

Javorská B.^{1,2}, Vrabelová T.³, Garchar A.^{2,4}

¹ Oddelenie Pneumológie a Ftizeológie 2 NÚTPCH a HCH Vyšne HÁgy

² Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UN v Martine

³ Rádiologické oddelenie NÚTPCH a HCH Vyšne HÁgy

⁴ Centrum hrudníkovej chirurgie NÚTPCH a HCH Vyšne HÁgy

Granulomatóza s polyangitídou (Wegenerova granulomatóza)

Abstrakt

Granulomatóza s polyangitídou (GPA, pred tým Wegenerova granulomatóza) patrí spolu s mikroskopickou polyangitídou (MPA) a eozinofilnou granulomatózou s polyangitídou (EGPA alebo syndróm Churga - Straussovej) medzi ANCA asociované vaskulitídy. Postihnutie pľúc patrí medzi najčastejšie klinické príznaky týchto ochorení a môže sa prejavovať nekrotizujúcim granulomatóznym zápalom, tracheobronchiálnym postihnutím, difúznou alveolárnou hemorágiou, alebo intersticiálnym pľúcny postihnutím. Výskyt jednotlivých príznakov je variabilný podľa typu vaskulitídy. V laboratórnom náleze sa u väčšiny pacientov potvrdí pozitivita antineutrofilových cytoplazmatických protilátok (c-ANCA) proti proteináze 3. V článku je popisovaná etiológia, klinický obraz, diagnostika a možnosti liečby GPA. Predstavujeme dve kazuistiky pacientov liečených a sledovaných v NÚTPCH a HCH Vyšne HÁgy s rôznymi klinickými prejavmi, rádiologickými nálezmi, liečbou a efektom podávanej liečby, s cieľom poukázať na mnohotvárnosť symptomatológie, klinického priebehu a rádiologických nálezov.

Kľúčové slová: granulomatóza s polyangitídou, Wegenerova granulomatóza, c-ANCA protilátky

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA, formerly known as Wegener's granulomatosis) belongs, along with microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA or Churg-Strauss syndrome), to the group of ANCA-associated vasculitides. Lung involvement is one of the most common clinical manifestations of these diseases and can present as necrotizing granulomatous inflammation, tracheobronchial involvement, diffuse alveolar hemorrhage, or interstitial lung disease. The occurrence of individual symptoms varies depending on the type of vasculitis. In the laboratory findings, most patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA) demonstrate positivity for antineutrophil cytoplasmic antibodies (c-ANCA) against proteinase 3. The article describes the etiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment options for GPA. We present two case reports of patients treated

and monitored at the National Institute for Tuberculosis, Lung Diseases, and Thoracic Surgery in Vyšne HÁgy, highlighting the diversity of symptomatology, clinical course, and radiological findings, as well as the treatment and response to therapy administered.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, c-ANCA antibodies

Úvod

Granulomatóza s polyangitídou je vzácne ochorenie prvýkrát popísané H. Klingerom v 1931 a neskôr podrobnejšie Friedrichom Wegenerom v roku 1936.¹

Je definovaná ako multisystémové ochorenie nejasnnej etiológie charakterizované nekrózami, granulomatóznym zápalom a vaskulitídou v oblasti dýchacích ciest, nekrotizujúcou glomerulonefritídou a systémovou vaskulitídou. Okrem pľúc a obličiek môžu byť postihnuté aj iné orgány ako koža, kĺby, oči, srdce, periférne nervy a CNS.²

GPA je tretou najčastejšou systémovou vaskulitídou s ročnou incidenciou 3 – 11 / milión obyvateľov. Postihuje najmä pacientov medzi 30. – 50-tym rokom života. Ženy a muži sú postihnutí približne v rovnakej miere, ľahko prevažujú muži.

Etiopatogenéza

Etiológia GPA nie je známa. Ochorenie je spojené s tvorbou ANCA protilátok, ktorých vyšetrenie sa začalo využívať v 90. rokoch minulého storočia, a vďaka tomu je zaznamenaných viac diagnostikovaných prípadov. ANCA protilátky sú antineutrofilové protilátky, namierené najčastejšie proti proteináze 3 (PR3), menej často proti myeloperoxidáze (MPO). Rozlišujeme dva typy – c-ANCA – cytoplazmatické, zvyčajne namierené proti PR3 a p-ANCA – perinukleárne protilátky, obvykle namierené proti MPO. Protilátky proti proteináze 3, c-ANCA, sú vysokosenzitívnym a špecifickým markerom v diagnostike GPA a vyskytujú sa u 90 % pacientov s aktívnou formou ochorenia. Bola pozorovaná pozitívna korelácia medzi vysokými hodnotami c-ANCA a rizikom relapsu ochorenia.³

