

Ziarniniak Wegenera jest chorobą autoimmunologiczną, w której dochodzi do systemowej martwicy małych i średnich naczyń z towarzyszącym tworzeniem się ziarniniaków. Szczyt zachorowań przypada na 25.–50. rok życia, ale może występować w każdym wieku, w tym także u dzieci. Choroba lokalizuje się w górnych oraz dolnych drogach oddechowych, a także w nerkach. Pojawia się również w skórze, ścięgnach, sercu, śledzionie, układzie nerwowym i gałkach ocznych. Początkowo objawy są słabo wyrażone i charakteryzują się wysoką temperaturą, spadkiem masy ciała, bólami stawów i mięśni. Połączenie leczenia chemicznego z kortykosteroidami ma wartość prognostyczną i wpływa na czas przeżycia chorych. Celem pracy jest przedstawienie pacjenta z ziarniniakiem Wegenera i zaprezentowanie postępowania terapeutycznego ze szczególnym uwzględnieniem roli radioterapii.

Słowa kluczowe: ziarniniak Wegenera, radioterapia.

Efekt radioterapii u chorego na ziarniniaka Wegenera – opis przypadku

Effect of radiotherapy in a patient with Wegener's granulomatosis – case report

Ewa Ziółkowska¹, Elżbieta Pietrusińska¹, Marta Biedka^{1,2}, Roman Makarewicz²

¹Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

²Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Wstęp

Ziarniniak Wegenera jest chorobą autoimmunologiczną, w której dochodzi do systemowej martwicy małych i średnich naczyń z towarzyszącym występowaniem ziarniniaków. Przyczyna powstawania tej choroby nie jest poznana, uwzględnia się wpływ wielu czynników, w tym genetycznych [1]. Chorują na nią zarówno kobiety, jak i mężczyźni. Ziarniniak Wegenera występuje w każdym wieku, w tym także u dzieci [2]. Szczyt zachorowań przypada na 25.–50. rok życia [3]. Początkowo objawy są słabo wyrażone i związane z infekcją dróg oddechowych w postaci zapalenia ucha, zatok, nosa lub tchawicy. Pacjenci skarżą się na wysoką temperaturę, spadek masy ciała, z czasem pojawia się gorsza tolerancja wysiłku, duszność oraz krwioplucie. W badaniu przedmiotowym obserwuje się powiększenie obwodowych węzłów chłonnych oraz powiększenie wątroby i śledziony. Choroba w 80% lokalizuje się w górnych oraz dolnych drogach oddechowych, a w 70% w nerkach. Pojawia się też w skórze, ścięgnach, sercu, śledzionie, układzie nerwowym, gałkach ocznych [1]. Za chorobę ograniczoną uznaje się zajęcie 1 lub 2 narządów, bez obecności nacieków w nerkach. W przypadku zajęcia więcej niż 2 organów lub w każdym przypadku zajęcia nerek świadczy o zaawansowanym stadium choroby. Przypuszcza się, że powstawanie ziarniniaków w płucach jest związane z niedokrwieniem, zapaleniem naczyń, zakrzepami oraz miejscowym krwawieniem prowadzącym do zawału płuca. Rozpoznanie tej choroby opiera się na stwierdzeniu cytoplazmatycznych przeciwciał antyneutrofilowych (ANCA) oraz na podstawie badań serologicznych [4]. W badaniach obrazowych użyteczna jest tomografia komputerowa, zwłaszcza przy podejrzeniu nacieku kości, oraz rezonans magnetyczny [3, 4]. U każdego pacjenta z podejrzeniem ziarniniaka Wegenera wykonuje się biopsję w trakcie bronchoskopii, torakoskopii lub biopsję przezskórną pod kontrolą tomografii komputerowej. Triada objawów: zapalenie naczyń, ziarniniak oraz martwica, jest stwierdzana u ponad 90% pacjentów z wykonaną biopsją [1]. W przypadku zajęcia nerek stwierdza się odchylenia od normy w badaniu biochemicznym oraz w badaniu ogólnym moczu (białkomocz, krwinkomocz). W przypadku przewlekłych stanów zapalnych płuc i częstego leczenia farmakologicznego może dochodzić do powstawania zmian nietypowych dla ziarniniaka Wegenera, takich jak odma opłucnowa z wysiękiem surowiczym lub bez niego, przetok oskrzelowo-opłucnowych [5]. Podstawową formą terapii jest leczenie immunosupresyjne. Połączenie leczenia chemicznego z kortykosteroidami wpływa na czas przeżycia [4]. Do najczęściej stosowanych chemioterapeutyków należą: cyklofosfamid, azatiopryna, trimetoprim, cyklosporyna A oraz kolchicina. Dodatkowo u niektórych pacjentów stosuje się przetoczenie osocza oraz podaje się dożylnie immunoglobuliny [3]. Należy wspomnieć, że u chorych nieleczonych i z zaawansowaną chorobą rokowanie jest bardzo złe.

