

VEGENERIO GRANULIOMATOZĖ ŠEIMOS GYDYTOJO PRAKTIKOJE. KLINIKINIS ATVEJIS IR LITERATŪROS APŽVALGA

Gabrielė Grabliauskaitė¹, Rūta Zlatarinskaitė¹, Asta Aukštakalnienė²

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

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Šeimos medicinos klinika

Raktažodžiai: Vegenerio granuliomatozė, granuliomatozė su poliangitu (GPA), antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai (ANCA), lėtinis sinusitas, greitai progresuojantis glomerulonefritas (GPGN).

Santrauka

Vegenerio granuliomatozė yra reta su ANCA asocijuoto nekrotizuojančio vaskulito forma, dažniausiai pažeidžianti viršutinius kvėpavimo takus, plaučius ir inkstus. Dėl nespecifinių pradinių simptomų ir jų panašumo į dažnas ambulatorines infekcijas anksti diagnozuoti ligą pirminėje sveikatos priežiūros grandyje yra sudėtinga. Šiame straipsnyje siekiame pristatyti Vegenerio granuliomatozės sergančio paciento klinikinį atvejį ir apibendrinti mokslinę literatūrą apie ligos etiologiją, klinikinius simptomus, diagnostikos ir gydymo iššūkius.

Ivadas

Vegenerio granuliomatozė, arba granuliomatozė su poliangitu (GPA), yra autoimuninis sisteminis smulkiųjų ir vidutinių kraujagyslių nekrotizuojantis vaskulitas, priskiriamas su antineutrofiliniais citoplazminiais antikūnais (ANCA) asocijuotų vaskulitų grupei. Apie 80–90 proc. GPA atvejų nustatomi citoplazminiai ANCA (c-ANCA), nukreipti prieš proteinazę 3 (PR3), o nedidelei daliai pacientų nustatomi perinukleariniai ANCA (p-ANCA), nukreipti prieš mieloperoksidazę (MPO) [1–3]. Skirtingų tyrimų duomenimis, mediana nuo pirmųjų simptomų atsiradimo iki ligos diagnozės svyruoja tarp 6 ir 16 mėnesių, kadangi simptomai imituoja daug dažnesnes ambulatorines būkles ir lemia vėlyvą diagnostiką [4, 5]. Šeimos gydytojo praktikoje svarbu gebėti diferencijuoti įprastai pasitaikančią lėtinį sinusitą ar apatinių kvėpavimo takų infekcijų formas nuo netipinių, užsitęsusių ar į gydymą nereaguojančių simptomų, rodančių sisteminį autoimuninį procesą. Ankstyvas įtarimas bei kryptingas ištyrimas leidžia laiku pasiųsti pacientą specializuotai pagalbai ir pradėti gydymą, taip mažinant komplikacijų riziką.

Tyrimo tikslas – pristatyti Vegenerio granuliomatozės sergančio paciento klinikinį atvejį ir apibendrinti mokslinę literatūrą apie ligos etiologiją, klinikinius simptomus, diagnostikos ir gydymo iššūkius.

Klinikinis atvejis

80 metų vyras ilgą laiką sirgo lėtiniu recidyvuojančiu sinusitu, kuris prasidėjo po dantų implantavimo. Prieš šešis mėnesius buvo gydytas funkcinės endoskopinės sinusų operacijos būdu (histologiškai patvirtintas lėtinis aktyvus sinusitas). Trejus metus ambulatoriškai buvo fiksuojami palaipsniui blogėjantys inkstų funkcijos rodikliai, tačiau pacientas nebuvo konsultuotas nefrologo. Praėjus keliems mėnesiams, šeimos gydytojas pastebėjo neigiamą laboratorinių tyrimų dinamiką – didėjantį kreatinino kiekį, mažėjantį glomerulų filtracijos greitį (GFG), hematuriją, nefritinio lygio proteinuriją ir padidėjusį C reaktyviojo baltymo (CRB) kiekį. Pacientas skubos tvarka buvo nukreiptas nefrologo konsultacijai dėl įtariamo ūmaus inkstų funkcijos pablogėjimo. Nefrologas patvirtino nefritinio lygio proteinuriją, hematuriją be dismorfinių eritrocitų, renalinę anemiją, saikingą hiperkalemiją ir 4 stadijos lėtinę inkstų ligą, o UG tyrimas atskleidė abipuses daugybines cistas su pertvaromis kairiajame inkste. Tikslios pirminės inkstų ligos etiologijos tuo metu nustatyti nepavyko – diferencijuota tarp akmenligės, paveldimo glomerulonefrito (atsižvelgiant į šeimos anamnezę) ir netipinės policistinės inkstų ligos formos.