V patogenéze ochorenia môže zohrávať úlohu genetická predispozícia, možné sú aj vplyvy vonkajšieho prostredia, respiračné infekcie, alergie, práca v poľnohospodárstve, práce s rozpúšťadlami alebo s kremičitým prachom.⁴ Z bakteriálnych infekcií môže zohrávať úlohu v spustení imunitných procesov kolonizácia *Staphylococcus aureus*. Z vírusových ochorení sa zvažuje asociácia s infekciou vírusom hepatitídy C (HCV), cytomegalovírusom (CMV) alebo Epstein – Barrovej vírusom (EBV) a parvovírusom.⁵

Klinický obraz

Podľa Európskej skupiny pre štúdium vaskulitíd (EUVAS) z 2009 rozoznávame tri klinické formy ochorenia. Lokalizovaná forma, pri ktorej sú postihnuté horné a/alebo dolné dýchacie cesty, včasná systémová forma a forma generalizovaná. Dýchacie cesty sú postihnuté u viac ako 90% pacientov. Príznaky ochorenia môžu byť systémové, nešpecifické - ide hlavne o febrilitu, únavu, slabosť, chudnutie, malátnosť, prítomné môžu byť polyartralgie a myalgie.⁶

Z postihnutia jednotlivých orgánov následne vyplývajú ďalšie príznaky.

Klinický priebeh má dve typické časti. V úvodnej fáze je typický nález granulomatózne, ulcerózne a na antibiotiká rezistentnej rinitídy, sinusitídy alebo mastoiditídy. Druhá fáza je charakterizovaná pľúcnou manifestáciou a nekrotizujúcou glomerulonefritídou.^{1,4}

Z postihnutia horných dýchacích ciest, ktoré je zaznamenané u 90 % pacientov, je najčastejšia chronická nádcha, sinusitída, epistaxa, zápaly stredného ucha s poruchou sluchu. Opakované zápaly môžu viesť až k deštrukcii nosových chrupaviek a vzniku tzv. sedlovitého nosa. Prítomné môžu byť aj ulcerácie v laryngu a priedušnici (asi 25 % prípadov). Ochorenie sa môže prejavovať aj ako izolované postihnutie trachey, či postihnutie endobronchiálnej oblasti.⁷ U pacientov môže byť postihnutá ktorákoľvek oblasť trachey a bronchov, ale najčastejšie je postihnutie subglotickej oblasti, pričom postihnutie je často lokalizované po celom obvode čo predisponuje k rozvoju stenózy alebo až kompletnej oklúzie. Pacienti s týmto typom postihnutia majú najčastejšie dokázanú c-ANCA pozitivitu, menej často p-ANCA pozitivitu, ale nie je neobvyklá aj ANCA negativita. V prípade postihnutia tracheobronchiálnych chrupaviek môže nastať tracheomalácia alebo bronchomalácia. Manažment takéhoto postihnutia musí byť komplexný, môže byť rezistentný na podávanú imunosupresívnu terapiu. V tomto prípade je nutné uvažovať o intervenčných bronchoskopických zákrokoch, prípadne implantácii stentu, avšak efekt týchto postupov môže byť len dočasný. V niektorých prípadoch môže subglotická stenóza môže u pacienta vyžadovať tracheostómiu.

Postihnutie dolných dýchacích ciest je charakterizované dýchavicou, kašľom, hemoptýzami, ale aj bolesťami na hrudníku. Iniciálne má takmer polovica pacientov nález bilaterálnych, alebo unilaterálnych infiltrátov pľúc.

Fluidothorax býva prítomný v 15 – 20 % prípadov. Život ohrozujúcim stavom je difúzna alveolárna hemorágia.² Okrem postihnutia obličiek sa ochorenie môže prejavovať aj postihnutím kĺbov, očí, kože, srdca, tráviaceho traktu, vzácne je postihnutie CNS. Postihnutie obličiek sa prejavuje mikroskopickou hematúriou, progredujúcou glomerulonefritídou a môže viesť až k akútne renálnemu zlyhaniu.^{8,9} Postihnutie očí vyplýva z obštrukcie ductus lacrimalis, prítomné môžu byť granulómy v orbite, konjunktivitída, episkleritída, zápaly rohovky s tvorbou ulcerácií, alebo aj exoftalmus v dôsledku granulomatózných más retrobulbárne. Ochorenie sa môže prejavovať prevodovou aj sensorineurálnou poruchou sluchu.¹⁰ Postihnutie srdca sa môže prejavovať ako perikarditída, dilatčná kardiomyopatia, zaznamenané môžu byť arytmie, zmeny na chlopniach, postihnutie koronárnych artérií. Postihnutie gastrointestinálneho traktu sa prejavuje hnačkami, krvácaním do GIT alebo bolesťami brucha. Prejavom GPA môžu byť aj kožné zmeny ako purpura postihujúca najmä dolné končatiny. Vzácne je postihnutie štítnej žľazy, pečene a močového ústrojenstva. Častými príznakmi sú artralgie.

