

## Współistnienie ziarniniaka Wegenera i tocznia rumieniowatego układuowego – opis przypadku z dyskusyjnym rozpoznaniem

*Coexistence of Wegener's granulomatosis and systemic lupus erythematosus – presentation of case with diagnosis for discussion*

Danuta Bobrowska-Snarska<sup>1</sup>, Lidia Ostanek<sup>1</sup>, Hanna Przepiera-Będzak<sup>1</sup>,  
Elżbieta Urańska<sup>2</sup>, Marek Brzosko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Brzosko

<sup>2</sup>Zakład Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Wenancjusz Domagała

**Słowa kluczowe:** toczeń rumieniowaty układuowy, ziarniniak Wegenera, diagnostyka, różnicowanie, leczenie.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, Wegener's granulomatosis, diagnostics, differentiation, treatment.

### Streszczenie

Układowe zapalenia naczyń są heterogenną grupą chorób charakteryzującą się naciekiem z komórek zapalnych i martwicą ścian naczyń krwionośnych lub okolicy okołonaczyniowej. Są dominującym objawem wielu różnych jednostek klinicznych, a rodzaj i kaliber zajętych naczyń są podstawą ich różnicowania. Bardzo ważną rolę w ich diagnostyce obok obrazu klinicznego i histopatologicznego odgrywają badania serologiczne, a zwłaszcza oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA). Przedstawiono przypadek 19-letniego chorego, u którego na podstawie obrazu klinicznego, badań serologicznych, obrazowych i histopatologicznych, opierając się na kryteriach *American College of Rheumatology* (ACR), wysunięto podejrzenie układuowego, martwiczego zapalenia naczyń w przebiegu tocznia rumieniowatego układuowego i/lub ziarniniaka Wegenera. Zastosowano skojarzone leczenie immunosupresyjne cyklofosfamidem oraz metyldprednizolonem dożylnie w postaci pulsów powtarzanych co 4 tyg. (VI cykli leczenia). Obecnie z objawów utrzymuje się niewydolność nerek ze stabilnym stężeniem kreatyniny w surowicy, mierna niedokrwistość i nadciśnienie tętnicze.

### Wstęp

Zapalenie naczyń stanowi heterogenna grupę schorzeń o różnorodnym obrazie klinicznym. Charakteryzuje się naciekiem z komórek zapalnych i/lub martwicą

### Summary

Systemic vasculitides are a heterogenic group of diseases characterized by inflammation and necrosis of blood vessels or perivascular region. Vasculitides may occur as a main symptom of many different underlying diseases whose classification is based on calibre of the affected vessels. The diagnosis of systemic vasculitis syndromes is based on clinical and histopathological assessment in combination with serological abnormalities, especially the presence of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA).

We present a case report of a 19-year-old man with the diagnosis of systemic necrotizing vasculitis in the course of systemic lupus and/or Wegener granulomatosis. The diagnosis was based on presence of clinical, serological, histopathological and x-ray abnormalities and performed according to the American College of Rheumatology criteria.

The treatment regimen consisted of pulses of intravenous cyclophosphamide and methylprednisolone every 4 weeks (6 times). Currently the patient has renal insufficiency with stable serum creatinine level, mild anaemia and hypertension.

ścian naczyń krwionośnych lub okolicy okołonaczyniowej. Mechanizmy patogenetyczne tego zjawiska są wieloczynnikowe i nie do końca poznane. W rozwoju zmian naczyniowych uwzględnia się udział komplek-

---

### Adres do korespondencji:

lek. Danuta Bobrowska-Snarska, Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel. +48 91 425 33 41, faks +48 91 425 33 44, e-mail: snarscy@o2.pl

sów immunologicznych, autoprzeciwciał, cząsteczek adhezyjnych, cytokin, neutrofilów oraz limfocytów T [1–3]. W etiologii bierze się także pod uwagę udział czynników środowiskowych i genetycznych [4]. Zakażenia bakteryjne lub wirusowe często poprzedzają wystąpienie lub nawrót zapaleń naczyń [5].

