

Primaarne süsteemne vaskuliit – Wegeneri granulomatoos. Haigusjuhu kirjeldus ja lühiülevaade haigusest

Veronika Korneitšuk¹, Dagmar Loorits², Riina Kallikorm¹ – ¹TÜ Kliinikumi sisekliinik, ²TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus

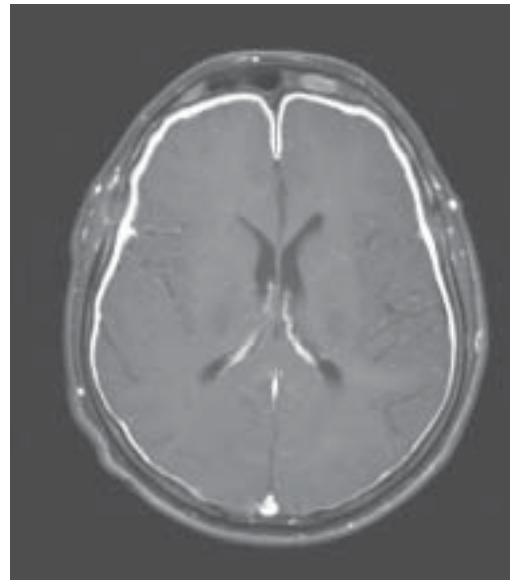
Wegeneri granulomatoos, diagnostika ja diferentsiaaldiagnostika, ravi

31-aastaselt mehel tekkis 2004. aasta kevadel püsiv ninakinnisus. Samal ajal märkas ta vasakul õlal piirdunud sinakas-lillat laiku. Sama aasta novembris hakkas patsient tundma valu otsmiku piirkonnas. Päärast määras raviks gentamütsiinisüstid lihasesiseselt. Vaatamata ravile jäi püsima otsmikuvalu, lisandus pearinglus ja rohke kollakas eritus ninast. Patsient hospitaliseeriti kõrvakliinikusse, kuna eelnevalt tehtud nina kõrvalkoobaste ülesvõttel leiti põsk- ja otsmikukoobaste varjustus. Haiglas tehtud kompuutertomograafilisel (KT) uuringul ilmnis otsmikuurke, ülalõuaurke, etmoidaalrakustiku ja ülemiste ninakäikude varjustus ning otsmikuurke sisekontuuri ebatasasus ja paksenemine. Diagnostika kroonilist sinusiiti ja teostati FESS-operatsioon (põskkoopa funktsionaalne endoskoopiline avamine ja etmoidektomia). Operatsioonil leiti granulomatoosne veritsev kude, mis täitis etmoidrakustiku. Histoloogilisel uuringul diagnoositi krooniline polüpoosne sinusiit nekroosi ja rohke fibroosiga. Haigele ordineeriti antibakteriaalne ravi ja ta kirjutati koju. Kodus olles jäi püsima peavalu ja pearinglus, kahe nädala möödudes operatsioonist kujunes silmade ümbruse turse ja iiveldus ning oksendamine.

Haige pöördus erakorralise meditsiini osakonda. Meningiidi kahtlusele tehti lumbaalpunktsioon. Liikvori leid oli normis, KT-uuringul oli varasema uuringuga võrreldes nina kõrvalkoobaste leid dünaamikata, kuid intrakraniaalselt tulid esile õhukesed vedelikukogumid subduraalselt. Patsient hospitaliseeriti uuesti kõrvakliinikusse. Kuna püsisid peavalu, iiveldus ja oksendamine, tehti magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring, mille alusel

kahtlustati subduraalset empüeemi ja haige suunati ravile närvikliinikusse.

Kliinilisel uuringul ilmnisid laugude turse ja paispapillid. Vereanalüüsil leiti SR 70 mm/t, CRV 16 mg/l, HIV-test oli negatiivne. Liikvori mikroskoopiline ja bakterioloogiline leid olid normis. Infektsionisti soovitusel määrati patsiendile antibakteriaalne ravi: tsefotaksiimi 2 g x 6 ööpäevas veenisiseselt ja metronidasooli 500 mg x 2 ööpäevas. Umbes nädala möödudes haige seisund ei paranenud. Teostati korduvalt KT- ja MRT-uuring ning diagnoositi pahhümeningiiti ja ajuturset (vt jn 1). Raviskeemi lisati prednisoloon 50 mg x 2 ööpäevas. Konsiliumi otsusega peeti ajukelmepõletikku sekundaarseks



Joonis 1. MRT-uuring. Näha paksenenud, intensiivselt kontrasteeruv kõvakelme mõlema hemisfääri kohal.