Diagnostika

Diagnóza ochorenia sa stanoví na základe klinického nálezu, histopatologického vyšetrenia a rádiologického obrazu. V laboratórnych vyšetreniach môže byť u pacienta prítomná anémia, leukocytóza so zvýšením neutrofilov, eozinofilov, trombocytopenia. Zvýšená je sedimentácia erytrocytov a hodnoty C - reaktívneho proteínu (CRP). V moči je dokázaná erytrocytúria a mierna proteinúria. V prípade pokročilejšieho ochorenia elevácia renálnych parametrov - kreatinínu a zníženie glomerulárnej filtrácie. Charakteristickým nálezom je elevácia ANCA protilátok, hlavne podtyp c-ANCA. Korelujú s aktivitou ochorenia.

Prvým zobrazovacím vyšetrením je RTG hrudníka a následne by mal byť doplnený CT hrudníka. Rádiologický obraz je pestrý, prítomné môžu byť noduly, infiltráty, väčšinou bilaterálne, nehomogénne. Prítomné môžu byť aj kavítácie, pleurálne výpotky, či stenóza trachey a priedušiek. V prípade postihnutia CNS sa indikuje MR vyšetrenie. Sonografické vyšetrenie sa môže využiť v rámci posúdenia parenchýmu obličiek a pečene.

V rámci diferencijálnej diagnostiky postihnutia pľúcného parenchýmu je realizované aj funkčné vyšetrenie pľúc, bronchoskopické vyšetrenie a bronchoalveolárna laváž. V prípade difúznej alveolárnej hemorágie je BALT makroskopicky hemoragická, mikroskopicky je dokázaný nález siderofágov (hemosiderinom vyplnené makrofágy). V prípade postihnutia dolných dýchacích ciest môžu byť prítomné ulcerácie, zelenožlté plaky, pigmentácie, či granulácie. Histologická verifikácia ochorenia je založená na dôkaze epitelioidných granulómov s podielom nekrózy a s vaskulárnymi zmenami. V prípade, že sa pri bronchoskopickom vyšetrení nepodarilo zo vzoriek diagnostikovať

ochorenie, nasleduje pľúcna biopsia cestou video-asistovanej torakoskopie /VATS/. Pri postihnutí obličiek môže byť zvažovaná aj renálna biopsia.

Diferenciálna diagnostika

V rámci zložitej diferenciálnej diagnostiky je možné uvažovať o Goodpasterovom syndróme, systémových vaskulitídach ako mikroskopická polyangitída a eozinofilná granulomatóza s polyangitídou. Pri postihnutí renálneho systému je potrebné zvažovať aj niektoré primárne glomerulonefritídy. V rámci prítomnosti granulómov je potrebné odlišiť EGPA, kde je ale prítomná astma bronchiale alebo alergická rinitída a eozinofília. Sarkoidóza, tuberkulóza a iné mykobakteriózy, či mykotické infekcie môžu byť tiež charakterizované prítomnosťou granulómov.

Liečba

Liečba a sledovanie pacientov by malo zabezpečované v rámci multidisciplinárnej spolupráce. Liečba je určená podľa rozsahu postihnutia, závažnosti ochorenia, veku a celkového stavu pacienta. Cieľom indukčnej liečby je navodiť remisiu ochorenia. Udržiavacia liečba má zabrániť vzniku relapsov, udržať nízku aktivitu ochorenia a minimalizovať výskyt nežiaducich účinkov. Základom indukčnej liečby je kombinácia glukokortikoidov (GP) a cyklofosfamidu (CFA). V indikovaných prípadoch môže byť podaný rituximab (RTX). Pacienti s limitovanou formou ochorenia môžu byť liečení kombináciou metotrexátu (MTX) a glukokortikoidov.¹² Systémové kortikoidy sa používajú aj v indukčnej aj v udržiavacej fáze liečby. Pri ťažkom generalizovanom postihnutí sú nutnosťou vysoké dávky glukokortikoidov v kombinácii s cyklofosfamidom a doplnením plazmaferézy. Na udržanie remisie sa používa kombinácia glukokortikoidov s azatioprinom, pri jeho intolerancii je možné použiť metotrexát, leflunomid alebo mykofenolát-mofetil. Ako remisiu označujeme obdobie bez príznakov trvajúce viac ako tri mesiace.¹¹

Rituximab je v súčasnosti možné podať aj v iniciálnej fáze ochorenia, prípadne pri kontraindikácii podania CFA. Indikáciou je relabujúce, refraktérne alebo perzistujúce ochorenie. Metotrexát MTX sa používa v prípade limitovaných foriem, ktoré nemajú renálne postihnutie, alebo pri intolerancii CFA alebo RTX. Podáva sa v kombinácii s glukokortikoidmi. V prípade ťažkého generalizovaného postihnutia s kreatinínom nad 500 $\mu\text{mol/l}$ je indikované parenterálne podanie pulzov kortikoidov.

