

14 éves fiú, renopulmonalis szindróma

Dr. Onozó Beáta, dr. Kemény Éva

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi
Központ, és Pathologiai Intézet, Szeged

Anamnézis, prezentációs tünetek

A 14 éves, korábban teljesen egészséges fiú egy hónapos anamnézissel került klinikánk Immunológiai Részlegére a Kiskunhalasi Kórházból. A beküldő intézmény felvetette Wegener-granulomatosis lehetőségét is.

A beteg anamnézisében a felvételét megelőzően egy hónappal csípő és vállizületi fájdalom szerepelt. Ezt követően sinusitis maxillaris és rhinitis acuta miatt kezelte fül-orr-gégész. Az orrváladék mikrobiológiai vizsgálata alapján, amely *Staphylococcus aureus*nak bizonyult amoxicillin-clavulansav kezelést indított. A beteg orrváladékozása a terápia ellenére nem szűnt meg, hanem bűzössé és véres-pörkös jellegűvé vált.

Két héttel klinikai felvételét megelőzően necrotizáló stomatitis alakult ki. Emiatt a Fogászati és Szájsebészeti Klinikán is vizsgálták és felvetették szisztémás betegség lehetőségét. Közvetlenül kórházi felvételét megelőzően köhögni kezdett, valamint magas, continua típusú láza jelentkezett.

Klinikai felvételekor elesett állapotú, sápadt küllemű. Aponiás. A végtagokon, elsősorban a csontos alap felett, illetve glutealisan necrotizáló jellegű, sötétlila színű, tapintható bőrelváltozások jelentek meg. (2. ábra). Szájában necrotizáló stomatitis, orrában pedig az egész ornyálkahártyát beborító pörkkel fedett gyulladás alakult ki, amely fokozatosan a septum elhalásához vezetett.

Az elvégzett mellkasröntgen interstitiális jellegű rajzolatfokozódást és a jobb felső lebenyben kerekárnyékot igazolt. (3. ábra). A trachea légsáv felvétel asubglottikus régióban egy kb. 30%-os szűkületet írt le (4. ábra).

Laborvizsgálatok

A beteg klinikai laborvizsgálatai a következő eredményt mutatták:

- **We: 120 mm/ó**
- **Vérkép: hgb:117 g/l fvs: 9,4 thr:290 G/l**
- **CRP: 231 mg/l**

- **RF: 201 U/l**
- **IgG: 15,87** IgA: 1,35 IgM: 0,71 g/l
- ANF: negatív
- **cANCA: pozitív antiProteináz3: 54,9 U/ml (0-5)**
- Anti GBM: negatív
- Vesefunkció: normál
- Vizelet: mikroszkópos **hematuria**, majd 3 hét múlva **nefrotikus szintű proteinuria**

Diagnózis (1. táblázat)

A klinikai vizsgálatok alapján szisztémás vasculitis gyanúja vetődött fel. A cANCA pozitivitás, az orrüreget érintő gyulladás, és a radiológiai eltérések Wegener-granulomatosis bizonyult a legvalószínűbbnek. A szövettani vizsgálatok megerősítették gyanúnkat.

A Bőrgyógyászati Klinika Szövettani laboratóriuma (Dr. Korom Irma) értékelte a bőrelváltozásból vett bőrbioptziás mintát.

A Patológiai Intézetben értékelték az orrüregből vett biopsziás mintát.

Mindkét morfológiai kép megfelelt Wegener-granulomatosisnak.

1. táblázat

A gyermekkori Wegener-granulomatosis diagnosztikai kritériumai az Európai Gyermekreumatológiai Szövetség (PRES) ajánlásával

1. Orr- vagy szájüregi gyulladás
2. Kóros mellkasröntgen vagy CT lelet
3. Kóros vizeletüledék (hematuria vagy proteinuria)
4. Biopsziával igazolt granulomatózus gyulladás
5. Subglottikus, tracheális vagy endobronchiális stenosis
6. PR3-ANCA vagy c-ANCA jelenléte

Három jel megléte szükséges a diagnózis felállításához.