W zależności od rozmiaru i typu zajętego naczynia oraz charakteru zmian morfologicznych dochodzi do wystąpienia różnych objawów klinicznych, towarzyszących zapaleniu naczyń, które mogą dotyczyć skóry, narządu ruchu, narządów wewnętrznych i układu nerwowego.

Często występują trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu tej grupy schorzeń, ze względu na różnorodny obraz kliniczny. Ostateczne rozpoznanie choroby zostaje postawione na podstawie objawów klinicznych, badań immunologicznych i histopatologicznych. Wczesne ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego niejednokrotnie ratuje chorym życie i przyczynia się do uzyskania długotrwałej remisji. Dokładne rozpoznanie często jest możliwe dopiero po upływie kilku lat.

Przedstawiono przypadek chorego, u którego na podstawie obrazu klinicznego i wykonanych badań wysunięto podejrzenie układowego, martwiczego zapalenia naczyń w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego (TRU) i/lub ziarniniaka Wegenera (ZW).

W dostępnym piśmiennictwie zetknęliśmy się tylko z jednym opisem współistnienia ZW z TRU [6].

## Opis przypadku

Pacjent 19-letni, u którego od kilku lat występowały sporadyczne krwawienia z nosa, został skierowany na oddział obserwacyjno-zakaźny z powodu zażółcenia powłok skórnych, wycieku śluzowo-krwistej wydzieliny z nosa ze współistniejącą niedrożnością przewodów nosowych, z towarzyszącą hipertransaminazemią i hiperbilirubinemią. W badaniu przedmiotowym z odchyień od normy stwierdzono: powiększenie wątroby i śledziony, czynność serca przyspieszoną do 96/min.

W badaniach dodatkowych wykryto niedokrwistość (Hb 8,9 g/dl), w rozmazie krwi obwodowej stwierdzano granulocytozę obojętnochłonną i limfopenię. Wyniki badań parametrów ostrej fazy: wysokie wartości odczynu opadania krwinek czerwonych (OB) 140 mm po godzinie i stężenia białka C-reaktywnego (CRP) 22,5 mg/l. Czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) był wydłużony do 54,6". Aktywność aminotransferaz: alaninowej (AlAT) była podwyższona do 199 j./l, asparaginianowej (AspAT) do 222 j./l, gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) do 645 j./l, a fosfatazy zasadowej (AP) do 1300 j./l. Stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi wynosiło 3,6 mg/dl (z czego bezpośrednia stanowiła 3,5 mg/dl), kreatyniny 2,8 mg/dl. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono białkomocz – 71 mg/dl, a w osadzie

obecność licznych nabłonków płaskich. Nie wykazano obecności antygeny HBsAg, przeciwciał anty-HCV, przeciwciał anty-HIV, odczyny kitowe były ujemne. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej w obu polach płucnych występowały obszary zagęszczeń mięszu płucnego o średnicy do 35 mm, słabym wysyceniu i nieostrych zarysach oraz zmiany plamisto-pasmowate zlokalizowane przywnękowo w prawym płucu (ryc. 1.).

W badaniu radiologicznym zatok przynosowych uwidoczniiono obrzęk błony śluzowej zatoki czołowej oraz przyścienny obrzęk błony śluzowej zatok szczękowych. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wątroby i śledziony.