Liečba GPA refraktérnej na liečbu, pri recidíve, alebo pri perzistujúcom ochorení je možné podať intravenózne imunoglobulíny (IVIG) v kombinácii s glukokortikoidmi alebo cyklofosfamidom. Ďalšou alternatívou je cieľná blokáda TNF alfa pomocou monoklonálnych protilátok (infliximab), prípadne liečba monoklonálnymi protilátkami anti CD-20 (rituximab).

Liečba a kontroly pacientov by mali byť multidisciplinárne – spolupráca reumatológa, nefrológa, otorinolaryngológa, oftalmológa a kardiológa. Pri postihnutí ďalších orgánov je potrebné pacienta poslať k príslušnému špecialistovi. Kontroly pacientov s GPA by mali prebiehať v trojmesačných intervaloch, v prípade remisie ochorenia každých 6 mesiacov. Liečba sa hodnotí na základe klinického stavu, RTG dynamiky ochorenia, realizuje sa funkčné vyšetrenie pľúc a ANCA protilátky. Je potrebné sledovať aj toxicitu podávanej liečby, pri kortikoterapii sa sleduje glykémia, kaliémia, hepatálne transaminázy, krvný tlak. Pri liečbe cyklofosfamidom sa sleduje krvný obraz, je potrebný monitoring renálnych funkcií, močového sedimentu a kontrola EKG. U neliečených pacientov je stredné prežitie pacientov do 5 mesiacov.¹⁵ Kombinácia liečby kortikoidov s cyklofosfamidom významne zlepšila prognózu ochorenia. Remisia po indukčnej liečbe býva navodená u približne 90 % pacientov. Lepšia prognóza je u pacientov, ktorí majú limitovanú formu ochorenia a nemajú postihnutie obličiek. Ochorenie môže recidivovať, preto je nutná dlhodobá liečba, minimálne 1,5 – 2 roky. Komplikáciami imunopresívnej liečby sú infekcie, glukokortikoidmi navodená osteoporóza, katarakta, adrenálna supresia a steroidný diabetes mellitus.

Kazuistika č. 1

51-ročný pacient bol v októbri 2021 prijatý na kontrolnú hospitalizáciu pre zhodnotenie nálezu infiltrátu v dolnom laloku pravých pľúc, zachytenom už lete 2021. Vtedy bol infiltrát v regresii a hodnotený ako v.s. bronchopneumónia vpravo. Subjektívne pacient udával občasný suchý kašeľ bez hemoptýz, bolesti kĺbov, hlavne ramenných, bez febrilit. Mal bolesti hrdla, týždeň nechutenstvo, príznaky nádchy a zaľahnutia v oboch ušiach, kvôli čomu v spáde absolvoval ORL vyšetrenie a mal nasadený kotrimoxazol. Objektívny nález bol v norme. Na vstupnom RTG hrudníka bol prítomný infiltrát pravých pľúc, zmožené pruhovité tieňe v pľúcnom parenchýme vľavo, oproti predchádzajúcim vyšetreniam bol nález v progresii. Laboratórne sme zaznamenali eleváciu hodnoty hepatálnych transamináz, eleváciu zápalových parametrov (CRP 48 mg/l), ľahkú mikrocytovú anémiu (HGB 131 g/l). Spútum, vyšetrené na nešpecifickú flóru, bolo kultivačne negatívne, na mikroskopické potvrdenie *Mycobacterium tuberculosis* negatívne, kultivačne tiež negatívne. Protilátky p-ANCA boli negatívne, c-ANCA boli pozitívne, ANA negatívne. Vo funkčnom vyšetrení pľúc bez potvrdenia ventilačnej poruchy, hyperinflácia 1. stupňa, bez zvýšených odporov v periférnych dýchacích cestách, transfer faktor pre CO bol v norme.

Doplnili sme CT vyšetrenie hrudníka, na ktorom boli popisované viaceré nepravidelné škvrnito-nodulárne pľúcne infiltráty s okolitým GGO, prevažne v dolných lalokoch pľúc – progresia nálezu a mediastinálna lymfadenopatia (LAP).

