

Wegenerova granulomatóza z pohledu pneumologa

MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D.¹, prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.¹, MUDr. Stanislav Losse¹, doc. MUDr. Pavel Horák, CSc.², MUDr. Tomáš Tichý³, MUDr. Vladimír Benýšek⁴

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc

²III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

³Ústav patologie FN a LF UP Olomouc

⁴Radiologická klinika FN a LF UP Olomouc

Jsou uvedeny základní principy diagnostiky a léčby Wegenerovy granulomatózy (WG). Autoři prezentují soubor 23 nemocných s WG léčených na Klinice plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF Olomouc v letech 1980–2009. Diagnóza byla určena na základě současných klasifikačních kritérií, pomocí histologického vyšetření s podporou typických klinických a radiologických nálezů. Léčba probíhala dle platných standardů. Je zdůrazněn mezioborový přístup v péči o toto systémové onemocnění.

Klíčová slova: Wegenerova granulomatóza, diagnostika, terapie.

Wegener's granulomatosis from point of view of the pulmonologist

There are presented the basic principles of diagnostic and treatment of Wegener's granulomatosis. The authors present the group of 23 patients with Wegener's granulomatosis who were treated at Department of pneumology and tuberculosis LF Olomouc in the period of 1980–2009. The diagnosis was determined on the basis of current classification, histological examination supported with characteristic clinical and radiologic findings. The treatment was proceed by actual standards. The authors underline interdepartmental approach towards care of this multiorgan disease.

Key words: Wegener's granulomatosis, diagnostic, therapy.

Interní Med. 2009; 11(9): 414–417

Úvod

Wegenerova granulomatóza (WG) je chronická granulomatózní nekrotizující vaskulitida postihující především horní a dolní respirační trakt a ledviny. Méně často mohou být postiženy i jiné orgány, např. kůže, klouby, oči, srdce, periferní nervy a CNS. Onemocnění bylo poprvé popsáno H. Klingerem v r. 1931 a poté podrobněji F. Wegenerem v r. 1936 (1). V r. 1954 Godman a Churg popsali WG jako precizovanou klinicko-patologickou jednotku (2). Etiologie WG je nejasná. Jsou popsány případy výskytu onemocnění u sourozenců, které podporují možnost genetické dispozice (3). Existují však i vlivy vnějšího prostředí především respirační infekce (*Staphylococcus aureus*), alergie, práce v zemědělství, v riziku křemičitého prachu a s rozpouštědly (4, 5). Incidence WG je 8,5/1 milion obyvatel a má vzestupnou tendenci. Nejvyšší výskyt je v severní Evropě a na Novém Zélandu (5), v Norsku asi 12/milion a v Anglii asi 10,3/milion obyvatel (6, 7). Prevalence dle americké studie je asi 30/1 milion obyvatel (8). Onemocnění postihuje všechny věkové kategorie, nejčastější výskyt je mezi 40.–60. rokem života. Existuje nepatrný rozdíl mezi pohlavími, lehce převládají muži (9). Stupeň orgánového

postižení je variabilní. Kromě systémové formy může být WG limitována pouze na jeden orgán (plíce, horní cesty dýchací, ledviny).

Klasifikace

V r. 1990 byla stanovena doposud uznávaná klasifikační kritéria americké revmatologické společnosti pro vaskulitidy, z nichž jsou vybrána kritéria WG v tabulce 1. Přítomnost alespoň dvou ze čtyř kritérií potvrzuje diagnózu WG se senzitivitou 88,2 % a specificitou 92 % (10). Tato klasifikace byla upravena jako mezinárodní koncepce na konferenci v Chapel Hill s tím, že je větší důraz kladen na histologický obraz, velikost postižených cév a nálezy ANCA protilátek (11). Kromě toho existuje několik dalších klasifikací, jako je např. **ELK** klasifikace: horní cesty dýchací (E), plíce (L) a ledviny (K). Dle rozdělení do jednotlivých skupin v závislosti na typu a kombinaci je patrné, že nejčastějším postiženým orgánem

u WG jsou plíce (12). Všechny klasifikace připouštějí možnost klinické diagnózy WG bez histologického průkazu. Rovněž existuje představa, že limitovaná forma je časnější stadium nemoci a může přejít zpravidla descendentní cestou do generalizované formy.

