

Renovasküler Hipertansiyon ile Gelen Takayasu Arteritli Bir Olgu

A Case of Takayasu Arteritis Presenting with Renovascular Hypertension

Fatih BATTAL,^a
Şule YILDIRIM,^a
Gürhan ADAM,^b
Nilüfer AYLANÇ,^b
Fatih Köksal BİNNETOĞLU,^c
Özgür KASAPÇOPUR^d

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

^bRadyoloji AD,

^cÇocuk Kardiyoloji BD,
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çanakkale

^dÇocuk Romatoloji BD,
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 15.01.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 14.03.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:

Fatih BATTAL
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Çanakkale

TÜRKİYE/TURKEY

fatihbattal@yahoo.com

ÖZET Aort ve büyük damarları tutan bir vaskülit olan Takayasu arteriti (TA) ülkemizde çocukluk yaş grubunda nadir görülmektedir. TA'lı hastalarda hipertansiyon önemli bir bulgu olup, renal arterlerin ve/veya aortun daralması sonucu gelişebilmektedir. Ondört yaşındaki kız olgu, yüzde kızarıklık ve yanma şikâyeti ile başvurdu. Üst ekstremitelerde tansiyon değerleri yüksek idi. Femoral nabızları zayıf palpe ediliyordu ve karın üzerinde üfürüm mevcuttu. Manyetik rezonans anjiyografi ile aortta ve renal arterlerde oklüzyon saptandı. Akut faz değerleri yüksek olan olguya TA tanısı konuldu. Antiinflamatuvar, antihipertansif ve immünsüpresif tedavi başlanan olgunun klinik ve laboratuvar değerleri düzeldi. Bu çalışmada, çocukluk yaş grubunda rutin muayenede tansiyon ölçümü ve dört ekstremitte nabız palpasyonunun önemi ve sekonder hipertansiyon ayırıcı tanısında TA'nın da düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Takayasu arteriti; hipertansiyon, renovasküler; çocuk

ABSTRACT Takayasu arteritis (TA) that affects aorta and large vessels is rare rheumatological disease. In patients with Takayasu arteritis, hypertension is an important symptom which occurs as a result of narrowing of renal arteries and/or aorta. A 14-years-old girl was referred with facial flashing and tenderness on her face. Hypertension was found in upper limbs. Femoral pulses were weak and there was an abdominal murmur. On MR angiography, there was occlusion in aorta and renal arteries. The patient was diagnosed as TA, with increased acute phase reactants. After an anti-inflammatory, antihypertensive and immunosuppressive treatment, patient's clinical complaints and laboratory findings were under control. In this case, we want to emphasize the importance of blood pressure measurement and four limb pulse examination in childhood in routine physical assessment. In differential diagnosis of secondary hypertension, TA should be kept in mind.

Key Words: Takayasu arteritis; hypertension, renovascular; child

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2016;25(2):124-8

Takayasu arteriti (TA), nedeni bilinmeyen, aort ve büyük dallarını etkileyen, kronik, aterosklerotik olmayan inflamatuvar bir vaskülitir.¹ TA'nın daha çok Uzak Doğu Asya ülkelerinde görüldüğü düşünülürken, artık dünya çapında bütün etnik gruplarda görülebileceği ve her iki cinsiyeti de etkileyebileceği anlaşılmıştır.²⁻⁴ Hipertansiyon, TA'lı hastaların önemli bulgularından biri olup, en sık nedeni renal arter tutulumuna bağlı renovasküler hipertansiyondur. Bazı TA'lı hastalarda ise hipertansiyonun nedeni renal arter tutulumu olmadan aort daralması ile giden orta aort sendromudur.⁵ Bu çalışmada, hipertansiyon ile başvuran ve abdominal aort ile renal arterde oklüzyon saptanan TA'lı 14 yaşındaki bir olgu sunulmuştur. Bu

