugog kortikosteroida) [8]. Doza se postepeno snizuje do doze održavanja koja obično iznosi 10–20 mg na dan. Važno je provoditi dovoljno dugo terapiju, ponekad tijekom 1–2 godine.

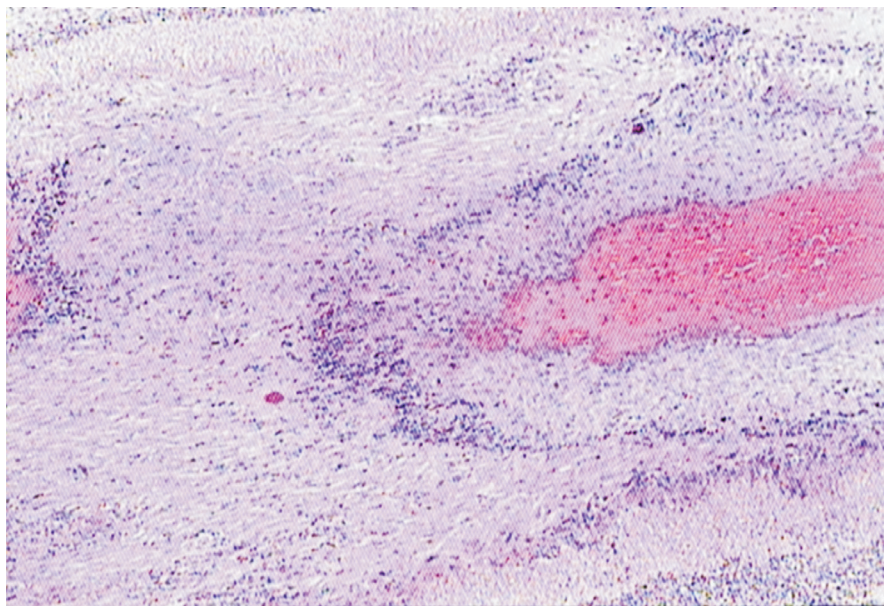
Prikaz bolesnika

Bolesnica u dobi od 63 godine hospitalizirana je u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu zbog vrućice nepoznatog uzroka. Bolest je počela oko mjesec dana pred prijem u Kliniku, a prezentirala se vrućicom do $38,5$ °C, glavoboljom, bolovima u vratu i općom slabošću. Zbog navedenih tegoba bila je hospitalizirana u jednoj općoj bolnici gdje je bezuspješno liječena s više antimikrobnih lijekova (ciprofloksacin, koamok-

siklav, klaritromicin, moksifloksacin) te otpuštena kao neizliječena pod dijagnozom sindroma sepse i paranasalnog sinuzitisa.

Iz osobne anamneze saznali smo da je u dječjoj dobi tonzilektomirana, u mladosti preboljela zaraznu žuticu, prije 30 godina kolecistektomirana, prije desetak godina dijagnosticirana joj je diskus hernija lumbalne kralježnice na razini L4-L5, a unatrag pet godina ima otkrivenu multinodoznu strumu štitnjače. Trajno ne uzima nikakve lijekove za kronične bolesti. Epidemiološka anamneza je nespecifična. Od bolesti u obitelji navodi da joj sestra od prije pet godina ima rak dojke, a dvije godine poslije otkrivena joj je leukemija; kćer ima seronegativni artritis.

