

Sekundární vaskulitida u čtyřleté dívky

MUDr. Marika Talábová¹, MUDr. Ladislava Šerclová¹, MUDr. Lenka Minxová², Doc. MUDr. Radomír Taláb³, MUDr. Ľudovít Klzo⁴, MUDr. Renata Kračmarová⁵, prof. MUDr. Pavla Doležalová⁶

¹Neurologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

²Dětská klinika FN a LF UK Hradec Králové

³Neurologie Hradec Králové

⁴Radiodiagnostická klinika FN a LF UK Hradec Králové

⁵Klinika infekčních nemocí FN a LF UK Hradec Králové

⁶Klinika dětí a dorostu Ke Karlovu, Praha

V našem sdělení prezentujeme kazuistiku 4leté dívky, u níž došlo 6 týdnů po prodělané varicelle k rozvoji ložiskové neurologické symptomatiky. MR angiografie (MRA) zobrazila změny charakterizující vaskulitidu CNS. Dívka byla léčena kortikoidy intravenózně a následně perorálně s regresí neurologické symptomatiky. Tři měsíce po ukončené kortikoterapii došlo k recidivě vaskulitického poškození CNS dle kontrolní MR angiografie a byla opakována léčba pulsy methylprednisolonu i.v. Následná perorální terapie methylprednisolonem byla ponechána celkem 4 měsíce. Vzhledem k vysokým titrům protilátek proti varicella-zoster viru (VZV) v séru a onemocnění varicelou byla indikována antivirotická léčba (aciclovir). Opakované MRA mozku zobrazily regresí vaskulitických změn, bez průkazu čerstvé ischemie. Klinicky dívka v dobrém stavu, zahájila návštěvu předškolního zařízení a zůstala v pravidelných neurologických kontrolách.

Klíčová slova: vaskulitida CNS, varicella, ischemie, methylprednisolon, aciclovir.

Secondary vasculitis in a 4-year-old girl

We report a case of a 4-year-old girl who developed focal neurological symptoms six weeks after having a varicella infection. MR angiography (MRA) showed changes characteristic for CNS vasculitis. The girl was treated with intravenous corticosteroids followed by oral ones, which resulted in regression of the neurological symptoms. Three months after termination of corticosteroid therapy, there was recurrence of vasculitic injury to the CNS and, according to follow-up MR angiography, treatment with intravenous pulses of methylprednisolone was repeated. Subsequent treatment with oral methylprednisolone was maintained for four months. Given the high titres of antibodies to varicella-zoster virus (VZV) in serum and the recent varicella infection, antiviral therapy (aciclovir) was indicated. Repeated MRA scans of the brain revealed regression of the vasculitic changes without evidence of new ischaemia. Clinically, the girl is in a good condition, has started attending a preschool facility and remained on regular neurological follow-up.

Key words: CNS vasculitis, varicella, ischaemia, methylprednisolone, aciclovir.

Pediatr. praxi 2014; 15(5): 291–293

Úvod

Vaskulitidy CNS u dětí jsou vzácná, ale stále častěji diagnostikovaná zánětlivá onemocnění CNS. Pro vaskulitidy je typický zánět mozkových cév, jehož následkem vzniká ischemie či hemoragie. Klinicky se manifestují často devastujícím neurologickým deficitem a/nebo psychiatrickými příznaky. Zánět je reversibilní, pokud je však rozpoznán pozdě, může být neurologický náález často trvalý a invalidizující.