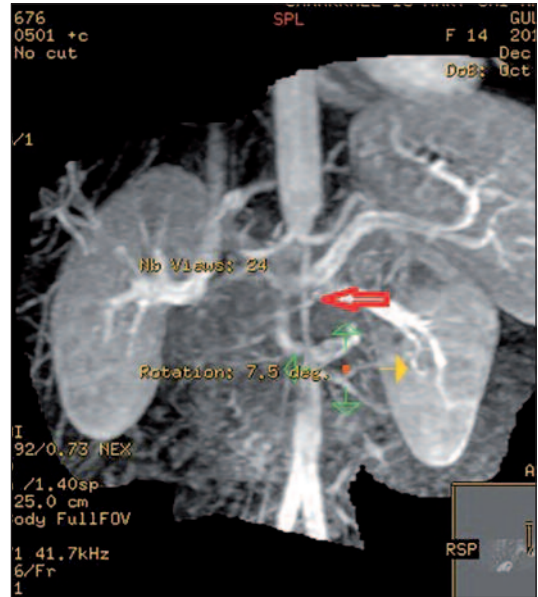
çalışma için olgudan ve olgunun ailesinden bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

OLGU SUNUMU

On dört yaşındaki kız olgu, bir haftadan beri olan yüzünde kızarıklık ve yanma şikâyetleri ile tarafımıza başvurdu. Öz geçmişinde ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde vücut ısısı 36,7°C, boy 158 cm (50 p), vücut ağırlığı 48 kg (25-50 p), beden kitle indeksi 19,2 (25-50 p) olup, kalp tepesi atımı 90 atım/dk, solunum sayısı 20/dk idi. S1 ve S2 normal bulundu. Mitral odakta 2/6 sistolik üfürümü vardı. Bilateral üst ekstremitte nabızları dolgun ve eşit idi. Özellikle sağda olmak üzere femoral nabızlar zayıf alınıyordu. Batın orta hat solunda aort trasesi boyunca sistolik üfürümü mevcuttu. Puberte muayenesinde aksiller tüylenme: 3/3, pubik tüylenme: 4, meme evre 4 idi. Olgunun 15 dk'lık istirahat sonrası kan basıncı sağ koldan 170/100 mmHg (yüksek) olarak ölçüldü. Sol kol tansiyonu 190/90 mmHg, sol bacak 160/90 mmHg, sağ bacak 160/100 mmHg (yüksek) olarak bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde tam idrar tahlilinde özellik yoktu. Kan sayımında lökosit: 14.100/mm³, hemoglobin: 13,2 g/dL, hematokrit: %39,3, trombosit: 430.000/mm³ idi. C-reaktif protein (CRP): 2,5 mg/dL (N: < 0,5 mg/dL), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 65 mm/saat, üre: 25,2 mg/dL, kreatinin: 0,9 mg/dL, alanin aminotransferaz: 8 U/L, aspartat aminotransferaz: 15 U/L, serum elektrolit değerleri normal bulundu. Tiroid stimulan hormon: 1,44 uIU/mL, serbest T4: 1,13 ng/dL, serbest T3: 3,44 pg/mL, serum kortizol düzeyi: 11,79 ug/dL (5-25), serum adrenokortikotropik hormon: 53,7 pg/mL (0-46), aldosteron: 4,2 ng/dL (4-48) idi. Transtorasik ekokardiyografide konstantrik sol ventrikül hipertrofisi ve minimal aort yetersizliği saptandı. Renal ultrasonografi (USG)'de yapısal renal anomali olmamakla birlikte, renal Doppler USG'de abdominal aortun renal düzeyde kalınlaştığı, sağ renal arter akımının patolojik olduğu ve abdominal aortun infrarenal seviyede daraldığı saptandı. Karotis Doppler incelemesinde özellik yoktu. Aort ve dallarına yönelik yapılan manyetik rezonans (MR) anjiyografide orta-distal torakal aortun 5 cm'lik segmentinde aortda difüz



RESİM 1: Torasik ve abdominal aort segmentlerini içeren manyetik rezonans anjiyografi görüntüsü (Abdominal aortda lümeninde daralma görülmektedir).



RESİM 2: Manyetik rezonans anjiyografide abdominal aortdaki uzun dar segment ve her iki renal arterdeki darlıklar görülmektedir.