Tabel 1. WG diagnostilised kriteeriumid

Kriteerium	Kliinilised tunnused
Nina- või suuõõne põletik	valulike või valutute haavandite teke suus ja/või verine/mädane voolus ninast
Rindkere röntgenuuring	suurenenud lümfisõlmed, infiltraadid
Uriini analüüs	mikrohemaaturia (>5 erütrotsüüti) või erütrotsüütide silindrid
Biopsia	granulomatoosne põletik arteri seinas või arterioli peri- või ekstravaskulaarsel alal
Diagnoosiks vajalik 2 kriteeriumi olemasolu	

tingituna nina kõrvalkoobaste põletikust ja haige suunati operatiivseks raviks tagasi kõrvakliinikusse. Otsmikuurkest eemaldatud materjali histoloogilisel uuringul ilmnedid kroonilise ja ägeda põletiku tunnused hiidrakulise ja eosinofiilse komponendiga, koe nekroos ning veresoonte haaratus – vaskuliit.

Operatsiooni järel jätkus antibakteriaalne ja hormoonravi: prednisoloon 50 mg päevas. Haige seisund paranes, peavalu ja pearinglus taandusid. Püsima jäi periorbitaalne turse.

Veebruaris 2005 suunas perearst haige nefroloogi konsultatsioonile, kuna kahtlustas nefriiti. Nefroloog nefriidi diagnoosi ei kinnitanud ja haige suunati nina kõrvalkoobaste kordusoperatsioonile. Operatsioonil võetud materjali histoloogilisel uuringul tuvastati põletikuline granulatsioonkude rohke nekroosiga ning veresoonte vahel olid nähtavad Langhansi hiidrakud. Kirjeldatud leiu alusel võis kahtlustada Wegeneri granulomatoosi (WG).



Foto. Haige Wegeneri granulomatoosiga. Laugude ja silmaümbruse turse.

Märtsis 2005 hospitaliseeriti haige sisekliiniku reumatoloogia osakonda. Ta kurtis ninahingamise takistust, väsimust ja jõuetust. Haige silmalaud olid lillaka varjundiga, tursunud (vt foto), vasakul õlal oli piirdunud sinakas-lillaka värvusega infiltreerunud ala mõõtmetega 6 x 7 cm. Tehti vereanalüüs: SR 83 mm/t, CRV 35 mg/l, kreatiniin 74 µmol/l, leukotsüütide valem normis. Uriini analüüsil olid nähtavad erütrotsüüdid, valgusisaldus oli suurenenud – 0,24 g/l. Kopsude KT-uuringul olid nähtavad suurenenud lümfisõlmed mediastiinumis. Naha bioptaaadi uuringul diagnoositi panvaskuliiti – pärinaha sügavates kihtides paiknevate väikese ja keskmise kaliibriga veresoonte põletikku. Seerumi uuringul neutrofiilivastaste antikehade suhtes (ANCA) ilmnedid atüüpilise ANCA tiitri tõus. Nina-neelulima bakterioloogilisel analüüsil tuvastati *Staphylococcus aureus*. Kliiniliste ja laboratoorsete andmete alusel vormistati reumatoloogia osakonnas diagnoos: **Wegeneri granulomatoos** (generaliseerunud vorm, hingamisteede ja naha kahjustus, nefriit, ANCA-positiivne). Sekundaarne ülemiste hingamisteede bakteriaalne infektsioon.

Raviks ordineeriti metüülprednisolooni 1 mg/kg päevas ja tsüklofosfamiidi 2 mg/kg päevas. Hingamisteede infektsiooni ravi jätkus klaritromütsiiniga (500 mg x 2 päevas). Antibiootikumi valikul lähtuti *S. aureus*'e antibiootikumitundlikkusest.

Raviga haige seisund paranes, vaevused ja periorbitaalne turse taandusid. Vere põletiknäitajad ja uriini valgusisaldus ning mikrohematuria taandusid. Ravi jätkus ambulatoorselt metüülprednisolooni ja tsüklofosfamiidiga.

Novembris 2005 oli haige heas seisundis ja töövõimeline.

