

WEGENER-OVA GRANULOMATOZA - PRIKAZ SLUČAJA I PREGLED LITERATURE

Tatjana Rađenović Petković, Milan Radović, Tatjana Pejčić, Milan Rančić, Desa Nastasijević Borovac i Ivanka Đorđević

Wegener-ova granulomatoza je multisistemska bolest nepoznatog uzroka, u čijoj osnovi je nekrotizujuća granulomatozna inflamacija sluzokože gornjeg i donjeg respiratornog trakta, nekrotizujući fokalni vaskulitis malih krvnih sudova različitih organa i fokalni nekrotizujući glomerulonefritis (tzv. Wegener-ova trijada). Plućne promene su neretko uzrok prvih manifestacija bolesti, a klinički tok je u zavisnosti od odgovora na imunosupresivnu terapiju nepredvidiv, neretko sa lošom prognozom. Radiološki se prezentuju promene na plućima u vidu nodularnih, migrirajućih infiltrata, mada su opisani i slučajevi pneumoničnih konsolidacija izgleda mlečnog stakla, pleuralnih izliva i hilarne limadenopatije. Patomorfološki, radi se o vaskulitisu krvnih sudova arterija, vena i kapilara, što dovodi do ishemije, infarkcija i perivaskularnih infiltrata, koji se radiološki prezentuju kao nodularne senke.

Radom se prikazuje 62-godišnja bolesnica sa bilateralnim variksima i devijacijom nosnog septuma, umerenom azotemijom i purpuroidnim promenama po koži potkolenica, sa bilateralnim migrirajućim nodularnim infiltratima u plućima, koje su prvobitno shvaćene kao specifične, a nakon nezadovoljavajućeg početnog efekta na antituberkulotike. U dopunskom dijagnostičkom postupku verifikovano je oboljenje Morbus Wegener.

Iako predstavljaju dopunsku dijagnostičku metodu, ANCA antitela predstavljaju značajnu pomoćnu metodu u dijagnostikovanju Wegener-ove granulomatoze u odsustvu pozitivnog patohistološkog nalaza. *Acta Medica Medianae* 2008;47(3):78-81.

Ključne reči: Wegener-ova granulomatoza, pluća, ANCA

Klinika za plućne bolesti Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Tatjana Rađenović Petković,
Vizantijski bulevar 36/26,
18000 Niš, Srbija
E-mail: tatjanarp@bankerinter.net

Uvod

Wegener-ova granulomatoza je multisistemska bolest koja se karakteriše nekrotizujućim granulomima gornjeg i donjeg respiratornog trakta, diseminovanim vaskulitisom i glomerulonefritsom (1). Javlja se retko, 3 u 100000 slučajeva, jednako kod muškaraca i žena (2). Prvi put opisana 1936. od strane nemačkog patologa Wegener-a, a 1954. Godman i Churg postavljaju tri kriterijuma (vaskulitis, glomerulonefritis, nekrotizujući granulomi gornjeg i donjeg respiratornog trakta) za postavljanje dijagnoze. Kliničke manifestacije su vrlo raznolike.

Prikaz bolesnika

Bolesnica R.T. stara 62 godine, primljena je na bolničko lečenje u Kliniku za plućne bolesti i

TBC u Knez Selu, zbog hemoptizija, bola u grlu, povišene temperature, artraligija, gubitka težine i noćnog znojenja. Mesec dana pre prijema u našu ustanovu javlja se bol u nosu, rinoreja i epistaksa. Sagledana je od strane otorinolaringologa regionalnog zdravstvenog centra koji postavlja dijagnozu alergijskog rinitisa. Lečena je nespecifičnom antibiotskom terapijom, bez kliničkog poboljšanja. Bolesnica navodi da je nepušač i da ne konzumira alkohol.

