

Znacząca poprawa słuchu w wyniku leczenia rytuksymabem u pacjentki z ziarninowatością z zapaleniem naczyń – opis przypadku

Significant hearing improvement as a result of rituximab treatment in a patient with granulomatosis with polyangiitis – a case report

Maciej Krawczyk¹, Mikołaj Lewandowski², Krzysztof Piwowarczyk³, Małgorzata Wierzbicka¹

¹Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Klinika Foniatrii i Audiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń jest rzadką chorobą, w której stan zapalny małych naczyń prowadzi do postępującego uszkodzenia istotnych narządów. Podstawą leczenia jest terapia immunosupresyjna. Zaostrzenia choroby są powszechne, a dokonane uszkodzenia tkanek mogą skutkować niewydolnością narządową. W naszej pracy przedstawiamy przypadek pacjentki, którą z uwagi na pogarszające się dolegliwości otorynolaryngologiczne zakwalifikowano do terapii biologicznej rytuksymabem. Pomimo leczenia rytuksymabem nie uzyskano remisji w zakresie dolegliwości rynolaryngologicznych, lecz doszło do znaczącej poprawy słuchu.

Słowa kluczowe: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, ziarniniakowatość Wegenera, utrata słuchu, rytuksymab.

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis is a rare disease, with small vessel vasculitis leading to progressive damage of vital organs. The mainstay of treatment is immunosuppressive therapy. Exacerbations of the disease are prevalent and damages of tissues may result in organs failures. In our paper we present a case of a patient, who was qualified to biologic therapy with rituximab due to ongoing ear-nose-throat (ENT) symptoms worsening. Remission of rhinolaryngologic complaints was not met despite rituximab treatment, however significant improvement in hearing occurred.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, hearing loss, rituximab.

(Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi 2022; 1: 17–23)

Wprowadzenie

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (*granulomatosis with polyangiitis* – GPA; dawniej ziarniniakowatość Wegenera) jest rzadką chorobą autoimmunologiczną [1]. Definiowana jest jako martwicze zapalenie

ziarniniakowe górnych oraz dolnych dróg oddechowych z towarzyszącym martwiczym zapaleniem małych oraz średnich naczyń, tj. włosniczek, żyłek, tętniczek oraz tętnic i żył [2]. Charakterystyczną dodatkową cechą jest obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) w surowicy chorych [3, 4]. W zależności



od przebiegu klinicznego GPA wyróżniamy dwa warianty – ograniczony oraz uogólniony. W ograniczonym GPA objawy najczęściej dotyczą górnych i dolnych dróg oddechowych oraz uszu. W uogólnionym GPA proces zapalno-martwiczy dotyka wielu organów, w szczególności nerek, a zaostrzenie choroby może przyczynić się do niewydolności narządowej lub bezpośredniego stanu zagrożenia życia. W zależności od rodzaju GPA obserwuje się również różnice m.in. w odniesieniu do płci, wieku rozpoczęcia choroby, czasu jej trwania czy też prawdopodobieństwa nawrotu [5]. Podstawą leczenia jest terapia immunosupresyjna, lecz niektóre z powikłań choroby wymagają interwencji chirurgicznych w obrębie górnych dróg oddechowych [6–8].

Przedstawiamy przypadek pacjentki chorej na GPA, u której zaobserwowano istotną poprawę słuchu oraz remisję systemową w wyniku leczenia rytuksymabem przy jednoczesnej progresji zmian w obrębie górnych dróg oddechowych, wymagającej interwencji laryngologicznych.