Atliekant tolesnius ambulatorinius tyrimus ir blogėjant inkstų funkcijai, nustatytas labai aukštas PR3-ANCA titras (1:1000), kuris klinikiniame kontekste (inkstų pažeidimas, sinusų simptomai, sisteminio uždegimo požymiai) sukėlė didelį GPA įtarimą. Dėl to pacientas planine tvarka stacionarizuotas į Nefrologijos skyrių išsamesniam ištyrimui.

Skyriuje atlikti instrumentiniai tyrimai. Krūtinės ląstos rentgenograma ir KT specifinių vaskulitui būdingų infiltratų neparodė, matytos tik nespecifinės intersticinės deformacijos ir pavienės bronhektazės. Ausų, nosies ir gerklės (ANG)

gydytojas bei veido ir žandikaulių chirurgas diagnozavo gleivinės atrofiją; ūmaus sinusito nenustatyta. Kontrolinė prienosinių ančių KT tai patvirtino, tačiau buvo fiksuota kairiojo žandinio ančio reakcija į dantų implantą. Inkstų echoskopijos tyrime nustatytos daugybinės cistos ir labai plona inkstų parenchima, todėl dėl didelės kraujavimo rizikos inkstų biopsijos atsisakyta.

Konsiliumo metu, dalyvaujant nefrologams, pulmonologui, ANG gydytojui ir klinikos vadovei, konstatuota, kad klinikinio ir laboratorinio požiūriu daugiausia duomenų rodo sisteminį vaskulitą su inkstų pažeida – GPA. Atsižvelgiant į GPGN sindromą ir didelę organų pažeidos riziką, nuspręsta pradėti gydymą nelaukiant biopsijos: skirta metilprednizolono pulsterapija po 250 mg į veną 3 dienas, po to suleista 700 mg ciklofosfamido. Stacionare savaitę skirtas oksacilinas po 1 g į veną 4 kartus per dieną ir trimetoprimas / sulfametoksazolas po 80/400 mg – viena tabletė 3 kartus per savaitę. Tolesnei oportunistinių infekcijų profilaktikai ir *Staphylococcus aureus* eradikacijai skirtos trimetoprimo / sulfametoksazolo 160/800 mg tabletės vieną kartą per dieną.

Gydymo fone pastebėtas ryškus klinikinis pagerėjimas: sumažėjo sinonazaliniai simptomai, normalizavosi CRB, stabilizavosi hemodinamika, pradėjo gerėti inkstų funkcijos parametrai. Pacientas išrašytas tęsti gydymą ambulatoriškai ir po 10 dienų planine tvarka stacionarizuotas antrajai ciklofosfamido pulso dozei, stebint tolesnį teigiamą atsaką į indukcinį gydymą. Po stacionarinio gydymo paciento būklė toliau vertinama ambulatoriškai. Pacientas reguliariai lankosi pas šeimos gydytoją, kuri stebi ligos eigą ir koreguoja gydymą. Dinamikoje inkstų funkcija blogėjo (GFG 22,9 ml/min./1,73 m² → 17,0 ml/min./1,73 m²), atlikta hemodializė. Itin suprastėjusi paciento klausa ir regėjimas patvirtino sisteminio uždegimo kilmę.

Literatūros apžvalga

Epidemiologija ir etiologija. Vegenerio granulimatozė – reta liga. Šiaurės Europos populiacijos tyrimai rodo, kad kasmet 1 mln. gyventojų tenka apie 15,4 naujo atvejo. GPA dažniau serga vyresnio amžiaus vyrai [6]. Vienas iš veiksnių, didinančių riziką sirgti šia liga, yra genetinė predispozicija. Su GPA siejami žmogaus leukocitų antígeno (ŽLA) II klasės genetiniai variantai, ypač ŽLA-DPA1 ir ŽLA-DPB1 genų, taip pat su ŽLA nesusijusių genų – SERPINA1 ir PRTN3 – vieno nukleotido polimorfizmai [2]. Taip pat manoma, kad Vegenerio granulimatozę gali predisponuoti lėtinė intranasalinė *Staphylococcus aureus* bakterinė infekcija [7]. Su ligos etiologija siejamos ir virusinės ligos. Egipte atlikta tyrime nustatyta, kad c-ANCA reikšmingai koreliuoja su hepatito C viruso infekcija [8].

