

VEGENERIO (WEGENER) GRANULIOMATOZĖS PASIREIŠKIMAS OFTALMOLOGINIAIS POKYČIAIS: KLINIKINIS ATVEJIS

Gabija Bagužytė¹, Deimantė Užkuraitytė¹, Agnė Sidaraitė²,
Loreta Bandzienė², Daiva Stanislovaitienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Akių ligų klinika

Raktažodžiai: Vegenerio granuliozė, granuliozė su poliangitu, vaskulitas, ANCA, nekrotizuojanti granuliozė, sinonazalinė liga, sisteminės ligos akių išraiška.

Santrauka

Granuliozė su poliangitu arba Vegenerio granuliozė yra reta autoimuninė liga, dažniausiai pasireiškianti kvėpavimo takų bei inkstų pažeidimu. Oftalmologiniais pokyčiais liga prasideda 30-50 proc. atvejų. Diagnozė patvirtina specifiniai histologiniai pokyčiai – granuliozė uždegimas, nustatomas tiriant biopsinę medžiagą iš pažeisto organo arterijos ar perivaskulinės zonos ir teigiamas antineutrofilinių citoplazminių antikūnų tyrimo rezultatas. Granuliozės su poliangitu klinikinė baigtis gali būti letali, tačiau laiku atlikta diagnostika ir šiuolaikinės individualizuoto gydymo citotoksiniiais bei imunosupresiniais medikamentais galimybės reikšmingai pagerina ligos prognozę. Straipsnyje pristatomas granuliozės su poliangitu klinikinis atvejis, kai diagnozė įtarta pasireiškus oftalmologiniams požymiams. Patvirtinus diagnozę, taikytas medikamentinis bei chirurginis gydymas, pasiekta granuliozės su poliangitu remisija.

Išvada

Granuliozė su poliangitu (GP), dar žinoma kaip Vegenerio granuliozė – reta autoimuninė liga, pasireiškianti nekrotizuojančiu smulkiųjų kraujagyslių vaskulitu [1]. Pasaulyje diagnozuojami 5-10 GP atvejų milijonui gyventojų per metus, liga labiau paplitusi tarp baltosios rasės atstovų [2]. Vidutinis sergančiųjų amžius 50-60 metų, moterų ir vyrų susirgimų dažnis vienodas [2-4]. GP dažniausiai pasireiškia viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų simptomais kartu su glomerulonefrito požymiais. Rečiau nustatomi akių, ausų, odos bei širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai [3].

Dėl ribotų gydymo galimybių iki 1970 m. GP buvo laikoma mirtina liga: vos 50 proc. pacientų, gydomų gliuko-

kortikoidais, išgyvendavo 5 mėnesius, mirštamumas siekė 80 proc. per vienerius metus [5]. Šiuolaikinės individualizuoto gydymo citotoksiniiais bei imunosupresiniais medikamentais galimybės reikšmingai pagerino ligos baigtį [6-7], tačiau problematiška išlieka GP diagnostika, nes tai reta patologija, o ligos eiga gali būti nestandartinė.

GP 30-50 proc. atvejų prasideda nespecifiniais oftalmologiniais pokyčiais [8-9]. Galimas granuliozė junginės, kraujagyslinio dangalo, tinklainės ar akiduobės minkštųjų audinių uždegimas [5]. GP diagnozę patvirtina specifiniai histologiniai pokyčiai – granuliozė uždegimas, stebimas tiriant biopsinę medžiagą iš pažeisto organo arterijos ar perivaskulinės zonos [10] ir teigiamas antineutrofilinių citoplazminių antikūnų (ANCA) tyrimo rezultatas [11].

Straipsnyje pristatomas klinikinis atvejis, kai GP diagnozuota pasireiškus oftalmologiniams ligos požymiams. Pacientui taikytas medikamentinis bei chirurginis gydymas ir pasiekta GP remisija.

Tikslas – pristatyti retos automininės kilmės granuliozės su poliangitu, diagnozuotos tik pasireiškus oftalmologiniams pažeidimams, klinikinį atvejį.

