

Ziarniniakowatość Wegenera maskowana objawami przewlekłego alergicznego nieżyty nosa

Wegener's granulomatosis masked by chronic allergic rhinitis symptoms

TOMASZ PITSCH^{1/}, ALICJA GRZANKA^{1/}, TOMASZ LEGASZEWSKI^{2/}, BARBARA ROGALA^{1/}

^{1/} Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląska Akademia Medyczna, ul. 3 Maja 13-15, 41-800 Zabrze

^{2/} Katedra i Zakład Radiologii Lekarskiej i Radiodiagnostyki, Śląska Akademia Medyczna, ul. 3 Maja 13-15, 41-800 Zabrze

Ziarniniakowatość Wegenera należy do chorób układowych, których patofizjologia wiąże się z martwiczym, ziarniniakowatym zapaleniem drobnych i średnich naczyń, zarówno żylnych, jak i tętniczych. Proces zapalny obejmuje naczynia wielu narządów, szczególnie górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. W pracy opisano przypadek 19-letniego mężczyzny, u którego rozpoznano ziarniniakowatość Wegenera po 7 tygodniowym okresie leczenia lekami przeciwhistaminowymi z powodu podejrzenia przewlekłego nieżyty nosa.

Alergia Astma Immunologia, 2004, 9(4), 209-212

Słowa kluczowe: ziarniniakowatość Wegenera, przewlekły alergiczny nieżyt nosa

Wegener granulomatosis, a systemic disease, is a necrotising, granulomatous vasculitis which involves small and medium-size vessels, both arterial and venous. The inflammation involves vessels of different organs, with a predilection for upper and lower airways and kidneys. We described the case of 19 year man with Wegener's granulomatosis which had been diagnosed after a 7 week period of antihistaminic treatment due to allergic rhinitis suspicion.

Alergia Astma Immunologia, 2004, 9(4), 209-212

Key words: Wegener granulomatosis, chronic allergic rhinitis

Ziarniniakowatość Wegenera (ZW) należy do chorób układowych, których patofizjologia wiąże się z martwiczym zapaleniem drobnych i średnich naczyń, zarówno żylnych, jak i tętniczych. Proces zapalny, zwłaszcza u chorych z ciężkim przebiegiem choroby, obejmuje naczynia wielu narządów, szczególnie górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Procesem chorobowym mogą być również objęte: oczy, układ kostno-mięśniowy, skóra, układ nerwowy, serce, rzadko przewód pokarmowy [1].

Patogeneza tej choroby, opisanej po raz pierwszy w 1931 roku przez Klingera i usystematyzowanej w 1936 roku przez Wegenera, pozostaje niejasna. Przyjmuje się, że przyczyną ZW jest zaburzenie funkcji układu immunologicznego, które prowadzi do powstania przewlekłego odczynu zapalnego w naczyniach. Uważano, że podstawową rolę w inicjacji procesu zapalnego odgrywają kompleksy immunologiczne powstałe z nieznanymi antygenów, które łącząc się z przeciwciałami zapoczątkują nieprawidłową reakcję zapalną za pośrednictwem

układu dopełniacza. Jednak negatywny wynik badania obecności tych kompleksów w surowicy chorych przeczy tak jednoznaczemu rozumieniu problemu. Są dane, które potwierdzają tezę, że ważnym czynnikiem inicjującym rozwój choroby jest infekcja [2].

Defekt immunologiczny w ZW związany jest aktywnością granulocytów. W procesie tym zasadniczą rolę odgrywają przeciwciała przeciwcytoplazmatyczne (ANCA). Obecność tych przeciwciał (przeciwciała przeciw proteazie 3 neutrofilów określane mianem cANCA są swoiste dla ZW) potwierdza hipotezę, że jest to choroba autoimmunologiczna, jakkolwiek czynniki, które inicjują syntezę tych przeciwciał, nie są znane [2,3].

Ziarniniakowatość Wegenera jest chorobą o poważnym rokowaniu. Nieleczona, czy też zbyt późno leczona, stanowi bezpośrednie zagrożenie życia z powodu postępującej niewydolności nerek. Postawienie właściwej diagnozy i wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia jest sprawą niezwyklej wagi.

