

*Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika (igazgató: Dobozy Attila dr., egyetemi tanár)*

Wegener-granulomatosis Wegener-granulomatosis

GARACZI EDINA DR., OLÁH JUDIT DR., BATA ZSUZSANNA DR., VARGA ERIKA DR.,
KOROM IRMA DR., KISS MÁRIA DR., HUSZ SÁNDOR DR., DOBOZY ATTILA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 46 éves férfibeteg esetét ismertetik, akinek kórelőzményében közel 1 éve fennálló ismétlődő magas lázzal járó chronicus otitis media, ízületi fájdalom, fogyás, mindkét oldali neuritis optici és a jobb oldali orbita tumor szuszpíciúmával történt exenterációja szerepelt. Felvételének indokát gyógyszer indukálta vasculitis allergica képezte. Kivizsgálása során aktív gyulladásra utaló laboratóriumi eredményeket találtunk, melyek az anamnézissel együtt Wegener-granulomatosis fennállását vetették fel. A Wegener-granulomatosis irányában elvégzett immunológiai kivizsgálása erős c-ANCA pozitivitást igazolt, a szövettani kép a klinikai diagnózist megerősítette. A bevezetett cyclophosphamid és prednisolon terápia mellett a beteg remisszióba került.

Kulcsszavak:
Wegener-granulomatosis - ANCA - vasculitis
allergica

SUMMARY

We report a case of a 46-year old man, who presented with a one-year old history of recurrent fever, chronic otitis media, joint pain, weight loss, bilateral optic neuritis and with a right orbit exenterated because of a suspected tumor. He was admitted to our department for a drug induced allergic vasculitis. The clinical symptoms suggested Wegener-granulomatosis and the immunological examination revealed c-ANCA positivity. The diagnosis was supported with histological examinations. In accordance with the diagnosis cyclophosphamid and prednisolon therapy was administered, that resulted in the remission of the symptoms.

Key words:
Wegener-granulomatosis - ANCA - allergic
vasculitis

1952-ben Zeek és mtsai. az érintett erek mérete alapján csoportosította a necrotizáló vasculitiseket. Az American College of Rheumatology Criteria (ACR, 1990) tartalmazza a vasculitisek definícióját, elnevezését és csoportosítását. 1992-ben a Chapel Hill-i Konferencia (CHC) definiálta az immundiagnosztikai markerek jelentőségét a vasculitisek diagnosztikájában (pl. ANCA pozitívitas Wegener-granulomatosisban). 1993-ban jelent meg a Working Classification, mely az etiológia, a klinikai tünetek, a szövettani jellemzők, az érintett erek mérete, valamint a laboratóriumi eltérések figyelembe vételével csoportosítja a cutan vasculitiseket (4, 5). A beosztás alkalmas a cutan vasculitisek csoportosítására és a diagnózis felállítására.

A Wegener-granulomatosis (WG) a felső és alsó légutakat, a vesét, ritkábban (35–50%) a bőrt érintő granulomatosis vasculitis. Tüdő és szem érintettséggel, illetve arthritisszel társulhat. A betegek átlagos életkora 25-55 év, férfi dominancia jellemzi. Influenzaszerű prodromalis tüneteket követően súlyos általános állapot kíséretében ismétlődő felső légúti hurut (rhinitis, sinusitis, otitis, bronchitis) valamint veseérintettség (focalis nephritis, necrotizáló glomerulonephritis) alakulhat ki. A bőrelváltozások

elsősorban facialisan jelentkeznek (orrsövény, lágy szájpad, szájnyálkahártya), gyakran pyoderma gangraenosumnak imponáló ulcusok formájában. Bőrtünetek testszerte ritkán fordulnak elő: a kiserek érintettsége esetén legjellemzőbb léziók a purpurák és a papulák, a nagyobb erek érintettségekor pyoderma gangraenosum-szerű fekélyek jelentkeznek.