Opis przypadku

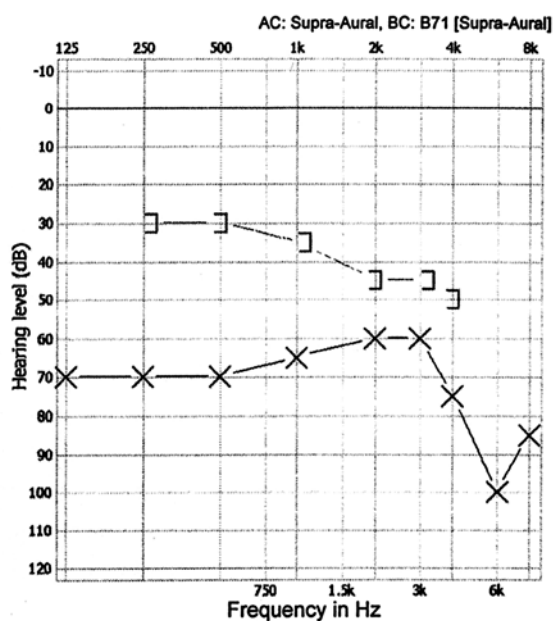
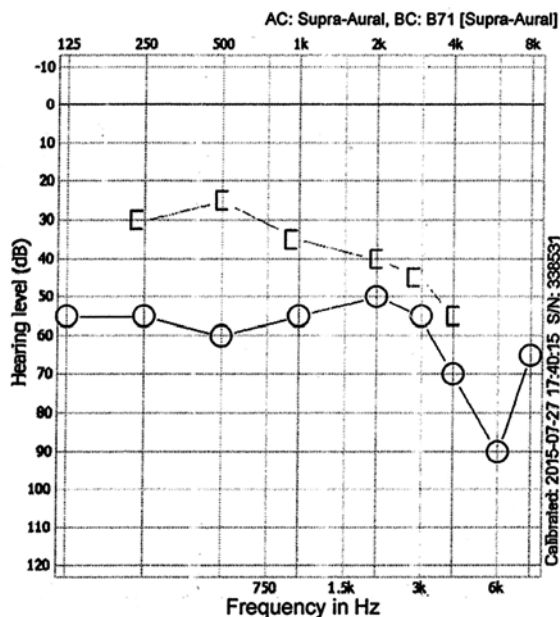
Od lutego 2015 roku 62-letnia kobieta skarżyła się na pogorszenie słuchu, uczucie pełności w uszach oraz utrzymującą się chrypkę. Od marca do maja 2015 roku dwukrotnie była hospitalizowana na oddziale laryngologicznym. Podczas pierwszej hospitalizacji operowano ją z powodu przewlekłego przerostowego zapalenia lewej zatoki szczękowej metodą Caldwell-Luca. Podczas drugiej hospitalizacji usunięto zmianę przerostową lewego fałdu głosowego oraz polipa okolicy podstrunowej. W audiometrii tonalnej stwierdzono obustronny niedosłuch o charakterze mieszanym. W badaniu tomografii komputerowej (TK) głowy uwidoczniło obustronną bezpowietrzność komórek wyrostków sutkowatych, dodatkowo płyn w uchu środkowym lewym. Wykonano zabieg paracentezy po stronie lewej z subiektywną poprawą słuchu. W sierpniu 2015 roku pacjentka była konsultowana ambulatoryjnie w poradni laryngologicznej, gdzie stwierdzono obustronne cechy zapalenia ucha środkowego, z obecnym płynem w uchu środkowym lewym. Przeprowadzono paracentezę z założeniem drenika wentylacyjnego, uzyskując wpływ surowiczego płynu.

Na przełomie września i października 2015 roku u pacjentki wystąpił epizod dwutygodniowego kaszlu z gorączką, nasilającą się dusznością, dolegliwościami bólowymi klatki piersiowej i płamisto-grudkową wysypką obejmującą okolice twarzy, ramion, przedramion i podudzi. Kobieta była leczona ambulatoryjnie na infekcję dolnych dróg oddechowych. Po niespełna tygodniu trafiła na oddział pulmonologiczno-kardiologiczny z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego. Wykonano szereg badań laboratoryjnych, obrazowych (angio-TK płuc, ECHO serca), EKG oraz pilną koronarogra-

