

Więcej niż utrata słuchu

W artykule stopniowo przekazujemy ekspertowi informacje o pacjencie (czcionka wytłuszczona). Ekspert na bieżąco je komentuje, pozwalając czytelnikowi śledzić swój tok rozumowania (czcionka zwykła). Na końcu zamieszczono komentarz autorów.

62-letni, ogólnie zdrowy mężczyzna zgłosił się do lekarza, skarżąc się na zatkanie prawego ucha i pogorszenie słuchu trwające 6 tygodni. Dolegliwościom tym nie towarzyszyły szumy uszne, ból ucha ani zawroty głowy. Badanie audiometryczne wykazało mieszane, głównie przewodzeniowe upośledzenie słuchu po prawej stronie. W badaniu otoskopowym za błoną bębenkową o nienaruszonej ciągłości stwierdzono płyn o bursztynowej barwie. Rozpoznano surowicze zapalenie ucha środkowego i zastosowano kortykosteroidy donosowo. Kiedy 5 miesięcy później doszło do nawrotu objawów, wykonano prawostronną myringotomię. Pacjent wciąż zgłaszał nieznaczne pogorszenie słuchu.

Surowicze zapalenie ucha środkowego (obecność płynu wysiękowego w uchu środkowym przy braku zakażenia) często rozwija się po przebyciu ostrego zapalenia ucha środkowego, choć może być też skutkiem zablokowania trąbki słuchowej lub zaburzenia czynnościowego bez wcześniejszego zakażenia. Zwykle dochodzi do samoistnego wyleczenia, dlatego przez 3 miesiące od rozpoznania wystarczy uważnie obserwować pacjenta. Tak jak w opisywanym przypadku często przepisuje się kortykosteroidy podawane donosowo, choć nie udowodniono ich skuteczności. U pacjentów nieodpowiadających na postępowanie zachowawcze należy wykonać myringotomię, a następnie kontrolować wyniki leczenia.

Nawroty surowiczego zapalenia ucha środkowego w grupie wiekowej pacjenta występują jednak dość rzadko. Nawrót choroby i zajęcie tylko jednego ucha mogą wskazywać na niedrożność trąbki słuchowej na skutek rozrostu limfatycznego lub guza, np. raka nosogardła.

Badanie otolaryngoskopowe nie wykazało zmian zamykających światło trąbki słuchowej. Sześć miesięcy później, pod koniec maja, pacjent zgłosił sztywność i ból prawego ramienia, które wystąpiły po wysiłku fizycznym związanym z pracą w ogrodzie. W wywiadzie mężczyzna podawał także wcześniejszy uraz prawego pierścienia rotatorów.

Ustalenie przyczyny dolegliwości bólowych wymaga oceny klinicznej. U osób po urazach pierścienia rotatorów występuje często sztywność barku na skutek nadwyrężenia stawu. Pacjenci z zapaleniem stawu ramiennego zazwyczaj odczuwają ból, trzeszczenie w stawie i dochodzi u nich do częściowego zaniku mięśni okołoramiennych. Zapalenie kaletki podbarkowej i uszkodzenie pierścienia rotatorów powodują ból barku i jednej trzeciej bliższej części ramienia, który nasila się przy wykonywaniu ruchów. W zapaleniu kaletki podbarkowej ból może także wywoływać oporowane odwodzenie, kiedy kaletka jest uciskana przez kurczący się mięsień naramienny. W przypadku zapalenia ścięgien mięśnia dwugłowego pacjenci zwykle odczuwają tkli-

Spyridon S. Marinopoulos, MD,
Megan Coylewright, MD, Paul G.
Auwaerter, MD, John A. Flynn,
MD

Department of Medicine, Johns
Hopkins University School of
Medicine, Baltimore, USA

More Than Meets the Ear
N Engl J Med 2010;362:1228-33

Tłum. lek. Paweł Traczewski

wość w punkcie powyżej bruzdy mięśnia. Należy im zaproponować ćwiczenia rehabilitacyjne w celu utrzymania prawidłowego zakresu ruchów i zapobieżenia zlepnemu zapaleniu torebki stawu barkowego (tzw. zamrożony bark).

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych przyniosło poprawę. Po tygodniu pacjent zgłosił jednak bolesność lewego ramienia i tkliwość prawego kolana powodującą dyskomfort przy wchodzeniu po schodach. Odczuwał także ból w dolnym odcinku kręgosłupa i obustronną wrażliwość pięt. W ciągu kolejnych dwóch dni rozwinął się obrzęk i bolesność w okolicach kostek, a mężczyzna zgłaszał zmęczenie, niewysoką gorączkę, poty nocne i osłabienie apetytu.