Klinikinis atvejis

Stacionare gydomas 56 metų vyras, kuriam buvo atlikta dešinėsios sklidės pašalinimo operacija dėl neaiškios kilmės sklidės ir kirkšnies absceso, pasiskundė kairiosios akies skausmu. Gydytojo oftalmologo konsultacijos metu nustatyta nepakitusi dešinėsios akies rega (V OD = 1,0) ir kairiosios akies regėjimo aštrumo sumažėjimas (V OS = 0,6). Objektiviai: kairiosios akies ragenos limbo sritis cirkuliariai suplonėjusi, viršutiniuose kvadrantuose jaugusios kraujagyslės, besiformuojančios baltos drumstys, ragenos centre – paviršiniai taškiniai epitelio defektai, besidažantys fluoresceinu. Kairiosios akies dugne bei dešiniojoje akyje patologiinių pokyčių nestebėta. Paskirtas kairiosios akies gydymas plataus veikimo spektro antibiotikų lašais, tepalas nakčiai ir drėkinamieji akių lašai. Rekomenduota reu-

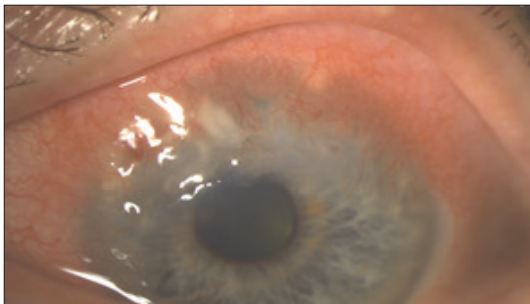
matologo konsultacija dėl įtariamo sisteminio susirgimo.

Praėjus dviem savaitėms, pacientas kreipėsi į oftalmologą dėl akių skausmo ir šviesos baimės. Vargino varvėjimas iš nosies, svetimkūnio jausmas ausyje ir pablogėjusi klausa. Į reumatologą ar ausų nosies gerklės gydytoją dar nesikreipė. Oftalmologinio tyrimo metu nustatytas progresuojantis abiejų akių regėjimo sutrikimas (V OD = 0,5; V OS = 0,2). Dešiniojoje akyje stebėta saiki mišri junginės injekcija, negilus infiltratas ties ragenos kraštu nuo 4 iki 5 val.; kairiojoje – mišri junginės injekcija, dinamiškoje platesni ir gilūs ragenos limbo srities suplonėjimai (nuo 10 iki 12 val.). Diagnozuotas abiejų akių marginalinis keratitas, kairiosios akies skleritas (1 pav.). Pacientas nusiūstas į akių ligų stacionaro skyrių detaliau ištirti ir gydyti.

Atlikus kraujo tyrimus, nustatyta anemija (Hb 91 g/l), saiki leukocitozė ($10,9 \times 10^9/l$), trombocitozė ($509 \times 10^9/l$), C reaktyviojo baltymo padidėjimas (47,4 mg/l) ir eritrocitų nusėdimo greičio pailgėjimas (109 mm/h). Imunologiniuose tyrimuose nustatyti teigiami ANCA antikūnai ir c-ANCA tipo švytėjimas. Galvos kompiuterinės tomografijos tyrime stebėta netolygiai sustorėjusi sinusų gleivinė, kairysis kaktinis ir pleištakaulio ančiai bei kairioji vidurinioji ausis buvo užpildyti minkštojo audinio tankio turiniu (2 pav.).

Išskiestas ausų, nosies ir gerklės ligų gydytojas. Konsultacijos metu įtarus navikinį procesą, atlikta nosies gleivinės biopsija. Nustatyta židininė nekrozė, vaskulitas, uždegiminiai pakitimai, būdingi granulomatozei su poliangitu. Pacientas perkeltas į reumatologijos skyrių, sisteminiam gydymui skirti gliukokortikoidai (metilprednizolonas 16 mg/d).

Po dviejų dienų ligonis pakartotinai konsultuotas oftalmologo: akių skausmu ar regos pokyčiais nesiskundė, tačiau kairiojoje akyje nustatyta ragenos limbo srities perforacija ties 10:30 val., žaizda buvo tamponuota rainele (3 pav.). Skubiai atlikta kairiosios akies pasluoksninė keratoplastika ir dengimas amniono membrana. Įvertinus gyvybei ir (ar) organui (akiai) pavojingą pažeidimą, remiantis rekomendacijomis, koreguotas sisteminis gydymas – pradėta biologinė terapija rituksimabu [9]. Esant gerai biologinės terapijos



1 pav. Kairiosios akies marginalinis keratitas ir skleritas

tolerancijai, pacientas išleistas gydytis ambulatoriškai ir periodiškai atvyksta į dienos stacionarą biologinės terapijos kursui.