Pacjent został przeniesiony do Kliniki Reumatologii w celu dalszej diagnostyki. Trójstopniową metodą Tripleta nie potwierdzono obecności antykoagulantu toczniowego (LA). W surowicy krwi obserwowano zaburzenia białkowe w postaci wysokiego stężenia białka całkowitego 9,1 g/dl, w tym gamma-globuliny stanowiły 39%. Stężenie immunoglobulin klasy IgG było podwyższone (2625 mg/dl). Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) występowały w mianie 1:320, o plamkowo-homogennym typie świecenia. Wykazano obecność przeciwciał: przeciw dwuniciowemu DNA (nDNA), przeciw nukleosomom (aNu), przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnnych (ANCA) o typie P-ANCA i mianie 1:1280, przeciwkardiolipinowych (aCL) w klasie IgM (miano wysokie), krążących kompleksów immunologicznych C1C/C1q i C1C/C3d. W wykonanych badaniach bakteriologicznych w wymazie z nosa wykryto paciorkowca. W badaniu tomografii komputerowej (KT) płuc wykazano w obu płucach liczne guzki z cechami rozpadu, największy o średnicy 2 cm. Badanie histopatologiczne (N 3942/05) wycinka z przegrody nosa wykazało wysięk włóknikowo-ropny i martwicę, lecz zbyt skąpa ilość zachowanej tkanki pobranej z owrzodzenia uniemożliwiła ostateczną weryfikację histologiczną. Badanie echokardiograficzne przezklatkowe (UKG) wykazało obecność wolnego płynu za tylną ścianą serca (3 mm) i przy wolnej ścianie prawej komory (5 mm), niedomykalność zastawek mitralnej i trójdzielnej, bez istotnego znaczenia hemodynamicznego.

Opierając się na kryteriach serologicznych, laboratoryjnych i zmianach w badaniach obrazowych, ustalono rozpoznanie martwiczego zapalenia naczyń. Pacjent spełniał kryteria rozpoznania ZW (zmiany zapalne w obrębie nosa, z obecnością wydzieliny krwisto-ropnej, zmiany radiologiczne w obrazie płuc o charakterze guzków, nacieków i jam) oraz dla TRU (obecność płynu w worku osierdziowym, obecność nDNA, ANA, limfopenia <1,5 G/l stwierdzana wielokrotnie).

W leczeniu zastosowano metylprednizolon dożylnie w dawce 500 mg przez 3 kolejne dni i cyklofosfamid



**Ryc. 1.** W polach środkowych obu płuc liczne guzki z cechami rozpadu.

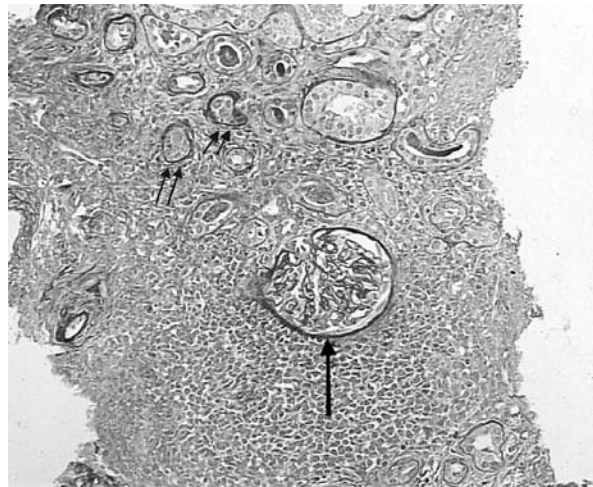
**Fig. 1.** Multiple tubercles with central necrosis in the middle fields of both lungs.

1000 mg dożylnie jednorazowo, a następnie po 800 mg, 5-krotnie w odstępach 4-tygodniowych. Obecnie leczenie jest kontynuowane w odstępach 8-tygodniowych. W leczeniu podtrzymującym jest stosowany prednizon 10 mg/dobę, kotrimoksazol 2 razy 960 mg/dobę, bisoprolol fumarate 5 mg/dobę. Kontynuowana jest profilaktyka osteoporozy i powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

Kontrolne badanie tomograficzne płuc wykonane po 3 i 9 tyg. od momentu rozpoczęcia leczenia wykazało całkowite ustąpienie zmian w płucach. Nie obserwuje się wycieku krwisto-ropnego z nosa. W związku z utrzymującymi się podwyższonymi stężeniami AspAT, ALAT, Ap i GGTP wykonano badanie serologiczne w kierunku autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Przeciwciał przeciw mięśniom gładkim (*anti-smooth muscles* – ASMA) i przeciwciał przeciw mitochondriom (*anti-M2*) nie stwierdzono. W badaniu histopatologicznym (N 32651-3/05) biopsjatu wątroby stwierdzono obraz przewlekłego zapalenia wątroby z włóknieniem.