fię, w której nie wykazano istotnych hemodynamicznie zmian w tętnicach wieńcowych. W badaniu angio-TK naczyń płucnych wykluczono zatorowość płucną, natomiast stwierdzono rozlane zmiany śródmiąższowe. W związku z całością obrazu klinicznego ustalono rozpoznanie zawału serca typu 2 i wysunięto wstępne podejrzenie układowego zapalenia naczyń. W trakcie dalszej hospitalizacji w badaniach laboratoryjnych zaobserwowano również cechy postępującej niedokrwistości normocytarnej i leukopenii. Wykonano gastroskopię, w której uwidoczniło obszar zapalenia błony śluzowej żołądka i wykluczono krwawienie. W bronchoskopii wykonanej z pobraniem materiału biopsyjnego (oskrzelowego, płucnego, śluzówkowego oraz krtańowego) uwidoczniło zwężenie podgłośnia krtań (*subglottic stenosis* – SGS). W materiale biopsyjnym z oskrzela stwierdzono martwe tkanki pokryte obumierającym nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, bez cech atypowego rozrostu; bioptat krtań z kolei zawierał fragmenty tkanki łącznej w stanie przewlekłego zapalenia z ziarninowaniem i ropieniem. Z uwagi na całość obrazu klinicznego, obraz tkankowy zbadanego bioptatu oraz stopniowo narastające laboratoryjne parametry uszkodzenia nerek (wzrost kreatyniny, spadek eGFR, wystąpienie białkomoczu oraz krwinkomoczu mikroskopowego) wysunięto podejrzenie GPA i włączono terapię indukcyjną prednizonem (PRED) oraz cyklofosfamidem (CF) *per os* (p.o.). Pacjentkę przekazano do kliniki urologii w celu wykonania diagnostycznej biopsji nerki. W badaniu USG nerek przed biopsją opisano powiększone nerki (do 13 cm długości) o zatartej echostrukturze i obrzękniętej warstwie korowej – ultrasonograficzne cechy zapalenia nerek. W badaniu histopatologicznym pobranego bioptatu stwierdzono charakterystyczny obraz kłębuszkowego zapalenia nerek z półksiężycami i martwicą pętli włóscinkowych (typ niemy immunologicznie, *pauci immune type*). Po ustabilizowaniu stanu ogólnego pacjentka została wypisana do domu na immunosupresji indukcyjnej PRED + CF *p.o.* (do łącznej dawki kumulacyjnej 15 g); w immunosupresji podtrzymującej remisję zastosowano PRED oraz azatioprynę (AZA). Na podstawie powyższych wyników w ostatnim kwartale 2015 roku u pacjentki postawiono diagnozę GPA.

Podczas kontroli laryngologicznej w styczniu 2016 roku stwierdzono obustronne pogorszenie słuchu o 30 dB w stosunku do badania z 2015 roku. U pacjentki rozpoznano również przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych, z okresowymi zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji. Od grudnia 2016 do maja 2022 roku konieczne było przeprowadzenie czterech zabiegów dylatacji podgłośnia z powodu nawracających, objawowych SGS. Przy okazji drugiego zabiegu dylatacji SGS, który miał miejsce w listopadzie 2020 roku, stwierdzono znaczne strupienie jamy nosowej i nasilające się krwawienia z nosa. W związku z wielolet-





Rycina 1. Audiogram poprzedzający terapię rytuksymabem

nim przebiegiem choroby i zaawansowanymi dolegliwościami laryngologicznymi, które cały czas ulegały progresji, pacjentkę skierowano na oddział nefrologii w celu weryfikacji leczenia immunosupresyjnego. Tam też w grudniu 2020 roku, pomimo utrzymywania prawidłowej remisji nerkowej, chorą zakwalifikowano do intensyfikacji leczenia farmakologicznego indukującego remisję: podano wlewy z metylprednizolonu (MPREDON) oraz CF (pierwszy z trzech planowanych wlewów, kolejne w styczniu i lutym 2021 roku), zwiększono dzienną dawkę PRED oraz odstawiono AZA.

W badaniu audiometrii tonalnej progowej (AT) wykonanym na początku stycznia 2021 roku stwierdzono obustronny niedosłuch typu mieszanego. W zakresie częstotliwości niskich i średnich dla ucha prawego obserwowano podwyższenie progu przewodnictwa powietrznego bez maskowania do 50–60 dB HL z rezerwą ślimakową 15–35 dB, natomiast dla ucha lewego podwyższenie progu przewodnictwa powietrznego bez maskowania do 60–70 dB HL z rezerwą ślimakową 15–40 dB; w zakresie wysokich częstotliwości załamek 100 dB HL dla ucha lewego oraz 90 dB HL dla ucha prawego dla częstotliwości 6 kHz (ryc. 1).

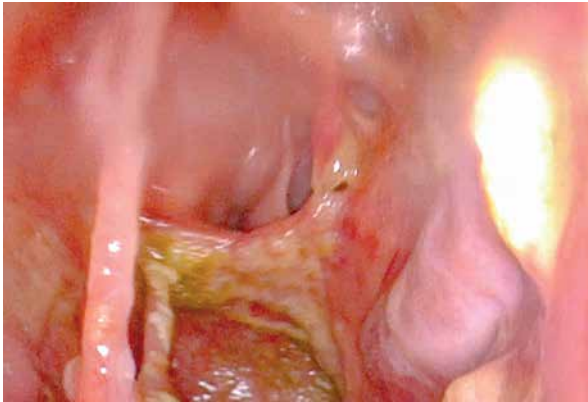
Mimo terapii indukcyjnej w styczniu 2021 roku u pacjentki stwierdzono nos siodełkowaty (ryc. 2), nasiliły się również dolegliwości oczne: przewlekłe łzawienie, niedrożność kanalikula łzowego prawego. W marcu 2021, z uwagi na niezadowalający efekt leczenia immunosupresyjnego preparatami steroidów + CF i progresję zmian laryngologicznych, pacjentkę zakwalifikowano do leczenia biologicznego rytuksymabem (RTX) w dawce 700 mg co tydzień przez 4 tygodnie. Podczas hospitalizacji dodatkowo wykonano TK zatok

