

(25)

Zmiany oczne w przebiegu ziarniniakowości z zapaleniem naczyń – opis przypadku

Ocular manifestation of granulomatosis with polyangiitis – a case report

Marta Mesterhazy^{1,2}, Joanna Wierzbowska², Radosław Różycki², Marek Rękas², Witold Tlustochowicz³

¹ Oddział Okulistyki Szpitala Wojewódzkiego im. Mikołaja Kopernika w Koszalinie
Kierownik: lek. Maria Liwacz

² Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

³ Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz

Abstrakt: Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (dawniej ziarniniak Wegenera) jest rzadką autoimmunologiczną chorobą układową o nieznanym etiologii, w przebiegu której dochodzi do powstania charakterystycznych zmian ziarniniakowatych i martwiczych oraz zapalenia małych i średnich naczyń. Schorzenie obejmuje najczęściej górne drogi oddechowe, płuca oraz nerki, chociaż zmiany mogą dotyczyć niemal każdego organu. Manifestacja oczna choroby występuje u około 50% pacjentów. Pojawienie się wytrzeszczu, zwężenia przewodu nosowo-lzowego, ziarniniaków powiek, zapalenia twardówki lub brzeźnego zapalenia rogówki powinno nasuwać podejrzenie tego schorzenia. Prezentujemy rzadki przypadek zmian ocznych, które ujawniły się u 30-letniego mężczyzny po siedmiu latach od rozpoznania ziarniniakowości z zapaleniem naczyń.

Słowa kluczowe: ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, oczna manifestacja choroby układowej, wytrzeszcz, niedrożność dróg łzowych.

Abstract: Granulomatosis with polyangiitis (GPA, formerly Wegener's Granulomatosis) is a rare autoimmune multisystem disease of unknown etiology, which is characterized by granulomatous inflammation, tissue necrosis and vasculitides of small and medium vessels. It has a predilection for the upper respiratory tract, lungs and kidneys, but can affect any organ. Ocular manifestation occurs in around 50% of patients. Appearance of exophthalmos, nasolacrimal duct obstruction, granulomas of eyelid, scleritis or marginal keratitis should lead to consider GPA. In an article a rare case of a 30-year-old man who developed ocular symptoms seven years after diagnosis of GPA, is presented.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, ocular manifestation of a multisystem disease, exophthalmos, nasolacrimal duct obstruction.

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą/ The authors declare no conflict of interest

Wstęp

Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. Granulomatosis with Polyangiitis – GPA, dawniej ziarniniak Wegenera) to choroba rzadka, charakteryzująca się martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń. Należy do grupy schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, co wiąże się z występowaniem przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. Antineutrophil Cytoplasmatic Antibodies – ANCA) (1). Roczna zapadalność na GPA wynosi 5–10 osób na milion (1, 2). Wykazano podwyższone ryzyko zachorowania u osób spokrewnionych w pierwszym stopniu z chorymi na GPA. Schorzenie występuje jednakowo często u obu płci, częściej wśród rasy białej (2). Manifestacja kliniczna choroby pojawia się zwykle między 40 a 60 rokiem życia (3). Wyróżnia się dwie postaci GPA – klasyczną i ograniczoną. W postaci klasycznej dochodzi do zajęcia górnych dróg oddechowych, płuc oraz nerek (2–5). Postać ta cechuje się szybką progresją; średni czas przeżycia od momentu rozpoznania u nieleczonych pacjentów wynosi 5 miesięcy. Postać ograniczona jest korzystniejsza rokowniczo, ze śmiertelnością wynoszącą 20% po 5 latach od rozpoznania. Przebiega ona bez zajęcia nerek i wykazuje lepszą odpowiedź na terapię immunosupresyjną. Manifestacja oczna GPA została po raz pierwszy opisana w 1956 roku przez Cutlera i Blatta (2).

Zmiany oczne dotyczą ok. 50% pacjentów z GPA (5, 6). Mogą towarzyszyć chorobie układowej lub poprzedzać jej rozwój, rzadziej stanowią jedyny obraz schorzenia (7).