Klinický obraz

Podle Evropské skupiny pro studium vaskulitid (EUVAS) jsou známy tři klinické formy WG: lokalizovaná forma s postižením horních a/nebo dolních dýchacích cest, časná systémová forma a forma generalizovaná. Postižení horních a dolních cest dýchacích se projevuje u více než 90 % nemocných. Nejčastějšími projevy postižení HCD jsou chronická rýma, chronická sinusitida a epistaxe. Časté jsou záněty středouší a převodní porucha sluchu. Při postižení DCD se onemocnění projevuje kašlem, hemoptýzou, bolestmi na hrudníku a dušností. Postižení

Tabulka 1. Klasifikační kritéria WG (Americká revmatologická společnost 1990)

1. Zánět nosní nebo ústní sliznice charakterizovaný vznikem vředu nebo hnisavým či krvavým výtokem z nosu.
2. Přítomnost abnormalit na skiagramu hrudníku (uzly, fixní okrouhlé infiltráty nebo dutiny).
3. Glomerulární mikroskopická hematurie nebo nález erytrocytárních válců v sedimentu.
4. Granulomatózní zánět intra-, peri- či extravaskulárně prokázaný biopsií.

ledvin v iniciální fázi bývá asi jen u 18 % nemocných, avšak až u 75 % dochází k postižení ledvin v průběhu onemocnění (8, 9).

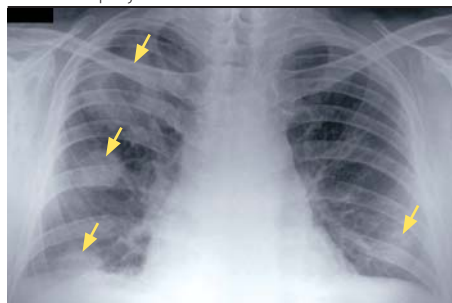
Diagnostika

Diagnózu WG podporují typické klinické příznaky, histologický nálezn a radiologické změny. Onemocnění úzce souvisí s tvorbou **antineutrophil cytoplasmic antibodies** (ANCA) – protilátek obsažených v primárních granulech neutrofilů, nejčastěji proti proteináze 3 (PR3), méně často proti myeloperoxidáze. Tyto protilátky se klinicky začaly využívat v 90. letech minulého století a často korelují s aktivitou onemocnění. Je udáván zvýšený počet případů WG v důsledku vyšetřování ANCA od r. 1990 (3). Rozeznáváme dvě základní podskupiny C-ANCA (cytoplasmatické) a P-ANCA (perinukleární). C-ANCA je obvykle protilátka namířená proti PR 3, P-ANCA je obvykle protilátka namířená proti myeloperoxidáze (mpo). Role PR3-ANCA v patogenezi onemocnění je diskutována, avšak testy in vitro ukazují, že protilátky mohou přímo či nepřímo poškodit endoteliální buňky. Vazbou ANCA dochází k neutrofilní degranulaci, poškození endotelu buněk, poškození malých cév a ke vzniku vaskulitidy. Nález ANCA protilátek v plazmě, a to obvykle podtypu c-ANCA proti PR3, se vyskytuje v iniciální fázi asi u 50 % pacientů, ve fázi generalizace kolem 90 %. Senzitivita i specifita vyšetření PR3-ANCA je až 90 %, kolísá s aktivitou onemocnění a je jedním z kritérií posouzení efektu léčby (5, 8, 13, 14).

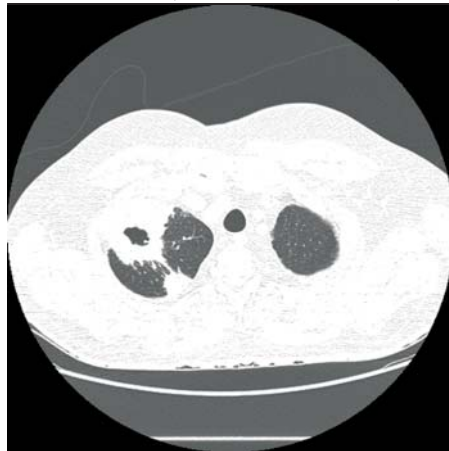
Radiologicky je onemocnění charakterizováno výskytem nodulů, nehomogenních infiltrátů nebo ložiskových stínů, které jsou často mnohočetné, bilaterální a s kavitacemi. Mohou být známky intraalveolárního krvácení. Přesnější vyšetření než skiagram poskytne HRCT plic (13, 14). Skiagram hrudníku a HRCT plic u WG ukazují obrázky 1, 2, 3.

Morfologická verifikace je založena na průkazu epiteloidních granulomů s různým podílem nekrózy a současným výskytem vaskulárních změn.