obocznych nosa, w którym opisano masy tkankowe wypełniające zatoki czołowe, sitowie oraz zatokę klinową; masywne zmiany destrukcyjne w zakresie obramowań kostnych zatok obocznych nosa, destrukcję przegrody nosa, ścian oczodołowych, ścian przysiódkowych zatok szczękowych, częściowo zatok sitowych, przebudowę kostną zatoki szczękowej lewej; częściową destrukcję w obrębie kości nosa, zwłaszcza prawej. Konsultujący laryngolog w badaniu przedmiotowym stwierdził brak przegrody nosa oraz masywne strupienie w obu jamach



Rycina 2. Nos siodełkowaty





Rycina 3. Nasofiberskopia – uogólniona destrukcja tkanek jamy nosowej. Po stronie lewej pozostałość przegrody nosowej

nosowych (ryc. 3), zalecono regularną toaletę jamy nosowej. Ze względu na infekcję wirusem SARS-CoV-2 pacjentka miała 6-tygodniową przerwę w terapii RTX i dopiero w maju 2021 roku otrzymała III i IV dawkę.

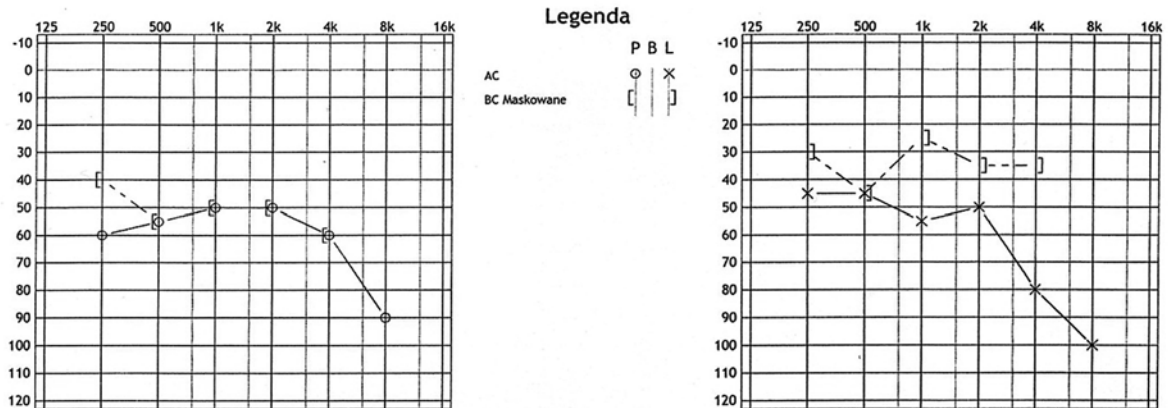
W październiku 2021 roku w badaniu AT stwierdzono niedosłuch odbiorczy ucha prawego na poziomie 50–60 dB HL w zakresie częstotliwości 0,125–4 kHz; powyżej podwyższenie progu słuchu 90 dB dla częstotliwości 8 kHz. W uchu lewym odnotowano niedosłuch mieszany z obniżeniem krzywej progowej przewodnictwa powietrznego do 45–55 dB HL w zakresie częstotliwości niskich i średnich z maksymalną rezerwą ślimakową 30 dB dla częstotliwości 1 kHz oraz podwyższenie progu słuchu do 80 i 100 dB HL dla odpowiednio 4 i 8 kHz. Nie zaobserwowano poprawy słuchu po niepełnej przerwanej terapii RTX (ryc. 4).