Kezelés

A beteg kezelését az Austin-séma szerint indítottuk. (Cyclophosphamide 750 mg/m² 3 hetente, kortikoszteroid 1–2 mg/kg/nap folyamatosan).

Fokozódó tachypnoe, oxigén-igény miatt kezelését kiegészítettük 5 alkalommal plazmaferézissel és nagy dózisu methylnprednizolon adásával.

A *Staphylococcus aureus* eradikáltuk orrából, és folyamatos fenntartó antibiotikus és antimikotikus kezelést vezetünk be (trimethoprim-sulphometoxazol, fluconazol)

A kezelés során észlelt szövődmények (1. ábra)

Az alkalmazott kezelés mellett a diagnózist követő első héten a v. femoralis thrombosis alakult ki, amely miatt kis molekulású heparint indítottunk. A későbbiekben antikoagulálását K-vitamin antagonistával folytattunk.

A kezelés 3. hetében a nefrotikus szintű proteinuria miatt vesebiopszia történt.

A kezelés 9. hetében köhögési roham kapcsán a nyakon *subcutan emphysema* alakult ki, amely fokozatosan progrediált, a mediastinumba, majd a gerincsatornába is beterjedt, a betegnek neurológiai tüneteket okozva (Horner-triász). Az emphysema miatt CT vizsgálat (5. ábra) történt, ez nem igazolt tracheasérülést, oesophagusrupturát, illetve a tüdőben sem mutatott olyan a pleura felszínhez közel elhelyezkedő makroszkópos méretű granulómát, amelynek rupturája okozhatta a levegő kijutását a szövetközi térbe. Mivel a beteg újabb és újabb köhögési rohama kapcsán az emphysema fokozódott, emellett neurológiai tünetei jelentkeztek és a CT felvétel már a nagyerek kompresszióját is igazolta, ezért mediastinális draint vezetünk be és egy hétig Bülow-szívást alkalmaztunk. Evvel az emphysema vonatkozásában teljes gyógyulást értünk el.

A betegség lefolyása

Immunszuppresszív kezelése a 10. hétig a szövődmények ellenére lényegében zavartalanul folytatódott. Szerológiai szempontból csökkenést észleltünk a vasculitis aktivitását jelző paraméterekben, mint a CRP, We, proteináz3 elleni antitestszint, thrombocytaszám. A beteg lázmentes lett.

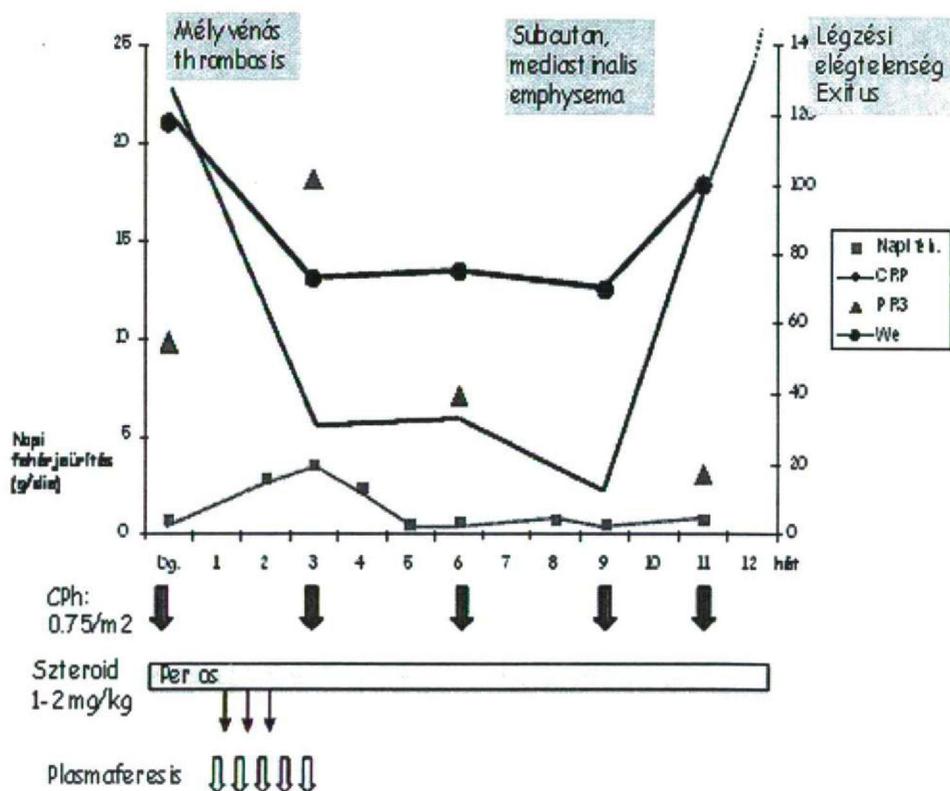
Infekciós szövődményt ezen időszak alatt nem észleltünk.