Na prijemu je bolesnica bila svesna, orijentisana, subfebrilna (t.t. 37,5° C), eupnoična u mirovanju, bez cijanoze, adinamična, pokretna, bleđa, uznemirana, iskašljavala je svežu krv u tragu, tahikardična (puls 130/min), hipotenzivna (TA 90/60 mmHg). U desnoj nozdrvi bili su prisutni koagulumi krvi. Jezik je bio suv, sa aftoznim promenama difuzno po jeziku i bukalnoj sluzokoži. Vrat bez limfadenopatije, štitna žlezda lako uvećana.

Auskultacijom na plućima utvrđen je normalan disajni šum, uz retke kasnoinspirirumske pukote bazalno obostrano. Akcija srca bila je ritmična, tahikardična (SF130/min) bez propratnih šumova. Nalaz na abdomenu bio je uredan a ekstremiteti bez otoka, cijanoze i deformiteta.

Radiogram grudnog koša pokazao je multiple nepravilne infiltrate u srednjim i donjim radiološkim poljima.



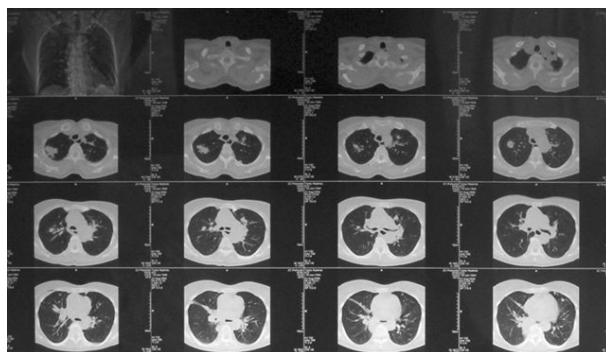
Slika 1. Radiogram grudnog koša, PA projekcija

Urađene laboratorijske analize pokazuju leukocitozu ($18,4 \times 10^4$), sa predominacijom neutrofila (89%), uz trombocitozu (902×10^3), jako uvećane vrednosti C reaktivnog proteina (CRP-252,2 $\mu\text{mol/l}$), povišene vrednosti azotnih produkata (urea 9,8 mmol/l, kreatinin 135 $\mu\text{mol/l}$). U sediment urina detektovano je dosta svežih i hemoliziranih eritrocita.

Tabela 1. Laboratorijski parametri

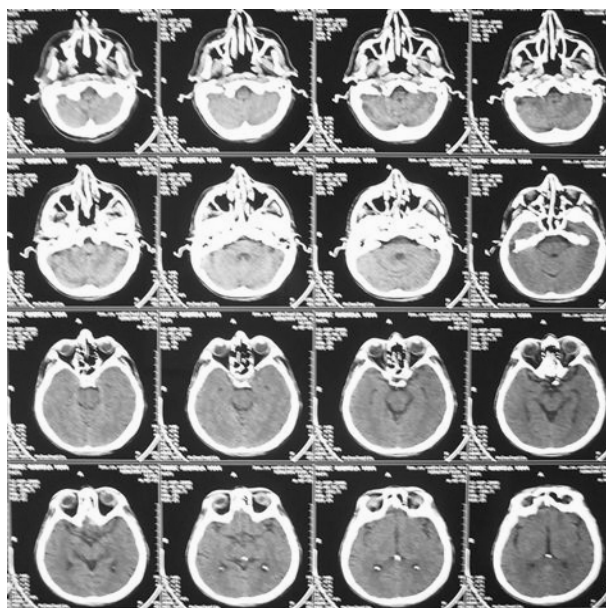
analiza periferne krvi	
WBC	$18,4 \times 10^4/\mu\text{l}$
RBC	$3,92 \times 10^6/\mu\text{l}$
hemoglobin	8,6 g/dL
trombociti	$902 \times 10^3/\mu\text{l}$
ESR	110 mm/h
biohemijske analize	
CRP	252,2 mg/dl
glukoza	4,7 mmol/l
urea	9,8 mmol/l
kreatinin	135 $\mu\text{mol/l}$
alkalna fosfataza	155 U/l
AST	39 U/l
ALT	65 U/l
LDH	702 U/l
proteini	64 g/l
albumini	29 g/l
kalcijum	2,19 mmol/l
natrijum	140 mmol/l
hloridi	98 mmol/L
urinoanaliza	
hemoglobin	+
albumin	+
sediment	dosta svežih i hemoliziranih eritrocita

CT pluća: u posteriornom segmentu gornjeg režnja uočava se multilobarni infiltrat, promera 33x24 mm, mešovito denziteta. Kaudalno od opisane promene istih denzitometrijskih vrednosti, 20x19 mm. U levom gornjem režnju formacija nepravilnog oblika, smanjene aeracije.