Opis przypadku

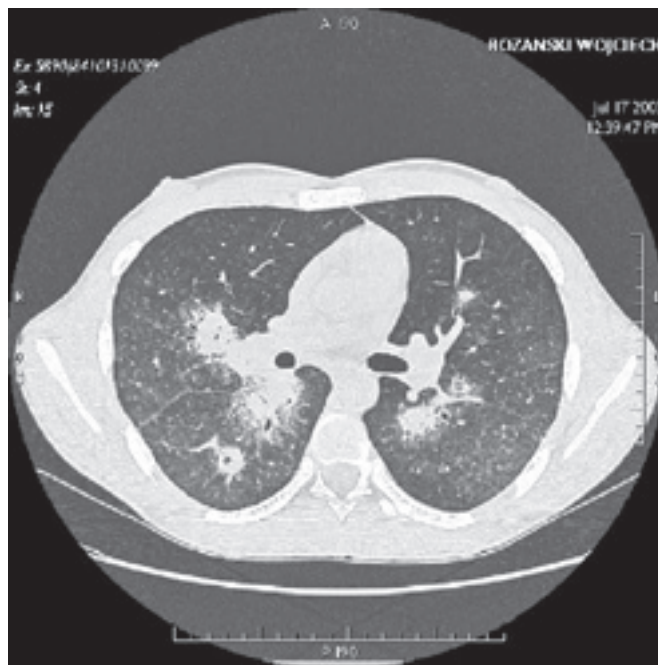
19-letni mężczyzna został przyjęty do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej 17.07.2003 w stanie ogólnym ciężkim, z objawami znacznej duszności, suchego kaszlu, bólów stawów (kolanowych, skokowych i nadgarstków), krwotoczno-martwiczej wysypki na skórze w okolicy dużych stawów (kolana, łokcie, nadgarstki, stawy skokowe – ryc. 1). Pacjent gorączkował do 39°C, poruszał się z trudem ze względu na znaczne osłabienie oraz dolegliwości bólowe stawów.



Ryc. 1. Zmiany skórne na powierzchni stawu łokciowego

Pierwsze objawy choroby wystąpiły w maju 2003 roku. Pojawił się wówczas surowiczy nieżyt nosa, uczucie blokady nosa. Objawy utrzymywały się przez prawie dwa miesiące nie reagując na stosowane leki przeciwhistaminowe. Brak efektu leczenia spowodował skierowanie pacjenta do Poradni Laryngologicznej, gdzie zaplanowano operacyjną korektę skrzywionej przegrody nosa. Jednak ze względu na pogarszający się stan ogólny pacjenta (wystąpienie dolegliwości bólowych stawów oraz zmian skórnych pod postacią guzków, wybroczyn krwawych, krost z martwicą, ogólne osłabienie) pacjenta skierowano na Oddział Reumatologii, gdzie włączono leczenie kotrimoksazolem oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W drugiej dobie hospitalizacji przekazano chorego do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej. W pierwszej dobie hospitalizacji w Klinice pojawiło się krwioplucie, na podstawie którego wysunięto podejrzenie krwawienia śródpecherzykowego.

W wykonanej w trybie natychmiastowym tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości płuc wykazano obecność bardzo licznych, drobnych guzków obecnych w całym miąższu płuc, ulegających wybitnej zlewnej konsolidacji w częściach przywnękowych obu płuc, otaczającej „mankietowato” pęczki oskrzelowo-naczyniowe. W segmentach 1,2 płuca lewego i 6 płuca prawego wi-



Ryc. 2. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości płuc. Drobne guzki i obszary zlewnej konsolidacji przywnękowych otaczających „mankietowato” pęczki oskrzelowo-naczyniowe. W tylnych segmentach widoczne słabo wyrażone ogniska typu „mlecznej szyby”

doczne były pojedyncze guzkowate konsolidacje o średnicach do 2 cm, z których guzek w płucu prawym ujawniał centralną jamkę. Miejscami widoczne były obszary „mlecznej szyby” (ryc. 2). Wykonano również badanie tomograficzne zatok obocznych nosa, które ujawniło zgrubienie



Ryc. 3. Tomografia komputerowa zatok obocznych nosa. Maszywne zgrubienia błony śluzowej w zatokach sitowych, szczękowych (z poziomem płynu w prawej) oraz w obrębie małżowin nosowych górnych i przegrody nosa

błony śluzowej we wszystkich zatokach, a w prawej za-toce szczękowej – dodatkowo poziom płynu (ryc. 3).