çevresel patolojik duvar kalınlaşması görüldü (Resim 1). Süperior mezenterik arter çıkımından itibaren iliak bifurkasyona kadar abdominal aortda difüz çevresel duvar kalınlaşmasının devam ettiği, kalınlaşmanın süperior mezenterik arter çıkımına kısmen uzandığı ve her iki renal arter çıkımlarını tamamen çevrelemekte olduğu ve sağ renal arterde belirgin difüz darlık olduğu görüldü (Resim 2). Dis-

tal torakal aort ile proksimal abdominal aortda 8 cm'lik segmentte, ortak iliak arter bifurkasyon seviyesinin distalinde, arkus aort ve ana dallarında vaskülitik tutulumu gösteren radyolojik bulgu izlenmedi. DMSA'da sol böbrek üst polde hipoaktif alan izlendi. Antikardiyolipin antikor, C3, C4 düzeyi, antinükleer antikor (ANA) ve anti-Ds DNA antikorları negatif bulundu. Göz dibi incelemesinde retina normal yapıda idi. Ateş, kilo kaybı, kusma, karın ağrısı, "café au-lait" lekesi olmayan başlangıç laboratuvar değerlerine göre akut faz değerleri yüksek olan olguya görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde TA tanısı konuldu. Tüberküloz birlikteliği açısından gönderilen kuantiferon testi negatif sonuçlandı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde özellik yoktu. Hipertansiyona yönelik olarak amlodipin 0,2 mg/kg başlandı. İnflamasyon için 20 mg/kg/gün (beş gün) metilprednizolon tedavisinin ardından idame metilprednizolon dozu 1 mg/kg/gün olacak şekilde devam edildi. İzlemlerinde kan basıncı 165/105 mmHg civarında seyretti. Amlodipin dozu artırıldı (0,3 mg/kg/gün). 25 mg/m²/hafta metotreksat, 1x1 mg/kg siklofosfamid olacak şekilde tedavisi düzenlendi. İlk doz metotreksat sonrası karaciğer enzimleri yükselince metotreksata devam edilmedi. Tansiyon değerleri 150/100 mmHg civarında seyreden olguya metoprolol 0,5 mg/kg/gün per-oral ilave edildi ve sonrasında tansiyon değerleri 130/80 mmHg'ye geriledi. CRP ve ESH değerleri normal seviyeye gelen olgunun steroid dozu azaltılarak kesildi. Siklofosfamid altı aya tamamlandı.

TARTIŞMA

TA, aort ve dallarının tutulduğu, transmural inflamasyon ve fibroz ile karakterize bir hastalıktır. TA'da vasküler tutulum obstrüktif ve anevrizmatik olabilmekte ve bu durum coğrafi farklılıklar gösterebilmektedir. Klinik, tutulan artere ve bu arterin daralması, tıkanması ya da genişlemesine göre değişmektedir. Ateş, hâlsizlik, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı hastalığın başlangıç bulgularıdır. Hastalık ilerledikçe vasküler yapıdaki genişleme, daralma ve oklüzyona sekonder gelişen belirtiler (soğuk ve ağrılı ekstremiteler, kladikasyon vb.) or-

taya çıkmaktadır.⁶ Hastaların dörtte birinde tek veya çift taraflı renal arterlerin tutulumu veya aortun daralması ve oklüzyonu sonucu hipertansiyon, hipertansif ensefalopati, hipertansiyona sekonder kalp yetmezliği gelişebilmektedir.⁷ Olgumuzda abdominal aort ve renal arterdeki obstrüksiyona sekonder gelişen hipertansiyon ve konsantrik sol ventrikül hipertrofisi başlıca bulgular idi. TA'nın etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte tüberküloz, Epstein-Barr virüs, CD4 T-hücre aktivite artışı, antiendotelial hücre antikorları hastalıktan sorumlu tutulmuştur.^{8,9} Hastalığın mekanizmasında hücre aracılı mekanizmaların primer öneme sahip olduğu dev hücreli (temporal) arterite benzer bir mekanizmanın sorumlu olabileceği bildirilmiştir.¹⁰ Olgumuzun antikardiyolipin antikor, ANA ve anti-Ds DNA antikorları ve kuantiferon testi negatif idi. 1990 yılında Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine göre TA; Tip 1: Sadece arkus aort ve dallarında tutulum, Tip 2a: Çıkan aort, arkus aort ve dallarında tutulum, Tip 2b: İnen torasik aort tutulumu ve/veya çıkan aort ve arkus aort tutulumu, Tip 3: İnen torasik aort, abdominal aort, renal arter tutulumu var. Çıkan aort ve arkus aort ve dallarında tutulum yok, Tip 4: Sadece abdominal aort ve/veya renal arter tutulumu, Tip 5: Jeneralize tutulum olacak şekilde altı tipe ayrılmıştır.¹¹ Renal Doppler'de renal kan akımının patolojik bulunması üzerine aort ve dallarına yönelik çekilen MR anjiyografide trunkus brakiosefalik sol karotis kominis ve sol subklavien arterde tutulum görülmemiş, buna karşılık distal torakal aortda ve abdominal aortda superior mezenterik distalinden başlayan ve renal arterleri de içine alan daralma saptanmıştır. Bu bulgularla olgumuz TA için kullanılan sınıflamaya göre Tip 3'e uymakta idi. Ülkemizde TA hastalarının anjiyografik bulgularına göre 248 erişkin hastada yapılan sınıflandırmada Tip 3 sıklığı %3,2 oranında bulunmuş ve bu hastaların %28'inde renal arter stenozuna bağlı hipertansiyon saptanmıştır.³ Aortda arterit tanısı alan çocuklar ve erişkinlerin arter tutulumlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada abdominal aort çocuklarda (n=16) ve erişkinlerde (n=24) bütün vakalarda, renal arter tutulumu ise 15 çocukta gösterilmiş iken, hem abdominal aortun hem de renal arterin tutulumu olan vaka gösterilememiştir.¹² Ol-