Kazuistika

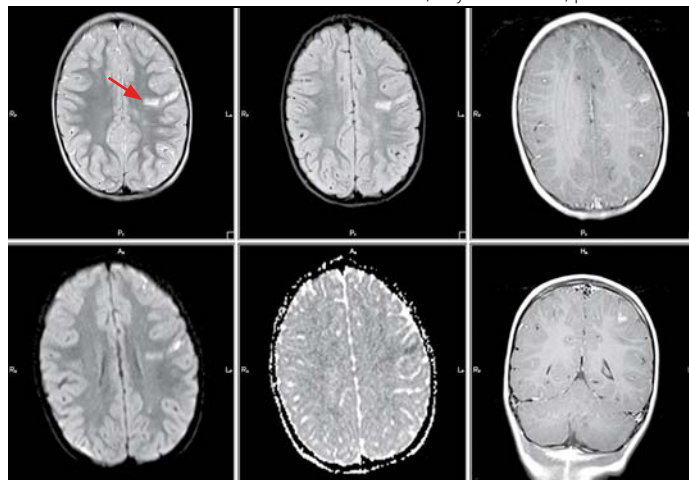
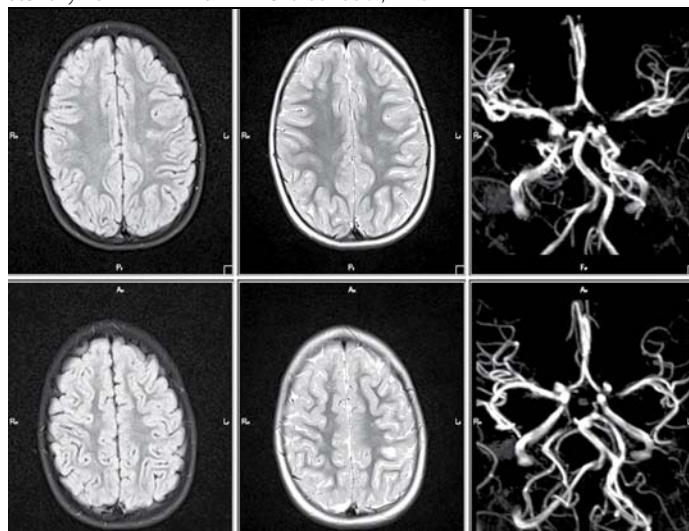
Dívka ve věku 4 let, u níž v rodinné anamnéze je babička (matka matky) léčena pro revmatoidní artritidu, bez pre i perinatálních rizik s normálním psychomotorickým vývojem, očkována dle platného kalendáře. Sledována pro oční vadu (oboustrannou hypermetropii s brýlovou korekcí) a alergii (trávy, pyly, plísň), léčena antihistaminiky. 8. 4. 2012 prodělala neštovice, po 6 týdnech (od 20. 5. 2012) došlo k vývoji parézy nervus facialis vpravo (posti-

žena dolní větve) a expresivní fatické poruchy. Byla přijata na Dětské oddělení Neurologické kliniky FN v Hradci Králové. V likvoru byla lehká lymfocytární pleiocytóza (52/3 lymfo), odpovídající obrazu serózní meningitidy. Zahájená parenterální antibiotická a antivirotická léčba (ceftriaxon + aciclovir) byla doplněna MR mozku (25. 5. 2012), kde byla zobrazena vícečetná drobná akutní ischemická ložiska kortikosubkortikálně vlevo s maximem frontotemporálně, do 15 mm (obrázek 1). Na MR-angiografii mozku (1. 6. 2012) byl náález odpovídající vaskulitidě CNS (obrázek 2). UZ magistralních tepen, srdce, transkraniální Doppler (TCD), EKG bylo s fyziologickými nálezy, hematologické vyšetření vyloučilo koagulopatii, metabolický i revmatologický screening vyzněly negativně, vyšetření likvoru bylo bez průkazu etiologického agens (PCR HSV, EBV, CMV, VZV, borrelie, enteroviry – negativní), oligo IgG pásy nebyly prokázány. Po 10 dnech byla ukončena antibiotická i antivirotická léčba.

EEG záznam byl lateralizovaný se zpomalením až rozpadem základní aktivity nad levou hemisférou, oční vyšetření nevykazovalo změny pro vaskulitidu. Prokázána byla pozitivita protilátek IgM (44,3j) i IgG(18,8j) proti VZV a negativita PCR VZV.

Vzhledem k předpokládané vaskulitidě CNS byla přeléčena kortikoidy (pulsní terapie Solu-Medrolem intravenózně v dávce 30 mg/kg/den, po dobu 3 dnů), následně podáván Medrol per os v dávce 1,5 mg/kg/den a zahájena preventivní antikoagulační léčba nízkomolekulárním heparinem (Clexane 0,2j. s.c., 1 x denně), logopedie a rehabilitace. Po 2 týdnech terapie dochází k úpravě neurologického deficitu včetně řeči.

Po 4 týdnech od počátku onemocnění je neurostatus nadále bez deficitu, kontrolní MRA mozku (29. 6. 2012) byla s výraznou regresí nálezu, antikoagulační léčba byla ponechána ještě 4 týdny (celkem 8 týdnů), poté podávána antiagregační léčba (Anopyrin 30 mg/den, tj. 2 mg/kg/den), snižován Medrol o 4mg/týden, který byl ponechán celkem 10 týdnů.