Obrázek 1. Skiagram hrudníku v zadopřední projekci. Bilaterální ložisková zastínění. Vpravo patrně i ložisko s projasněním



Obrázek 2. HRCT plic. Ložisková zastínění vpravo

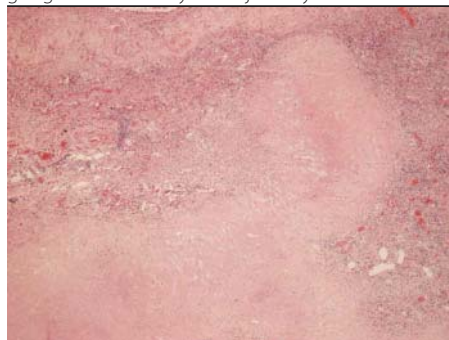


Obrázek 3. HRCT plic. Ložisková zastínění s kavitacemi



ních změn. Histologické vyšetření vzorků tkáně odebraných z **HCD** je ve více než 50 % případů negativní. Obvykle bývají prokázány nespecifické akutní či chronické změny s nekrózami. Typický obraz granulační tkáně bývá zastížen jen vzácně. Základem tedy zůstává vyšetření **plicní tkáně** získané nejčastěji cíleně otevřenou plicní biopsií (torakotomie, torakoskopie), méně častěji z transbronchiální biopsie (TBB). Granulomy jsou palisádovitě uspořádány v okolí cév nebo přímo alterují jejich stěnu tak, že může vzniknout až trombóza cévy. Mezi granulomy se nacházejí populace zánětlivých buněk (lymfocyty, plaz-

Obrázek 4. Histologický nálezn: plicní biopsie s nálezem geografické nekrózy a vícejaderných buněk



mocyty, alveolární makrofágy). Dalším typickým nálezem jsou vaskulární fibrinoidní nekrózy s tvorbou mikroabscesů. Bronchiální destrukce či obliterující bronchiolitida bývá patrna méně často. **Renální biopsií** bývá prokazována fokální až difúzní segmentální nekrotizující glomerulonefritida. Na rozdíl od většiny primárních systémových vaskulitid se v cévách zjistí jen malá nebo žádná depozita imunních komplexů (tzv. pauciimunní glomerulonefritida) (13, 14).

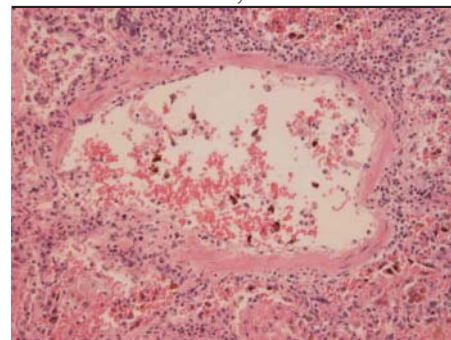
Histologický obraz u WG získané biopsií plicní tkáně ukazuje obrázek 4 a 5.

Léčba WG

Strategie léčby je určována podle závažnosti a rozsahu onemocnění. Cílem je navození a udržení remise. Základním standardem je kombinace cyklofosfamidů (CFA) a kortikoidů. Pacienti s těžkým progredujícím onemocněním včetně postižení ledvin jsou iniciálně léčeni pulzní terapií (metylprednisolon nebo CFA). Hlavním problémem je udržení remise při minimální toxicitě léčby. Kromě kombinace kortikoidů a CFA lze použít i kombinaci s jinými imunosupresivy, např. s azathioprinem či metotrexátem, které jsou méně účinné, avšak také méně toxické. Jako prevence recidiv zánětů horních cest dýchacích (HCD) se doporučuje dlouhodobá profylaxe cotrimoxazolem. U pacientů refrakterních na indukční léčbu je v posledních letech používána terapie cílená na blokádu TNF alfa pomocí monoklonálních protilátek (infliximab) nebo pomocí solubilního receptoru pro TNF alfa (etanercept). V léčbě se také začínají používat monoklonální protilátky anti CD-20 (rituximab). Z dalších léků se při udržení remise osvědčil i leflunomid. Celkovou dobu léčby není snadné určit, je limitována kromě jiného i vedlejšími účinky léků a liší se v závislosti na typu a rozsahu onemocnění (16). Individualizovaná léčba by měla být vždy výsledkem mezioborové spolupráce.

Přehled a dávkování léků podle závažnosti onemocnění ukazuje tabulka 2 (15).

