

Granulomatóza s polyangiitidou

MUDr. Kateřina Martinková¹, MUDr. Ivo Valkovský, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Petr Handlos^{2,3}

¹ Interní klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

² Lékařská fakulta Ostravské univerzity

³ Ústav soudního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

Granulomatóza s polyangiitidou (dříve Wegenerova granulomatóza) je onemocnění řadící se mezi nekrotizující vaskulitidy malých cév, postihující zejména dýchací ústrojí tvorbou granulomů a ledviny, kde probíhá pod obrazem nekrotizující glomerulonefritidy (1). Kazuistika prezentuje případ 56letého muže, který byl odeslán na Interní kliniku FN Ostrava ze spádové nemocnice pro přetrvávající intermitentní febrilie. V klinickém obraze byly dále patrné perimaleolární otoky, mírný váhový úbytek a subjektivně pacient udával několik měsíců trvající pocit nachlazení a migrující bolesti velkých kloubů. Cílem sdělení je poukázat na mnohotvárnou symptomatologii tohoto poměrně vzácného onemocnění.

Klíčová slova: granulomatóza s polyangiitidou, Wegenerova granulomatóza, febrilie.

Granulomatosis with polyangiitis

Granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Wegener's granulomatosis) is a necrotizing vasculitis that affects the small vessels, especially those of the respiratory system, and kidneys via the formation of granulomas, manifesting as necrotizing glomerulonephritis. Our case report presents the case of 56 years old man, who was sent to the Department of Internal Medicine at the University Hospital of Ostrava from a regional hospital because of a persisting intermittent fever. The patient's clinical characteristics included bilateral perimaleolar oedema, mild weight loss, subjective complaints of an upper respiratory tract infection lasting for several months, and migrating pain involving the large joints. The case is highlighting the polymorphic symptomatology of this relatively rare disease.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, fever.

Interní Med. 2014; 16(5): 199–201

Úvod

Granulomatóza s polyangiitidou (dříve Wegenerova granulomatóza) je onemocnění řadící se mezi nekrotizující vaskulitidy malých a méně často i středně velkých cév (2), postihující zejména dýchací ústrojí a ledviny (1). Incidence činí 4–8/1 000 000 obyvatel a neustále stoupá (2). Častěji postihuje muže, obvykle se manifestuje ve věku kolem 40–60 let (3). Etiologie a patogenese doposud nebyla zcela objasněna, současné teorie však předpokládají možný podíl hypersenzitivity, mikrobiálních agens či genetické predispozice (3).

V rámci pestré škály projevů bývá nejčastěji postižena oblast dýchacích cest, onemocnění se zde manifestuje až u 90 % nemocných (4). Nejčastěji probíhá pod obrazem chronické rýmy, epistaxe či sinusitidy, rovněž se může projevit kašlem, hemoptýzou či bolestmi na hrudi. Postižení ledvin pak probíhá pod obrazem nekrotizující glomerulonefritidy s renální insuficiencí, která se rozvíjí v průběhu onemocnění u 75–80 % pacientů (2, 5). Neméně často onemocnění doprovází neurologické a oční komplikace, vzácněji pak dochází k postižení gastrointestinálního traktu. Časté jsou nespecifické projevy jako slabost, váhový úbytek a febrilie (1).

V krevním obraze zjistíme četné nespecifické abnormality, jako je anémie, leukocytóza, trombocytémie či zvýšená sedimentace. Biochemickým vyšetřením poměrně často zachytíme elevaci C-reaktivního proteinu, revmatoidního faktoru, hypergamaglobulinemii (zejména IgA) či přítomnost cirkulujících imunokomplexů (1). Při postižení ledvin pak dochází k elevaci renálních parametrů, v moči můžeme prokázat erytrocyturii a malou až střední proteinurii (4, 6).

V rámci diagnostického algoritmu je rovněž významné stanovení specifických protilátek. Jedná se o detekci specifických protilátek proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA). Rozlišujeme dva základní typy ANCA protilátek – cytoplazmatické (c-ANCA) a perinukleární (p-ANCA). Protilátky jsou namířeny proti antigenům obsaženým v primárních granulech neutrofilů, c-ANCA je zpravidla namířena proti proteináze 3 (PR3) a p-ANCA proti myeloperoxidáze (MPO). Specifita a senzitivita testu na přítomnost protilátek proti proteináze 3 dosahuje až 90 %. V iniciační fázi se pozitivita objevuje až u 50 % pacientů, v případě generalizovaného onemocnění až u 90 % pacientů (4, 7).