Opis przypadku

Mężczyzna, obecnie 32-letni, zgłosił się do Kliniki Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego przed rokiem z powodu zwężenia dróg łzowych po stronie prawej. Osiem lat wcześniej w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych uniwersytetu medycznego w pobliżu miejsca zamieszkania u pacjenta, wówczas 23-letniego, rozpoznano ziarniniakowość z zapaleniem naczyń. Obserwowano wtedy krwawienia z nosa i patologiczną wydzielinę w przewodach nosowych, zmiany ziarniniakowate martwicze na przegrodzie nosa po stronie prawej i zapalne po stronie lewej (potwierdzone badaniem histopatologicznym), ponadto badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej wykazało trzy nacieki w obrębie płuc o średnicy około 2,5 cm. GPA rozpoznano na podstawie obecności trzech spośród czterech kryteriów GPA według Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (8), które przedstawiono w tabeli I.

Dodatkowo u pacjenta stwierdzono wówczas obecność cANCA, podwyższony poziom CRP (5,8 mg/l) i OB (26,6 mm/h) w surowicy krwi oraz zmiany skórne na klatce piersiowej (ryc. 1.).

	Kryteria klasyfikacyjne ziarniniakowości z zapaleniem naczyń według American College of Rheumatology z 1990 r./ Classification criteria of granulomatosis with polyangiitis according to American College of Rheumatology 1990
1)	zmiany radiologiczne w płucach (guzki, jamy, nacieki)/ lesions observed in a radiological examination of the lungs (nodules, cavities, infiltrations)
2)	owrzodzenia jamy ustnej lub nieprawidłowa wydzielina z nosa/ presence of ulcers in the oral cavity or pathologic nasal discharge
3)	odchylenia w badaniu moczu (erytrocyturia > 5 w polu widzenia lub obecność waleczków erytrocytarnych)/ abnormalities in the urinary sediments (erythrocyturia > 5 hpf or presence of erythrocytic casts)
4)	zmiany ziarniniakowate w materiale biopsyjnym/ granulomatous inflammation confirmed in a histopathological examination

Tab. 1. Kryteria klasyfikacyjne ziarniniakowości z zapaleniem naczyń wg Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 1990 r.

Tab. 1. Classification criteria of granulomatosis with polyangiitis according to American College of Rheumatology 1990.



Ryc. 1. Zmiany skórne w okolicy klatki piersiowej w przebiegu GPA (archiwum prywatne, za zgodą pacjenta).

Fig. 1. Cutaneous manifestation of GPA localized in chest area (privat archive, with a patient consent).

Pacjent nie zgłaszał zaburzeń ze strony narządu wzroku, a w badaniu tomografii komputerowej (TK) głowy wykluczono nieprawidłowości w obrębie oczodołów. Po rozpoznaniu GPA u chorego wdrożono leczenie za pomocą glikokortykosteroidów (GKS) (w dawce 500 mg i.v.) oraz cyklofosfamidu (w dawce 800 mg i.v.) podawanych w odstępach miesięcznych przez rok, a następnie przewlekłą glikokortykosteroidoterapię doustną uzyskując regresję zmian. Pacjent przebywał pod regularną opieką poradni reumatologicznej. Podtrzymujące leczenie doustne azatiopryną i metyloprednizolonem stosowano przez kolejne dwa lata, kiedy to u chorego doszło do wznowy nacieku w prawym płucu oraz wystąpienia guzowatej zmiany okolicy prawego policzka z towarzyszącym owrzodzeniem skóry twarzy po tej stronie. Jednorazowo zaordynowano podanie immunoglobuliny ludzkiej, a następnie ponownie włączono cykliczną comiesięczną terapię dożylną GKS oraz cyklofosfamidem, łącznie 9 pulsów. Wobec remisji choroby kontynuowano leczenie podtrzymujące za pomocą azatiopryny i metyloprednizolonu. Po 7 latach od rozpoznania GPA u chorego wystąpiły pierwsze zaburzenia okulistyczne w postaci

obrzęku i zaczerwienienia powiek oka prawego (OP) oraz masywnego ropnia powieki dolnej tego samego oka. Zastosowany u pacjenta drenaż zmiany oraz ogólna antybiotykoterapia dała dobry efekt leczniczy. Po upływie kolejnego roku, mimo ciągłej immunosupresji doustnej, u chorego doszło do nawrotu wrzodzących zmian skórnych na klatce piersiowej i twarzy oraz pojawienia się łzawienia i zaczerwienienia OP. Po konsultacji reumatologicznej zmodyfikowano leczenie ogólne dołączając metotreksat podskórnie oraz po konsultacji okulistycznej skierowano chorego na leczenie operacyjne niedrożności dróg łzowych po stronie prawej.