Uogólnione objawy stawowe, zmęczenie i gorączka uzasadniają podejrzenie choroby zapalnej i zakażenia. Należałoby też uzyskać dokładniejsze informacje na temat wrażliwości obu pięt. Jeśli wynika z zapalenia ścięgien Achillesa, wziąłbym pod uwagę chorobę mogącą powodować zapalenie przyczepów ścięgniętych, zwłaszcza spondyloartropatię. Co prawda zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa zazwyczaj występuje u osób w młodszym wieku niż nasz pacjent, jednak rozważałbym zapalenie stawów związane z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit, reaktywne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i sarkoidozę. Jeśli pacjent stosował niedawno lek przeciwbakteryjny z grupy fluorochinolonów, rozpatrywałbym zapalenie przyczepów ścięgniętych indukowane lekami. Jeżeli jednak odczuwa on raczej drętwienie, mrowienie lub pieczenie niż ból – zwłaszcza jeśli te wrażenia czuciowe od początku były umiejscowione w piętach (jak w mnogim zapaleniu pojedynczych nerwów) – brałbym pod uwagę zapalenie naczyń.

Podawane w wywiadzie osłabienie słuchu również może być spowodowane zapalnym procesem chorobowym. Zaburzenia słuchu na skutek zapalenia przewodu słuchowego zewnętrznego prowadzącego do jego zamknięcia mogą być jednym z podstawowych objawów nawracającego zapalenia chrząstek. Wystąpienie go opisywano też w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego, zespołu antyfosfolipidowego, reumatoidalnego zapalenia stawów i zespołu Sjögrena. Pogorszenie słuchu może być też skutkiem chorób zapalnych naczyń, najczęściej ziarniniakowości Wegenera i zespołu Cogana (zapalenie naczyń, śródmiąższowe zapalenie rogówki i dysfunkcja słuchu pochodzenia przedsińkowego).

Podczas kolejnej rozmowy pacjent opisał wrażliwość pięt jako drętwienie. Nie zgłaszał bólów głowy, zaburzeń widzenia, suchości spojówek i śluzówek jamy ustnej, bólu brzucha, biegunki, objawów ze strony układu moczowego, wysypki skórnej, owrzodzeń narządów płciowych. W wywiadzie nie zgłosił chorób przenoszonych drogą płciową, podał natomiast chorobę Hashimoto i hipercholesterolemię. Mężczyzna stosował lewotyrosynę i symwastatynę. Nie palił tytoniu, nie spożywał alkoholu ani nie stosował niedozwolonych środków odurzających. W ubiegłym roku wyjechał na safari do Afryki Południowej

i w ramach profilaktyki antymalarycznej przyjmował preparat zawierający atowakwon i proguanil. Pacjent zaprzeczał, by był narażony na kontakt z kleszczami lub by wystąpiła u niego wysypka wskutek ukąszenia, ale ponieważ mieszkał na wschodnim wybrzeżu stanu Maryland, niepokoiła go możliwość zachorowania na boreliozę.

Pacjenci mieszkający w rejonach endemicznego występowania boreliozy często wiążą objawy o nieznannej etiologii z tą właśnie chorobą. Może się ona przejawiać zapaleniem ścięgien lub kaletek maziowych ze współistniejącymi objawami ogólnoustrojowymi. Zapalenie stawów występujące w późnym okresie boreliozy może powodować zajęcie stawów poddawanych obciążeniom, a więc raczej kolan niż barku. W takich przypadkach wyniki badania serologicznego są najczęściej dodatnie. Wyniki ujemne otrzymuje się u pacjentów zwykle we wczesnym okresie choroby, zanim rozwinię się wystarczająca odpowiedź immunologiczna, lub gdy zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zahamuje tworzenie się przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi*. Zapalenie ucha środkowego nie należy do znanych powikłań boreliozy, dlatego jego przyczyną musi być inna choroba. Co prawda malaria, mimo zastosowania profilaktyki, mogła wystąpić po powrocie z Afryki, ale ona także nie powoduje utraty słuchu.

Pacjent skorzystał z doraźnej pomocy lekarskiej udzielanej w ramach ostrego dyżuru i rozpoczął terapię doksycykliną w dawce 100 mg dwa razy dziennie i prednizonem w dawce 60 mg raz dziennie. W celu oznaczenia poziomu przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* pobrano krew na badania serologiczne.

Wczesne zastosowanie doksycykliny zaleca się u pacjentów gorączkujących, z regionów endemicznego występowania zagrażających życiu zakażeń przenoszonych przez kleszcze, takich jak gorączka plamista Gór Skalistych i erlichioza. U pacjentów z podejrzeniem boreliozy, u których występują nietypowe objawy, często stosuje się – jak w opisywanym przypadku – empiryczne leczenie przeciwbakteryjne. Należałoby jednak poczekać z wdrożeniem terapii do momentu uzyskania wyników badań serologicznych, zwłaszcza że borelioza jest chorobą wolno postępującą.