Esetismertetés

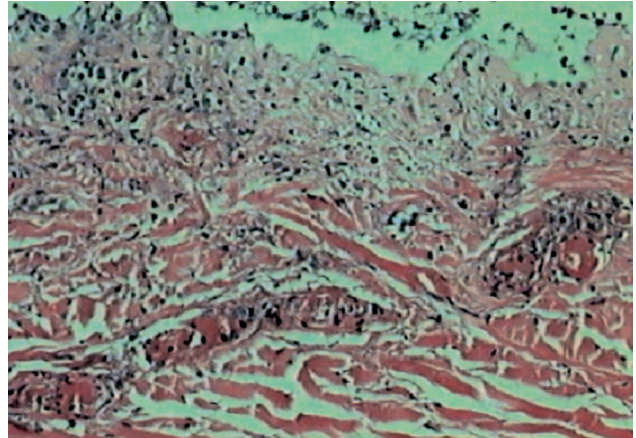
A 46 éves férfibeteg igen elesett, lázas állapotban, sürgősséggel került felvételre klinikánkra. Első vizsgálatok a jobb orbita medialis alsó zugában lévő, szabálytalan alakú, mélyre penetráló, 2x3 cm átmérőjű, necroticus szélű, destruáló, pust üritő, fájdalmas fekély volt szembetűnő (*1. ábra*) a testszerte, legkifejezettebben az alsó végtagokon szimmetrikusan jelentkező, számtalan, színes gombostűfejnnyitől érményiig terjedő, lividvörös, haemorrhagiás jellegű, helyenként bullosussá és erodálttá vált palpábilis purpurák mellett (*2. ábra*). Felvételét megelőzően ismétlődő lázat, ízületi fájdalmat, fejfájást panaszolt a beteg, amire otthonában Algopyrint és Augmentint szedett. A sürgős felvételt indokló bőrtünetek háttérben gyógyszer indukálta allergiás vasculitist véleményeztünk.

Korábbi anamnézisében csaknem 1 éve fennálló, ismétlődő, magas lázzal, influenzaszerű tünetekkel járó kétoldali középfülgyulladás szerepelt, a középfülbe emiatt mindkét oldalon tubust helyeztek.



1. ábra

A jobb orbita medialis-alsó zugában destruáló, pust ürtő fekély, lencsényi palpábilis purpurák, helyenként pörkkel fedett erosiók



3. ábra

A jobb lábszár területéről vett biopsziában a dermis felső harmadában lévő kiserek falában fibrinoid necrosis (HE)

Felvételét megelőző fül-orr-gégészeti kontroll vizsgálaton észlelték, hogy gennyes váladék ürült a tubusokból, ezért Augmentin terápiában részesült. Szintén 1 évvel ezelőtt, hirtelen kialakult látásromlás és mindkét oldali opticus neuritis miatt szemészetesen is kezelték, ahol Medrol szedés hatására a jobb szem látása javult, azonban a bal szem, részben a korábbi sérülése miatt, tompalátó maradt. Fél évvel később hirtelen kialakuló, a jobb orbitát teljes egészében kitöltő szövetmassza miatt, tumorgyanúval, a jobb orbita exenterációja történt. A szövettani diagnózis gyulladással pseudotumor volt. A beteg a múlt évben körülbelül 20 kg-ot fogyott.

Rutin laboratóriumi vizsgálatok során anaemiát (hemoglobin: 121 g/l), leukocytosist (10,6 G/l), thrombocytosist (614 G/l), gyorsult süllyedést (85 mm/h) találtunk. CRP: 174 mg/l, procalcitonin: 0,23 ng/l, AST: 50 E. A jobb orbita gennyes folyamatából, valamint a középfülben levő tubusokból *Staphylococcus aureus* tenyésztett.