Realizovali sme bronchoskopické vyšetrenie, ktoré bolo bez patologického endobronchiálneho nálezu, v bron-

choalveolárnej lavážovanej tekutine (BALT), ktorá bola makroskopicky hemoragická, sme prietokovou cytometriou potvrdili zvýšené polymorfonukleáry, nález početných erytrocytov. Hodnota imunoregulačného indexu (IRI) bola v norme, BALT kultivačne s nálezom *S. viridans*, vyšetrenie *M. tuberculosis* a plesní bolo negatívne.

Vzhľadom na výsledky našich vyšetrení a klinického nálezu sme suponovali granulomatózu s polyangitídou (Wegenerova granulomatóza).

Za účelom definitívneho potvrdenia diagnózy bola u pacienta plánovaná indikácia na histologickú verifikáciu chirurgickou cestou na pracovisku hrudníkovej chirurgie.

Počas hospitalizácie vďaka pacienta došlo k zhoršeniu klinických symptómov a to najmä bolesti kĺbov. Na kontrolnom RTG hrudníka sme zaznamenali ďalšiu progresiu nálezu, viac vpravo, objavili sa hemoptýzy. Suponovali sme difúziu alveolárnu hemorágiu pri základnom ochorení, pri CT hrudníka došlo oproti predchádzajúcemu vyšetreniu k progresii pľúcneho nálezu v zmysle alveolárnej hemorágie v pľúcnom parenchýme. V kontrolnom laboratórnom náleze pretrvávali elevácie hepatálnych transamináz, zápalových parametrov (CRP 53 mg/l), došlo k poklesu hodnoty hemoglobínu (HGB 115 g/l). Vzhľadom na vyššie uvedené, CT nález, výsledky bronchoskopického vyšetrenia s makroskopicky hemoragickou BALT, pozitivitu c-ANCA protilátok a na základe klinického nálezu sme upustili od histologickej verifikácie. Ochorenie sme zhodnotili ako Granulomatóza s polyangitídou (Wegenerova granulomatóza) s postihnutím pľúc bilaterálne a alveolárnou hemorágiou. Iniciovali sme liečbu celkovými kortikoidmi – v úvode bola indikovaná pulzná kortikoterapia Solumedrol 500mg i.v. (3 dni po sebe) s následným prechodom na perorálnu formu (Prednison). Do liečby sme pridali aj cyklofosfamid. Pri uvedenej liečbe sme zaznamenali klinické zlepšenie stavu pacienta, ústup hemoptýz a regresiu pľúcneho nálezu bilaterálne. Pacient mal následne začiatkom roku 2022 realizované kontrolné CT hrudníka za účelom zhodnotenia efektu liečby, pri ktorom bola zaznamenaná ďalšia regresia pľúcneho nálezu. Pri kontrolnej hospitalizácii v lete v roku 2022 bol stav opätovne hodnotený ako vo významnej regresii a dávka kortikoidov a cyklofosfamidu bola redukovaná. Posledná kontrola pacienta bola v máji 2023. Pacient pokračoval v liečbe kortikoidmi s cyklofosfamidom, neudával žiadne klinické ťažkosti, v laboratórnom náleze boli hodnoty hemoglobínu a zápalové parametre v norme, rovnako ako aj hodnoty hepatálnych transamináz. Ochorenie je v remisii, liečbu kortikoidmi a cyklofosfamidom bolo možné opätovne znížiť.

Kazuistika č.2

46-ročná pacientka bola prijatá za účelom diagnostiky rozpadového tumoru pravých pľúc, s ložiskami pľúc bilaterálne, ktoré boli podľa CT v spáde hodnotené ako možné metastázy, LAP mediastína a bilaterálne v axilách, minimálny fluidothorax vpravo. Subjektívne udávala v poslednom

polroku sťažené dýchanie pri malej námahe, kašeľ, bolesti kĺbov, chudnutie, slabosť a potenie. Na vstupnom RTG hrudníka bol nález infiltrátu v pravom dolnom pľúcnom poli s rozpadom, zmnožená pružkovitá kresba v pľúcnom parenchýme vľavo, mierne rozšírené hilové oblasti bilaterálne. Laboratórne sme zaznamenali eleváciu zápalových parametrov (CRP 79 mg/l), stredne ťažkú mikrocytovú anémiu (HGB 90 g/l), trombocytózu, vysoko pozitívne D-diméry, ľahký hypokoagulačný stav, erytrocytúriu, leukocytúriu.

Funkčné vyšetrenie pľúc bolo bez ventilačnej poruchy, zaznamenaná hyperinflácia pľúc 1. stupňa, zvýšené odpor v periférnych dýchacích cestách a redukovaný transfer faktor pre CO na 62 %.