Wegener's granulomatosis is a systemic necrotizing vasculitis affecting small and medium sized vessels with associated granuloma formation. The onset of the disease is usually between 25 and 50 years of age, but it is becoming increasingly apparent that it can and does occur in childhood. Typically, the upper and lower respiratory tract and often the kidneys are involved. However, other organs including the skin, joints, heart, central nervous system, and eyes can also be affected. The clinical manifestations and symptoms are non-specific and include systemic findings such as fever, weight loss, arthralgia, and myalgia. Combined treatment with cytotoxic and corticosteroid agents has improved prognosis and long-term survival in patients with Wegener's granulomatosis. The aim of this article is to present a patient with Wegener's granulomatosis and discuss treatment methods, with special consideration of the role of radiotherapy.

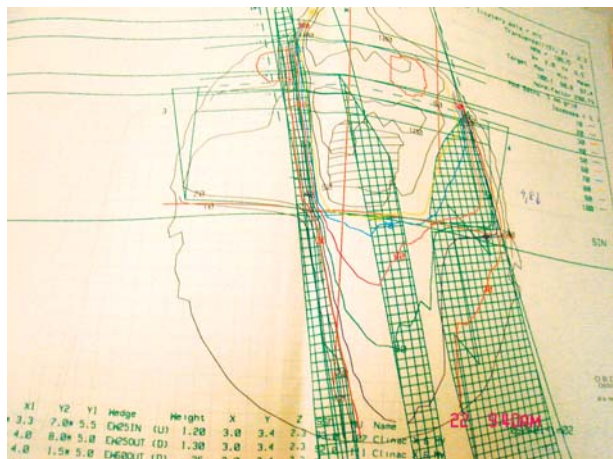
Key words: Wegener's granulomatosis, radiotherapy.

Prawie 90% z nich umiera w ciągu 2 lat [6]. U tych pacjentów należy rozważyć bardziej agresywne leczenie. W pierwszym etapie podaje się cyklofosfamid z glikokortykosteroidami jako leczenie indukcyjne. Następnie jako leczenie podtrzymujące stosuje się metotreksat lub azatioprynę. Po takim leczeniu odsetek remisji w ciągu 5 lat obserwacji w jednym z badań wynosił 48% [7]. Od niedawna w leczeniu wykorzystuje się terapię biologiczną, m.in. prowadzi się badania nad lekami skierowanymi przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor* – TNF). W badaniach klinicznych bada się zastosowanie etanerceptu i infliksymabu [7]. Ponadto u pacjentów z ziarniniakiem Wegenera i supresją limfocytów B podaje się przeciwciało – rituksymab. Wstępne doniesienia są zachęcające, prawie wszyscy pacjenci uzyskiwali całkowitą remisję w ciągu 6 mies. od rozpoczęcia leczenia [6]. Niestety, w trakcie całego życia prawie 20% pacjentów ze zmianami w nerkach i obecnością przeciwciał ANCA wymaga dializowania. Zdarzają się też pacjenci, u których przeprowadza się transplantację nerek [8]. Dlatego nadal poszukuje się nowych terapii w leczeniu ziarniniaka Wegenera. Radioterapia do niedawna była podstawową formą leczenia tego schorzenia. Od kiedy zaczęto uzyskiwać dobre efekty po leczeniu systemowym, dużo rzadziej wykorzystuje się leczenie promieniami jonizującymi. Na świecie jest niewiele prac przedstawiających korzyść z radioterapii, przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów. Prezentowane publikacje dotyczą najczęściej pojedynczych przypadków, na podstawie których trudno wyciągnąć istotne wnioski. Radioterapia nadal ma zastosowanie w ziarniniaku Wegenera, jednak decyzja o kwalifikacji do takiej formy leczenia powinna być podejmowana indywidualnie. Na podstawie literatury szacuje się, że dzięki radioterapii kontrolę choroby uzyskuje się w 75–80% przypadków. Najczęściej stosuje się dawkę całkowitą 40–52 Gy frakcjonowaną po 2–3 Gy w ciągu 4–5 tyg. leczenia. Autorzy podkreślają, że proponowana dawka jest wystarczająca do uzyskania dobrej kontroli w miejscowo zaawansowanych postaciach ziarniniaka Wegenera [9–11].

Celem pracy jest prezentacja pacjenta z ziarniniakiem Wegenera i podzielenie się spostrzeżeniami z zastosowanego sposobu postępowania terapeutycznego.