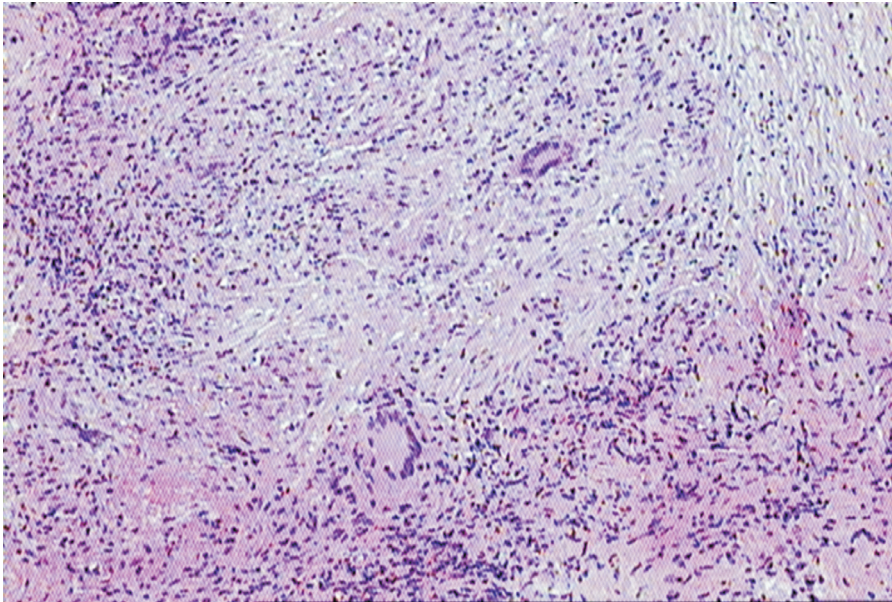
Kod prijema bolesnica je bila subfebrilna (Tax. $37,6$ °C), urednih vitalnih parametara (RR 135/85, puls 90/min, RF 16/min.), blijeda, blaže dehidrirana i klonula, a somatski i neurološki status je bio uredan. U laboratorijskim pretragama učinjenim kod prijema bilježi se ubrzana sedimentacija eritrocita (74 mm/1. satu), blaža anemija (E $3,58 \times 10^9/L$, Hb 110 g/L, Htc 32 %), trombocitoza ($536 \times 10^9/L$), povišene vrijednosti CRP-a (200 mg/L), alfa-2 globulina ($21,3$ rel. %) i jetrenih transaminaza (ASAT 44 IU/L, ALAT 44 IU/L, GGT 57 IU/L). Ostale rutinske hematološke i biokemijske pretrage (leukociti i leukogram, kreatinin kinaza, laktat dehidrogenaza, ureja, kreatinin, ionogram, željezo, UIBC, TIBC, lipidogram) bile su u granicama referentnih vrijednosti. Isto tako uredan je bio nalaz učinjenih ostalih citoloških, mikrobioloških, biokemijskih i imunoloških pretraga: punkcija koštane srži, protočna citometrija, serološki testovi (na sifilis, HIV, krpeljni meningoencefalitis, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella hen-*



Slika 1. Histološki stijenka krvne žile zadebljana, prožeta kroničnim upalnim infiltratom uz stvaranje granuloma i multinuklearnih orijaških stanica

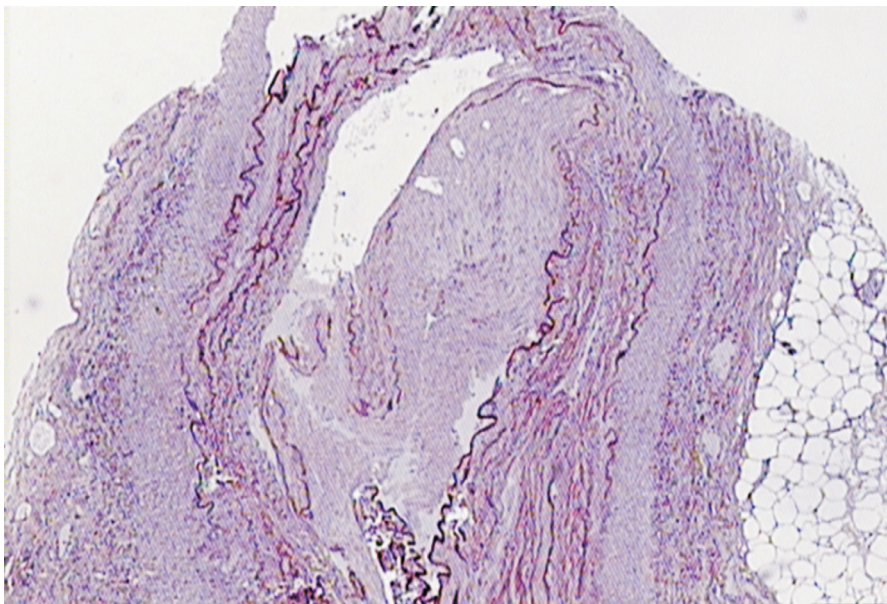
Figure 1. Microscopically, partial destruction of the vessel wall by a chronic inflammatory infiltrate containing multinucleated giant cells

HE 10 ×



Slika 2. Kronični upalni infiltrat i multinuklearne orijaške stanice tipa Langhans
Figure 2. Chronic inflammatory infiltrate with multinucleated giant cells of Langhans type

Orcein 5 ×



Slika 3. Stijenka krvne žile uz diskontinuirani prikaz membrane lamine elastike interne
Figure 3. Vessel wall with fragmentation of internal elastic lamina

sela, *Bartonella quintana*), markeri malignih bolesti (CEA i alfa feto protein) te imunološki markeri (ANCA, ANA, RF, anti-DNA, AMA).

Tijekom prva četiri dana hospitalizacije bolesnica je bila febrilna do 39 °C, a od tegoba navodi glavobolju u području lijeve sljepoočnice. Od četvrtog dana hospitalizacije započeta je terapija kortikosteroidima (metilprednizolon u dnevnoj dozi od 64 mg per os). Na započetu terapi-

ju postiže se brzi klinički odgovor: bolesnica postaje afebrilna unutar 24 sata uz brzi nestanak svih simptoma prisutnih kod prijema. Zbog klinički postavljene sumnje na temporalni arteritis dogovorena je biopsija temporalne arterije koja je učinjena sedmog dana hospitalizacije u Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Patohistološki je potvrđena dijagnoza gigantocelularnog (temporalnog) arteritisa (Slika 1).