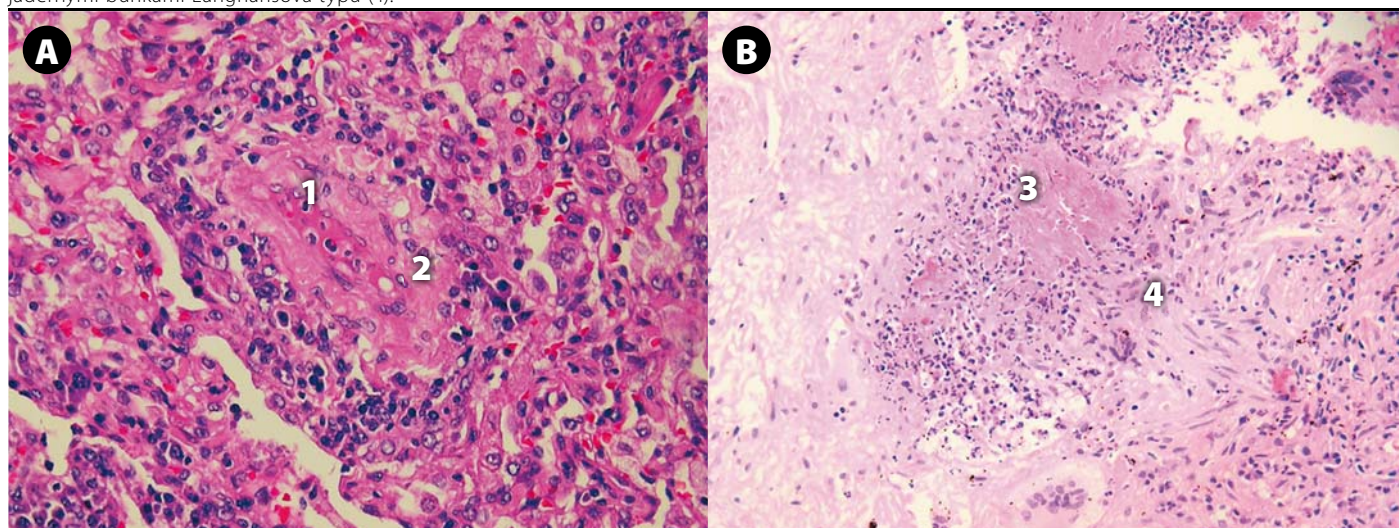
Biopsickým vyšetřením postiženého orgánu prokazujeme nekrotizující vaskulitidu malých

cév (obrázek 1A) s přítomností nekrotizujících granulomů (obrázek 1B), v případě postižení ledviny pak nacházíme fokální nebo fokálně segmentální nekrotizující glomerulonefritidu (8).

V tabulce jsou uvedena dosud platná klasifikační kritéria Americké revmatologické společnosti z roku 1990. Přítomnost alespoň dvou ze čtyř bodů potvrzuje diagnózu granulomatózy s polyangiitidou (GPA) se senzitivitou 88,2 % a specifitou 92 % (9). Kritéria byla dále upravena a revidována v roce 1994 a 2012 na konferenci s názvem Chapel Hill Consensus Conference (CHCC). Aktualizace zahrnuje možné postižení cév středního kalibru a byl zdůrazněn význam histologického nálezu a průkazu specifických protilátek. Rovněž byl oficiálně přijat nový název onemocnění (5, 10, 11).