Z uwagi na możliwość występowania zakażenia nie zlecałbym pacjentowi stosowania kortykosteroidów. Co więcej, empiryczne stosowanie leków z tej grupy w dużych dawkach przy braku cech choroby ogólnoustrojowej i przed uzyskaniem wyników badań może utrudnić lub opóźnić ustalenie rozpoznania.

U pacjenta doszło do znaczącej poprawy. Cztery dni później zgłosił się do swojego internisty, który zlecił przerwanie stosowania kortykosteroidów i dokończenie trzytygodniowego leczenia przeciwbakteryjnego za pomocą doksycykliny. Po zakończeniu terapii pacjent czuł się dobrze, odczuwał tylko średnio nasilony ból kostek. Dwa tygodnie później nawróciły jednak bóle stawów, którym towarzyszyły gorączka do 38,9°C, „na-

strzyknięte” oczy, zatkanie jamy nosowej i łagodny suchy kaszel. Mężczyznę przyjęto do szpitala.

Pacjent dobrze zareagował na leczenie prednizonem, co jest możliwe w chorobach zapalnych zarówno zakaźnych, jak i niezakaźnych. Przyczyną zaczerwienienia oczu może być zapalenie twardówki, które występuje m.in. w przebiegu chorób tkanki łącznej i zapalenia naczyń. Gdyby chodziło o samoograniczającą się chorobę, bez dolegliwości bólowych, osłabionego widzenia lub fotofobii, rozważyłbym też zapalenie nadtwardówki. Chociaż ma ono zwykle łagodną postać, niewielki odsetek pacjentów jest obciążony zasadniczą chorobą zapalną, np. zapaleniem naczyń. Wśród powszechnie łączonych z utratą słuchu zapaleń naczyń zapalenie twardówki lub nadtwardówki może występować w przebiegu ziarniniakowości Wegenera, a śródmiąższowe zapalenie rogówki w zespole Cogana.

Przy przyjęciu do szpitala temperatura ciała wynosiła 38,0°C, częstość akcji serca 105/min, ciśnienie tętnicze 136/91 mmHg, częstość oddechów 22/min, a saturacja krwi tlenem podczas oddychania powietrzem atmosferycznym 99%. Nie stwierdzono nieprawidłowego pulsowania tętnic skroniowych ani ich tkliwości przy palpacji. Pacjent nie miał trudności ze zginaniem szyi, nie stwierdzono też u niego cech limfadenopatii. Osluchanie serca wykazało szmer skurczowy o głośności 2/6 [w skali Levine’a – przyp. tłum.]. Nie znaleziono zmian nad polami płucnymi. W badaniu przedmiotowym brzucha nie stwierdzono organomegalii ani innych odchyłeń od normy. Siła mięśniowa była prawidłowa, obustronnie 5/5 [w skali Lovetta – przyp. tłum.]; nie wykazano też deficytów ze strony nerwów czaszkowych ani obwodowych. Pacjent miał ciastowate obrzęki kończyn dolnych [1+; śladowe wgłębienie po palpacji – przyp. tłum.] do wysokości kolan, z opuchlizną i zwiększonym ociepleniem skóry wokół kostek, ale bez rumienia. Ocena układu kostno-szkieletowego nie wykazała innych odchyłeń od normy. Nieprawidłowości nie ujawniło też badanie układu moczowo-płciowego. Wynik badania stolca na krew utajoną był ujemny. Wykazano przekrwienie spojówek bez oznak fotofobii. W ocenie narządu wzroku za pomocą lampy szczelinowej stwierdzono obustronne górne zapalenie nadtwardówkowe przy braku cech zapalenia twardówki.

Liczba leukocytów we krwi wyniosła 11 760/mm³, w tym neutrofile stanowiły 79,4% (norma 40-70%), limfocyty 9,4% (norma 24-44%), monocyty 7,0% (norma 2-11%), eozynofile 4% (norma 1-4%), bazofile 0,2% (norma 0-2%). Hematokryt wyniósł 34,4%, liczba płytek krwi 513 000/mm³, stężenie kreatyniny w surowicy 1,1 mg/dl (97,2 μmol/l). W badaniu ogólnym moczu stwierdzono ślad białka, 5-10 erytrocytów w polu widzenia, znaczną ilość hemoglobiny, ale bez obecności wałeczków czerwonych. Wynik badania serologicznego w kierunku boreliozy był negatywny. Stwierdzono przyspieszone OB (117 mm/h; norma <20) i wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP: 15 mg/dl, norma <3). Miano przeciwciał przeciwją-