Wegeneri granulomatoos (WG) on primaarne süsteemne hiidrakuline väikesi ja keskmisi veresooni

haarav vaskuliit (1, 2). Haiguse etioloogia ei ole selge. Tegemist on harva esineva haigusega, mille esinemissagedus 100 000 inimese kohta on USA andmetel 3, Suurbritannia andmeil 0,85 juhtu (3). Mehed ja naised haigestuvad võrdse sagedusega. Haigestunute keskmine vanus on 41 a, 16% haigestunutest on lapsed.

WG diagnostilised kriteeriumid on kokku lepitud ja kasutusel 1990. aastast (4). Haigus võib kulgeda paiksete nähtudega, aga ka generaliseeruda ning haiguse vorm haigestumise kestel muutuda (5). Tabelis 1 on toodud WG diagnostilised kriteeriumid. Haigus haarab mitmeid elundisüsteeme ja kliiniline pilt võib olla varieeruv ning mitmekesine.

Ülemised hingamisteed ja kõrvad on haaratud 9% juhtudest. Iseloomulik on sinusiidi kliiniline pilt, haavandid ninas. Võib kujuneda ka nina vaheseina perforatsioon, keskkõrvapõletik. Võivad areneda granuloomid trummikilel ja esineda kuulmise langust.

Kopsukahjustus võib WG korral ligi kolmandikul juhtudel kulgeda sümptomiteta. Kopsude radioloogilisel uuringul (röntgeniülesvõte, KT) on tüüpiliseks leiuks lümfisõlmede suurenemine, võivad esineda ka infiltraadid (6). Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleks arvestada kopsu nii primaarsete kui ka metastaatiliste kasvaja võimalusega.

Silmakahjustus iseloomustab WG korral silma erinevate struktuuride granulomatoosne põletik. Võib esineda ka võrkkesta veresoonte kahjustus. Sagedasti esinevad granuloomid retrobulbaarselt, põhjustades proptooosi, silmaliigutajanärvide või ka nägemisnärv kahjustust. MRT-uuringul on muutused retrobulbaarses koes hästi nähtavad (6, 7).

Luu-, liigese- ja lihasesüsteemi kahjustus esineb kuni 25%-l WG-haigetest mitteerosiivse artriidina või müalgiana.

Nahakahjustus kulgeb haavanditega, infiltraatidega, ka paapulite ja vesiikulitega.

Närvisüsteemi kahjustus esineb kuni pooltel WG-haigetel. Sagedamini kulgeb see neuropaatianähtudega. Sagedasti on haaratud aju kõvakelme, harvem pehmekelme ja ajukude. Kõvakelme haaratus protsessist on hästi nähtav KT-

või MRT-uuringul, iseloomulik on kõvakelme paksenemine ja intensiivne kontrasteerumine kontrastainega (8, 9). Harvem on kirjeldatud granuloomi või verdumisi ajukoes.

Sooletrakti sümptomitest on WG korral kirjeldatud kõhuvalu ja -lahtisust, verejooksu, perianaalseid haavandeid, aga ka ägedale pankreatiidile või soole perforatsioonile iseloomulikke kliinilisi nähte.

Urogenitaalsüsteemi haaratuse korral võib esineda hemorraagilise tsüstiidi, prostatiidi, orhiidi või epididümiidi kliiniline pilt.

Nefriit on sage WG korral esinev sündroom. Nefriidi kujunemine viitab haiguse halvale prognoosile: ravita juhtudel halveneb neerufunktsioon kiiresti (1) ja see on signaaliks haiguse agressiivse ravi vajadusele.

Immunoloogilised uuringud on abiks WG diagnoosimisel, eeskätt seerumi ANCA tiitri määramine; c-ANCA tiitri tõus esineb ligi 90% WG-haigetest ja on 80–90% juhtudest spetsiifiline. p-ANCA tiitri tõus leitakse seevastu kuni 10%-l WG-haigetest. Üldiselt sõltub ANCA leid haiguse vormist, aktiivsusest ja kestusest. Silmas tuleb pidada ka seda, et 10–20%-l WG-haigetest on ANCA negatiivne (1).

Ravi sõltub haiguse vormist. Generaliseerunud vormide korral kasutatakse ravis glükokortikoide (GK) koos tsüklofosfamidiga (CY). Kasutusel on erinevad raviskeemid: CY suu kaudu, lisaks GK veenisiseselt või CY intravenoosselt pulssravina, lisaks GK. Mõlemad raviskeemid toimivad tõhusalt (10, 11). Haiguse remissiooni järel tuleb CY-ravi jätkata veel 1 aasta vältel. Raviefekti saavutamisel vähendatakse aegamööda GK annust ja ravi glükokortikoidiga lõpetatakse 6–9 kuu möödumisel. Remissioonijärgsete ägenemiste ärahoidmiseks ordineeritakse metotreksaati või asatiopriini.