W badaniu histopatologicznym (N 4410/05) biopsjatu nerki stwierdzono włóknienie okołotorebkowe we wszystkich kłębuszkach, niektóre pętle naczyniowe były obkurczone. W tkance śródmiąższowej występowały nacieki zapalne z komórek jednojądrowych oraz włóknienie na tym obszarze. Cewki w ok. 60% z cechami zaniku. Wzdłuż pętli naczyniowych występowały złogi C3 (ryc. 2).

Po VI cyklach leczenia cyklofosfamidem powtórzono u chorego panel kontrolnych badań serologicznych. Nie stwierdzono obecności przeciwciał: *anti-nDNA*, *aCL*, krążących kompleksów immunologicznych ani przeciwciał przeciw  $\beta$ 2-glikoproteinie I (*a- $\beta$ 2GPI*). Przeciwciała prze-



**Ryc. 2.** Biopsjat nerki. Obfity naciek zapalny z komórek jądrowych w tkance śródmiąższowej. Kłębuszek z cechami delikatnego włóknienia okołotorebkowego ( $\uparrow$ ). Kilka cewek z cechami zaniku ( $\uparrow\uparrow$ ).

**Fig. 2.** Renal biopsy. Abundant infiltrate with mononuclear cells in the interstitial tissue. Glomerulus with features of mild periglomerular fibrosis ( $\uparrow$ ). A few atrophic tubules ( $\uparrow\uparrow$ ).

ciwjądrowe występowały w mianie podstawowym (1:80), o plamkowo-homogennym typie świecenia, ANCA w mianie 1:40, o typie świecenia P-ANCA.

Po 19 mies. od rozpoczęcia leczenia stan kliniczny chorego jest dobry. Utrzymuje się mierna niedokrwistość (Hb 10,8 g/dl), limfopenia, niewydolność nerek ze stabilnym stężeniem kreatyniny w granicach 2,5–3 mg/dl i nadciśnienie tętnicze. Wyraźnie zmniejszyły się stężenia AP i GGTP, aktywność aminotransferaz pozostaje w granicach normy.

## Dyskusja

Przedstawiony przypadek chorego jest przykładem nietypowego, ciężkiego układowego zapalenia naczyń, o charakterze którego trudno się jednoznacznie wypowiedzieć – czy występuje w przebiegu TRU, czy ZW, czy też jest to współistnienie TRU z ZW.

Zapalenie naczyń obserwowane u chorego może występować w przebiegu TRU, gdzie może zajmować tętnice, żyły i naczynia włosowate (jest obserwowane u blisko 56% chorych na TRU) [7, 8]. Jest także podstawą rozpoznania ZW. Martwicze zapalenie naczyń drobnego i średniego kalibru – zarówno tętniczych, jak i żylnych – jest nierozdzielnie związane z obrazem choroby [4].

Zapalenie osierdzia stwierdzone u chorego także nie jest elementem różnicującym. Jakkolwiek występu-

je ono znamienne częściej u chorych na TRU (ok. 58% chorych) [9], to opisywane jest również u 6–12% chorych z ZW [10, 11].