A lábszáron levő lézióból szövettani vizsgálat történt (3. és 4. ábra). Sorozatmetszeteken a felszínt borító hám necrosis, illetve necrobiosis jeleit mutatta, az irháról levált. A dermis felső harmadában

lévő kiserek fala megvastagodott, bennük gócosan fibrinoid necrosis látszott, PAS festéssel az érlumenekben thrombusokat lehetett kimutatni. A dermisben mélyebben fekvő erek falában is fibrinoid elhalást észleltünk, itt az érfalakban és perivascularisan lymphocytákat, neutrophil granulocytákat és leukocytoclasist jeleit láttuk. Granulomaképződés nem volt. DIF vizsgálatok a kiserek falában granuláris immunkomplex depozíciót lehetett kimutatni az IgG és IgM és C3 konjugátumokkal. A látottak kisér-necrosisra járó vasculitisnek feleltek meg.

A vasculitis allergica háttérben kiváltó okként a felvételét megelőzően szedett Augmentin, illetve az ízületi fájdalmakra és fejfájásra bevett Algopyrin szerepe merült fel. Lymphocytá transzformációs tesztet végeztünk a szóba jövő gyógyszerekkel, és Algopyrinnel pozitív eredményt kaptunk.

Figyelembe véve az anamnézisben szereplő orbita folyamatot, a középfül és melléküregek érintettségét, az 1 év óta fennálló felső légúti hurutos panaszokat, valamint a laboratóriumi vizsgálatoknál észlelt aktív gyulladásra utaló paramétereket, Wegener-granulomatosis fennállásának lehetősége merült fel.

Immunológiai kivizsgálása erős c-ANCA pozitivitást igazolt (1:20 hígítás; INOVA Diagnostics, Inc., USA) Az immunoglobulinok szintje normál tartományban volt, paraproteint nem találtunk. ANF: negatív. Fehérje ELFO: albumin: 38 g/l (46%); α_1 : 6%; α_2 : 18,2%;

β : 15,1%; γ : 14,7%: Egyéb immunológiai eltérést nem találtunk.

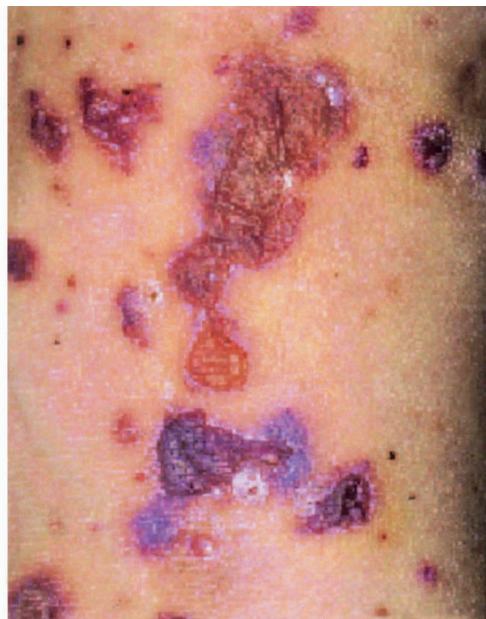
A vesefunkciós vizsgálatok minimálisan beszűkült vesefunkciót igazoltak: serum kreatinin: 88-85-88 $\mu\text{mol/l}$; kreatinin clearance: 46,2-64,5-117,9; 24 órás gyűjtött vizeletben mért összfehérje: 7-16-12 mg/dl. Addis szám: fvs: 2,6*10⁶; vvt: 1,4*10⁶; hyalin: negatív.