Pri sonografickom vyšetrení hrudníka bol nález hodnotený ako absces pravých pľúc, dif. dg. rozpadnutý tumor, do liečby boli nasadené antibiotiká v dvojkombinácii (moxifloxacin, klindamycín). Bronchoskopické vyšetrenie bolo bez patologického endobronchiálneho nálezu, cytologicky bol potvrdený akútny zápal, bez známkov malignity, kultivácie z BALT boli negatívne.

Doplnili sme kontrolné CT hrudníka, pri ktorom bolo popisované veľké rozpadajúce sa ložisko v dolnom laloku pľúc vpravo, nepravidelné ohraničené hypodenzné ložiská apikálne obojstranne a ojedinelé noduly v S2 vpravo a S1, S6 vľavo subpleurálne, mierna mediastinálna a pravostranná hilová LAP, malý ohraničený fluidothorax v zadnom bráničnom uhle vpravo. Pri laboratórnej kontrole sme zaznamenali zhoršenie renálnych parametrov, ťažký stupeň anémie (HGB 75 g/l) s potrebou opakovaných transfúzií erytrocytov a vzostup zápalových parametrov. V laboratórnom náleze boli potvrdené pozitívne c-ANCA protilátky. Vzhľadom k pretrvávaniu pľúcneho nálezu, pozitívite c-ANCA protilátok, erytrocytúrii a zvýšeným renálnym parametrom sme suponovali granulomatózu s polyangitídou. Realizovali sme transparietálnu biopsiu z tumoru v dolnom laloku pravých pľúc pod sonografickou kontrolou, histologicky bola potvrdená granulomatóza s polyangitídou. Pri ORL vyšetrení bol popisovaný nález suchej, začervenej, krvácavej sliznice s tvorbou hlienohnisavých príškvarov. Indikovali sme podanie pulznej kortikoterapie (Solumedrol 250mg i.v., 3 dni po sebe) s prechodom na perorálne kortikoidy (Prednison) a cyklofosfamid. Napriek liečbe u pacientky došlo k zhoršeniu stavu, s výrazným zhoršením zraku, absovovala očné vyšetrenie, ktoré bolo bez patologického nálezu, bez známkov intrakraniálnej hypertenzie. Realizované CT mozgu a následne MRI mozgu s popisom akútnych ischemických zmien bilaterálne pri akútnom priebehu diagnostikovanej vaskulitídy. Pacientka preložená na OAIM oddelenie, kde pre zhoršený stav pacientky bolo realizované kontrolné CT mozgu s prítomnosťami s ischemickými zmenami mozgu, subarachnoidálnym krvácaním, supra aj infratentoriálne, so zakrvácaním do komorového systému, s edémom mozgu. Napriek intenzívnej liečbe sa stav pacientky rýchlo zhoršoval, progredoval a ochorenie sa skončilo úmrtím.

Záver

Granulomatóza s polyangiitídou je pomerne vzácne ochorenie, ktorého incidencia sa zvyšuje aj v dôsledku zlepšujúcej sa diagnostiky. V rámci diferenciálnej diagnostiky je na ochorenie nutné myslieť v prípade protrahovaných febrilných stavov bez jasnej etiológie pri súčasne zodpovedajúcich klinických prejavoch, opakovaných respiračných infekciách, recidivujúcich zápaloch v ORL oblasti a renálnom postihnutí. K definitívnemu stanoveniu diagnózy pomáha aj potvrdenie antineutrofilných protilátok a histopatologické vyšetrenie. Liečba týchto pacientov je dlhodobá, po jej zavedení sa prognóza pacientov zlepšila. Starostlivosť o týchto pacientov vyžaduje úzku multidisciplinárnu spoluprácu.