W dniu zgłoszenia się pacjenta do Kliniki Okulistyki WIM, w październiku 2017 roku, ostrość wzroku w OP wynosiła 0,8 c.c.-0,50 Dsph, zaś w OL 1,0 c.c.-1,00 Dsph, natomiast ciśnienie wewnątrzgałkowe (CWG) miało wartość odpowiednio 18,0 mmHg i 15,0 mmHg. Badanie potwierdziło niedrożność dróg łzowych po stronie prawej i zapalenie tarczki powieki dolnej OP. U chorego wykonano operację zespolenia workowo-nosowego z dostępu zewnętrznego po stronie prawej uzyskując dobry efekt. W przebiegu pooperacyjnym zastosowano leczenie ogólne Dalcin C 300 mg 3 x dziennie po 1 kapsułce doustnie wraz z probiotykiem i miejscowo 3 x dziennie Tobradex i Betadrin w kroplach oraz Tobrex w maści. Kontynuowano złożoną immunosupresję ogólną (GKS + metotreksat 30 mg podskórnie 1 x w tygodniu). Pięć miesięcy później u pacjenta wystąpił wytrzeszcz po stronie prawej wraz z przekrwieniem spojówki, obrzękiem powiek i ograniczoną ruchomością gałki ocznej prawej. Skorygowana ostrość wzroku do dali OP wynosiła 0,8 a CWG 18,0 mmHg. W badaniu biomikroskopowym rogówka, komora przednia i tęczęwka obu oczu pozostawały bez odchyień, stwierdzano prawidłową reakcję źrenic na światło. W badaniach TK i ultrasonograficznym (USG) oczodołów uwidoczono rozległy naciek wewnątrzoczodołowy, rozprzestrzeniający się od stożka oczodołu w kierunku gałki ocznej powodując jej protruzję (ryc. 2.).

Ocena histopatologiczna materiału biopsyjnego wykazała proliferację małych i średnich naczyń, a pomiędzy nimi inten-



Ryc. 2. Badanie tomografii komputerowej oczodołu.

Fig. 2. CT scan of the orbit.

sywny, mieszany naciek zapalny. Wobec szybkiego narastania wytrzeszczu OP z towarzyszącymi silnymi dolegliwościami bólowymi oraz pogorszenia widzenia do 0,2, pacjent został zakwalifikowany w kwietniu 2018 r. w ośrodku w pobliżu miejsca zamieszkania do pilnego leczenia odbarczającego – kantotomii bocznej prawostronnej z wycięciem guza wewnątrzczodołowego. Osiągnięto poprawę ostrości widzenia OP do 0,7. Podczas badania w Klinice Okulistyki WIM, miesiąc później, obserwowano dalsze modelowanie przez ziarninę struktur wewnątrzczodołowych po stronie prawej, skutkujące ponownym wystąpieniem wytrzeszczu, ponadto zaobserwowano ograniczenie ruchomości gałki ocznej we wszystkich kierunkach, obrzęk i zaczerwienienie powiek, nastrzyk i chemozę spojówek (ryc. 3.), nadciśnienie oczne wtórne (20,0 mmHg) oraz kompresyjną neuropatię wzrokową. Skorygowana ostrość wzroku do dali OP uległa obniżeniu do 0,5, w badaniu oftalmoskopowym stwierdzono obrzęk tarczy n. II OP, któremu towarzyszyło w badaniu optycznej koherentnej tomografii pogrubienie okołotarczowej warstwy włókien nerwowych w sektorach dolnych, zaś w badaniu standardowej perymetrii automatycznej – mroczek w sektorze górnym.



Ryc. 3. Pacjent ze zmianami ocznymi w przebiegu GPA.
Fig. 3. A patient with an ocular manifestation of GPA.