Azonban a mellkasröntgen felvétel a tüdőben a diagnóziskor észlelt granulóma mellett újabb nodusok megjelenését mutatta. Evvel párhuzamosan a 11. héten láza is jelentkezett, amelynek hátterében infekciót nem tudtunk kimutatni. Ezért a 3 hetes intervallum helyett egy héttel

korábban adtuk meg esedékes cyclophosphamide kezelését, illetve az alkalmazott szteroid kezelést megemeltük.

Egy héttel később súlyos köhögési roham, fulladásérzés miatt klinikánk intenzív osztályára került. Az enyhén emelkedett procalcitonin értéke mellett jelentős mértékben emelkedett CRP-t (520 mg/l) észleltünk. A radiológiai vizsgálatok újabb garnulomák megjelenését mutatta a tüdőben. Az észlelt állapotromlást az alapfolyamat aktiválódásaként értékeltük, ezért ismételt plazmaferézis bevezetése mellett döntöttünk.

Az alkalmazott inhalatív gyógyszerek, az emelt dózisban adott szteroid kezelés ellenére állapota azonban gyorsan progrediált, CO₂ retenció és súlyos acidózis alakult ki. Az intubálást követően röviddel súlyos légzési elégtelenség miatt exitált.



1. ábra. A betegség lefolyása
Megbeszélés

A Wegener-granulomatosis a kiserek nekrotizáló, granulomatózus jellegű gyulladásával járó szisztémás vasculitis. Az orrüreg mellett leggyakrabban a tüdőt és a vesét érinti a folyamat, ezért az ún. renopulmonalis szindrómák közé is szokták sorolni. Ugyanakkor szisztémás formájában az ízületek, a bőr, a szív és a központi idegrendszer is érintett lehet. Limitált, vagy lokalizált formája is ismeretes, amikor csak a felső légúti traktusban fordulnak elő a jellegzetes granulómák és a vasculitis is minimális.

A betegség etiológiája teljes mértékben nem ismert, azonban felnőtt betegeknél *Staphylococcus aureus* hordozása a betegség exacerbációját válthatja ki.

A keringő citoplazmatikus antineutrophil ellenanyag (cANCA) indirekt immunfluoroscens módszerrel a felnőtt betegek 90%-ánál, gyermekbetegek kb. 60%-ánál mutatható ki. ELISA módszerrel rendszerint proteináz 3 elleni antitesteket lehet kimutatni. A betegség rendszerint a 25–50 év közötti életkorban fordul elő, gyermekkori előfordulása rendkívül ritka. A nemi eloszlás kiegyenlített.