W sierpniu 2021 roku pacjentka planowo odstawiła PRED. W tym samym miesiącu w badaniu kontrolnym TK klatki piersiowej opisano liczne zmiany w przebiegu choroby podstawowej, w tym nowy guzek wielkości 26 × 27 × 17 mm. Diagnostyka różnicowa zmiany obejmowała nową zmianę w przebiegu reaktywacji GPA, nowotwór płuc lub guzek w przebiegu reaktywacji gru-

licy. W październiku wykonano badanie PET-TK oraz podjęto próbę bronchoskopii z pobraniem materiału tkankowego do posiewu na prątki. W połowie listopada chora była hospitalizowana w Klinice Pulmonologii z powodu objawów sugerujących nawrót GPA, takich jak pogarszający się stan ogólny, osłabiona tolerancja wysiłku oraz zaostrzenie zapalenia zatok i spływanie wydzieliny trudnej do odkrztuszenia. Wstępnie zdecydowano się na włączenie metotreksatu (MTX), jednak po wykonaniu kontrolnego TK, w którym zaobserwowano zmniejszenie się wcześniej opisywanego guzka do rozmiarów 24 × 20 × 10 mm i uznano, że guzek jest manifestacją GPA, zdecydowano o dołączeniu RTX w dawce 700 mg co tydzień przez 4 tygodnie do MPREDON i MTX jako trójlekowego schematu indukującego. Przeprowadzono trzeci zabieg dylatacji SGS. W marcu 2022 roku chora była konsultowana ambulatoryjnie; w badaniu laryngologicznym stwierdzono dalszą destrukcję skrzydełek nosa zewnętrznego, SGS (stopień II wg Cottona), a także cały czas utrzymujące się objawy przewlekłego zapalenia spojówek (łzawienie, pieczenie, zaczerwienienie i swędzenie oczu).

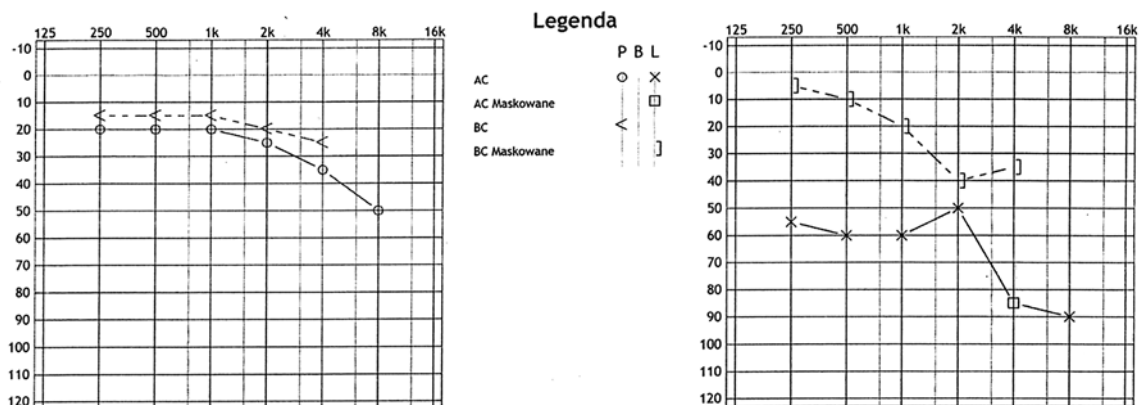
W badaniu AT wykonanym w kwietniu 2022 roku stwierdzono próg słuchu w normie dla częstotliwości 0,250–3 kHz z podwyższeniem progu przewodnictwa powietrznego do 40–50 dB HL dla 4–8 kHz. Dla ucha lewego wykazano ubytek słuchu typu mieszanego z rezerwą ślimakową 45 dB. W zakresie częstotliwości wysokich zaobserwowano podwyższenie progu słuchu do 90 dB HL dla 4–8 kHz. Obrazuje to istotną poprawę słuchu w uchu prawym, co z relacji pacjentki odczuła w codziennym życiu (ryc. 5).

W maju 2022 roku z uwagi na nasilenie duszności spowodowanej wciąż nawracającym SGS przeprowadzono czwarty zabieg dylatacji (ryc. 6). Otrzymany wówczas wykres AT prezentował słuch w granicach normy dla ucha prawego w zakresie częstotliwości 0,125–3 kHz z podwyższeniem progu przewodnictwa powietrznego do 40–50 dB dla częstotliwości 4–8 kHz. Dla ucha lewego stwierdzono niedosłuch typu miesza-