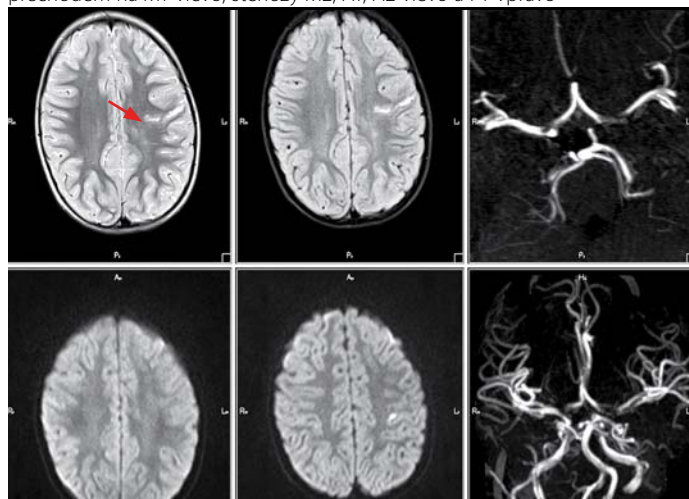
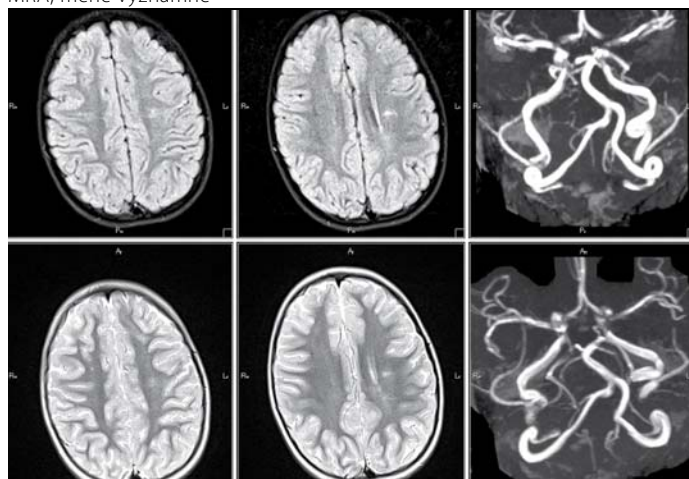
Obrázek 1. Vícečetná ischemická ložiska vlevo, největší FT sin., porušení HEB**Obrázek 3.** MRA – výrazné zmenšení poischemických ložisek, recidivují stenózy na MRA – A1 a M1 vlevo 60–80%, P1 dx**Obrázek 4.** MRA – bez čerstvé ischemie, reziduum po ischemii frontálně vlevo, stenóza ACI s přechodem do M1 a A1 vlevo, hemodynamicky významná

Po 12 týdnech od počátku onemocnění (31. 8. 2012) došlo k významné recidivě stenóz při vyšetření MRA mozku (obrázek 3). Dívka byla

podruhé přeléčena pulsy Solu-Medrolu (3 dny), s následnou perorální léčbou Medrolem v dávce 1 mg/kg/den (tj. 16 mg/den) a znovu nasazen nízkomolekulární heparin (0,2 j. s.c. 1 × denně). Vzhledem k opakované séropozitivitě IgG, IgM proti VZV předpokládána postvaricelová etiologie vaskulitidy, nasazena antivirová léčba (aciclovir i.v. 10 mg/kg/8 hod (2 týdny), poté aciclovir per os v dávce 800 mg/den (1 týden), dále 400 mg/den.

Po 16 týdnech od počátku onemocnění byla dívka nadále v dobrém klinickém stavu, kontrolní zobrazení mozku (MRA) 5. 10. 2012 bez nových stenóz (obrázek 4).

Po 20 týdnech od počátku onemocnění (7. 11. 2012) byla doplněna klasická angiografie k objektivizaci stenotického postižení mozkových tepen a stanovení dalšího terapeutického postupu s nálezem pouze 20 % stenózy na supraklinoideálním úseku ACI, M1 vlevo bez stenóz, A1 vlevo s 80 % krátkou 4 mm stenózou, plně suficientní z ACoA.