Opis przypadku

Na początku grudnia 2000 r. do Poradni Chemioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy zgłosił się 41-letni chory z rozpoznaniem ziarniniaka Wegenera. Na podstawie wywiadu oraz dostarczonej przez pacjenta dokumentacji ustalono, że choroba rozpoczęła się ok. 2 lata wcześniej bólami głowy w okolicy czołowej po stronie lewej. Pacjent był pod opieką poradni psychiatrycznej z powodu choroby afektywnej jednobiegunowej. Ze względu na dolegliwości chory został skierowany na konsultację laryngologiczną. Na podstawie badania rentgenowskiego zatok i badania laryngologicznego celem dalszej diagnostyki zalecono tomografię komputerową głowy oraz zatok przynosowych. Badanie wykonano we wrześniu 2000 r. w Wojskowym Szpitalu Klinicznym w Bydgoszczy. Wykazało ono litą zmianę w lewej zatoce szczękowej niszczącą przyśrodkową część tej zatoki oraz najprawdopodobniej szerzącą się przez ciągłość na komórki sitowe po tej samej stronie. Obraz zmiany wzmacniał się po podaniu kontrastu do ok. 10–15 j. H. Ze względu na obraz badania tomograficznego, chorego zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Zabieg metodą Caldwell-Luca wykonano w marcu 2000 r. na Oddziale Otolaryngologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy. W wycinku z zatoki szczękowej w badaniu histopatologicznym stwierdzono nacieki zapalne z komórek plazmatycznych, limfocytów, granulocytów, obecne były także naczynia z cechami martwicy włóknikowatej. Całość obrazu odpowiadała ziarniniakowi Wegenera. Po zabiegu operacyjnym chorego skierowano na konsultację do Centrum Onkologii w Bydgoszczy celem kwalifikacji do uzupełniającego leczenia. Przed podjęciem decyzji o dalszym postępowaniu wykonano badania diagnostyczne. W badaniu okulistycznym stwierdzono obustronne zapalenie spojówek, w badaniu laryngologicznym poza śladem ropnej wydzieliny w nosogardle nie stwierdzono odchyłań. W ultrasonografii szyi obecne były powiększone



Ryc. 1. Plan leczenia pacjenta z ziarniniakiem Wegenera (CadPlan)

Fig. 1. Treatment plan of patient with Wegener's granuloma (CadPlan)

węzły chłonne w okolicy lewego kąta zuchwy po stronie prawej, po stronie lewej pakiet węzłów chłonnych sięgający do połowy górnej części szyi. Badanie tomografii komputerowej wykazało pogrubienie śluzówki lewej zatoki szczękowej, zacinienie okolicy sitowia oraz zatoki czołowej – całość obrazu sugerowała naciek tych struktur. Pierwszą serię chemioterapii chory otrzymał w grudniu 2000 r. Zastosowano schemat cyklofosfamid (CTX) + prednizon (cyklofosfamid 750 mg/m² + prednizon 60 mg przez 7 dni). Podano 6 cykli w odstępach 2-tygodniowych, leczenie systemowe zakończono w marcu 2000 r. W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej twarzoczaszki nadal obecne było zacinienie zatoki czołowej i sitowia po stronie lewej. W badaniu laryngologicznym i endoskopowym zatoki szczękowej nie wykazano zmian. Po konsultacji radioterapeutycznej chorego zakwalifikowano do leczenia z wykorzystaniem wiązek zewnątrznych. Leczenie prowadzono od połowy kwietnia do połowy maja 2000 r. Radioterapię zaplanowano, wykorzystując system CadPlan (ryc. 1). W warunkach ambulatoryjnych pacjent otrzymał w 20 frakcjach dawkę całkowitą 40 Gy/g promieniami o energii 6 MeV z 4 pól twarzowych. Radioterapia przebiegała bez przerw i większych powikłań. Chory zgłaszał jedynie zaczerwienienie spojówki oka lewego oraz niewielki odczyn skórny w miejscu napromienianym. Miesiąc po zakończeniu radioterapii, na pierwszej wizycie kontrolnej, chory podawał utrzymującą się ropną wydzielinę z nosa, okresowe bóle głowy oraz łzawienie z oka lewego. W badaniu klinicznym był wyczuwalny węzeł chłonny na szyi po stronie lewej wielkości 1 cm. Zlecono badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, szyi oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. W USG na szyi stwierdzono podejrzaną węzeł chłonny wielkości 11 mm. Pacjenta skierowano na biopsję cienkoigłową (BAC). W badaniu cytologicznym stwierdzono komórki węzła odczynowego. Chory pozostawał pod ścisłą kontrolą poradni radioterapeutycznej oraz laryngologicznej, w badaniu klinicznym bez cech nawrotu choroby. W marcu 2002 r. w kontrolnej tomografii twarzoczaszki opisano zmianę w okolicy lewej zatoki klinowej o wymiarach 1 × 1,5 cm, w obrębie zatok szczękowych, sitowych oraz zatoki czołowej bez pato-