Objawy wczesnej nefropatii z szybko występującą niewydolnością nerek są bardziej typowe dla ZW i są stwierdzane u ok. 85% chorych [12]. Białkomocz, obecność licznych nabłonków płaskich w osadzie moczu i narastające stężenia kreatyniny stwierdzano już w początkowym stadium choroby. Zmiany w nerkach w przebiegu ZW są charakterystyczne i występują we wczesnej fazie choroby, a niewydolność nerek jest czynnikiem znacznie pogarszającym rokowanie [13]. Zapalenie nerek w przebiegu TRU występuje dość często, ale niekoniecznie już na początku choroby [14].

Badanie histopatologiczne nerek wykonane u chorego po 11 mies. od rozpoczęcia choroby, w trakcie intensywnego leczenia immunosupresyjnego, wskazuje na przewlekłe uszkodzenie nerek średniego stopnia. Podobne zmiany są opisywane w przypadku ZW [15, 16].

Zmiany patologiczne w górnych i dolnych drogach oddechowych mogą wystąpić zarówno w przebiegu TRU, jak i ZW. W przypadku ZW typowe są objawy ze strony górnych dróg oddechowych, a często pierwszym objawem jest upośledzenie drożności nosa i pojawienie się śluzowo-ropnej, okresowo krwistej wydzieliny [10]. W przebiegu TRU owrzodzenia lub wybroczyny błony śluzowej nosa są zazwyczaj bezobjawowe, w odróżnieniu od podobnych zmian w jamie ustnej. Opisywano perforację przegrody nosa w przebiegu TRU, będącą wynikiem zapalenia naczyń i miejscowego zaburzenia unaczynienia [17, 18].

U ok. 60–80% chorych z ZW dochodzi do zapalenia zatok, a postęp choroby może doprowadzić do destrukcji kości. U chorego na podstawie badania radiologicznego stwierdzono zmiany w zatokach przynosowych w postaci obrzęku błony śluzowej. Wykonane 4 tyg. po leczeniu badanie KT podstawy czaszki i kości skroniowych wykazuje ustąpienie wcześniej opisywanych zmian, bez cech destrukcji układu kostnego.

Zmiany w płucach występują u 87% chorych z ZW [10]. W badaniu radiologicznym stwierdza się zwykle nacieki zapalne i guzki z cechami rozpadu, podobnie jak w opisanym przypadku. Zmiany guzkowe w płucach opisywane są również w przebiegu TRU, jednak w tej grupie chorych nie stwierdza się cech rozpadu [19].

Również wysokie wartości OB i CRP, obojętnochłonna leukocytoza i niedokrwistość występujące u chorego bardziej przemawiają za rozpoznaniem układowego, martwiczego zapalenia naczyń.

Charakterystyczna dla ZW jest obecność C-ANCA. U opisanego chorego stwierdzono jednak obecność P-ANCA, które częściej występują u chorych na TRU (14–59%), rzadziej natomiast w przebiegu ZW (5–20%) [12].

U chorych z ZW infekcje bakteryjne dróg oddechowych odgrywają ważną rolę jako czynnik wyzwalający lub uaktywniający chorobę [20, 21]. Z posiewu z nosa u chorego wyhodowano szczepy paciorkowca, który u chorych z ZW nie jest uwzględniany jako patogen inicjujący martwicze zapalenie naczyń [5].

Za rozpoznaniem TRU u chorego mogą z kolei przemawiać objawy sugerujące zapalenie wątroby, takie jak podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, objawy cholestazy, hiperbilirubinemia, hipergammaglobulinemia, hepatosplenomegalia. Zajęcie wątroby w przebiegu TRU jest opisywane u ok. 12–55% chorych [22–24]. W diagnostyce różnicowej zawsze należy uwzględnić polekowe uszkodzenie wątroby, ale w przypadku tego chorego objawy uszkodzenia wątroby wystąpiły na początku choroby, przed rozpoczęciem farmakoterapii. Mimo że nie stwierdzono serologicznych cech autoimmunologicznego zapalenia wątroby, a w badaniu histopatologicznym guzkowej, regeneracyjnej przebudowy narządu, najbardziej typowej dla TRU, to cechy przewlekłego włóknienia mogą jednak sugerować zajęcie wątroby w przebiegu TRU.