drowych (ANA – *antinuclear antibodies*) o typie świecenia homogennym wyniosło 1:80. Poziom czynnika reumatoidalnego w surowicy wyniósł <20 j.m./ml. Wyniki dwóch posiewów z krwi były negatywne. Aktywność kinazy kreatynowej i stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) były prawidłowe. Wyniki badań serologicznych w kierunku parwowirusa (przeciwciała IgM) oraz wirusowych zapaleń wątroby typu B i C były negatywne. Szybki test reaginowy w osoczu i podanie śródskórnie oczyszczonej tuberkuliny również dały ujemne wyniki.

Biorąc pod uwagę negatywne wyniki badań mikrobiologicznych i serologicznych, zakażenie wydaje się mało prawdopodobne, choć można rozważyć zapalenie wsierdza, w którym wyniki posiewu bakteryjnego mogą być ujemne. Leukocytoza, trombocytoza, znacząco przyspieszone OB i zwiększone stężenie CRP wskazują na układowy proces zapalny, jednak nie są specyficznymi markerami. Niskie miano przeciwciał ANA (1:80) może występować w przebiegu choroby tkanki łącznej bądź zapalenia naczyń. Toczeń rumieniowaty układowy przy obecności trombocytozy i leukocytozy stanowiłby jednak wątpliwe rozpoznanie. Choć u pacjenta zachowana jest czynność nerek, osad mikroskopowy moczu ze śladem białka i mikrohematuria są typowe dla zapaleń naczyń, spośród których ziarniniakowość Wegenera byłaby najprawdopodobniejszym rozpoznaniem. Mniej prawdopodobne jest mikroskopowe zapalenie naczyń i guzkowe zapalenie tętnic. Hematuria może występować okresowo, dlatego przy podejrzeniu zapalenia naczyń, jeśli wynik badania moczu jest prawidłowy, należy je powtórzyć.

Wynik badania immunologicznego w kierunku przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA – *antineutrophil cytoplasmic antibodies*) był pozytywny: miano 1:320, świecenie cytoplazmatyczne (C-ANCA – *cytoplasmic ANCA*), obecne specyficzne przeciwciała przeciw proteazie 3 – 94,7 jednostek (>30: umiarkowanie lub silnie dodatni wynik). Tomografia komputerowa zatok wykazała stan zapalny w lewej jamie bębnekowej, zachyłku nadbębnekowym i komórkach powietrznych wyrostka sutkowatego (ryc. 1). Badanie tomograficzne klatki piersiowej ujawniło pogrubienie opłucnej w szczycie prawego płuca i u podstawy obu płuc, jednak bez obecności guzków.

Mastoidektomia wykazała obecność masy miękkotkankowej niewielkich rozmiarów w zachyłku nadbębnekowym. W badaniu histopatologicznym stwierdzono chroniczne śluzowe zmiany zapalne o umiarkowanym nasileniu, bez dyskretnych ziarniniaków; badanie było niediagnostyczne. Badanie materiału z biopsji nerki wykazało martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych typu III (*pauci-immune*) z tworzeniem półksiężyców (ryc. 2). Rozpoznano ziarniniakowość Wegenera.

Przy podejrzeniu układowego zapalenia naczyń przed rozpoczęciem potencjalnie toksycznego, długotrwałego leczenia należy przeprowadzić badanie histopatologiczne. W pierwszej kolejności biopsji należy poddać obszary objęte procesem chorobowym o naj-



1 Rycina 1. Zdjęcie wykonane techniką spiralnej tomografii komputerowej; okno kostne. Przekrój w poziomie wyrostków sutkowatych. Komórki wyrostka sutkowatego po prawej stronie głowy pacjenta są nieprzejrzyste (obraz A, strzałka), podczas gdy po stronie lewej są prawidłowo powietrznione (obraz B, strzałka). Przewlekły proces zapalny obejmuje jamę ucha środkowego po stronie prawej, na co wskazuje obecność płynu i pogrubienie błony śluzowej wokół młoteczka i kowadełka (obraz A, grot strzałki). Zmian tych nie obserwuje się po stronie lewej (obraz B, grot strzałki).

niższym ryzyku powikłań. Jeśli stan kliniczny pacjenta jest na tyle niestabilny, że zabieg ten może pociągać za sobą poważne ryzyko, należy rozważyć terapię bez histopatologicznego potwierdzenia.

Mastoidektomia w omawianym przypadku okazała się niediagnostyczna, histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania przyniosła jednak biopsja nerki. Ze względu na postępy procesu chorobowego i zajęcie nerek u pacjenta należy włączyć agresywne leczenie z zastosowaniem kortykosteroidów w dużych dawkach.