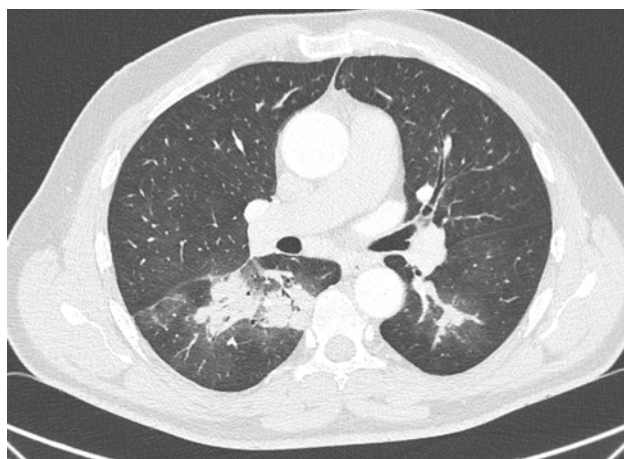
Literatúra

1. WEGENER, F. In *Über generalisirte, septische gefasserkrankungen* [online]. [cit. 1936-].
2. LEAVITT, R.Y. FAUCI, A.S. BLOCH, D.A. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. In *Arthritis & Rheumatism*. 2010. Vol. 33, no. 8, s. 1101–1107.
3. HAN, W.K., CHOI, H.K., ROTH, R.M. Serial Anca Titers: Useful tool for prevention of relapses in anca-associated vasculitis. In *Kidney International*. 2003. Vol. 63, no. 3, s. 1079–1085.
4. LANE, S.E., WATTS, R., SCOTT, D.G. Epidemiology of Systemic Vasculitis. In *Current Rheumatology Reports*. 2005. Vol. 7, no. 4, s. 270–275.
5. NIKKARI, S. MERTSOLA, J. KORVENRANTA, H. Wegener's granulomatosis and parvovirus. In *Arthritis & Rheumatism*. 1994. Vol. 37, no. 11, s. 1707–1708.
6. COMARMOND, C., CACOUB, P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment. In *Autoimmunity Reviews*. 2014. Vol. 13, no. 11, s. 1121–1125.
7. FRAZIER, A., ROSADO-DE-CHRISTENSON, M., GALVIN, J.R. Pulmonary Angiitis and granulomatosis: Radiologic-pathologic correlation. In *RadioGraphics*. 1998. Vol. 18, no. 3, s. 687–710.
8. BEČVÁŽ, R. TESAŘ, V. RYCHLÍK, I. Vaskulitidy v klinické praxi- diagnostika a terapie. In *Praha, Medprint*. 1994. s. 18–36.
9. SEO, P., STONE, J.H. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. In *The American Journal of Medicine*. 2004. Vol. 117, no. 1, s. 39–50.
10. PINCHING, A. LOCKWOOD, C. PUSSELL, B. Wegener's granulomatosis: Observations on 18 patients with severe renal disease. In *QJM: An International Journal of Medicine*. 1983.
11. GROOT, K. DE Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. In *Annals of Internal Medicine*. 2009. Vol. 150, no. 10, s. 670.
12. STONE, J.H. MERKEL, P.A. SPIERA, R. – SEO, et al., U. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. In *New England Journal of Medicine*. 2010. Vol. 363, no. 3, s. 221–232.
13. JENNETTE, J.C. FALK, R.J. ANDRASSY, K. Nomenclature of systemic vasculitides. In *Arthritis & Rheumatism*. 1994. Vol. 37, no. 2, s. 187–192.
14. JENNETTE, J.C. FALK, R.J. BACON, P.A. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. In *Arthritis & Rheumatism*. 2012. Vol. 65, no. 1, s. 1–11.
15. SNELLER, M.C. Wegener's granulomatosis. In *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1995. Vol. 273, no. 16, s. 1288–1291.

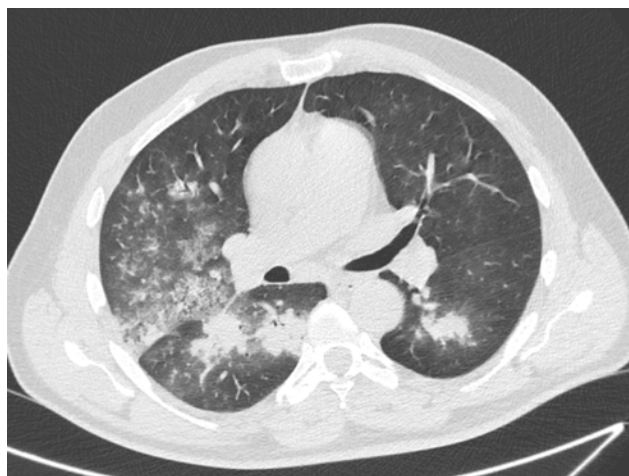
Obrazová príloha



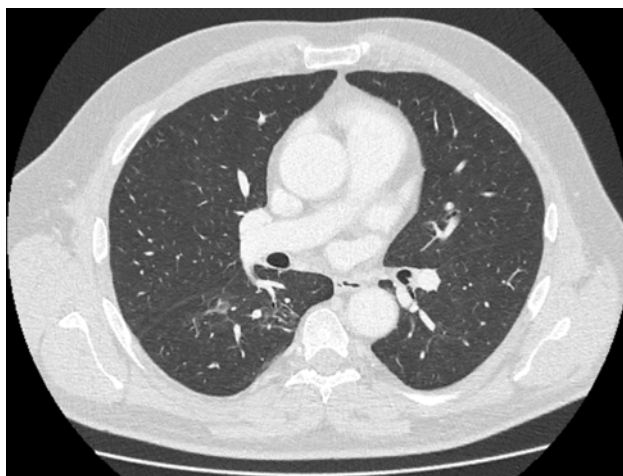
Obr. 1. RTG hrudníka (PA projekcia) 51-ročného muža z kazuistiky č. 1, prijatého na kontrolnú hospitalizáciu, s prítomným zhoršeným vstupným RTG nálezom. Nepravidelné zatienie perihilózne vpravo, menšie nodulárne zatienia v strednom pľúcnom poli vľavo.