WG-haigetel on sagedasti leitud *S. aureus*'t nina-neeluruumis ja neil on sagedasti ülemiste hingamisteede infektsioonid. Arvatakse, et WG aktiivsus on seotud hingamisteede infektsioonidega (5). Kirjanduses soovitatakse WG-haigetele infektsioonide ärahoidmiseks perioodilisi trimetoprimi ravikuure koos sulfametoksasooliga.

Prognosis on tõsine. Raviga on võimalik saavutada haiguse täielik remissioon. Ravimata juhtudel on suurem osakaal (üle 90%).

Kokkuvõtteks

WG võib avalduda paljudes erinevates vormides. Haiguse diagnoosimine võib olla väga keerukas,

nagu see ilmneb ka kirjeldatud juhul, kui diagnoosini jõuti 4 kuud pärast haige esmakordset arsti poole pöördumist ja haiget ravisid mitme eriala spetsialistid. Selleks ajaks oli haigus kestnud juba ligi aasta. WG võimalusele tuleks mõelda erinevaid elundisüsteeme haaranud patoloogia või ravile allumatute haigusjuhtude korral.

Kirjandus

1. Stone JH, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis and lymphomatoid granulomatosis. Rheumatology. 3^d ed. Edinburgh, New York: Mosby; 2003.
2. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and review of the literature. Medicine 1973;52:535-61.
3. Lamprecht P, Gross WL. A brief history of Wegener's granulomatosis: on limited, localized, generalized forms of the disease: comment on the article by the Wegener's Granulomatosis etanercept trial research group. Arthr Rheum 2004;1:334-40.
4. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. Criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthr Rheum 1990;33:1101-7.
5. Lamprecht P, Trabandt A, Gross WL. Clinical and immunological aspects of Wegener's granulomatosis and other syndromes resembling WG. IMAJ 2000;2:621-6.
6. Juhl JH, Crummy AB. Essentials of radiologic imaging. 6th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1993.
7. Som PM, Curtin HD. Head and neck imaging. 4th ed. USA: Mosby Inc; 2003.
8. Murphy JM, Comez-Anzon B. Wegener granulomatosis: MR findings in brain and meninges. Radiol 1999;213:794-9.
9. Mentzel H-J, Neumann T, Fitzek C. MR imaging in Wegener granulomatosis of spinal cord. Am J Neuroradiol 2003;24:18-21.
10. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in treatment of generalized Wegener's granulomatosis. Arthr Rheum 1997;40:2187-98.
11. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. N Engl J Med 2003;349:36-44.

Summary

Primary systemic vasculitis – Wegener's granulomatosis: a case report and short overview

A thirty-one-year-old male patient had been diagnosed with chronic sinusitis in spring 2004. Antibiotic treatment had been ineffective and surgical treatment was suggested. Histological investigation revealed necrotizing sinusitis with fibrosis. Despite antibiotic treatment, the patient had headache and dizziness, and two weeks later periorbital oedema, nausea and vomiting appeared. Subdural empyema was suspected and the patient was referred to the clinic of neurology. Repeated MRI and CT investigations led to the diagnoses of meningitis and brain oedema. Antibacterial treatment was combined with glucocorticoids: the patient recovered and the treatment was stopped. In February 2005, a nephrologist consulted the patient for persistent periorbital oedema. Renal disease was not diagnosed. Due to chronic sinusitis, the patient

underwent secondary surgical treatment. On the basis of repeated histological investigations, Wegener's granulomatosis was suspected. The diagnosis was confirmed at the department of rheumatology by using additional investigations (skin biopsy, CT of the lungs). With aggressive glucocorticoid and cyclophosphamide treatment the patient recovered. The treatment is continued.

Wegener's granulomatosis is a vasculitis that usually begins as a localized granulomatous inflammation of the upper and/or lower respiratory tract mucosa. The disease can progress to generalized vasculitis. The etiology of the disease is unknown. The brain is rarely affected. Without treatment mortality is high. This case illustrates difficulties with diagnosing of an uncommon systemic vasculitis.

riina.kallikorm@kliinikum.ee