Diskusija

Granulomatozė su poliangitu skirstoma į lokalią (tik kvėpavimo sistemos pokyčiai) ir sisteminę (kvėpavimo takai nepažeisti, tačiau sutrikimai nustatomi inkstuose ir kituose organuose) [12]. M. Ahmed ir kolegos aprašė kelis GP atvejus, kai buvo pažeistos tik akys, o kvėpavimo sistemos ar inkstų ligų požymių nebuvo [13]. Mūsų atveju, pacientas nurodė regos aštrumo pablogėjimą, vėliau – akies skausmą, šviesos baimę. A. Davila-Camargo ir bendraautorių duomenimis, sergant GP akių skausmas nustatomas net 73,3 proc. pacientų [14]. Dėl odeną, junginę ir periferinę rageną maitinančių priekinių ciliarinių arterijų vaskulito, GP gali



2 pav. Netolygiai sustorėjusi sinusų gleivinė, kairysis kaktinis ir pleištakaulio ančiai bei kairioji vidurinioji ausis, užpildyti minkštojo audinio tankio turiniu



3 pav. Kairiosios akies ragenos perforacija, žaizda tamponuota rainele ties 10:30 val.

pasireikšti keratitu bei nekrotizuojančiu skleritu, kuriam būdingas odenos suplonėjimas, perforacija [1, 12]. Mūsų aprašomam pacientui buvo diagnozuotas marginalinis keratitas bei skleritas. Remiantis A. Tarabishy ir kolegų tyrimu, periferinis opinis keratitas, sergant granulimotoze, susijęs su autoantikūnais prieš citokeratiną-3 ir yra blogesnės ligos eigos prognozės žymuo [5].

Kitos galimos oftalmologinės GP išraiškos – akiduobės, junginės, tinklainės, gyslainės pažeidimai, uveitas [5]. E. Sfiniadaki ir kitų autorių teigimu, granulimatozinis akiduobės minkštųjų audinių uždegimas, akies judrumo sumažėjimas, epifora gali būti nustatomi beveik pusei sergančiųjų [12]. Granulimatinėms masėms spaudžiant regos nervą, sukeliama regos nervo atrofija, kuri gali sukelti negrįžtamą regos netekimą, todėl nedelsiant būtinas adekvatus gydymas [1]. Konjunktyvitas būdingas apie 20 proc. pacientų [3, 8, 12]. Nors uveitai dažnai siejami su autoimuninėmis ligomis, jų pasireiškimas sergant GP gana retas [5,8,12]. Tinklainės ir gyslainės pokyčiai GP metu nėra dažni, bet vaskulitas gali sukelti tinklainės arterijos nepraeinamumą, galimas geltonosios dėmės paburkimas, chorioretinitas, eksudacinė tinklainės atšoka ir tinklainės nekrozė [8,12].

Mūsų aprašomuoju atveju pacientui pasireiškė ir kitų sisteminių GP požymių: rinorėja, sinusitas, klausos sutrikimas. B. Grygiel-Górniak ir kiti autoriai rašo, jog daugiau nei pusei sergančiųjų GP nustatomas sinusitas, nosies obstrukcija, rinorėja [3]. Su GP susiję sinusų ir nosies sritys pokyčiai gerai matomi KT arba MRT vaizduose. Pradinėse ligos fazėse galimas nespecifinis viršutinės žandikaulio antralinės gleivinės sustorėjimas, vėliau vystosi nosies pertvarą, priekinę aktykaulio sritį apimanti kaulo destrukcija. Progresuojant ligai, audiniai nyksta, o pažeidus nosies tiltelį, susiformuoja tipiška „balno nosis“ [15].

Klausos pažeidimas nustatomas apie 35 proc. pacientų, sergančių GP. Galimos išraiškos: vidurinėsios ausies serozinis otitas, klausos praradimas, vertigo, mastoiditas [16]. Dažniausiai klausa sutrikdoma dėl lėtinio vidurinėsios ausies uždegimo, pažeidus klausomuosius kauliukus, arba dėl vaskulito sukulto neurosensorinio pažeidimo [5].