Slika 2. CT pluća

CT paranazalnih šupljina: načinjena serija ne pokazuje patomorfološke alteracije, strukture simetrične, urednih denzitometrijskih karakteristika, devijacija nosnog septuma, lako zadebljala sluzokoža desnog maksilarnog sinusa.



Slika 3. CT paranazalnih šupljina

Biogram sputuma: Streptococcus pneumoniae, direktnom mikroskopijom razmaza sputum bojenog po Ziel-Nilsenu acidoalkoholrezistentni bacilli nisu viđeni, kultivacija na Lowenstain Joensen kulturi negativna.

Urinokultura: Providentia u masi. Hemokultura: sterilna. ELISA test na virus humane imunodeficijencije (HIV) bio je negativan.

Citologija sputuma: masa svežih i hemoliziranih eritrocita, brojni neutrofil i makrofagi.

Konsultacija hematologa: Leucocitosis, Anemia hipohromica.

Ehsonografski pregled abdomena pokazao je dilataciju pijelona oba bubrega, sa uvećanom slezinom (dijametra 125x82 mm) sa anehogenim zonama, jetra inhomogene eho strukture.

U kliničkom pregledu otorinolaringologa dominirali su bilateralni varicesi nosnog septuma.

Fiberbronhoskopija: traheja, oba glavna bronha, početni delovi lobarnih bronha hiperemični, edematozni, zbrisanih nabora, smanjenog svetlosnog refleksa. Karine bronha dilatirane, promenjene sluznice. Nalaz visoko suspektan na malignu alteraciju, diferencijalna dijagnoza: neoplazma, M.Wegener, granulomatoza druge etiologije.

Prihvaćena je radna dijagnoza bakteriološki nepotvrđene plućne tuberkuloze i započeto lečenje antituberkuloticima: izoniazid (H), rifampicin (R) i Pyrazinamide (Z), po režimu za III kategoriju tuberkuloznih bolesnika. Bolesnica sve vreme u teškom opštem stanju, uznemirena, adinamična, hemoptizije se održavaju, kao i povišene vrednosti laboratorijskih parametara inflamacije. Radiološki nalaz na plućima stacionaran.

Registruju se u 17. danu hospitalizacije, na potkolenicama se javljaju plaže petehijalnog krvarenja, koje delom konfluiraju. Konsultovan dermatolog, koji postavlja dijagnozu purpura Hoenoch Shoelaina. Konsultacija imunologa: M. Wegener in obs.

Tabela 2. Imunološke analize

Imunološke analize	
ANA	negativna
cirkulišući imuni kompleksi	>135 mg%
IgG	18,81g/l
IgM	1,24 g/l
IgA	4,47 g/l
C ₃	1,54 g/l
cANCA	24 U/ml
pANCA	9 U/ml

Prekinuta terapija antituberkuloticima, započeto lečenje oralnim prednizolonom (pronizon) u dozi od 0,5 mg/kg TM u jednoj jutarnjoj dozi.

Patohistološki nalaz biopsije bronha: Inflamatio chr. granulomatosa, Displasio gr I (Atipia infl. reactiva).

CT abdomena: intrasplenično subkapsularno gušća tečnost, nalaz na jetri, slezini, dostupnom delu pankreasa i bubrezima uredan.

Biopsija levog bubrega: pH nalaz nedovoljno reprezentativan, ali ide u prilog gore navedene dijagnoze.