Obrázek 5. Histologický nálezn: plicní biopsie s nálezem fibrinoidní vaskulitidy



Tabulka 2. Přehled a dávkování léků používaných v indukční terapii k navození remise u jednotlivých forem onemocnění

Rozsah onemocnění	Typ indukční terapie
lokalizovaná forma (HCD) WG	cotrimoxazol 480 mg tbl. 2x 2 denně p.o.
časná systémová, život neohrožující forma WG	metotrexát (20–25 mg/týden p.o.) plus prednison (40–60 mg/den) event. plus cotrimoxazol (1 tbl. 3x týdně)
generalizovaná, život ohrožující forma WG	prednison (40–60 mg/den) plus CFA (2 mg/kg/den) 3–6 měsíců do navození remise plus cotrimoxazol
fulminantní, život ohrožující forma WG	metylprednisolon (1000 mg i.v.), denně 3 dny a CFA (3–4 mg/kg/den) 3 dny, cotrimoxazol (1 tbl. 3x týdně)

Tabulka 3. Přehled léků používaných k udržení remise onemocnění společně s kortikoidy

Rozsah onemocnění	Typ indukční terapie
lokalizovaná forma (HCD) WG	cotrimoxazol 480 mg tbl. 2x 1 denně p.o.
život neohrožující forma WG	metotrexát (20–25 mg/týden p.o.)
generalizovaná, život ohrožující forma WG	nebo azathioprin (2 mg/kg/den)
fulminantní, život ohrožující forma WG	

Přehled a dávkování dalších léků používaných k udržení remise podle charakteru onemocnění ukazuje tabulka 3.

Vlastní soubor

Naše pracoviště se dlouhodobě zabývá diagnostikou a léčbou WG s dominujícími příznaky dýchacího ústrojí. Při diagnostice i terapii spolupracuje především s III. interní klinikou, Ústavem patologie, Ústavem imunologie a Radiologickou klinikou FN a LF UP Olomouc. Zpracovali jsme soubor nemocných diagnostikovaných a léčených v letech 1980–2009. Diagnostika WG byla stanovena na základě klinických, laboratorních, radiologických a histologických nálezů v souladu s klasifikací Americké revmatologické společnosti. V tomto dlouhém časovém úseku se léčba vyvíjela podle nejnovějších vědeckých informací. Základem léčby byly standardní postupy s kortikoidy a CFA volené individuálně podle aktuálního stavu pacientů.

Výsledky

Bylo vyšetřeno celkem 23 nemocných s WG, z toho 10 mužů a 13 žen. Průměrný věk pacientů v době diagnózy byl 42,4 let a mezi muži a ženami se výrazněji nelišil. Nejstarší byli pa-

cienti s generalizovanou formou WG (51,2 let). Generalizovaná forma onemocnění byla zjištěna u sedmi nemocných, ve dvou případech byly postiženy plíce a ledviny, v šesti případech plíce a HCD. Limitovaná forma s postižením plic byla zjištěna u pěti pacientů a s postižením HCD u tří pacientů. Základní výsledky souboru ukazuje tabulka 4.

Charakteristika souboru

Histologicky bylo ověřeno celkem 20 pacientů, nejčastěji byla určující biopsie plic (10 pacientů). U osmi byla provedena biopsie z HCD, kdy byla získána granulační tkáň. U jednoho pacienta byla ověřena WG biopsií ledvin a u jednoho pacienta z biopsie orbity. U dvou pacientů byla provedena biopsie HCD i plic. Histologicky nebyli ověřeni tři pacienti. Diagnóza byla určena na základě splnění klasifikačních kritérií Americké revmatologické společnosti. U dvou pacientů byla diagnóza stanovena až na základě pitvy. Přehled ukazuje tabulka 5.

ANCA protilátky byly pozitivní u 14 pacientů, negativní u pěti pacientů, u třech nebyly vyšetřeny a u jednoho pacienta byla hodnota hraniční. U generalizovaných forem byly pozitivní hodnoty u všech vyšetřených pacientů.

Tabulka 4. Soubor sledovaných pacientů

	Počet pacientů	Průměrný věk v době diagnózy (věkové rozmezí)
celý soubor	23	42,4 (18–67)
muži	10	43,6 (19–67)
ženy	13	41,4 (18–63)
HCD	3	42,0 (19–55)
plíce	5	38,4 (26–61)
plíce + HCD	6	35,7 (18–62)
plíce + ledviny	2	32,5 (19–27)
generalizovaná forma	7	51,2 (34–67)

Pět pacientů zemřelo, jejich přežívání bylo tři a půl roku, z toho dva pacienti s akutním průběhem zemřeli do šesti měsíců od stanovení diagnózy. Jeden pacient zemřel na oportunní infekci (aspergilová pneumonie), jedna pacientka na malignitu (karcinom endometria) a jeden pacient na renální selhání. 18 pacientů dosud žije, jejich průměrné přežití je sedm a půl roku. Úplná remise byla zaznamenána u sedmi pacientů, především u limitovaných forem, chronický průběh je u osmi pacientů a u třech pacientů je onemocnění akutně probíhající, nově zjištěné.