Desetog dana terapije kortikosteroidima učinjene su kontrolne laboratorijske pretrage: sedimentacija eritrocita 24 mm/1. sat, CRP 4,9 mg/L, Hb 129 g/L, Htc 39 %, Trc $431 \times 10^9/L$, ASAT 12 IU/L, ALAT 47 IU/L, GGT 47 IU/L. Bolesnica je u dobrom općem stanju, afebrilna i bez subjektivnih tegoba otpuštena iz Klinike uz preporuku da nastavi započetu terapiju kortikosteroidima (u dnevnoj dozi od 64 mg, uz postupno smanjivanje doze) uz daljnje praćenje nadležnog interniste – kliničkog imunologa.

Rasprava

Obrada vrućice nepoznatog porijekla u svakodnevnoj praksi infektologa nije rijetkost. Anamnestički podatci u naše bolesnice, neučinkovitost antibiotske terapije, kao i učinjene pretrage u drugoj zdravstvenoj ustanovi suzili su naše diferencijalno dijagnostičke dileme. Na prvom mjestu trebalo je lumbalnom punkcijom isključiti ili potvrditi infekciju središnjeg živčanog sustava. Sve ostale učinjene pretrage u našoj Klinici bile su planirane kod prijema nakon uzete anamneze i učinjenog kliničkog pregleda bolesnice. Biopsija temporalne arterije učinjena je sedmog dana hospitalizacije iz tehničkih razloga.

Pozitivni nalaz biopsije je zlatni standard za dijagnozu temporalnog arteritisa iako su unatrag dvadesetak godina utvrđeni dijagnostički kriteriji temporalnog arteritisa. Prema kriterijima ARD biopsija je tek jedan od pet jednakovrijednih kriterija za dijagnozu bolesti. Prisutnost bilo koja tri, od pet kriterija sugerira dijagnozu s osjetljivošću od 93,5 % i specifičnošću od 91,2 % [7]. Prema tome, negativan nalaz biopsije ne isključuje bolest, a autori ga opisuju u 10–15 % bolesnika koji imaju ostale dijagnostičke kriterije bolesti [9, 10]. Iako je u svakodnevnoj kliničkoj praksi rijetko “*conditio sine qua non*”, sve je veći broj praktičara koji se prije terapije odlučuju na biopsiju. S druge strane, pažljiva klinička evaluacija može biti najznačajnija za dijagnozu bolesti, a nalaz biopsije može pomoći jedino u manjem broja bolesnika [11].

Biopsija temporalne arterije se izvodi unilateralno, a kontralateralno se može raditi u slučaju negativnog prvog nalaza uz visoku kliničku sumnju. Prema nalazu Alberta i suradnika biopsija temporalne arterije ima jednaku vrijednost kao i dvostruki vaskularni doppler ultrazvuk u boji (duplex CD) temporalnih arterija [12]. Autori preporučuju da se biopsija temporalne arterije radi samo u manjem broja bolesnika, ciljano nakon učinjenog duplex CD-a temporalnih arterija obostrano. Iako je biopsija zlatni standard za dijagnozu bolesti, njena ograničenja (invazivnost, mogućnost dobivanja neodgovarajućeg uzorka) motivirala su neke istraživače da pronađu druge dijagnostičke modalitete. Tako su Schmidt i sur. prvi dokazali povezanost nalaza periarterijskog upalnog “haloa” na duplex CD-u i pozitivnog histološkog nalaza biopsije temporalne arterije [13]. Drugi opisuju visoku osjetljivost i specifičnost na-

laza duplex CD u slučaju kada se prikaže upalni “halo” i/ili segmentalna stenoza arterije [14]. Iako visoka osjetljivost favorizira duplex CD pred biopsijom, poglavito kao metodu probira, ona se danas koristi kao dodatna pretraga pri likom izvođenja biopsije temporalne arterije [15].

Mitomo i sur. su prvi koristili nuklearnu magnetsku rezonancu (NMR) u bolesnika s histološki potvrđenim GCA, a nalaz je pokazao difuzno suženje zahvaćene krvne žile proksimalno od mjesta biopsije [16]. NMR može otkriti upalne promjene arterije i u ranoj i kasnijoj fazi, a metoda se preporuča za bolesnike u kojih se sumnja na zahvaćenost velikih krvnih žila. U novije vrijeme opisuju se pozitronska emisijska tomografija u dijagnostici GCA, no za sada bez većeg dijagnostičkog značaja [17].