W badaniach laboratoryjnych wykazano niedokrwistość (liczba erytrocytów 3870000/ul, stężenie hemoglobiny 10,3 g/dl, hematokryt 33%), leukocytozę 12200/ul, w badaniu ogólnym moczu – białkomocz (śląd), krwinkomocz (do 30 erytrocytów w polu widzenia). OB wynosiło 57/95. Pozostałe badania laboratoryjne nie wykazały istotnych odchyień od normy (w tym również wskaźniki czynności nerek – kreatynina 89 umol/l). Oznaczono miano przeciwciał cANCA, które wynosiło 53,7 IU/ml (przy wyniku negatywnym poniżej 7 IU/ml).

W drugiej dobie hospitalizacji pobrano wycinek zmiennej błony śluzowej nosa. Ocena histopatologiczna wycinka błony śluzowej nosa (prof. dr hab. Z. Szczurek, dr n. med. A. Ziółkowski; Katedra i Zakład Patomorfologii w Zabrzu Śląskiej Akademii Medycznej): *Polipowate fragmenty śluzówki z obecnością bardzo obfitych nacieków zapalnych eozynofilowo-plazmatyczno-neutrofilowych. Widoczne ogniskowo nacieki zapalne w ścianie naczyń krwionośnych. Brak martwicy włókninowej ścian naczyń.*

Obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych pozwoliły na ustalenie rozpoznania.

Ze względu na pogarszający się stan ogólny chorego w drugiej dobie hospitalizacji do leczenia włączono Solumedrol w dawce 1 g/dobę oraz Endoxan 2 mg/kg μ /dobę. Po trzech dobach Solumedrol zastąpiono Prednizolonem w dawce 60 mg/dobę. Przez pierwszy tydzień hospitalizacji kontynuowano rozpoczęte na Oddziale Reumatologicznym leczenie kotrimoksazolem w dawce 960 mg co 12 godzin.

Od chwili wprowadzenia leczenia obserwowano szybką poprawę stanu pacjenta – ustąpienie gorączki w trzeciej dobie hospitalizacji, ustąpienie krwioplucia, duszności, poprawa wydolności wysiłkowej. Zmiany skórne ustąpiły po kilku dniach leczenia.

Po upływie dwu tygodni wykonano kontrolną tomografię płuc odnotowując wybitną regresję nacieków miąższowych w obu płucach z niewielkimi zmianami rezydualnymi.

DYSKUSJA

Opisywany przypadek ziarniniakowatości Wegenera charakteryzuje się dość typowym dla tego schorzenia obrazem chorobowym. Dominujące objawy ze strony górnych dróg oddechowych, płuc oraz nerek, obecność niedokrwistości, leukocytozy obojętnochłonnej, przyspieszonego OB, białkomoczu i erytrocyturii pozwoliły na postawienie rozpoznania, które zostało potwierdzone stwierdzeniem obecności przeciwciał cANCA występujących w wysokim stężeniu. Badanie histopatologiczne błony śluzowej nosa wykazało cechy zapalenia ścian na-

czyń (*vasculitis*), a dobra odpowiedź na leczenie potwierdziła słuszność diagnozy. W piśmiennictwie dotyczącym tego zagadnienia podkreśla się znaczenie przeciwciał cANCA, których obecność w odpowiednio wysokim mianie, przy zgodnych danych klinicznych, pozwala na postawienie rozpoznania, monitorowanie procesu chorobowego oraz odpowiedzi na leczenie. Udowodniona wysoka swoistość (do 100%) oraz czułość (do 94%) testu cANCA w rozpoznaniu choroby z pewnością ułatwia diagnostykę różnicową [4,5]. Badanie histopatologiczne, ze względu na możliwość wyników fałszywie ujemnych, powinno być traktowane jako badanie uzupełniające w przypadku trudności diagnostycznych [6]. Należy podkreślić, że zdecydowanie najbardziej wartościowym materiałem do badania histopatologicznego jest wycinek z płuca. W obrębie błony śluzowej nosa mogą dominować objawy ropnego zapalenia, które mogą nawet maskować obraz zapalenia naczyń. Wycinek z płuca pobiera się jednak w wyjątkowo trudnych diagnostycznie przypadkach.