Klinikiniai simptomai. GPA dažniausiai pažeidžia

ANG sistemą, apatinius kvėpavimo takus ir inkstus, tačiau gali būti pažeistas bet kuris organas [1, 9]. Konstituciniai ir raumenų bei skeleto sistemos simptomai yra dažni, tačiau nespecifiniai. Viršutinių kvėpavimo takų ir ausų pažeidimas yra viena dažniausių ligos pradinių klinikinių išraiškų. Būdingas lėtinis kraujavimas iš nosies, lėtinis rinosinusitas, vėliau gali atsirasti nosies pertvaros perforacija ar kremzlinės struktūros destrukcija, sukelianti „balno“ deformaciją [5, 9, 10]. Ausų pažeidimas gali pasireikšti lėtiniu vidurinės ausies uždegimu ir klausos sutrikimu. Plaučiuose dažniausiai stebimi mazgeliai ar infiltratai, galintys sukelti kosulį ir dusulį, galimas kraujavimas iš plaučių alveolių. GPA pažeidžia inkstus, dažniausiai sukelia pavojingą, greitai progresuojantį pauci-imuninį (t. y. mažai imuninį) židininį segmentinį nekrozinį glomerulonefritą [9,11]. Pastarajam būdingas nefritinis sindromas ir ženkliai sumažėjęs GFG [11]. Pradinėje ligos stadijoje apie 80 proc. Vegenerio granulimatozės pacientų pasireiškia ANG sistemos pažeidimo klinikiniai simptomai, apie 68 proc. – plaučių, o apie 56 proc. – inkstų [12].

Diagnostika. Nėra patvirtintų diagnostinių kriterijų, kuriais remiantis diagnozuojama GPA. Įtarus ligą, atliekamas nuodugnus klinikinis, laboratorinis ir radiologinis paciento ištyrimas. Didelę reikšmę diagnostikoje turi inksto biopsija, histologiškai identifikuojant vaskulitui ar nekrotizuojančiai granulomai būdingus pokyčius, ir serologinis c-ANCA nustatymas, o viršutinių kvėpavimo takų ir transbronchinės biopsijos diagnostinis efektyvumas nedidelis [1,3,9,10]. PR3-ANCA jautrumas siekia 80 proc., o specifiškumas – 93 proc., tačiau neigiami ANCA dar nepaneigia GPA diagnozės [3,13]. Negalint atlikti biopsijos, nerekomenduojama susilaikyti nuo gydymo skyrimo [3]. Tik apie pusę pacientų nustatomi sinusitui netipiniai intranasaliniai histologiniai pokyčiai [5]. Atlikti biopsijos nerekomenduojama esant sunkiai prieinamai pažeidimo vietai (pvz., retroorbitalinis darinys) ar procedūros rizikai viršijant galimą naudą (pvz., didelė nukraujavimo rizika). Negalint atlikti biopsijos, diagnozė grindžiama klinikinių simptomų, laboratorinių, įskaitant PR3-ANCA nustatymą, ir radiologinių tyrimų rezultatų visuma [3].

Gydymas ir prognozė. GPA gydymas yra ilgalaikis, jo etapai – remisijos indukcija ir remisijos palaikymas. Gydimui skiriamas gliukokortikoidų ir imunosupresantų derinys [3, 11]. Sunkios ir aktyvios GPA atveju, pvz., pasireiškus GPGN sindromui, remisijai indukuoti skiriamos intraveninės metilprednizolono pulsterapijos dozės, po kurių pradedamas geriamųjų gliukokortikoidų kursas, palaipsniui mažinant jų dozę. Kartu skiriamas ciklofosfamidą, dozę koreguojant pagal inkstų funkcijos rodiklius ir paciento amžių, arba rituksimabą [10, 14, 15]. Aktyvios, tačiau lengvesnės ligos formos remisijos indukcijai skiriamas gydymas geriamuoju

prednizolonu, palaipsniui dozę mažinant, kartu skiriant rituksimabą arba metotreksatą, arba mikofenolato mofetilį [3, 9, 14]. Remisijos palaikymą rekomenduojama tęsti 24–48 mėn. ir skirti gydymą rituksimabu arba citotoksinais anti-metabolitais – azatioprinu ar metotreksatu [3]. Apie pusę GPA pacientų per maždaug 2,7 m. laikotarpį nuo ligos diagnozės nustatymo patiria ligos atkrytį. Apie 5 proc. pacientų išsivysto piktybinis navikas. Yra įrodymų, kad gydymui skiriamas ciklofosfamidą gali sukelti šlapimo pūslės vėžį [3, 12]. Taikant gydymą imunosupresantais, dažnai vargina oportunistinės infekcijos, todėl infekcijų profilaktikai rekomenduojama skirti trimetoprimą ir sulfametoksazolą [3]. Pacientus atidžiai stebėti rekomenduojama pirmuosius metus, ypač pirmąjį pusmetį nuo ligos diagnozės, esant didžiausiai mirštamumo nuo ligos rizikai [16]. Skirtingų tyrimų duomenimis, 10 m. išgyvenamumas sergant GPA svyruoja tarp 54,7 proc. ir 88 proc. [12, 16]. Nors nėra visuotinių GPA stebėsenos gairių, reguliari vizitai pas šeimos gydytoją, skirti ligos eigai ir galimam nepageidaujamam gydymo poveikiui vertinti, gali reikšmingai pagerinti pacientų gyvenimo kokybę [9].