U pacjenta przez trzy dni stosowano metyloprednizolon podawany dożylnie w dawce 1 g, a następnie doustnie prednizon w dawce 80 mg/24h. Zaproponowano mu standardowe leczenie obejmujące cyklofosfamid, jednocześnie informując go o możliwości udziału w badaniu klinicznym oceniającym terapię rytuksymabem. Pacjent zgodził się na udział w wielośrodkowym badaniu klinicznym RAVE (Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis; kod badania NCT00104299, szczegóły na ClinicalTrials.gov), które porównuje wyniki sześciomiesięcznej terapii rytuksymabem w skojarzeniu z prednizonem oraz stosowania cyklofosfamidu w połączeniu z prednizonem.

Dawkę prednizonu stopniowo redukowano u pacjenta do 5 mg/24h. W ciągu trzech lat od ustalenia rozpoznania wystąpiły u niego trzy zaostrzenia choroby, z których dwa objęły nerki. Obecnie pacjent pozostaje w remisji, przyjmuje podtrzymującą dawkę metotreksatu.

Komentarz

Wydedukowanie, czy swoisty problem kliniczny lub pojedynczy objaw są wynikiem bardziej złożonej choroby, wciąż pozostaje dużym

wyzwaniem. W omawianym przypadku lekarze nie rozpoznali ziarniniakowości Wegenera aż do pojawienia się drugiego zespołu objawów (ze strony układu mięśniowo-szkieletowego), które początkowo wydawały się niezwiązane ze zgłaszaną przez pacjenta wcześniej utratą słuchu. Rozpoznanie ustalono dopiero, gdy zaczęto rozważać asocjacje między tymi z pozoru osobnymi grupami objawów.

Ziarniniakowość Wegenera jest układowym zapaleniem naczyń krwionośnych powodującym zmiany głównie w drobnych i średniej wielkości naczyniach. Choć nie ustalono patofizjologii tej choroby, uważa się, że istotną rolę odgrywa w niej proces autoimmunologiczny z udziałem ANCA,¹ przeciwciał przeciw antygenom w pierwotnych ziarnistościach neutrofilów i przeciw peroksydazododatnim lizosomom monocytów. Przyłączenie się ANCA powoduje uwolnienie przez neutrofile czynników uszkadzających ścianę naczyń.² U niektórych pacjentów obserwuje się dodatnią korelację między mianem tych przeciwciał a aktywnością choroby, nie pozwala to jednak przewidywać zaostrzeń i modyfikować terapii.³

„Klasyczna” ziarniniakowość Wegenera obejmuje zmiany w płucach i nerkach; u >90% pacjentów zajęte są górne lub dolne drogi oddechowe.⁴ Choroba może też objąć stawy, skórę, ślinianki, oczy, uszy i nerwy. Wśród objawów neurologicznych występujących w 1/3 przypadków najczęstsze jest ostre mnogie zapalenie pojedynczych nerwów (*mononeuritis multiplex*),⁵ jednak zajęte mogą być też nerwy czaszkowe (czyli II, VI i VII).

Ziarniniakowość Wegenera tak jak u opisywanego pacjenta może rozwijać się podstępnie, początkowo dając objawy tylko ze strony uszu, do których dużo później dołączają bóle stawów i objawy nerkowe.⁶⁻⁹ W takich przypadkach, kiedy mimo zastosowa-

nia konwencjonalnej terapii objawy się utrzymują, ustalenie właściwego rozpoznania wymaga dużej czułości diagnostycznej.

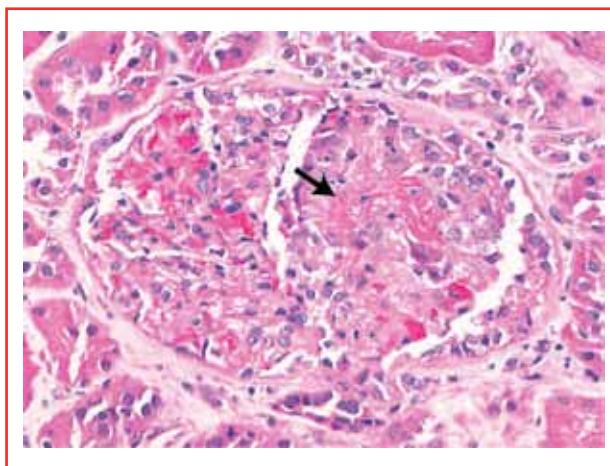
Rutynowe badania laboratoryjne mogą wykazać leukocytozę, trombocytozę, niedokrwistość normokrwinkową i normobarwliwą, a także zwiększone stężenie markerów stanu zapalnego. W mikroskopowym osadzie moczu zwykle stwierdza się mikrohematurię z wałeczkami czerwokrwinkowymi bądź innymi lub bez nich, a także proteinurię o różnym nasileniu. Innym objawem jest niewydolność nerek różnego stopnia, choć u części pacjentów czynność tych narządów jest zachowana.