Bolesnica upućena u KC Srbije radi započinjanja citostatske terapije-peroralni ciklofosfamide (Endoxan) u dozi od 2 mg/kg TM na dan.

Nakon šestomesečne imunosupresivne terapije ušla u remisiju bolesti, nadalje kontrolisana periodično (na 6 meseci).

Diskusija

Wegener-ova granulomatoza prvi put je opisana od strane Klingera 1933, Wegener-a 1936. i 1939. i Ringertsa 1947. godine.

Svrstava se u grupu ANCA pozitivnih vaskulitisa, lokalizovanog uglavnom na malim i srednjim

krvnim sudovima (3). Uglavnom je lokalizovan na gornjim i donjim disajnim putevima i bubregu. Po podacima u literaturi, kod 90% pacijenata pluća su zahvaćena bolešću (4). Tipično se radiološki prezentuje multiplim, bilateralnim, nodularnim infiltracijama, sa kavitetima ili bez njih. Po nekim podacima, kod 20-50% pacijenata manifestuje se pleuralnim izlivom (4). U atipične prezentacije spada intersticijalna bolest, hilarna masa ili pneumotorax (5,6). Američko društvo reumatologa 1990. godine postavilo je kriterijume za dijagnozu Wegener-ove granulomatoze (7): Nazalna ili oralna inflamacija, abnormalni radiogram grudnog koša, patološki sediment u urinu, granulomatozna inflamacija na biopsiji. Dovoljna su dva od četiri kriterijuma za postavljanje dijagnoze. Iako su antitela na proteinazu 3 (cANCA) pozitivna kod više od 90% bolesnika (4), ona nisu deo dijagnostičkih kriterijuma za ovu bolest ni po američkom društvu reumatologa, ni po Chapell Hill konsenzusu (7), s obzirom da se ova antitela mogu sresti i kod inflamatornih bolesti creva, reumatoloških bolesti i nespecifičnih zapaljenja (8).

Bolest se javlja jednako kod oba pola, uglavnom u petoj deceniji, ali se može javiti u bilo kom uzrastu i klinička prezentacija može biti vrlo različita, tako da diferencijalna dijagnoza može biti teška, uključujući gljivične, nespecifične bakterijske i mikobakterijske infekcije, druge forme vaskulitisa (sarkoidozu, Behcet-ovu bolest, purpuru Hoenoch Shoelaina) i malignitete (9).

U našem slučaju, opisana je Wegener-ova granulomatoza sa atipičnom radiološkom prezentacijom. U literaturi, najčešće opisan radiološki nalaz na radiogramu je postojanje multiplih nodularnih infiltrata, sa kavitetima ili bez njih (10). U slučaju da se radi o netipičnoj prezentaciji, dijagnoza ovih bolesnika predstavlja veliki klinički problem, imajući u vidu mali broj pozitivnih patohistoloških nalaza, kao i mogućnost pozitivnih ANCA antitela u nekim drugim bolestima. Diferencijalna dijagnoza tuberkuloze i vegerove granulomatoze predstavlja veliki problem. I u jednom i u drugom slučaju klinički nalaz sa hemoptizijama, subfebrilnim temperaturama, hematurijom (11). Radiološki, obe bolesti mogu se prezentovati kao granulomi, kavitarne lezije ili pneumonični infiltrati. Patohistološki, takođe se radi o granulomima u oba slučaja. Takođe, opisani su slučajevi pozitivnih ANCA antitela kod obolelih od tuberkuloze (12). Ipak, radi se o antitelima koje su, određene indirektnom imunofluorescencijom, pozitivne u manjem titru nego kod Wegener-ove granulomatoze. Često odsustvo odgovora na antituberkulozni tretman pobudi sumnju na Wegener-ovu granulomatozu (13). Toyoshima i sar. (14) opisali su slučaj dobrog terapijskog odgovora i restitucije granuloma nakon primenjene antituberkulozne terapije. Ipak, u našem slučaju, terapijski odgovor dobijen je tek nakon aplikovanja imunosupresivne terapije.