Obr. 2. CT hrudníka (axiálny rez, pľúčne okno) 51-ročného muža z kazuistiky č.1, so zhoršeným pľúcnym nálezom na RTG pľúc. V CT obraze prítomné nepravidelné škvrnito-nodulárne neostro ohraničené lézie v dolnom pľúcnom laloku bilat, s okolitým GGO.



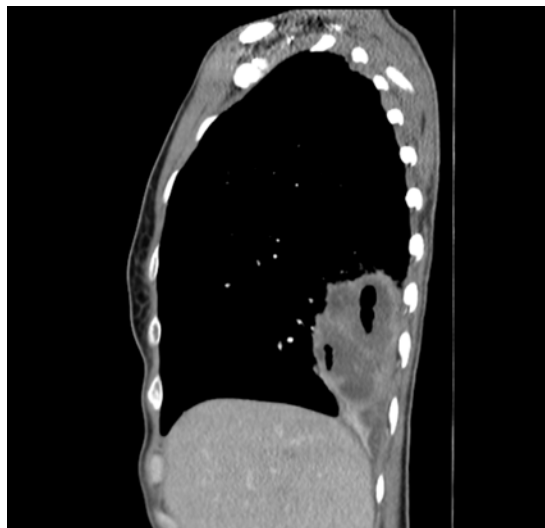
Obr. 3. CT hrudníka (axiálny rez, pľúcne okno) 51-ročného muža z kazuistiky č. 1, indikované pre zhoršený stav pacienta a hemoptýzy. V CT obraze pribudli známky alveolárneho zakrvácania vpravo.



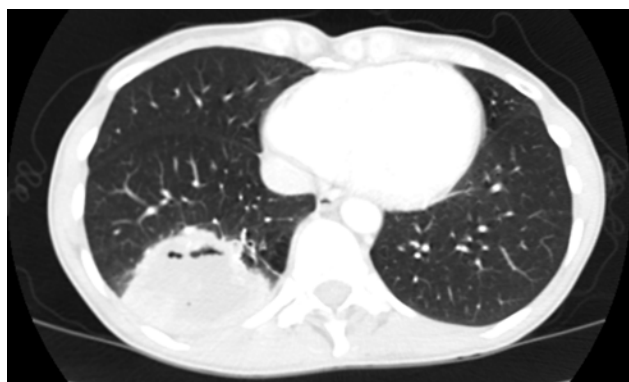
Obr. 4. CT hrudníka (axiálny rez, pľúcne okno) 51-ročného muža z kazuistiky č. 1. Pacient v liečbe pre Wegenerovú granulomatózu, v CT obraze s výraznou regresiou pľúcnych zmien bilat.



Obr. 5. RTG hrudníka /PA projekcia/ 46-ročnej ženy z kazuistiky č. 2, prijatej za účelom diagnostiky rozpadového tumoru pravých pľúc. RTG obraz rozpadovej hrubostennej dutiny v dolnom pľúcnom poli vpravo s prítomným air-fluid level a septáciami. Nehomogénne zatiernenia obojstranne apikálne bilat.



Obr. 6. CT hrudníka /sagitálny rez, mediastinálne okno/ 46-ročnej ženy z kazuistiky č. 2. CT obraz väčšej rozpadovej dutiny v dolnom pľúcnom poli, so septáciami, s postkontrastným enhancement stien, s obsahom tekutiny a vzduchu.



Obr. 7. CT hrudníka /axiálny rez, pľúcne okno/ 46-ročnej ženy z kazuistiky č. 2. CT obraz väčšej hrubostennej rozpadovej dutiny v dolnom pľúcnom poli, s postkontrastným enhancement stien, so septáciami, s obsahom tekutiny a vzduchu.



Obr. 8. CT hrudníka /axiálny rez, pľúcne okno/ 46-ročnej ženy z kazuistiky č. 2. V CT obraze s prítomnými nepravidelnými hypodenznými areálmi v hornom pľúcnom poli bilat, postkontrastne s jemným sýtením steny, centrálne bez enhancement.