Mažiau nei 1 proc. pacientų GP gali pažeisti širdies ir kraujagyslių sistemą, centrinę nervų sistemą, paausinę liauką ar urogenitalinę sistemą [17-18]. Aprašomuoju atveju pirminiais laikyti oftalmologiniai požymiai pacientui pasireiškė po dešinėsios sėklidės pašalinimo operacijos. Nenustatyta sėklidės ir kirkšnies absceso etiologija leidžia svarstyti ir apie galimą urogenitalinės sistemos GP. G.Turan su kolegomis aprašė GP atvejį, kai be įprastinių pažeidimų, išskirtinai buvo nustatyti sėklidės pažeidimai. Pacientui skundžiantis sėklidės skausmu ir blogėjančia būkle, buvo nuspręsta atlikti kairiosios sėklidės pašalinimo operaciją. Po atlikto histopatologinio pašalintų audinių tyrimo, rasta kraujagyslinių

pakitimų, patvirtinusių sėklidžių GP diagnozę [18]. Šis ir mūsų aprašytas atvejis įrodo, jog GP pasireiškimo lokalizacija gali būti įvairi.

Remiantis Amerikos reumatologijos kolegijos rekomendacijomis, GP diagnozę patvirtina du ar daugiau iš šių kriterijų: šlapimo pakitimai (tyrime mikroskopinė hematūrija), krūtinės ląstos pakitimai (vaizdo tyrimuose mazgeliai, fiksuoti infiltratai ar erkmės plaučių audinyje), nosies ir (ar) burnos uždegimas (burnos gleivinės opos, pūlingos ir (ar) kraujingos nosies išskyros) ir granulimatozinis uždegimas, stebimas tiriant biopsinę medžiagą iš pažeisto organo arterijos ar perivaskulinės zonos [10]. R. DeRemee ir kolegų teigimu, GP diagnozę patvirtina būdingi specifiniai histologiniai pažeisto organo pokyčiai ir teigiamas ANCA tyrimo rezultatas [11]. Sergantiems generalizuota GP forma, c-ANCA randami 80-90 proc. atvejų, o p-ANCA prieš mieloperoksidazę – nuo 10 iki 20 proc. sergančiųjų [3,5,12, 19]. Aprašomuoju atveju taip pat buvo gautas teigiamas paciento ANCA rezultatas su c-ANCA tipo švytėjimu bei specifiniai pokyčiai biopsijos mėginyje iš nosies gleivinės. Nustačius diagnozę, skirtas gydymas gliukokortikoidais. Vėliau, atsižvelgiant į ligos sunkumą, gydymas koreguotas – papildytas rituksimabo terapija. Remiantis patvirtintomis su ANCA susijusių vaskulitų gydymo rekomendacijomis [20], lengvos eigos GP gydomas gliukokortikoidų deriniu su metotreksatu arba mikofenolato mofetiliu. Esant gyvybei ir (ar) organams pavojingų pažeidimų, skiriamas gliukokortikoidų derinys su ciklofosfamidų arba rituksimabu [2-4]. GP nėra išgydoma liga, tačiau šiuo metu sergančiųjų GP 5 metų išgyvenamumas yra 95 proc., o 10 metų – 80 proc. Gydymas citotoksiniais bei imunosupresiniais medikamentais reikšmingai pagerino GP baigtį [6-7].

Išvados

1. Oftalmologiniai granulimatozės su polianguitu požymiai nespecifiniai, tačiau, kartu su detalio anamneze, leidžia įtarti smulkiųjų kraujagyslių vaskulitą.
2. Granulimatozės su polianguitu diagnozę patvirtina specifiniai histologiniai pažeisto organo arterijos ar perivaskulinės zonos pokyčiai ir teigiamas antineutrofilinių citoplazminių antikūnų tyrimo rezultatas.
3. Laiku atlikta diagnostika atveria šiuolaikinės individualizuoto gydymo citotoksiniais bei imunosupresiniais medikamentais galimybes ir reikšmingai pagerina ligos baigtį.