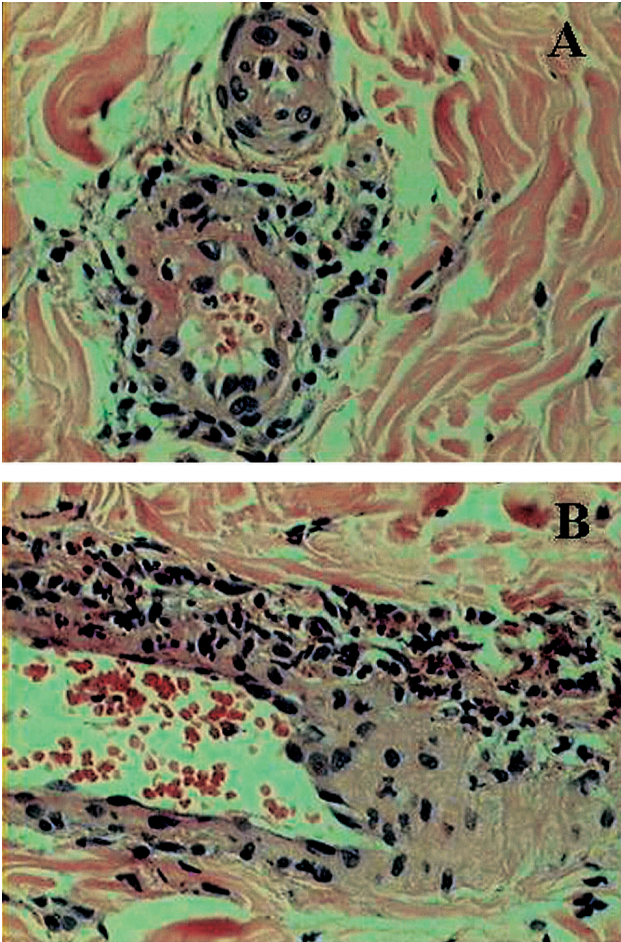
A Wegener-granulomatosis irányában elvégzett képalkotó vizsgálatok közül a mellkas- és orrmelléküreg röntgen és CT vizsgálat, valamint a hasi



2. ábra

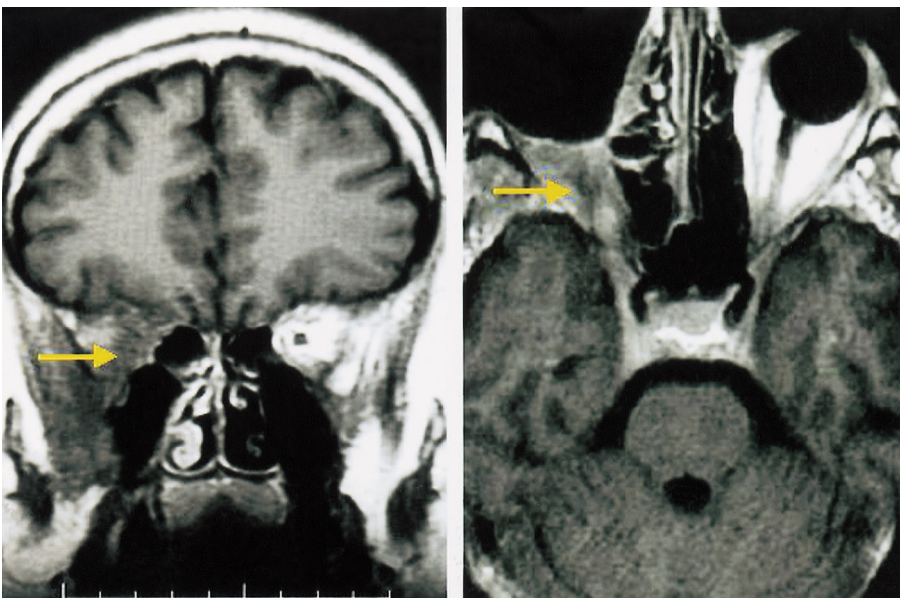
A lábszárakon szimmetrikusan fájdalmas, palpálható purpurák és haemorrhagiás bennékű vesiculák





4. ábra

A dermisben mélyebben fekvő erek falában fibrinoid elhalás (A), perivascularisan lymphocyták, neutrophil granulocyták és leukocytoclasis jelei (B) (HE)