Tijekom prvih 3–4 dana opservacije opće stanje bolesnice bilo je bez bitne promjene u odnosu na stanje prije hospitalizacije. Po prispjeću inicijalnih laboratorijskih pretraga odlučili smo se na terapiju kortikosteroidima. Iako je promptni učinak terapije sugerirao dijagnozu, odlučili smo biopsijom temporalne arterije potvrditi naše opservacije. Naime, takvi bolesnici nerijetko “lutaju” između neurologa, kliničkog imunologa i infektologa, a zakašnjela terapija ponekad može dovesti do ozbiljnih komplikacija bolesti.

Iako su kortikosteroidi lijek izbora, još uvijek ne postoji algoritam za liječenje temporalnog arteritisa. Liječenje treba započeti čim prije, ne čekajući nalaz biopsije, kako bi se spriječio razvoj komplikacija bolesti, poglavito gubitak vida [1]. U bolesnika bez smetnji vida i cerebrovaskularnih simptoma preporučena inicijalna doza je 40–60 mg prednisona ili njegovog ekvivalenta, a nakon dva do tri tjedna doza se može postupno smanjivati do doze održavanja od 7,5–10 mg prednisona [18]. S druge strane, oftalmolozi preporučuju više inicijalne doze kortikosteroida, veću dozu održavanja i liječenje kroz nekoliko godina [19]. No, relativno visoke terapijske doze, duljina liječenja, kao i nuspojave terapije kortikosteroidima opravdavaju traženje alternativnih metoda liječenja. Međutim svi dosadašnji pokušaji, kao što su diskontinuirana terapija kortikosteroidima, pulsna intravenska terapija metilprednizolonom, terapija azatioprinom, ciklosporinom ili metotreksatom, nisu pokazali prednost pred standardnom terapijom [20]. Uobičajeno praćenje aktivnosti bolesti podrazumijeva praćenje simptoma bolesti, fizikalnog pregleda te laboratorijskih nalaza kao što su sedimentacija eritrocita i CRP. Weyand i sur. su pokazali da je razina IL-6 u krvi osjetljiviji pokazatelj od sedimentacije eritrocita u praćenju aktivnosti bolesti [20].

Zaključak

U ovom radu prikazali smo slučaj bolesnice u dobi od 63 godine hospitalizirane s temporalnim arteritisom. Klinička dijagnoza potvrđena je nalazom biopsije temporalne

arterije. Komplikacije bolesti nisu zabilježene. Ovaj slučaj nas upozorava da infektolozi moraju pomišljati na dijagnozu temporalnog arteritisa u febrilnih bolesnika starijih od 50 godina koji se prezentiraju spomenutim tegobama.

Literatura

- [1] Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:25–30.
- [2] Levine SM, Hellmann DB. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:3–10.
- [3] Weyand CM, Goronzy JJ. Arterial wall injury in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:844–53.
- [4] Hunder GG. Epidemiology of giant-cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 2):79–82.
- [5] Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002;287:92–101.
- [6] Caroll SC, Gaskin BJ, Danesh-Meyer HV. Giant cell arteritis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:159–73.
- [7] Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122–8.
- [8] Pipitone N, Salvarini C. Improving therapeutic options for patients with giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:17–22.
- [9] Gonzales-Gay Ma, Garcia-Porrua C, Llorca J i sur. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:249–56.
- [10] Hedges TR, Gieger GL, Albert DM. The clinical value of negative temporal artery biopsy specimens. *Arch Ophthalmol* 1983;56:1251–4.
- [11] Varma D, O'Neil D. Quantification of the role of temporal artery biopsy in diagnosing clinically suspected giant cell arteritis. *Eye* 2004;18:384–8.
- [12] Alberts M, Mosen D. Diagnosing temporal arteritis: duplex vs biopsy. *Quart J Med* 2007;100:785–789.
- [13] Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336–42.
- [14] LeSar CJ, Meier GH, DeMasi RJ, i sur. The utility of color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *J Vasc Surg* 2001;36:1154–60.
- [15] Butteriss DFA, Clarke L, Dayan M, Birchall D. Use of colour duplex ultrasound to diagnosis giant cell arteritis in a case of visual loss of uncertain aetiology. *Br J of Radiol* 2004;77:607–9.
- [16] Mitomo T, Funyu T, Takahashi Y, i sur. Giant cell arteritis and magnetic resonance angiography. *Arthritis Rheum* 1998;41:1702.
- [17] Blockmans D, Stroobants S, Maes A, i sur. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000;108:246–9.
- [18] Wilke WS, Hoffman GS. Treatment of corticosteroid-resistant giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:59–71.
- [19] Hayreh SS, Zimmerman B. Management of giant cell arteritis. *Ophthalmologica* 2003;217:239–59.
- [20] Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, i sur. Treatment of giant cell arteritis: Interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000;43:1041–8.