Literatūra

1. Říhová E, Svozílková P, Břichová M, Klímová A, Kuthan P, Diblík P. Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis. *Cesk Slov Oftalmol.* Spring 2019;74(5):167-174.
2. Lutalo PMK, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J*

- Autoimmun 2014;48-49:94-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.028>
3. Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszczewicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med* 2018;130(7):581-596.
<https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1503920>
 4. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, Zambetti G, de Vincentiis M. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):151-9.
<https://doi.org/10.1177/0394632015617063>
 5. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55(5):429-44.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.12.003>
 6. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-6-488>
 7. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, et al. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener's granulomatosis. A 12-year single-practice experience. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:269-77.
<https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181568ec0>
 8. Gheita TA, Abd El Latif EM. Relationship of ocular presentation in granulomatosis with polyangiitis to autoantibodies and disease activity. *Z Rheumatol* 2019;78(3):281-286.
<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0495-5>
 9. Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafirakis P, Sangwan V, Nguyen Q, Uy H, Baltatzis S, Foster CS. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001;28(5):1025-32.
 10. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1101-7.
<https://doi.org/10.1002/art.1780330807>
 11. DeREMEE RA, McDonald TJ, Harrison EG Jr, Coles DT. Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc* 1976; 51(12):777-81.
 12. Sfiniadaki E, Tsiara I, Theodossiadi P, Chatziralli I. Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Review of the Literature. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(2):227-234.
<https://doi.org/10.1007/s40123-019-0176-8>
 13. Ahmed M, Niffenegger JH, Jakobiec FA, et al. Diagnosis of limited ophthalmic Wegener granulomatosis: distinctive pathologic features with ANCA test confirmation. *Int Ophthalmol* 2008;28:35-46.
<https://doi.org/10.1007/s10792-007-9109-y>
 14. Davila-Camargo A, Tovilla-Canales JL, Olvera-Morales O, Rodriguez-Cabrera L, Ball-Burstein S, Nava-Castañeda A. Orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis: 12-year experience in Mexico City. *Orbit* 2020;39(5):357-364.
<https://doi.org/10.1080/01676830.2020.1737717>
 15. Cleary JO, Sivarasan N, Burd C, Connor SEJ. Head and neck manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Br J Radiol* 2021;94(1119):20200914.
<https://doi.org/10.1259/bjr.20200914>
 16. Mur T, Ghraib M, Khurana JS, Roehm PC. Granulomatosis with Polyangiitis Presenting with Bilateral Hearing Loss and Facial Paresis. *OTO Open* 2019;3(1):2473974X18818791.
<https://doi.org/10.1177/2473974X18818791>
 17. Allende DS, Booth CN: Wegener's granulomatosis of the breast: A rare entity with daily clinical relevance. *Ann Diagn Pathol* 2009;13: 351-357
<https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2009.04.005>
 18. Kariv R, Sidi Y, Gur H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(6):349-59.
<https://doi.org/10.1097/00005792-200011000-00001>
 19. Schönemarck U, Lamprecht P, Csernok E, Gross WL. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatology* 2001.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.2.178>
 20. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalçındağ N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-94.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER'S GRANULOMATOSIS): CASE REPORT

G. Bagužytė, D. Užkuraitytė, A. Sidaraitė, L. Bandzienė, D. Stanislovaitienė

Keywords: Wegener's granulomatosis, granulomatosis with polyangiitis, vasculitis, ANCA, necrotizing granuloma, sinonasal disease, ocular manifestations of systemic disease.

Summary

Granulomatosis with polyangiitis, or Wegener's granulomatosis, is a rare autoimmune disease that usually affects the airways and kidneys. With ophthalmological changes, the disease begins in 30 - 50 percent. cases. The diagnosis is confirmed by specific histological changes - granulomatous inflammation detected by examination of the biopsy material from the artery or perivascular area of the affected organ and a positive result of antineutrophilic cytoplasmic antibodies. The outcome of granulomatosis with polyangiitis can be fatal, but timely diagnosis and modern possibilities of individualized treatment with cytotoxic and immunosuppressive drugs significantly improve the prognosis of the disease. This publication presents a clinical case of granulomatous polyangiitis in which the diagnosis is suspected in the presence of ophthalmological signs. After confirmation of the diagnosis, medical and surgical treatment was applied, remission of granulomatosis with polyangiitis was achieved.

Correspondence to: deimante.uzkuraityte@gmail.com

Gauta 2021-05-04