Wykrycie ANCA w badaniu metodą fluorescencji bezpośredniej stanowi silne potwierdzenie rozpoznania ziarniniakowości Wegenera. Wyróżniamy dwa główne typy świecenia przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów: cytoplazmatyczny (C-ANCA) i okołojądrowy (P-ANCA – *perinuclear ANCA*). Wyniki potwierdza badanie metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) w kierunku specyficznych przeciwciał przeciw proteinazie 3 (PR3), zaliczanych do C-ANCA, i przeciw mieloperoksydazie (P-ANCA). U >90% pacjentów z ziarniniakowością Wegenera wyniki badań w kierunku ANCA są dodatnie i w większości przypadków występuje związek z antygenem PR3.¹

Obecność przeciwciał ANCA i ich podtypów pomaga w różnicowaniu ziarniniakowości Wegenera z innymi zapaleniami naczyń, w których przypadku należące do typu C-ANCA przeciwciała PR3 występują dużo rzadziej. W mikroskopowym zapaleniu naczyń, zapaleniu naczyń ograniczonym do nerek, zespole Churga--Strauss i zapaleniu naczyń wywołanym lekami stwierdza się obecność przeciwciał P-ANCA skierowanych głównie przeciw mieloperoksydazie. Przeciwciała ANCA nie są natomiast charakterystyczne dla guzkowego zapalenia tętnic.

Z powodu toksyczności standardowych terapii stosowanych w ziarniniakowości Wegenera, jeśli to możliwe, rozpoznanie należy potwierdzić, wykonując badanie histopatologiczne tkanek pobranych z obszarów objętych chorobą, począwszy od miejsc wymagających najmniej inwazyjnej biopsji, tj. jamy nosowo-gardłowej i skóry. Jeśli to konieczne, materiał pobiera się też z nerek, płuc i nerwów. Biopsja z narządów innych niż nerki może ujawnić charakterystyczną triadę, na którą składają się zapalenie naczyń, ziarniniaki i martwicze zapalenie, jednak dużo częściej stwierdza się ją w trakcie badania autopsyjnego niż w przypadku pobranych w klinice próbek tkanek. Badanie bioptatów z nerek zwykle pozwala stwierdzić typ III (*pauci-immune*) martwiczego zapalenia kłębuszków nerkowych z obecnością półksiężyców.

Ważne jest włączenie agresywnego leczenia. U pacjentów z chorobą zagrażającą funkcjonowaniu narządów wewnętrznych typowo wdraża się terapię kortykosteroidami w dużych dawkach i cyklofosfamidem.¹⁰ Następnie w ramach leczenia podtrzymującego stosuje się metotreksat lub azatioprynę w skojarzeniu z prednizonem przyjmowanym codziennie.^{11,12} Na wczesnym etapie choroby, kiedy nie wpływa ona jeszcze na czynność różnych narządów, skojarzenie metotreksatu z kortykosteroidami może zastąpić cyklofosfamid. Postępowanie takie można było rozważyć w opisanym przypadku.¹³ Aby uzyskać remisję w izolowanej chorobie górnych dróg oddechowych,



□ Rycina 2. Obraz histopatologiczny wycinka z nerki. Mikroskopowy obraz preparatu przedstawia martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych z obecnością półksiężyców (strzałka). Barwienie hematoksyliną i eozyną.

wych, można zastosować kotrymoksazol. Skojarzenie to ma także znaczenie w profilaktyce pneumocystozowego zapalenia płuc u pacjentów leczonych kortykosteroidami.

Dzięki opisanym metodom terapii odsetek 5-letnich przeżyć od chwili ustalenia rozpoznania wynosi ok. 80%. Niestety, postępowanie to wiąże się z dużą toksycznością. Cyklofosfamid usposabia do zakażeń, a także powstawania guzów litych i nowotworów układu krwiotwórczego. Po wstępnym leczeniu cyklofosfamidem i kortykosteroidami remisję uzyskuje się u ok. 90% pacjentów, jednak odsetek nawrotów jest wysoki: 18-40% w ciągu 24 miesięcy.¹⁴