gumuzda hem abdominal aortun hem de renal arterin tutulumu gösterilmiştir. Pediatrik TA hastalarında standardize edilmiş tedavi protokolleri yoktur, ancak tedavileri değerlendiren yayımlanmış vakalar vardır.¹³⁻¹⁸ Pediatrik TA hastalarında farmakolojik tedavi geleneksel olarak glukokortikoidler, siklofosfamid, metotreksat ve azotiopirini içermekte ve hastalığın aktif döneminde kullanılmaktadır.¹⁹ Vasküler inflamasyon bulguları geriledikten sonra gerektiğinde cerrahi veya endovasküler girişimsel tedaviler uygulanmaktadır. TA'nın tedavisinde başlıca dayanak noktası olan glukokortikoidler sistemik semptomları etkin bir şekilde baskılamakta, ancak aktif hastalığa sahip TA hastalarının yaklaşık yarısında uzun süreli remisyon sağlanamayabilmektedir.²⁰ Ayrıca, glukokortikoidlerin doz azaltma sürecinde hastalık nüks edebilmektedir. Literatürde, TA hastalarında konvansiyonel tedaviye yanıt alınamayan durumlarda leflunomid ve antitümör nekrozis faktör olan infliksimabın ve glukokortikoidlerin dozunu düşürebilmek için mikofenolat mofetilin kullanılabilirliğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.²¹⁻²³ Pediatrik TA tanısı alan ve tedavisinde siklofosfamid kullanılan dört vakalık seride üç hastanın remisyona uğradığı, bir hastanın da hastalık ilişkili komplikasyondan kaybedildiği bildirilmiştir.¹⁶ Siklofosfamidin kullanıldığı TA hastaları ise genelde anevrizması, retinal arter ya da miyokardiyal tutulumu, şiddetli hipertansiyonu,