5. ábra

Koponya MRI vizsgálat: a jobb sinus maxillarisban és a környezetében jelintenzív területek, a jobb orbita exenterált

ultrahang vizsgálat kóros eltérést nem mutattak. Schüller-felvételen a mastoidalis sejtek légtartalmának csökkenése volt látható. A koponya CT felvételen az orbita hátsó részétől distálisan a rágóizmok területén, szimmetrikusan, főleg azonban a jobb oldalon, az epipharynxot is elfoglaló, lágyrész denzitású, amorf szerkezetű elváltozás volt megfigyelhető. Koponya MRI vizsgálat a jobb orbita hátsó részétől lefelé terjedően, a jobb sinus maxillarisban és környezetében jelintenzív területeket írt le, melyet az alapbetegséggel összefüggően véleményeztek (5. ábra).

Feltételezett diagnózisunk miatt a jobb oldali exenterált szemgolyó és a lágyrészek ismételt szövettani vizsgálata történt, mely sorozatmetszeteken a granulomatous vasculitis fennállását igazolta. A szemgolyóban, lágyrészeiben és izomzatában érgyulladás volt látható, amely elsősorban a capillarisokat és a venulákat érintette, azokat destruálta. A folyamat a szemhéjat, a corneát és a nervus opticus csonkot is involválta. Az elülső resectio vonalban a gyulladós beszűrődésben óriássejtes komponens jelent meg. A lobosodás angio-centrikus, granulomatous jellegű volt, így a látott kép alapján felállított diagnózis a necrotizáló Wegener-granulomatosis.

A Wegener-granulomatosisnak megfelelően napi 100 mg cyclophosphamid és 70 mg prednisolon terápiát vezettünk be, a pyogen felülfertőződés miatt célzottan Sumetrolimot adtunk. 3 héttel később az orbita folyamat regrediált, a fekély pörkösödést mutatott, a gennyes váladékozás megszűnt. A lábszáron pevő purpurák regrediáltak, újabb léziók nem jelentek meg. A bevezetett terápia mellett a CRP értéke (42 mg/l) csökkent, 6 héttel a kezelés elkezdése után a c-ANCA IF gyengén pozitív volt.

Megbeszélés

A Working Classification szerint a vasculitis allergica (necrotizáló venulitis) a kiserekre lokalizálódó vasculitisek közé tartozik. A granulomatous vasculitisek – köztük a Wegener-granulomatosis – nagyobb ereket érintenek. Betegünknel e két típusú vasculitis együttes előfordulását észleltük. Az allergiás vasculitis háttérében Allopurinol érzékenységet igazoltunk, mely a granulomatous vasculitis pathogenesisében nem játszott szerepet.

Immunopathomechanizmus (Coombs-Gel) alapján I. típusú túlérzékenységi reakció jellemző az allergiás angiotisekre [urticaria vasculitis, Churg-Strauss granulomatosis (CSS)], II. típusúak az ANCA pozitív vasculitisek [WG, CSS, polyarteritis nodosa (PAN)], mikroszkópikus poliarteritis (MPO). III. típusú immunkomplex mediált reakciók: necrotizáló vasculitis, Henoch-Schönlein-purpura, cryoglobulinaemia és a PAN IV. típusú túlérzékenységi reakció jellemző az óriássejtes vasculitisekre (arteritis temporalis, Takayasu-betegség) (2).

A vasculitis allergica típusos klinikai képe – az alsó végtagokon szimmetrikusan megjelenő palpabilis purpurák – betegünknel is megfigyelhető volt. Kiváltó oka leggyakrabban gyógyszerallergia, tumor, fertőzés vagy bakteriális gócfertőzés.

Hisztológiailag a post-capillaris venulák fibrinoid necrosisa, a neutrophilek infiltrációja és leukocytoclasia jellemzi. III. típusú immunkomplex mediált vasculitis, melyben a Th2 citokinek (IL-10, IL-6) túlsúlya jellemző.