A nemzetközi irodalomban 4 nagyobb összefoglaló jellegű publikáció jelent meg a gyermekkori Wegener-granulomatosisról. Összesen 83 gyermeket vizsgáltak és hasonlítottak össze felnőttkorban előforduló Wegener-granulomatosis eseteivel. Általánosságban ezen adatok alapján megállapítható, hogy a subglotticus stenosis előfordulása ötször gyakoribb gyermekkori, mint felnőttkorban. A szeptum nekrosis következtében kialakult klasszikus orrdeformitás kétszer gyakoribb, mint felnőttkorban. A vese megbetegedése mindkét korcsoportban hasonló (az esetek 65–100%), azonban a 6 évesnél fiatalabb gyermekekben kevesebb veseérintettséget észleltek. A központi idegrendszeri vasculitis a gyermekkori esetek 12%-ában volt megfigyelhető, míg felnőttkorban 25–54% közé valószínűsítik kialakulását. A szem, a bőr és az ízületek érintettsége mindkét betegségcsoportban hasonló volt.

A cANCA pozitívításáról gyermekkori kevés adat van, mivel ez egy viszonylag új vizsgálati eljárás, valamint a felnőttkori esetekben használt ACR kritériumrendszernek sem feltétele a cANCA pozitívítás. Gyermekkori eseteknél kb. 60%-ban mutatták ki pozitívítását.

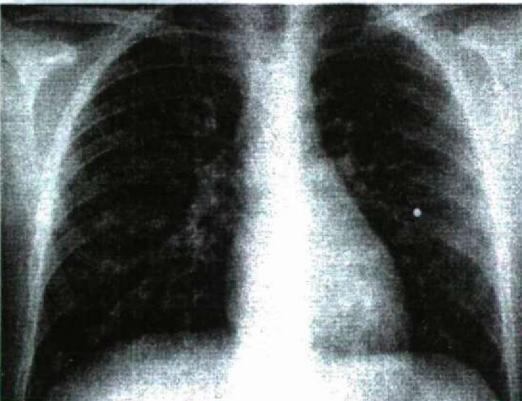
Az ismertetett esetben a beteg bőr-, orrüregi- és veseérintettségét szövettanilag igazoltuk, a tüdő feltételtelgett granulomatosis gyulladását a képalkotó módszerek bizonyították. Ezek alapján generalizált Wegener-granulomatosisnak tartottuk betegségét. A subglottikus stenosis és a klasszikus szeptumelhalás illetve a következményes orrdeformitás

megecsítették diagnózisunkat. A beteg nem javuló aphoniája a hangszalagok gyulladásának következménye volt.

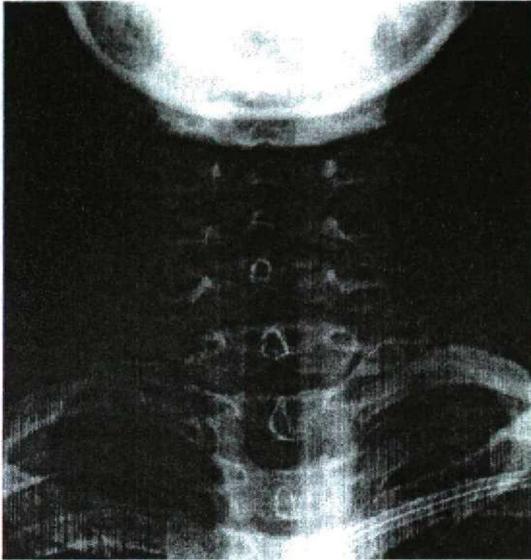
Az alkalmazott immunszuppresszív kezelés során szerológiailag remissziót értünk el, a beteg vesefunkciós értékei sem romlottak, proteinuriája az átmeneti növekedést követően 500–600 mg/die értéken stabilizálódott. Azonban a beteg életminőségét jelentősen befolyásoló felső légúti stenosis és a tüdőben már kialakult elváltozásokat nem tudtuk megfordítani. A beteg halálát a fulmináns tüdőkárosodás és a relapsus során kialakult önmagát erősítő gyulladásos kaszkádméchanizmus aktiválódása okozhatta.