Poszukuje się terapii obciążonych mniejszym ryzykiem działań niepożądanych. Badania nad nimi są oparte na przypuszczalnym udziale ANCA i limfocytów B w aktywacji procesów patologicznych w ziarniniakowości Wegenera. Chociaż czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α) uważa się za ważny element kaskady zapalnej, terapia za pomocą inhibitora TNF- α – etanerceptu (białko fuzyjne wiążące ludzki TNF- α) – okazała się nieskuteczna u pacjentów z tą chorobą. Co więcej, w skojarzeniu z cyklofosfamidem zwiększała ryzyko powstania guzów litych.¹⁵ Skuteczność rytuksymabu, przeciwciała monoklonalnego, które zmniejsza liczbę limfocytów B przez przyłączenie się do antygenu CD20 na ich powierzchni, jest oceniana w badaniu RAVE, do którego zakwalifikowano mężczyznę, którego przypadek przedstawiono w artykule. Uczestnictwo pacjentów w tego typu badaniach klinicznych jest kluczowe dla opracowania skutecznych metod terapii chorób, które wymykają się prostym schematom, takich jak ziarniniakowość Wegenera.

Oświadczenie

Dr Flynn otrzymał grant naukowy od firmy Abbott. Nie zgłoszono innych potencjalnych konfliktów interesów mających związek z tym artykułem.

Adres do korespondencji: Dr. Marinopoulos, 401 N. Caroline St., Baltimore, MD 21231. E-mail: smarinol@jhmi.edu.

From The New England Journal of Medicine 2010;362:1228-33. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2009 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo:

1. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 2007;120(7):643.e9-643.e14.
2. Bacon PA. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med* 2005;352:330-2.
3. Finkielman JD, Merkel PA, Schroeder D, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007;147:611-9.
4. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
5. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
6. D'Cruz DP, Baguley E, Asherson RA, Hughes GR. Ear, nose, and throat symptoms in sub-acute Wegener's granulomatosis. *BMJ* 1989;299:419-22.
7. Kornblut AD, Wolff SM, Fauci AS. Ear disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1982;92:713-7.
8. Takagi D, Nakamaru Y, Maguchi S, et al. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2002;112:1684-90.
9. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *J Laryngol Otol* 2007;121:653-8.
10. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA* 2007;298:655-69.
11. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
12. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.
13. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461-9.
14. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1004-10.
15. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.



Komentarz:
prof. dr hab. med.
Witold Tłustochowicz
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Reumatologii Wojskowego
Instytutu Medycznego,
Warszawa

Ziarniniakowatość Wegenera to choroba układowa o niezna-nej etiologii, charakteryzująca się występowaniem zmian ziarniniakowych, martwicy tkanek oraz zapalenia małych i średnich naczyń krwionośnych. Wiąże się z obecnością w surowicy przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA), skierowanych głównie przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA). Częstość występowania i zachorowalność zależą od regionu geograficznego i rasy. Choroba zazwyczaj rozwija się u osób rasy białej, równie często u kobiet i mężczyzn – w Europie roczna zachorowalność wynosi 5-10 przypadków/mln, a częstość występowania 25-150 przypadków/mln. Ziarniniakowatość Wegenera może wystąpić u osób w każdym wieku, choć szczyt zachorowań przypada na 4. i 5. dekadę życia, a mniej niż 15% zachorowań dotyczy dzieci. Tak rzadkie występowanie choroby utrudnia rozpoznanie, ponieważ we wczesnej fazie obserwacji nie bierze się jej pod uwagę.

Rozpoznanie nie ułatwia też obraz kliniczny. W przebiegu ziarniniakowatości Wegenera może dojść do zajęcia wszystkich narządów i układów, jednak typowo proces chorobowy obejmuje górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki. Objawy ogólne, tj. osłabienie, gorączka lub stany podgorączkowe, brak łaknienia i utrata masy ciała, występują na początku choroby u około połowy pacjentów i zwykle współistnieją z innymi objawami.

Zmiany w obrębie górnych dróg oddechowych dopiero w zaawansowanym stadium choroby są dość charakterystyczne. Wywołują krwawienie oraz obecność ropnej i krwisto-ropnej wydzieliny z nosa, nadżerki, owrzodzenia, niekiedy destrukcję kostną z wytworzeniem nosa siodełkowatego. Opisywane w artykule zapalenie ucha środkowego i wewnętrznego występuje u ok. 1/4 pacjentów na początku choroby, ale staje się charakterystyczne dopiero na etapie destrukcji kostnej.

Do typowej triady narządowej należy zajęcie nerek, zwykle przebiegające bezobjawowo, tylko z charakterystycznymi zmianami w osadzie moczu, tj. białkomoczem, krwinkomoczem i obecnością wałeczków erytrocytowych, oraz ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy. U części chorych rozwija się gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek z objawami zespołu nefrytycznego i szybko narastającą niewydolnością nerek.