Terapie GPA spočívá v navození a udržení remise. Strategie léčby se odvíjí od rozsahu postižení. Základem terapie jsou glukokortikoidy v kombinaci s cyklofosfamidem nebo methotrexátem. V případě refrakterních forem je možno použít vysoké dávky intravenózních imunoglobulinů nebo opakované plazmaferézy. V udržovací fázi léčby se nejčastěji používá kombinace kortikoidů s methotrexátem či azathioprinem. U limitované formy granulomatózy s polyangiitidou nebo jako udržovací léčbu méně

Obrázek 1. Na obrázku A (HE 40x) je zachycena drobná céva. Lumen cévy je uzavřeno hyalinním trombem (1), ve stěně cévy je patrná fibrinoidní nekróza s granulocytární celulizací v okolí (2). Na obrázku B (HE 20x) je zachycen nekrotizující granulom (3) v okolí s lymfocyty, plazmatickými buňkami a mnohojadernými buňkami Langhansova typu (4).



závažných forem onemocnění lze zvážit terapii kombinovaným preparátem trimethoprim-sulfamethoxazol. Z dalších léků se k udržení remise osvědčil také leflunomid. Z blokátorů TNF alfa se zatím nejslibněji jeví rituximab. Neléčené onemocnění má velmi špatnou prognózu, střední doba přežití neléčených pacientů je 6 měsíců. Současná léčba však výrazně prodlužuje život nemocných, remise je možno dosáhnout až u 75% pacientů, relapsy se ovšem objevují až u 50% nemocných a pětileté přežití se stále pohybuje okolo 60% (2, 3).

Kazuistika

56letý pacient byl přeložen na Interní kliniku FN Ostrava ze spádové nemocnice pro 3 měsíce trvající intermitentní febrilie. Dle dostupné zdravotnické dokumentace dosud neprodělal závažnější onemocnění, anamnesticky se jednalo o pacienta bez trvalé medikace. Ve spádové nemocnici byla provedena standardní laboratorní a diagnostická vyšetření včetně rentgenu hrudníku, sonografie břicha a periferních uzlin, která nevedla ke stanovení diagnózy. Dále bylo doplněno urologické a hematologické vyšetření se sternální punkcí a trepanobiopsií, endoskopické došetření gastrointestinálního traktu k vyloučení paraneo-

plastického procesu, vše s negativním výsledkem. Bylo také provedeno CT vyšetření břicha s nálezem drobných kalcifikací v oblasti pánve a scintigrafie značenými leukocyty bez průkazu jednoznačného fokusu. Byly vyloučeny infekční příčiny onemocnění, včetně infekční endokarditidy transezofageální echokardiografií (TEE). Při ORL vyšetření byl nalezen polypózní útvar levého maxilárního sinu. Kultivačně byl zjištěn ve výtěru z krku *Haemophilus influenzae*, ostatní kultivační vyšetření byla negativní. Nemocný absolvoval také stomatologické vyšetření s nálezem zubního fokusu, který byl sanován, nicméně febrilní stavy trvaly nadále i přes širokospektrou kombinační antibiotickou terapii.

Po přijetí do FN Ostrava u pacienta laboratorně dominovala mikrocytární hypochromní anémie s hodnotou hemoglobinu 86 g/l, dále s leukocytózou, neutrofilii a trombocytózou. Z biochemických parametrů byla patrná výrazná elevace C-reaktivního proteinu (128 mg/l) s negativitou prokalcitoninu, nárůst renálních parametrů (kreatinin 124 $\mu\text{mol/l}$, urea 9,4 mmol/l) a hepatopatie s dominující elevací obstrukčních enzymů (ALP 8,46 $\mu\text{kat/l}$, GMT 6,56 $\mu\text{kat/l}$, ALT 1,28 $\mu\text{kat/l}$, AST 1,08 $\mu\text{kat/l}$). Nutriční parametry, prealbumin (0,1 g/l), albumin (25,5 g/l) i celková bílkovina (60,2 g/l) byly sníženy. V moči byla přítomna proteinurie (1,15 g/den) a erytrocyturie. Subjektivně pacient udával migrující bolesti velkých kloubů, dlouhodobě trvající pocit nachlazení a mírný váhový úbytek.