Závěr

V souladu s našimi závěry se incidence WG se zvyšuje i v důsledku lepší diagnostiky již v iniciační fázi onemocnění. Stanovení diagnózy od prvních příznaků zpravidla trvá několik měsíců (do tří měsíců je diagnostikováno pouze 42 % pacientů). Střední přežití neléčených pacientů je šest měsíců. Pacienti léčení kombinací se dožívají v průměru 12 let (5, 8, 13, 15, 16). Doba přežití závisí zcela na charakteru onemocnění a typu léčby. Průběh je komplikován vznikem oportunních infekcí nebo malignit. Je výrazně lepší u nemocných diagnostikovaných v časně fázi. Dlouhodobá prognóza renálních funkcí závisí především na vstupních hladinách sérového kreatininu. Moderní indukční terapie CFA a glukokortikoidy výrazně zlepšila prognózu onemocnění, bývá dosahováno více než 90 % remisí. Časté jsou relapsy onemocnění (během pěti let až 5 % pacientů). Nové strategie v léčbě refrakterní Wegenerovy granulomatózy (např. infliximab) znamenají naději na lepší prognózu a současně redukci dávek klasických imunosupresiv.

Práce vznikla za podpory grantového projektu IGA MZ ČR NR9037

Tabulka 5. Histologická verifikace – procentuální zastoupení

	Počet	% zastoupení
celkem vyšetřeno	23	100 %
celkem ověřeno	20	87 %
HCD	8	35 %
plíce	10	43 %
▶ torakotomie	1	4 %
▶ torakoskopie	5	22 %
▶ transbronch. biopsie	2	9 %
▶ nekropsie	3	9 %
jiné (orbity)	1	5 %
ledviny	1	5 %
celkem neověřeno	3	13 %

Literatura

1. Wegener F. Über generalisirte, septische gefässerkrankungen. Verhandlungen der Deutschen Gessellschaft für Pathologie 1936; 29: 202–209.
2. Lane SE, et al. Epidemiology of systemic vasculitis. Curr. Rheum. Reports 2005; 7: 270–275.
3. Lane SE, et al. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis. Arthritis Rheum 2003; 48: 814–843.
4. Al Maini M, Carrete S. Diagnosis of Wegener's Granulomatosis in the ANCA Er. J. Rheumatol. 2006; 33: 2060–2063.
5. Koldingsness W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. Arthritis Rheum 2004; 43: 2481–2487.
6. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten – year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000; 43: 414–419.
7. Erickson VR, Hwang PH. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 15: 170–176.
8. Bečvář R, Tesař V, Rychlík I. Vaskulitidy v klinické praxi- diagnostika a terapie. Praha, Medprint, 1994: 65–68.
9. Seo P, Stone JH. The antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides. AM J Med. 2002; 117: 39–50.
10. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitides. Arthritis Rheum. 1990; 33: 1122–1128
11. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187 -192.
12. De Remme RA, Donald TJ, Weiland LM. Wegener's granulomatosis: experience with over 100 cases. New approaches for treatment. Sarcoicosis. 1986; 3: 143–144.
13. Frazier AA, Rosado-de-Christenson MI, Galvin JR, Fleming MV. Pulmonary Angiitis and Granulomatosis: Radiolog-Pathologic Correlation. radioGraphics. 1998; 18: 688–697.
14. White ES, Lunch JP. Pharmacological Therapy for Wegener's Granulomatosis. 2006.
15. Borgmann S, Haubitz M. Genetic impact of pathogenesis and prognosis of ANCA – associated vasculitides. Clin Exp Rheumatol 2004; 36: 79–86.
16. Lošťáková V, Kolek V. Aspergilová pneumonie u nemocného s inumodeficitem. Stud. Pneumol. Phtiseol. 2003; 63: 181–184.
17. Lošťáková V, Tichý T, Kolek V. Plicní granulomatózy spojené s angiitidou. Kazuistiky v alergologii, pneumologii, 2008; 5: 16–17.

**MUDr. Vladimíra
Lošťáková, Ph.D.**

*Klinika plicních nemocí
a tuberkulózy FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
lostakov@fnol.cz*