Inne objawy to: zapalenie stawów, zapalenia twardówki, nadtwardówki, tęczówki, rogówki, spojówek i przewodów łzowych, zmiany skórne pod postacią plamicy uniesionej, w późniejszych okresach choroby także mnogie zapalenie pojedynczych nerwów (wielogniskowa mononeuropatia), rzadziej obwodowa symetryczna polineuropatia.

Wyniki badań laboratoryjnych są niecharakterystyczne: przyspieszone OB, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, leukocytoza i trombocytoza, zmiany w moczu. Typowe jest dopiero stwierdzenie w immunofluorescencji pośredniej przeciwciał o typie świecenia cytoplazmatycznym (C-ANCA), które odpowiadają przeciwciałom skierowanym przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA) i występują u 80-90% pacjentów, ale dopiero w późnym okresie choroby. Należy jednak pamiętać, że samo stwierdzenie ANCA w surowicy, bez współistniejących objawów klinicznych, nie ma znaczenia diagnostycznego. Przeciwciała te mogą ponadto występować również w przebiegu innych niż ziarniniakowatość Wegenera chorób, w tym zakażeń, nowotworów i innych układowych chorób tkanki łącznej.

Jeśli chodzi o badania obrazowe, niezwykle przydatna jest tomografia komputerowa pozwalająca na uwidocznienie zmian w obrębie twarzoczaszki, ucha, zatok przynosowych i płuc.

W przypadku zajęcia narządu wzroku i ośrodkowego układu nerwowego konieczny może być rezonans magnetyczny. W przypadkach wątpliwych o rozpoznaniu rozstrzygają badania histopatologiczne biopciatów, w których stwierdza się zmiany ziarniakowe, martwicę i zapalenie naczyń. W biopsji nerki zazwyczaj stwierdzamy ogniskowe segmentalne martwice kłębuszkowe zapalenie nerek, często z obecnością półksiężyców. W przeciwieństwie do biopsji nerek i płuc wycinki pobrane z górnych dróg oddechowych (nos, zatoki, obszar podgłośniowy) są często nie-diagnostyczne. Tylko u 15% chorych biopsja górnych dróg oddechowych ujawnia typową triadę patologiczną.

Rozpoznanie jest łatwiejsze, kiedy początek choroby jest ostry, z równoczesnym zajęciem wielu narządów. Zwykle jednak obserwujemy stopniowe narastanie objawów, tak jak w omawianym przypadku, co powoduje, że rozpoznanie ustala się po wielu tygodniach, miesiącach, a nawet latach trwania choroby, kiedy uszkodzenia są nieodwracalne.

Przed wprowadzeniem do leczenia glikokortykosteroidów średni czas przeżycia wynosił ok. 5 miesięcy, roczna umieralność 82%, a 5-letnie przeżycie 15%. Zastosowanie w terapii leków z tej grupy doprowadziło do wydłużenia średniego przeżycia do 12,5 miesiąca i 5-letniego przeżycia sięgającego 50%. Wprowadzenie do terapii leków immunosupresyjnych, głównie cyklo-

fosfamid, pozwoliło uzyskać przynajmniej czasową remisję u ponad 90% pacjentów. W ograniczonej postaci choroby w indukcji remisji, jak też w jej podtrzymywaniu stosuje się terapię skojarzoną lekami immunosupresyjnymi, tj. metotreksatem (20-25 mg/tydz.) lub azatiopryną (2 mg/kg m.c./24h), z glikokortykosteroidami w średnich lub dużych dawkach.

Jak jednak podkreślają autorzy artykułu, konieczne są nowe formy leczenia, zwłaszcza u pacjentów, u których nie uzyskano remisji lub wystąpił nawrót choroby w trakcie leczenia lekami immunosupresyjnymi w maksymalnych dawkach standardowych. W takich przypadkach należy rozważyć inne klasyczne leki immunosupresyjne, tj. mykofenolan mofetylu (2 g/24h) lub leflunomid (20-30 mg/24h), immunoglobuliny podawane dożylnie stosowane w dużych dawkach (2 g/kg m.c. przez 5 dni) lub leki biologiczne. W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych skuteczny był tylko rytuksymab, natomiast wyniki oceny leków z grupy antagonistów TNF- α były rozbieżne – stosowanie etanerceptu nie przynosiło korzyści, natomiast infliksymab i adalimumab okazały się skuteczne doraźnie w wywoływaniu remisji.

Jak pokazuje opisany przypadek, rozpoznanie staje się oczywiste dopiero po wystąpieniu pełnych objawów choroby. Do tego czasu pacjent odwiedza wielu specjalistów, najczęściej laryngologów.