logii. Ze względu na opis badania radiologicznego, chory skierowany został na konsultację do Kliniki Laryngologii Szpitala Klinicznego im. Jurasza w Bydgoszczy. Zalecono ścisłą obserwację z kontrolną tomografią komputerową po 3 mies. Badanie wykonane w czerwcu 2002 r. nie wykazało opisywanej poprzednio zmiany. Kolejne dwie tomografie komputerowe twarzoczaszki wykonane w październiku 2002 r. i styczniu 2003 r. ponownie wykazywały obecność podejrzaną zmiany w lewej zatoce klinowej o podobnej wielkości. W badaniu klinicznym włącznie z laryngologicznym bez cech nawrotu choroby, w badaniu ultrasonograficznym obwodowych węzłów chłonnych bez odchyłań. W badaniu okulistycznym zaburzenia refrakcji i akomodacji soczewki oka lewego. W lipcu 2003 r. w tomografii komputerowej w zatoce klinowej lewej nadal była widoczna masa wielkości 1,6 cm niewzmacniająca się po podaniu kontrastu. Cztery miesiące później wykonano rezonans magnetyczny głowy, w którym opisywano jedynie zmiany zapalne śluzówek zatok, pozostałe narządy bez zmian patologicznych. Pacjent pozostaje pod stałą kontrolą poradni radioterapeutycznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy. W badaniu klinicznym oraz kontrolnych badaniach obrazowych i endoskopowych nie stwierdza się nawrotu miejscowego choroby i/lub cech rozsiewu.

Podsumowanie

Ziarniniak Wegenera należy do rzadkich jednostek chorobowych, a postawienie prawidłowej diagnozy stwarza wiele problemów. Trafne i szybkie ustalenie rozpoznania jest praktycznie niemożliwe, mimo przeprowadzenia szeregu badań diagnostycznych. Także przebieg choroby bywa trudny do monitorowania, co widać na przykładzie zaprezentowanego opisu przypadku. Taka sytuacja kliniczna implikuje kolejne badania diagnostyczne wykonywane u chorego, często bez konkretnych wskazań.

Radioterapia nie jest standardowym leczeniem tej choroby, ale można ją z powodzeniem stosować w wybranych sytuacjach. Zwłaszcza gdy jest to ograniczona postać ziarniniaka lub też w lokalizacjach trudno dostępnych dla innych form terapii. Efekty po leczeniu teleterapią są zadowalające, a tolerancja samego leczenia jest dobra, z miernie nasilonymi odczynami ze strony narządów krytycznych.

Piśmiennictwo

- Ghinoi A, Pipitone N, Cavazza A, Boiardi L, Salvarani C. Wegener granulomatosis with spleen infarction: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 328-33.
- Miller P, Santini C, Freed M. Dysphagia in a patient with Wegener's granulomatosis: case report. *Dysphagia* 2001; 16: 136-9.
- Belostotsky V, Shah V, Dillon M. Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 754-61.
- Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. *Eur J Radiol* 2005; 53: 471-7.
- Shimizu T, Ohara T, Ito S, et al. A case of Wegener's granulomatosis complicated with seropneumothorax. *Mod Rheumatol* 2003; 13: 181-4.

6. Henes J, Fritz J, Koch S, et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis – additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1711-5.
7. Sarraf P, Kay J, Friday R, Reginato A. Wegener's granulomatosis: is biologic therapy useful? *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 303-11.
8. Pradhan M, Meyers K, Guttenberg M, Kaplan B. Wegener granulomatosis – an atypical case. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 862-71.
9. Sack H, Horch H, Schafer H, Wustrow F. The role of radiotherapy in the treatment of granuloma gangraenescens (lethal midline granuloma). *Chest* 1979; 11: 609-10.
10. Poorter R, Bree R, Leemans C, Valk P, Slotman B, Langendijk J. Re-irradiation of a second localization of idiopathic midline destructive disease in the head and neck area. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 1521-3.
11. Chen H, Fong L, Su I, et al. Experience of radiotherapy in lethal midline granuloma with special emphasis on centrofacial T-cell lymphoma: a retrospective analysis covering a 34-year period. *Radiother Oncol* 1996; 38: 1-6.

Adres do korespondencji

dr med. **Ewa Ziółkowska**
Oddział Radioterapii I
Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka
ul. I. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
tel. +48 52 374 33 74
e-mail: ziolkowskae@co.bydgoszcz.pl