Obrázek 2. MRA: normální vývoj prvotní ischemie, nová drobná ischemie frontálně dorsálně vlevo, významná dlouhá stenóza terminální části levé AC s přechodem na M1 vlevo, stenózy M2, A1, A2 vlevo a P1 vpravo**Obrázek 5.** MRA – stacionární poischemická ložiska, perzistují stenózy dle MRA, méně významné

Na základě provedených vyšetření byl případ konzultován na specializovaném pracovišti v Torontu (Canada) a doporučeno podávání Medrolu per os minimálně 3 měsíce (ponechán do 1/2013, t.j. 5 měsíců) a vysazení antikoagulační léčby.

Klinicky je aktuálně nadále dívka v remisi, bez ložiskového nálezu CNS, titry protilátek IgG, IgM VZV s poklesem hodnot.

Poslední MRA v 02/2013 (6 týdnů po ukončení kortikoterapie) zobrazila trvalou regresi vaskulitických změn, bez průkazu čerstvé ischemie (obrázek 5).

Po 9 měsících od začátku onemocnění zahájila dívka návštěvu předškolního zařízení a zůstala v pravidelných neurologických kontrolách.

Diskuze

Vaskulitidy CNS dělíme na primární a sekundární (1).

Primární vaskulitidy CNS – PACNS (primární angiitida CNS) jsou bez známé příčiny

a jsou nejčastější příčinou cévních mozkových příhod u dětí.

Rozlišujeme 2 základní typy:

1. **angiograficky pozitivní** PACNS postihují střední a velké cévy a manifestují se ložisky akutní ischemie na magnetické rezonanci (MR) mozku a nálezem stenóz, okluzí či tortuosit při vyšetření klasickou event. magneticko rezonanční angiografií (MRA). Tuto skupinu angiograficky pozitivních PACNS dále dělíme na neprogresivní a progresivní podtyp (10). Neprogresivní forma probíhá monofázicky, při kontrolním zobrazení po 3 měsících je nález stabilní, bez nových stenóz na MRA a léčba zahrnuje antikoagulační (nízkomolekulární heparin) a antiagregancia (kyselina acetylosalicylová). Kortikoidy jsou podávány v prevenci rekurentních ischemických příhod a zlepšují celkový „outcome“.

Progresivní angiograficky pozitivní PACNS je chronické zánětlivé onemocnění CNS, definované nálezem nových stenóz na kontrolní MRA po 3 měsících. Léčba zahrnuje pulsy cyclophosphamidu i.v. v kombinaci s perorálními kortikoidy.

2. **angiograficky negativní** PACNS postihuje malé cévy (též vaskulitida malých cév) a má typicky multifokální léze na magnetické rezonanci, postihuje bílou i šedou hmotu. Klasická angiografie je u této formy negativní, definitivní diagnóza je stanovena pouze histologicky. Léčba zahrnuje pulsy cyclophosphamidu i.v. s převedením na perorální imunosupresi (mykofenolát mofetil + prednison) v délce až 12 měsíců.

Sekundární vaskulitidy dělíme podle etiologie na:

- a) zánětlivá (infekční) onemocnění, způsobená viry (VZV, hepatida C, HIV, EBV, influenza, parvovirus B19), bakteriemi (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Streptococcus pneumoniae*), houbami (*aspergillus*, *actinomyces*, *candida*...)
- b) systémová zánětlivá či autoimunitní onemocnění (systémový lupus erythematosus, juvenilní dermatomyositis, Henoch-Schönleinova purpura, polyarteritis nodosa, Sjögrenův sy, Hashimotova tyreoiditis, celiakie...)
- c) paraneoplastické (lymfom), d) postradiační, e) postvakcinační vaskulitidy,
- f) hemoglobinopatie (srpkovitá anémie)

Nejčastější příčinou sekundárních vaskulitid u dětí je varicela-zoster virus (VZV) (2).

V patogenезi se uplatňuje primární infekce varicelou či reaktivace VZV v gangliích nervi trigemini a to buď přímým působením viru, který způsobí zánět mozkové cévy, nebo nepřímo, prostřednictvím molekulárních mimikér, cirkulujících imunokomplexů (CIK) a cytokinů, které také vyvolávají zánět mozkových cév (3).

Zánět může vyvolat okluzi velké tepny trombem se vznikem cévní mozkové příhody (8). Nejčastěji bývá postižena střední mozková tepna (ACM 70%), ostatní tepny jsou postiženy méně často – ACA v 19%, ACI v 15%. Tyto patogenetické mechanismy můžeme ovlivnit protizánětlivou léčbou (kortikoidy, antivirotyky), antikoagulační a antiagregační léčbou (9).