Występowanie objawów choroby w młodym wieku również może przemawiać za TRU – ziarniniak Wegenera częściej występuje w 4. i 5. dekadzie życia. Płeć natomiast bardziej sugerowałaby rozpoznanie ZW, jakkolwiek niektóre doniesienia sugerują, że martwicze zapalenia naczyń mogą występować z jednakową częstością u obu płci [10].

W przypadku prezentowanego chorego rozpoznanie TRU i ZW zostało ustalone na podstawie kryteriów klinicznych *American College of Rheumatology* (ACR) i klasyfikacji układowych zapaleń naczyń przyjętej na konferencji dotyczącej nomenklatury układowych zapaleń naczyń w Chapel Hill w 1994 r. [25].

Nie jest wykluczone, że przedstawiony przypadek jest przykładem zespołu nakładania TRU i ZW. Dalsza obserwacja chorego pozwoli na ostateczną weryfikację rozpoznania.

#### Piśmiennictwo

1. Wilkosz K, Stec Z. Nerki w chorobach układowych. *Klin Pediatr* 2001; 9: 39-45.
2. Michiels C, Arnould T, Remacle J. Endothelial cell responses to hypoxia: initiation of a cascade of cellular interactions. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1497: 1-10.
3. Sneller MC, Fauci AS. Pathogenesis of vasculitis syndromes. *Med Clin North Am* 1997; 81: 221-42.
4. Wiatr E, Gawryluk D. New aspects of Wegener's granulomatosis pathogenesis. *Pneumonol Alergol Pol* 2002; 70: 326-33.
5. Cuchacovich R. Immunopathogenesis of vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 9-17.
6. Erdogan O, Oner A, Demircin G, et al. A boy with consecutive development of SLE and Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 438-41.



7. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 235-42.
8. Golan TD. Lupus vasculitis: differential diagnosis with antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 18-24.
9. Ostanek L, Płońska E, Peregud-Pogorzelska M i wsp. Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w oparciu o badania echokardiograficzne. *Pol Merkuriusz Lek* 2006; 117: 305-8.
10. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-92.
11. Kucharz EJ, Kotulska A, Hadryś B, Ziarniniak Wegenera. *Post Nauk Med* 1996; 9: 150-2.
12. Bułto B, Manitius J, Rutkowski B, i wsp. Ziarniniak Wegenera z zajęciem nerek – obserwacje własne. *Nefrol Dial Pol* 1999; 3: 293-6.
13. Brack A, Martinez-Taboada VM, Stanson A, et al. Disease pattern in a cranial and large vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 311-7.
14. Majdan M, Parada-Turska J, Suszek D. Powiktania nerkowe w chorobach narządu ruchu. *Pol Arch Med Wew* 2004; 112 (supl): 167-72.
15. Jennette C. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated diseases: a pathologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 164-70.
16. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 2156-63.
17. Świerczyńska M, Strek P, Składzień J i wsp. Objawy ze strony górnych dróg oddechowych w chorobach układowych. *Terapia* 2002; 10: 24-8.
18. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Nasal-septal perforation in systemic lupus erythematosus-time for a closer look. *J Rheumatol* 1999; 26: 1854-5.
19. Wiatr E. Objawy płucne chorób układowych tkanki łącznej. *Pol Arch Med Wew* 2004; 112 (supl): 239-42.
20. Coen A. Co-trimoxazole and Wegener's granulomatosis: more than coincidence? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 652-5.
21. Makulska I, Zwolinska D. Diagnostic difficulties and unfavorable course Wegener's granulomatosis in 1-year-old girl. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 8: 337-8.
22. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 123-9.
23. Iwai M, Harada Y, Ishii M, et al. Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 234-6.
24. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 379-85.
25. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.