Jednym z najważniejszych czynników warunkujących rokowanie w ZW jest ryzyko wystąpienia objawów niewydolności nerek, w konsekwencji gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek. U opisywanego chorego nie stwierdzono cech upośledzenia funkcji nerek. W przypadku tej choroby niezwykle istotne jest postawienie prawidłowego rozpoznania i szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia. Są dane, które wskazują, że nieleczona choroba pozwala na przeżycie tylko około pięciu miesięcy, aż około 80% chorych umiera w ciągu roku. Należy również podkreślić, że młody wiek chorego (do 30. roku życia) również pogarsza rokowanie.

Z drugiej strony, podjęcie właściwego leczenia pozwala na uzyskanie długotrwałej, a nawet u niektórych chorych, całkowitej remisji. Leczeniem z wyboru jest skojarzona terapia immunosupresyjna, w której podstawowe miejsce zajmują cyklofosfamid w dawce 2 μ g/dobę oraz lek z grupy glikokortykosteroidów (prednizolon). Ten sposób leczenia stwarza ryzyko wystąpienia leukopenii, której pojawienie się powoduje konieczność odstawienia cyklofosfamidu i zastosowania azatiopryny [7]. Istnieją również doniesienia o skuteczności stosowania u chorych na ZW trimetoprimu/sulfometoksazolu [8]. Przypadek chorego leczonego w naszej Klinice potwierdza skuteczność zalecanej terapii immunosupresyjnej.

Należy zwrócić uwagę, że w obrazie klinicznym ZW u opisywanego chorego dominowały przez stosunkowo długi, początkowy okres choroby objawy nieżyty nosa, które pojawiły się w okresie pylenia traw, co w połączeniu z młodym wiekiem chorego nasunęło podejrzenie alergicznego sezonowego nieżyty nosa. U chorego podjęto leczenie lekami przeciwhistaminowymi, wobec braku oczekiwanego efektu skierowano chorego do diagnostyki w Poradni Laryngologicznej, a następnie do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej

w Zabrze, w której, po ponad 2 miesiącach trwania choroby, postawiono właściwe rozpoznanie. W świetle doniesień, świadczących o konieczności szybkiego wdrożenia właściwego leczenia u chorych cierpiących na ziarniniakowatość Wegenera, co w ogromnym stopniu popra-

wia rokowanie, należy pamiętać o możliwości wystąpienia także tej, rzadkiej co prawda choroby, pod maską przewlekłego nieżyty nosa. Jest to o tyle ważne, że, jak świadczy przykład naszego chorego, ZW może być zbyt długo niewłaściwie leczony, co stanowi ryzyko zagrożenia życia.

Piśmiennictwo

1. Gross WL. Wegener's granulomatosis. *Bailliere's. Clin Rheumatol* 1997; 11: 259-284.
2. Wiatr E, Gawryluk D. Nowe aspekty patogenezy ziarniniakowatości Wegenera. *Pneumon Alergol Pol* 2002; 70: 326-333.
3. Cohen Tervaert JW, Popa ER, Bos NA. The role of superantigens in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 24-33.
4. Rutgers A, Heeringa P, Damoiseaux JG i wsp. ANCA and anti-GBM antibodies in diagnosis and follow-up of vasculitic disease. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 287-295.
5. Wiatr E, Łabęcka H, Płodziszewska M i wsp. Przydatność oznaczania miana ANCA dla diagnostyki ziarniniakowatości Wegenera. *Pneumon Alergol Pol* 1999; 67: 294-301.
6. Maguchi S, Fukuda S, Takizawa M. Histological findings in biopsies from patients with cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA)-positive Wegener's granulomatosis. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28 (Suppl.): 53-58.
7. Dąbrowski A. Współczesne zasady leczenia ziarniniakowatości Wegenera. *Terapia* 1997; 8: 41-44.
8. Valeriano-Marcet J, Spiera H. Treatment of Wegener's granulomatosis with sulfamethoxazole-trimethoprim. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1649-1652.