Za hospitalizace byla doplněna gastroscopie s negativním nálezem, kontrolní sonografie břicha a kontrolní skiagram hrudníku rovněž bez průkazu patologie. Sonograficky bylo prokázáno zvětšení axilárních, inguinálních a krčních

lymfatických uzlin, bez zjevné paraneoplastické infiltrace. Spirometricky byla zjištěna lehká hyperinflace a lehké snížení transferfaktoru a transferokoefficientu. Při neurologickém vyšetření bylo vysloveno podezření na možnou neuropatii. Kontrolní TEE definitivně vyloučilo infekční endokarditidu. Dále bylo doplněno CT hlavy a hrudníku. V oblasti levého maxilárního sinu byly prokázány pozánětlivé změny s bulózně se vyklenující střední skořepou nosní. Při kontrolním ORL vyšetření byl zjištěn bilaterální tubo-tympanální katar, chronická rhinosinusitida s indikací k biopsii, která však následně nebyla realizována pro regresi nálezu.

V rámci komplexního imunologického screeningu byla zjištěna signifikantní pozitivita ANCA PR3 protilátek, která vedla k podezření na granulomatózu s polyangiitidou. Po vyloučení infekčních příčin byla v součinnosti s revmatologem zahájena terapie kortikoidy, byl podáván methylprednisolon v dávce 32 mg denně, po které došlo jak k poklesu zánětlivé aktivity, tak k regresi ORL nálezu. Pacient byl propuštěn do ambulantní péče revmatologa a nefrologa.

V průběhu dalšího sledování byla za hospitalizace doplněna renální biopsie, histologicky byla prokázána krescentní glomerulonefritida s převládající sklerotizací a fibrózou. Pacient dle klinického i histologického nálezu a při pozitivitě ANCA protilátek splňoval klasifikační kritéria pro GPA, a proto byl následně léčen šesti pulzemi cyklofosfamidu i.v. v kumulativní dávce 3,72 g. Po dimisi byl převeden na perorální udržovací terapii methylprednisolonom v dávce 4 mg denně v kombinaci s azathioprinem 50 mg dvakrát denně.

Aktuálně, po jednom roce od zahájení léčby, je stav pacienta stabilizován, v rámci udržovací terapie medikuje nadále methylprednisolon

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

4 mg a azathioprin 50 mg denně. Klinický i laboratorní nález je zcela negativní, v rámci renálního postižení přetrvává pouze malá proteinurie, subjektivně je pacient zcela bez potíží.

Závěr

Granulomatóza s polyangiitidou je poměrně vzácné onemocnění se stoupající incidencí. V rámci diferenciální diagnostiky je na něj nutno vždy pomyslet při protrahovaných febrilních stavech nejasné etiologie, chronických respiračních infektech či recidivujících zánětech v ORL oblasti po vyloučení infekční etiologie, a to zejména při současných laboratorních a klinických známkách renálního postižení. Pro definitivní stanovení diagnózy je rozhodující korelace klinického obrazu s podrobným histopatologickým

vyšetřením biopsicky odebrané tkáně a stanovením specifických protilátek proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů. Péče o tyto pacienty je multidisciplinární a vyžaduje úzkou mezioborovou spolupráci.

Literatura

1. Pavelka K. Klinická revmatologie. Praha: Galén 2003; 298–300.
2. Lukáč J. Systémové choroby spojivového tkaniva. Piešťany: Osveta 2010; 283–287.
3. Pavelka K. Revmatologie. Praha: Maxdorf 2012; 412–414.
4. Bečvář R, Tesař V. Vaskulitidy v klinické praxi – diagnostika a terapie. Praha: Medprint 1994; 94–103.
5. Lošťáková V. Wegenerova granulomatóza z pohledu pneumologa. Interní medicína pro praxi 2009; 11 (9): 414–417.
6. Teplan V. Praktická nefrologie. Praha: Grada Publishing 2006; 150–153.
7. Lošťáková L, a kol. Wegenerova granulomatóza (granulomatóza s polyangiitidou) – doporučený postup diagnos-

tiky, terapie a sledování vývoje onemocnění. Dostupný na www.pneumologie.cz.

8. Povýšil C, Šteiner I. Speciální patologie. Praha: Galén 2007; 108.
9. Tesař V. Klinická nefrologie. Praha: Grada Publishing, 2006; 215–225.
10. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism 2013; 1: 1–11.
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.

Článek přijat redakcí: 22. 5. 2014
Článek přijat k publikaci: 15. 7. 2014

MUDr. Kateřina Martinková

Interní klinika, FN Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba
kat.martinkova@gmail.com