Az anti-neutrophil cytoplasma antitestek a neutrophil granulocyták és monocyták különböző cytoplasmaticusan elhelyezkedő c-ANCA jellemző WG, MPO, PAN, CSS esetén, perinuclearis ANCA (p-ANCA) pozitívítás előfordulhat SLE-ben vagy MPO-ban. IgA-ANCA jellemző Henoch-Schönlein-purpurában (mesangialis IgA lerakódás), IgM-ANCA Goodpasture-szindrómában (lineáris IgM depozíció a basalmembrán mentén). x-ANCA (atípusos ANCA) colitis ulcerosa, autoimmun hepatitis, primer sclerotizáló cholangitis esetén fordul elő (2).

A c-ANCA pozitív vasculitisre jellemző, hogy nincs immunkomplex depozíció az érintett szervben: „pauci-immune”. Az immunglobulinok IgM (főleg tüdővérzésekben) vagy IgG_{1,3,4} típusúak lehetnek. Az Ig-ok a keringő neutrophilek felszíni Fcγ receptorához kötődve a neutrophil granulocyták apoptózisát váltják ki. Az apoptotikus neutrophilek macrophagokat aktiválnak, a folyamat során különböző citokinek (IL-8, TNFα), lipidmediátorok (LTB₄, PGE₂) termelődnek, toxikus oxigén gyökök szabadulnak fel, melyek szerepet játszanak az érfal károsodás kialakulásában (2, 9). A macrophagok epitheloid sejtekké, óriássejtekké alakulnak, létrehozva az erek falában lévő granulomatózus gyulladást. A reakcióban CD4+ TH1 sejtek által termelt citokinek túlsúlya jellemző (IFNγ, TNFα, IL-1β, IL-12), elsősorban magas IFNγ termeléssel (3, 6, 8, 10). A citokin profilból kiemelnénk a TNFα magas szintjét, amely az utóbbi évek terápiás próbálkozásainak egyik támadáspontja.

A Wegener-granulomatosis ~90%-ban c-ANCA pozitív, az antitest titere a betegség lefolyásával jól korrelál (2). Az antigen az esetek több mint 90%-ban a proteinase 3, körülbelül 3%-ban a myeloperoxidase ellen termelődnek Ig-ok (11, 12, 13). Laboratóriumi eltérések közül az anaemia, leukocytosis, thrombocytosis, gyorsult süllyedés, magas CRP érték jellemzi. Arckoponya röntgen az arcsontok destrukcióját, mellkas röntgen felvétel pulmonaris infiltráció fennállását igazolhatja.

Betegünk kivizsgálása során erős c-ANCA pozitívást, magas CRP értéket, anémiát, leukocytosist, thrombocytosist, gyorsult süllyedést találtunk. Koponya CT és MRI vizsgálat centropaciális érintettséget igazolt, a mellkas CT vizsgálat a tüdőben eltérést nem írt le. A vesefunkció vizsgálatok minimálisan beszűkült vesefunkciót mutattak. Fül-orr-gégészeti vizsgálat a WG manifesztációját véleményezte az érintett szervekben. A jobb oldali exenterált szemgolyó revideált szövettani vizsgálata is a necrotizáló granulomatosis vasculitis diagnózist támasztotta alá.

Tekintve, hogy a WG súlyos, szisztémás kórkép, a javasolt terápia az időben elkezdett, élethosszig tartó immunosuppresszív kezelés. A kombinált cyclophosphamid (2 mg/kg) és prednisolon (1 mg/kg) kezelés mellett a betegség letalitása az utóbbi években jelentősen csökkent. Vese- és tüdőérintettség esetén methotrexat kezelés javasolt,

a terápiás spektrumban szerepel még cholorambucil, azathioprine vagy intravénás immunglobulin adása, illetve plazmaferezis végezhető. Enyhe szervi érintettség esetén, korai stádiumban és remisszióban trimethoprim/sulfametoxazol fenntartó terápia választható. Az utóbbi években infliximabbal (α-TNFα monoclonalis chimera antitest) közöltek sikeres eredményeket cyclophosphamidra nem reagáló WG esetekben. Kezdő dózisban 2 hetente adott 5 mg/kg dózisu infliximab komplett vagy parciális remissziót eredményezett cyclophosphamid rezisztens esetekben (1,7). A betegség prognózisát a vese- és a tüdőérintettség határozza meg. Megfelelő immunosuppresszív terápia mellett a túlélés ma már ~90%/2 év.