ileri düzey aort yetmezliği olan ağır komplike vakalardır.²⁴ Olgumuzda renovasküler hipertansiyon olduğu için kortikosteroidle beraber siklofosfamid tedavisi uygulanmıştır. TA tedavisinde cerrahi ve endovasküler girişimler hastalığın aktif döneminde yapılmamalıdır. Medikal tedavi ile damar duvarında inflamasyon baskılandıktan sonra yapılacak girişim başarı şansını artırmaktadır.²⁵ TA'da endovasküler tedavi giderek artan oranda kullanılmaktadır.²⁶ Endovasküler tedavi damar lezyonunun yerine ve yaşına bağlı olarak değişmekle birlikte, uzun segmenti tutmuş, fibrotik ve tama yakın oklüzyonlarda başarı sağlanamayabilmektedir. Cerrahi tedavi ciddi aort yetersizliği ve anevrizma gelişenlerde, medikal ve endovasküler tedaviye rağmen ciddi organ iskemisinin devam ettiği hastalarda tercih edilmektedir. Uygulanacak cerrahi yönetime ise hastaya göre karar verilmelidir. Yapılan çalışmalarda, uzun dönem cerrahi ile elde edilmiş sonuçlar anjiyoplasti ile elde edilmiş sonuçlara göre daha iyi bulunmuştur.²⁷ Olgumuzda kısa segment tutulumu olması ve ciddi organ iskemisinin olmaması nedeni ile ilk aşamada medikal tedaviyi takiben endovasküler tedavi planlanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmayla, çocukluk yaş grubunda rutin muayenede tansiyon ölçümü ve dört ekstremiten nabız palpasyonunun önemi ve sekonder hipertansiyon ayırıcı tanısında TA'nın da düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2013;168(1):3-10.
2. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis* 2014;17(3):238-47.
3. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, et al. Takayasu's arteritis in Turkey-clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):S59-64.
4. Dreyer L, Faurshou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1 Suppl 64):S40-2.
5. Malčić I, Detoni P, Kniewald H, Bartonicek D, Dilber D, Dietrich D, et al. Takayasu arteritis and possible cardiology repercussions in the childhood. *Reumatizam* 2015;62(2):22-6.
6. Castellote E, Romero R, Bonet J, Torguet P, Callejas JM, Caralps A. Takayasu's arteritis as a cause of renovascular hypertension in a non-Asian population. *J Hum Hypertens* 1995;9(10):841-5.
7. Milner LS, Jacobs DW, Thomson PD, Kala UK, Franklin J, Beale P, et al. Management of severe hypertension in childhood Takayasu's arteritis. *Pediatr Nephrol* 1991;5(1):38-41.
8. Chauhan SK, Singh M, Nityanand S. Reactivity of gamma/delta T cells to human 60-kd heat-shock protein and their cytotoxicity to aortic endothelial cells in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(8):2798-802.
9. Giardina A, Rizzo A, Ferrante A, Capra G, Triolo G, Ciccia F. Giant cell arteritis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Reumatismo* 2013 28;65(1):36-9.
10. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium-and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349(2):160-9.
11. 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;33(8):1129-34.
12. Arora P, Kher V, Singhal MK, Kumar P, Gulati S, Bajjal SS, et al. Renal artery stenosis in aortoarteritis: spectrum of disease in children and adults. *Kidney Blood Press Res* 1997;20(5):285-9.
13. Kaneko U, Kishi T, Kikuchi M, Hara R, Shinoki T, Miyamae T, et al. [Infliximab therapy for three adolescent patients with refractory Takayasu's arteritis]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2010;33(6):317-23.

14. El-Matary W, Persad R. Takayasu's aortitis and infliximab. *J Pediatr* 2009;155(1):151.
15. Nascif AK, Lemos MD, Oliveira NS, Perim PC, Cordeiro AC, Quintino M. Takayasu's arteritis in children and adolescents: report of three cases. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(5):527-30.
16. Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, Bilginer Y, Cil BE, Demircin M, et al. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate. *J Pediatr* 2007;150(1):72-6.
17. Buonomo PS, Bracaglia C, Campana A, In-salaco A, Pardeo M, Cortis E, et al. Infliximab therapy in pediatric Takayasu's arteritis: report of two cases. *Rheumatol Int* 2011;31(1):93-5.
18. Filocamo G, Buoncompagni A, Viola S, Loy A, Malattia C, Ravelli A, et al. Treatment of Takayasu's arteritis with tumor necrosis factor antagonists. *J Pediatr* 2008;153(3):432-4.
19. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003;30(8):1793-8.
20. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):578-82.
21. de Souza AW, da Silva MD, Machado LS, Oliveira AC, Pinheiro FA, Sato EI. Short-term effect of leflunomide in patients with Takayasu arteritis: an observational study. *Scand J Rheumatol* 2012;41(3):227-30.
22. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, et al. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012;11(9):678-84.
23. Goel R, Danda D, Mathew J, Edwin N. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2010;29(3):329-32.
24. Rodríguez-Hurtado FJ, Sabio JM, Lucena J, Jiménez-Alonso J. Ocular involvement in Takayasu's arteritis: response to cyclophosphamide therapy. *Eur J Med Res* 2002;7(3):128-30.
25. Tullus K. Management of the renovascular disease in children with Takayasu arteritis. *Pediatr Nephrol* 2015;30(8):1213-6.
26. Ladapo TA, Gajjar P, McCulloch M, Scott C, Numanoglu A, Nourse P. Impact of revascularization on hypertension in children with Takayasu's arteritis-induced renal artery stenosis: a 21-year review. *Pediatr Nephrol* 2015;30(8):1289-95.
27. Maksimowicz-McKinnon K, Hoffman GS. Takayasu arteritis: what is the long-term prognosis? *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(4):777-86.