Pacjent został zakwalifikowany do pilnej steroidoterapii dożylną w dawce łącznej 2,625 g, a następnie czterech wlewoń dożylnych cyklofosfamidu (1,2 g) w cyklu dwutygodniowym przy ciągłej steroidoterapii doustnej w dawce 80 mg prednisonu dziennie. W obliczu oporności na leczenie chory został zakwalifikowany w Klinice Reumatologii WIM do Programu Leczenia Zapaleń Naczyń, obejmującego dożylną terapię rituksimabem w jednorazowej dawce 885 mg (4 podania w odstępach tygodniowych). Po miesiącu leczenia stan okulistyczny uległ poprawie, zaobserwowano zmniejszenie wytrzeszczu (w badaniu egzoftalmometrem Hertla OP=18 mm, OL=16,0 mm), poprawę skorygowanej ostrości wzroku do dali OP do 1,0 i normalizację CWG OP do 17,0 mmHg. W obrębie powieki dolnej OP stwierdzono wyczuwalne palpacyjnie zgrubienie podskórne długości ok. 2 cm, bez cech nacieku zapalnego (ryc. 4.).



Ryc. 4. Ten sam pacjent w trakcie leczenia rituksimabem.
Fig. 4. The same patient under rituximab course of therapy.

Omówienie

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń jest to choroba autoimmunologiczna o różnorodnym obrazie klinicznym, co potwierdza przedstawiony powyżej przypadek kliniczny. Choroba zazwyczaj występuje w starszym wieku (2, 4), w opisywanym przypadku objawy GPA ujawniły się w 23 roku życia. Dotychczasowy 9-letni przebieg schorzenia pozwalał pacjentowi na prawidłowe, samodzielne funkcjonowanie. U większości pacjentów z manifestacją oczną GPA zajęcie narządu wzroku zwykle poprzedza rozwój choroby układowej (9), podczas gdy w opisywanym przypadku obserwowano odwrotną kolejność i to aż siedem lat po rozpoznaniu schorzenia. Zaburzenia w obrębie narządu wzroku dotyczyły zarówno samej gałki ocznej (obrzęk spojówek, obrzęk nerwu wzrokowego), jak i struktur otaczających oko (zwężenie dróg łzowych, naciek wewnątrzczodołowy, nacieki i obrzęk powiek wraz ze zwłóknieniem podskórnym), szerokie spektrum zaburzeń okulistycznych obserwowanych u pacjenta zlokalizowane było wyłącznie po stronie prawej. Jednostronne umiejscowienie zmian ocznych jest częste w przebiegu GPA (10). W diagnostyce różnicowej GPA należy uwzględnić m. in. mikroskopowe zapalenie naczyń i eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń, jednak w schorzeniach tych rzadziej niż w GPA dochodzi do zajęcia narządu wzroku, co podkreśla istotne znaczenie badania okulistycznego we właściwym rozpoznawaniu chorób układowych. Wysyłając materiał biopsyjny do analizy należy zaznaczyć podejrzenie GPA, gdyż interpretacja wyniku może być trudna z uwagi na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne.

Najcięższym powikłaniem postaci ocznej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń jest kompresyjna neuropatia n. II, która może prowadzić do utraty widzenia (11, 12). Powikłanie to wystąpiło także w opisywanym przypadku i miało niezwykle szybki i dramatyczny przebieg. Szybkie zastosowanie leczenia odbarczającego pozwoliło na zachowanie dobrego widzenia. U pacjenta podjęto się chirurgicznej kantotomii i wycięcia masy guza zapalnego w celu zredukowania ucisku na nerw wzrokowy. Chirurgiczną dekompresję oczodołu w postaci usunięcia masy nacieku zapalnego w postaci ocznej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń przeprowadza się bardzo rzadko (13), traktując tę metodę jako ostatnią opcję terapeutyczną. Znacznie częściej zmiany naciekowe w oczodole nie są tak masywne i poddają się intensywnej farmakologicznej immunosupresji. Również zwłóknienie w obrębie powiek obserwowane u pacjenta jest raczej nietypowe w przebiegu GPA (14) i rzadko opisywane w literaturze.

Oprócz najczęściej stosowanych leków, tj. glikokortykosteroidów, metotreksatu, cyklofosfamidu, azatiopryny czy immunoglobuliny ludzkiej, istnieją doniesienia na temat pozytywnego wpływu stosowania rituksimabu w postaci ocznej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (10, 15). Rozważa się stosowanie rituksimabu w leczeniu podtrzymującym u chorych po skutecznej indukcji remisji tym lekiem.