Betegünknel napi 100 mg cyclophosphamid és 70 mg prednisolon terápiát vezetünk be és a tenyésztési eredmények alapján célzottan Sumetrolimot adtunk. A kezelés hatására az orbita folyamat regrediált, az aktív gyulladást jelző laboratóriumi paraméterek értéke (CRP, c-ANCA) csökkent, a beteg közérzete fokozatosan javult.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük dr. Kardos Lilla főorvosnak (IMC, Szeged) a képkötő eljárásokban, és dr. Ormos Jenő professzornak (SZTE, Pathologiai Intézet) a hisztológiai értékelésében nyújtott segítségét.

IRODALOM

1. Bartolucci, P., Ramanoelina J., Cohen, P., et al: Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* (2002) *41*, 1126-1132.
2. Csernok, E., Gross, W. L.: Primary vasculitides and vasculitis confined to skin: clinical features and new pathogenic aspects. *Arch. Dermatol. Res.* (2000) *292*, 427-436.
3. Csernok, E., Trabandt, A., Muller, A., et al: Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum.* (1999) *42*, 742-750.
4. Ghersetich, I., Commacchi, C., Jorizzo, J. L., et al: Proposal for a working classification of cutaneous vasculitis. *Clin. Dermatol.* (1999) *17*, 499-503.
5. Jorizzo, J. L.: Classification of vasculitis. *J. Invest. Dermatol.* (1993) *100*, 106S-110S.
6. Komocsi, A., Lamprecht, P., Csernok, E., et al: Peripheral blood and granuloma CD4(+)CD28(-) T cells are a major source of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in Wegener's granulomatosis. *Am. J. Pathol.* (2002) *160*, 1717-1724.
7. Lamprecht, P., Voswinkel, J., Lilienthal, T., et al: Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* (2002) *41*, 1303-1307.
8. Ludviksson, B. R., Sneller, M. C., Chua, K. S. et al: Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR+CD4+T cells exhibiting an unbalanced Th1-type T cell cytokine pattern: reversal with IL-10. *J. Immunol.* (1998) *160*, 3602-3609.
9. Moosig, F., Csernok, E., Kumanovics, G., et al: Opsonization of apoptotic neutrophils by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) leads to enhanced uptake by macrophages and increased release of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha). *Clin. Exp. Immunol.* (2000) *122*, 499-503.
10. Popa E. R., Franssen, C. F., Limburg, P. C., et al: In vitro cytokine production and proliferation of T cells from patients with anti-proteinase 3 and antimyeloperoxidase-associated vasculitis, in response to proteinase 3 and myeloperoxidase. *Arthritis Rheum.* (2002) *46*, 1894-1904.

11. *Rarok, A. A., Stegeman, C. A., Limburg, P. C., et al:* Neutrophil membrane expression of proteinase 3 (PR3) is related to relapse in PR3-ANCA-associated vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* (2002) *13*, 2232-2238.
12. *Schoner-marck, U., Lamprecht, P., Csernok, E., et al:* Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatology. (Oxford)* (2001) *40*, 178-184.
13. *Van der Geld, Y. M., Tool, A. T., Videler, J., et al:* Interference of PR3-ANCA with the enzymatic activity of PR3: differences in patients during active disease or remission of Wegener's granulomatosis. *Clin. Exp. Immunol* (2002) *129*, 562-570.

Érkezett: 2003. IV. 3.

Közlésre elfogadva: 2003. VII. 18.

BETADINE 1/2 OLDALAS HIRDETÉS!!!