Rycina 4. Audiogram po przerwanej terapii rytuksymabem





Rycina 5. Audiogram po 4 miesiącach od zakończenia pełnej terapii rytuksymabem

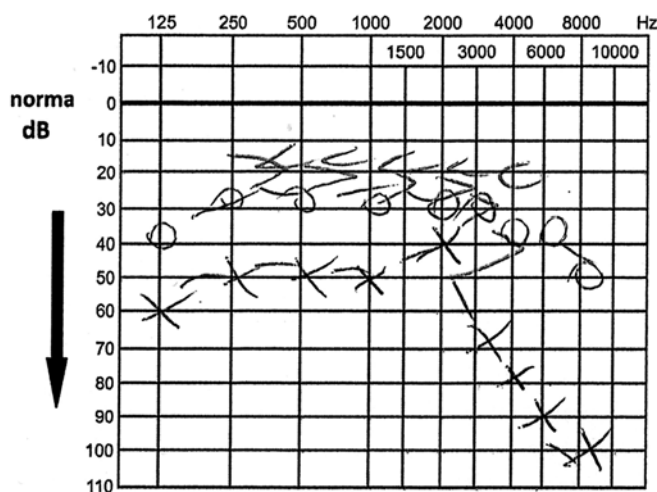
nego 40–50 dB HL z rezerwą ślimakową 20–30 dB w zakresie częstotliwości niskich i średnich z podwyższeniem progu słuchu do 80–100 dB HL dla 4–8 kHz (ryc. 7).

Omówienie

Opis przypadku może stanowić reprezentatywny przykład przebiegu jednostki chorobowej, jaką jest GPA, w której niebudzące obaw dolegliwości laryngologiczne mogą na wiele miesięcy poprzedzać ciężkie uogólnione zaostrzenie choroby. Objawy rynologiczne oraz otologiczne mogą stanowić odpowiednio 85% i 50% pierwszych objawów GPA [9]. Ze względu na rzadkie występowanie GPA na tle znacznie powszechniejszych dolegliwości z obszaru ENT (*ear-nose-throat*, ucho–nos–gardło), nie dziwi fakt, że wielu laryngologów początkowo nie bierze GPA pod uwagę w ramach diagnostyki różnicowej [10]. Szacuje się, że nawet 60% pacjentów cierpiących z powodu GPA jest początkowo źle zdiagnozowanych, a średni czas do diagnozy wynosi



Rycina 6. Zwężenie podgłosniowe – stan bezpośrednio po IV dylatacji



Rycina 7. Audiogram po 6 miesiącach od zakończenia pełnej terapii rytuksymabem

	niemask.		maskow.	
ucho	P	L	P	L
powietrzne	○	×	△	□
kostne	<	>	[]

Objaw wyrównania głośności badany metodą:

Fowlera

Lüschera-Zwiśł

Hz				
dB				



około 6 miesięcy. Ponadto nawet 60% pacjentów z GPA bądź innym zapaleniem naczyń trafi na oddział ratunkowy z zaostrzeniem choroby, zanim zostanie ustalone prawidłowe rozpoznanie. Infekcje i alergie stanowią najpowszechniejsze wytłumaczenie zgłaszanych przez pacjentów objawów [11]. Nawet w przypadku występowania charakterystycznych dla tej choroby zmian, takich jak nos siodełkowaty, postawienie diagnozy budzi poważne wątpliwości i często wymaga ścisłej współpracy lekarzy różnych specjalności [12]. Przy objawach sugerujących GPA lub inne układowe zapalenia naczyń (*vasculity*) każdy miesiąc zwłoki w postawieniu diagnozy pociąga za sobą nieodwracalne konsekwencje zdrowotne, podobnie jak w przypadku opisywanej pacjentki. Istotne jest, że o ile dolegliwości jednego narządu z obszaru ENT nie powinny być powodem niepokoju, o tyle konstelacja różnych objawów ze wszystkich obszarów ENT w stosunkowo krótkim czasie u wcześniej zdrowych pacjentów powinna wzbudzić czujność lekarza prowadzącego w zakresie ewentualnej etiologii o charakterze zapalenia naczyń.