Išvados

1. Pradinėje ligos stadijoje GPA dažnai pasireiškia nespecifiniais simptomais, imituojančiais viršutinių kvėpavimo takų ligas, todėl kyla išsūkių anksti nustatyti diagnozę.

2. Vegenerio granulimatozės klinikinės išraiškos gali būti pavojingos gyvybei, todėl svarbus daugiadalykis paciento konsultavimas, ankstyva ligos diagnostika ir laiku pradėtas gydymas.

3. Diagnozuojus GPA, reikalinga ilgalaikė ambulatorinė stebėseną šeimos gydytojo priežiūroje, siekiant vertinti ligos eigą ir galimas komplikacijas.

Literatūra

1. Potentia-Policewicz M, Fijolek J. Granulomatosis with polyangiitis: clinical characteristics and updates in diagnosis. *Front Med (Lausanne)* 2024;11:1369233. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1369233>
2. Banerjee P, Jain A, Kumar U, Senapati S. Epidemiology and genetics of granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Int.* 2021;41(12):2069-2089. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-05011-1>
3. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83(1):30-47. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764>
4. Sreih AG, Cronin K, Shaw DG, et al. Diagnostic delays in vasculitis and factors associated with time to diagnosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):184.

- <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01794-5>
5. Tateyama K, Umamoto S, Iwano S, Hirano T, Suzuki M. Sino-nasal manifestations of granulomatosis with polyangiitis: A retrospective analysis. *Auris Nasus Larynx* 2024;51(4):625-630. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2024.04.002>
6. Rathmann J, Segelmark M, Englund M, Mohammad AJ. Stable incidence but increase in prevalence of ANCA-associated vasculitis in southern Sweden: a 23-year study. *RMD Open* 2023;9(1):e002949. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002949>
7. Zhao WM, Wang ZJ, Shi R, et al. Environmental factors influencing the risk of ANCA-associated vasculitis. *Front Immunol* 2022;13:991256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991256>
8. Mohamed AB, Hefny HM, Saif-Al-Islam M, et al. Association of anti-neutrophil cytoplasmic antibody in ischemic stroke Egyptian patients with hepatitis C virus. *Egypt J Immunol* 2021;28(1):33-45. <https://doi.org/10.55133/eji.280104>
9. Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, et al. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(5):1787-1803. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac623>
10. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet* 2024;403(10427):683-698. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01736-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01736-1)
11. Paroli M, Gioia C, Accapezzato D. New Insights into Pathogenesis and Treatment of ANCA-Associated Vasculitis: Autoantibodies and Beyond. *Antibodies (Basel)* 2023;12(1):25. <https://doi.org/10.3390/antib12010025>
12. Iudici M, Pagnoux C, Courvoisier DS, et al. Granulomatosis with polyangiitis: Study of 795 patients from the French Vasculitis Study Group registry. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51(2):339-346. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.02.002>
13. Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA, van Daele PLA, Schreurs MWJ, Rombach SM. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2021;20(1):102716. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102716>
14. Molnár A, Studinger P, Ledó N. Diagnostic and Therapeutic Approach in ANCA-Associated Glomerulonephritis: A Review on Management Strategies. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:884188. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.884188>
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>

16. Lin CY, Chen HA, Chang TW, Hsu TC, Hsu CY, Su YJ. Time-dependent risk of mortality and end-stage kidney disease among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:817204.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.817204>

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS IN FAMILY PHYSICIAN PRACTICE: A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

G. Grabliauskaitė, R. Zlatarinskaitė, A. Aukštakalnienė

Keywords: Wegener's granulomatosis, granulomatosis with polyangiitis (GPA), antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), chronic sinusitis, rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN).

Summary

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a rare form of ANCA-associated necrotizing vasculitis that most commonly

affects the upper respiratory tract, lungs, and kidneys. Due to the nonspecific nature of early symptoms and their similarity to common outpatient infections, early diagnosis in primary care settings can be challenging. In this article, we present a clinical case of a patient with GPA and summarize the scientific literature on the disease's etiology, clinical manifestations, and the challenges of diagnosis and treatment.

Correspondence to: grabliauskaiteg@gmail.com

Gauta 2026-04-28