Nejvyšší riziko vzniku CMP v souvislosti s VZV je po jednom měsíci od infekce (1 : 15 000).

Kritéria VZV vaskulitid zahrnují infekci VZV v předchozích 12 měsících, průkaz jednostranné proximální stenózy velké tepny a přítomnost ischemických ložisek při vyšetření MRA a pozitivitu protilátek třídy IgG proti VZV či průkaz přítomnosti viru metodou PCR (7).

V klinickém obraze VZV vaskulitid dominují až v 90% hemiparézy, dále poruchy řeči, paréza nervus facialis, bolesti hlavy, únava a křeče.

Léčba sekundárních postvaricelových vaskulitid je analogem léčby u dospělých a zahrnuje nízkomolekulární heparin, antiagregancia (kyselina acetylosalicylová), antivirotyka a kortikoidy (3).

Ciccone (2010) zpracovala soubor přibližně 70 dětí se sekundární postvaricelovou vaskulitidou. 17% bylo ponecháno bez léčby, 50% léčeno antiagreganciem, u 17% aplikován nízkomolekulární heparin, u 44% podáván aciklovir, u 40% kortikoidy.

Aciklovir vedl ke zlepšení deficitu v 66%, při kombinaci acikloviru s kortikoidy došlo ke zlepšení deficitu u 75% pacientů (9).

Závěr

Vaskulitidy jsou vzácná, ale stále častěji diagnostikovaná zánětlivá onemocnění CNS. VZV je nejčastější příčinou sekundárních vaskulitid a významným rizikovým faktorem v patogenезi CMP u dětí.

Tato etiologie byla prokázána v naší kazuistice. Byla indikována léčba nízkomolekulárním heparinem, antiagregancii (kyselina acetylosalicylová), antivirotyky a kortikoidy (3).

Terapeutické přístupy u dětí s postvaricelovou vaskulitidou jsou kontroverzní, není známo jednotné léčebné schéma platné pro dětský věk.

V naší kazuistice byl diagnostický a terapeutický postup opakovaně konzultován se specializovaným kanadským pracovištěm v Torontu (S.Benseler), které koordinuje celosvětový registr vaskulitid v dětském věku (BrainWorks study = mezinárodní multidisciplinární registr dětí se suspektní nebo potvrzenou primární nebo sekundární CNS vaskulitidou, CNS vaskulopatií, zánětlivým onemocněním mozku imunitně podmíněným).

Literatura

1. Celluci T, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Current Opinien in Rheumatology* 2010; 22: 590–597.
2. Nagel MA, Gilden DH. Stroke caused by varicella zoster virus. *UpToDate*: XII 12, 2012. <http://www.uptodate.com/contents/stroke-caused-by-varicella-zoster-virus>.
3. Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2814602/>.
4. Hutchinson C, Elbers J, Holliday W, Branson H, Laughlin S, Armstrong D, Hawkins C, Westmoccott R, Benseler SM. Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: an open-label cohort study. *Lancet Neurol*; 9: 1078–1084.
5. De Tiege X, Va Bogaert P, Salmon I, Parpal H, Poppe AY, Maris C, Lanthier S. Primary Angiitis of the Central Nervous System: Neurologic Deterioration Despite Treatment. *Pediatric* 03, 2011; 127: 1086–1090.
6. Shuper A, Vining EPG, Freeman JM. Central nervous system vasculitis after chickenpox-cause or coincidence? *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65: 1245–1248.
7. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virus vasculopathies. Clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2010; 72: 1028–1031.
8. Ganesan V, Kirham FJ. Mechanisms of ischaemic stroke after chickenpox. *Archives of Disease in Childhood* 1997; 76: 522–525.
9. Ciccone S, Faggioli R, Calzolari F, Sartori S, Calderone M, Borgna-Pignatti C. Stroke after Varicella-zoster Infection: report of a Case and Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(9): 864–867.
10. Hajj-Ali RA, Sigal AB, Molloy E, Calabrese LH. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011; 10: 561–572.
11. Outterryck O, Sénéchal O, Berteloot D, Delalande I, Mounier-Vehier F. Cerebral vasculitis secondary to Varicella-Zoster virus infection. *Rev Neurol* 2005; 161(8–9): 836–839.

Článek doručen redakci: 28. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 25. 9. 2014

MUDr. Marika Talábová

Neurologická klinika, FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
mari.talabova@seznam.cz