Trzon leczenia w terapii GPA stanowi terapia immunosupresyjna, lecz pomimo stale powiększającego się zasobu leków skuteczne leczenie tej choroby nadal stanowi wyzwanie dla klinicystów. Leczenie immunosupresyjne CF i kortykosteroidami przedstawione po raz pierwszy w latach 70. XX wieku dało spektakularne rezultaty w leczeniu tej wówczas śmiertelnej choroby [13, 14]. Od tego czasu w terapii GPA swoje miejsce znalazły również inne chemioterapeutyki, takie jak AZA czy MTX, a w ostatnich latach nadzieje pokładane są w terapii biologicznej przeciwciałami, np. RTX (przeciwciało przeciw antygenowi CD20 limfocytów B) [15]. RTX jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w indukcji oraz podtrzymaniu remisji w GPA opornym na standardowe leczenie, z częstymi remisjami [16, 17]. Chociaż średnia długość życia pacjentów z GPA może zostać znacząco wydłużona przy odpowiedniej immunosupresji i interdyscyplinarnym podejściu do chorego, dostępne dane wskazują jednoznacznie na obniżoną jakość życia tych chorych [18, 19]. Aktualnie nie istnieje schemat, który gwarantowałby 100-procentową skuteczność w zapewnieniu indukcji remisji lub też jej utrzymaniu w GPA. Dodatkowo zastosowane leczenie może wywierać różny efekt terapeutyczny na poszczególne układy [5]. W opisanym przypadku zastosowane leczenie immunosupresyjne efektywnie oddziaływało na proces zapalny w nerkach, co prowadziło do normalizacji parametrów laboratoryjnych oraz obrazu USG. Przyczyną wdrożenia kolejnych linii leczenia były stale nasilające się dolegliwości z górnego piętra dróg oddechowych z postępującą destrukcją struktur nosa oraz nawracającymi SGS. W przypadku opisywanej pacjentki przerwana przez infekcję wirusem SARS-CoV-2 terapia RTX nie przyniosła spodziewanego rezultatu. W literaturze opisywane są nawroty GPA w trakcie terapii pod-

trzymującej RTX. Autorzy sugerują, że jego skuteczność jest większa w przypadku zmian o podłożu stanu zapalnego naczyń (*vasculitis*) niż zapalenia z ziarninowaniem [20]. Żadna terapia immunosupresyjna nie jest w stanie w monoterapii poprawić zarówno długości, jak i jakości życia chorego z GPA, a podstawą dobrej opieki jest cholistyczne podejście i współpraca między wszystkim specjalistami zaangażowanymi w leczenie pacjenta.

Innym poważnym problemem z obszaru ENT w opisanym przypadku był stale pogarszający się niedosłuch, pomimo odpowiedniego leczenia immunosupresyjnego. Bakthavachalam i wsp. opisali 36 pacjentów z dolegliwościami otologicznymi w przebiegu GPA. Dwudziestu (56%) pacjentów miało zdiagnozowany niedosłuch, z czego 17 (47%) o charakterze nerwowo-czuciowym (*sensorineural hearing loss* – SNHL) i 12 (33%) o charakterze przewodzeniowym (*conductive hearing loss* – CHL) (9 pacjentów z niedosłuchem mieszanym dodano zarówno do grupy z SNHL, jak i CHL – przyp. Autora). Leczenie immunosupresyjne (kortykosteroidy/AZA/MTX/CF – w badaniu nie stosowano RTX) w grupie CHL liczącej 12 pacjentów wpłynęło na poprawę objawów u 7 z nich, u 2 zaobserwowano pogorszenie, natomiast u 3 stabilizację objawów. W grupie 17 pacjentów z SNHL poprawa wystąpiła u 3, u 4 zaobserwowano pogorszenie, a u 10 stabilizację objawów [21].

Wyniki badań oceniających przyczyny wystąpienia zaburzeń słuchu w tej grupie wskazują głównie na proces zapalenia naczyń. Santos i wsp. w badaniu autopsyjnym preparatów kości skroniowych pacjentów zmarłych z powodu GPA znaleźli zmiany w uchu wewnętrznym typowe dla zapalenia naczyń, tj. zmniejszoną średnicę włosniczek, zmiany krwotoczne oraz nacieki limfocytarne [22]. To właśnie te zmiany w postaci *vasculitis* w uchu wewnętrznym przypuszczalnie odpowiadają za SNHL, w przeciwieństwie do CHL, który wynika z formowania się tkanki ziarnicznej naciekającej tkanki [23]. Yoshida i wsp. wysnuli przypuszczenie, że do całkowitej głuchoty w przebiegu GPA dochodzi dopiero w momencie permanentnego uszkodzenia komórek włoskowatych (zmysłowych) ślimaka; wcześniej utrata słuchu jest do pewnego stopnia odwracalna [24].