Iako pripada grupi retkih bolesti pluća, rana dijagnostika i početak terapije može bitno uticati na dalji tok bolesti. Upravo zato, primena dopunskih dijagnostičkih testova može biti od presudnog značaja za tok i prognozu bolesti.

Literatura

1. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the Diagnosis and Management of Pulmonary Vasculitis. *Chest*. 2006; 129:452-465.
2. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000; 55:502-10.
3. Seo JB, Im JG, Chung JW, Song JW, Goo JM, Park JH, Yeon KM. Pulmonary vasculitis: The spectrum of radiological findings. *The British J. of Rad.* 2000; 73: 1224-31.
4. Jolly M, Molta C, Hoffman G. Wegener's granulomatosis: pitfalls in the management of pulmonary disease: A case of Wegener's granulomatosis with a hilar mass. *J Rheumatol.* 2000;27 (10):2511-2.
5. Belavic Z, Vitas B, Doko A, Baskot A, Polovic A, Mlinac-Lucijanac M. Multiple nodose shadows of the lungs as a differential diagnosis problem. *Acta Med Croatica* 2006; 60(3):265-71.
6. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101-7.
7. Sorensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five years period evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000;59:478-82.
8. Al Maini M, Carette S. Diagnosis of Wegener's Granulomatosis in the ANCA Era. *The Journal of Rheumatology* 2006; 41:S48-S59
9. Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J, Laederich J, Ziol M, Callard P, Ronco P, Rondeau E, Fain O. Renal granulomatosis: a retrospective study of 40 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(3):170-80.
10. Shin MS, Young KR, Ho KY. Wegener's granulomatosis upper respiratory tract and pulmonary radiographic manifestations in 30 cases with pathogenetic consideration. *Clinical Imaging*. 1998; 22:99-104.
11. Langford CA. Wegener's granulomatosis: current and upcoming therapies. *Arthritis Res Ther* 2003, 5:180-91.
12. Khilnani GC, Banga A, Sharma SC, Gupta SD. Wegener's granulomatosis: an isolated lung mass responding to antituberculosis therapy and atypical course. *J Assoc Physicians India*. 2000; 51:731-3.
13. Pradhan VD, Badakere SS, Ghosh K, Pawar AR. Spectrum of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with pulmonary tuberculosis overlaps with that of Wegener's granulomatosis. *Indian J Med Sci*. 2004;58 :283-8.
14. Toyoshima M, Chida K, Suda T, Imokawa S, Nakamura H.. Wegener's granulomatosis responding to antituberculous drugs. *Chest*. 2001; 119(2):643-5.

WEGENER GRANULOMATOSIS- CASE REPORT

Tatjana Radjenovic Petkovic, Milan Radovic, Tatjana Pejic, Milan Rancic, Desa Nastasijevic Borovac and Ivanka Djordjevic

Wegener granulomatosis is uncommon multisystemic disease, characterized by necrotizing granulomatous inflammation of the upper and lower respiratory tracts and general focal necrotizing vasculitis (Commonly known as „Wegener's triad“). The lungs are involved in 72 per cent of patients and the clinic and radiographic findings indicated bilateral pulmonary nodules of varying size and definition, cavitated in half of the patients, accompanied by the nodular lesion with a rare involvement of the pleura.

We described a case of 62-year-old woman with pansinusitis, mild azotemia and initial respiratory tract symptoms such as chronic cough and occasional hemoptysis. Due to bilateral nodular infiltrates in lungs on chest radiogram she was initially treated for smear negative pulmonary tuberculosis, but without expected antituberculous response. An additional diagnostic procedure pointed to Morbus Wegener.

Two patterns of ANCA positive immunofluorescence are recognized as reliable and valuable diagnostic tools in the absence of histopathology for the diagnosis of Wegener granulomatosis. *Acta Medica Medianae* 2008;47(3): 78-81.

Key words: *Wegener granulomatosis, lung involvement, ANCA*