Wnioski

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń wyróżnia się dużą zmiennością obrazu klinicznego. Przebieg GPA związany z zajęciem narządu wzroku wiąże się z nacieczeniem struktur przedprzegrodowych i wewnątrzczodołowych oraz może prowadzić

do wystąpienia zagrażającej widzeniu neuropatii kompresyjnej nerwu wzrokowego.

Przedstawiony w niniejszej pracy przypadek kliniczny wskazuje na istotną rolę okulisty w procesie diagnostyki i leczenia interdyscyplinarnego.

Piśmiennictwo

1. Dunne K, Khalid M: *A case of Granulomatosis with Polyangiitis presenting with significant ocular cicatricial scarring and symblepharon formation*. Am J Ophthalmol Case Rep. 2016; 4: 11–13.
2. Mannis MJ, Holland EJ: *Cornea*, Elsevier. 2017; 4: 665–675.
3. Tan LT, Davagnanam I, Isa H, Rose GE, Verity DH, Pusey CD, et al.: *Clinical and Imaging Features of Lacrimal Gland Involvement in Granulomatosis with Polyangiitis*. Ophthalmology 2015; 122: 2125–2129.
4. Schachat AP, Sadda SR, Hinton DR, Wilkinson CP, Wiedemann P: *Ryan's Retina*, Elsevier 2018; 6: 1597–1623.
5. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliodis GN, Hoffman GS: *Wegener's Granulomatosis: Clinical Manifestations, Differential Diagnosis and Management of Ocular and Systemic Disease*. Surv Ophthalmol. 2010; 55: 421–444.
6. Tan LT, Davagnanam I, Isa H, Taylor SR, Rose GE, Verity DH, et al.: *Clinical and Imaging Features Predictive of Orbital Granulomatosis with Polyangiitis and the Risk of Systemic Involvement*. Ophthalmology. 2014; 121: 1305–1309.
7. Muller K, Lin JH: *Orbital Granulomatosis With Polyangiitis: Clinical and Pathologic Findings*. Arch Pathol Lab Med. 2014; 138: 1110–1114.
8. Madej M, Matuszewska A, Białowąs K, Wiland P: *Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń – problemy diagnostyczne?* Reumatologia. 2014; 52: 344–346.
9. Krzystolik Z, Karczewicz D, Fiedorowicz-Fabrycy I: *Objawy oczne w ziarniniaku Wegenera – obserwacje własne*. Klin Oczna. 1993; 95: 183–186.
10. Molina-Socola FE, Galvan-Carrasco MP, Estad-Cabella del A, Sanchez-Vicente JL, Contreras-Diaz M, Rueda-Rueda T: *Orbital tumor due rhinosinusal extension in a patient with Wegener's granulomatosis*. Arch Soc Esp Oftalmol. 2016; 91: 442–445.
11. Salehi A, Kianersi F, Ghanbari H, Dastborhan Z, Gerami E, Pirmoazzen E: *Simultaneous Unilateral Presentation of Three Different Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis*. J Ophthalmic Vis Res. 2018; 13: 203–206.
12. Sadiq S, Jennings CR, Jones N, Downes RN: *Wegener's granulomatosis: The ocular manifestation revisited*. Orbit. 2000; 19: 253–261.
13. Grusha YO, Ismailova DS, Novikov PI, Kogan EA, Abramova YV, Bulanov NM, et al.: *Combination therapy of refractory localized granulomatosis with polyangiitis and orbital involvement*. Vestn Oftalmol. 2017; 133: 86–91.
14. Jordan DR, Addison DJ: *Wegener's granulomatosis. Eyelid and conjunctival manifestations as the presenting feature in two individuals*. Ophthalmology. 1994; 101: 602–607.
15. Joshi L, Tanna A, McAadoo SP, Medjeral-Thomas N, Taylor SR, Sandhu G, et al.: *Long-term Outcomes of Rituximab therapy in Ocular Granulomatosis with Polyangiitis*. Ophthalmology. 2015; 122 (6): 1262–1268.

Praca wpłynęła do Redakcji 07.04.2019 (KO-00204-2019)
Zakwalifikowano do druku 11.07.2019

Autor korespondencyjny (Corresponding author):

lek. Marta Mesterhazy
Oddział Okulistyki Szpitala Wojewódzkiego im. Mikołaja
Kopernika w Koszalinie
ul. Chałubińskiego 7
75-581 Koszalin
e-mail: ppumaa@interia.pl