Ciekawym spostrzeżeniem dokonany w trakcie leczenia pacjentki była istotna poprawa słuchu po zastosowaniu drugiej, pełnej terapii RTX. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że poprawa słuchu nie miała miejsca po pierwszej, przerwanej przez infekcję SARS-CoV-2, terapii RTX. Dopiero pełna terapia, składająca się z czterech podań RTX w tygodniowych odstępach przyniosła efekt w tym zakresie. Przypuszczalnie może być to skutek już wcześniej wspomnianej właściwości RTX, związanej ze zdolnością zmniejszenia stanu zapalnego naczyń. Nakazawa i wsp. w opisie przypadku mężczyzny z opornym na CF GPA z towarzyszącymi neuropatiami czaszkowymi również zaobserwowali stopniową poprawę słuchu po 4 tygodniach od włączenia RTX w dawkę



600 mg tygodniowo [25]. Kolejni autorzy przypadku, gdzie uzyskano poprawę słuchu po wdrożeniu leczenia RTX, przedstawiają go jako lek, który może przynieść duże korzyści w tej grupie pacjentów. Zaznaczają jednak, że decyzja o włączeniu go powinna opierać się na indywidualnej dla pacjenta ocenie korzyści i ryzyka uwzględniającego możliwe działania niepożądane (m.in. wstrząs anafilaktyczny, zwiększone ryzyko reaktywacji przebytego zapalenia wątroby typu B, wirusa JC, gruźlicy czy półpaśca) [26]. W opisanym przez nas przypadku żaden wlew RTX nie wywołał działań niepożądanych, zatem pacjentka odniosła istotną korzyść z takiej farmakoterapii.

Powyższy przypadek stanowi przykład przebiegu GPA, gdzie pomimo remisji nerkowej, nadal utrzymywała się progresja objawów otolaryngologicznych. Ponadto może on stanowić również wskazówkę dla klinicystów do włączania RTX u pacjentów z GPA i zaburzeniami słuchu. Wydaje się, że ta grupa pacjentów po indywidualnej ocenie ryzyka może odnieść duże korzyści z takiej terapii, jeśli to właśnie postępujący niedosłuch będzie głównym objawem aktywnej GPA. Szczególną uwagę należy zwrócić na konieczność pełnej terapii RTX w odpowiednim przedziale czasowym. Przerwana terapia, bez względu na przyczynę, może nie poskutkować pełną odpowiedzią leczniczą, co może zostać błędnie zinterpretowane jako oporność na RTX.

Piśmiennictwo

1. Watts RA, Mooney J, Skinner J, et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology* 2012; 51: 926-31.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
3. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425-9.
4. Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, et al. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 925-32.
5. Stone JH; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2299-309.
6. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583-94.
7. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1754-60.
8. Herrington HC, Weber SM, Andersen PE. Modern management of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* 2006; 116: 1553-7.
9. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, et al. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *J Laryngol Otol* 2007; 121: 653-8.
10. Watts RA, Lane SE, Scott DG, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1156-7.
11. Sreih AG, Cronin K, Shaw DG, et al.; Vasculitis Patient-Powered Research Network. Diagnostic delays in vasculitis and factors associated with time to diagnosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 184.
12. Krawczyk M, Marszał J, Przybycin A, Podlawska P. Why don't we read the disease written all over patient's face? Diagnostic difficulties in limited vasculitis. *Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi* 2021; 20: 11-6.
13. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971; 284: 938-42.
14. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine* 1973; 52: 535-61.
15. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-32.
16. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3770-8.
17. Calich AL, Puéchal X, Pugnet G, et al.; French Vasculitis Study Group. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun* 2014; 50: 135-41.
18. Tomasson G, Boers M, Walsh M, et al. Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res* 2012; 64: 273-9.
19. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1021-32.
20. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 327-33.
21. Bakthavachalam S, Driver MS, Cox C, et al. Hearing loss in Wegener's granulomatosis. *Otol Neurotol* 2004; 25: 833-7.
22. Santos F, Salviz M, Domond H, et al. Otopathology of vasculitis in granulomatosis with polyangiitis. *Otol Neurotol* 2015; 36: 1657-62.
23. Ohtani I, Baba Y, Suzuki C, et al. Temporal bone pathology in Wegener's granulomatosis. *Fukushima J Med Sci* 2000; 46: 31-9.
24. Yoshida N, Iino Y. Pathogenesis and diagnosis of otitis media with ANCA-associated vasculitis. *Allergol Int* 2014; 63: 523-32.
25. Nakazawa M, Suzuki K, Yasuoka H, et al. Successful rituximab treatment of granulomatosis with polyangiitis with cranial neuropathies. *Inflamm Regen* 2018; 38: 20.
26. Jackson DA, et al. Sudden Deafness due to Granulomatosis with Polyangiitis Responding to Rituximab. *J Case Repo Imag* 2018 Apr 2: 007.

Adres do korespondencji:

Maciej Krawczyk
Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii
Laryngologicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
e-mail: maciej.krawczyk7@gmail.com