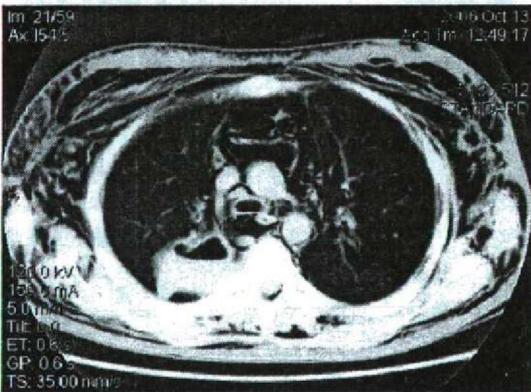
2. ábra. Sötétlila, pörkkel fedett, nekrotizált bőrelváltozás



3. ábra. Mellkasröntgen a diagnosiskor: Intersticiális rajzolatfokozódás és a jobb felső lebenyben granuloma



4. ábra. Trachea légsáv felvétele – a subglotticus régió mérsékelt szűkülete látható



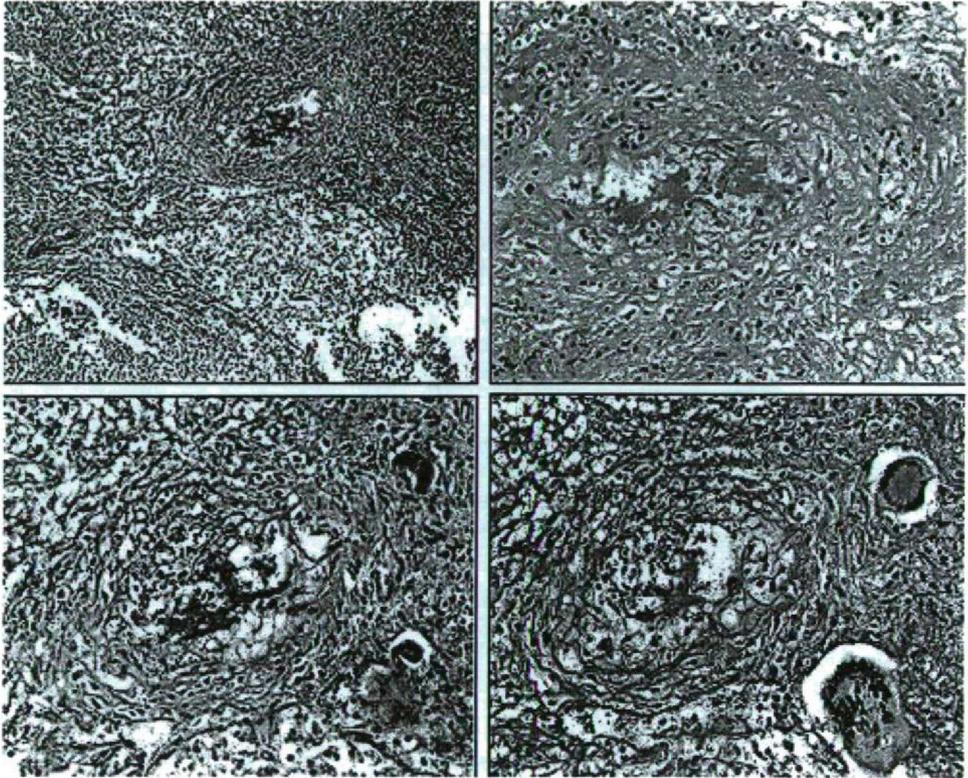
5. ábra. Mellkas CT felvétel – subcutan és mediastinalis emphysema, amely kompressziót gyakorol a tüdőre, a nagyerekre és a gerinccsatornába is bejut. Emellett látható a klasszikus granuloma a tüdőben

Ajánlott irodalom

1. Klinikai nefrológia. szerk. Kakukk Gy. Medicina, 2004
2. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, Kawasaki T, Lindsley C, Petty RE, Prieur AM, Ravelli A, Woo P EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):936-41
3. Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ: Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(9):754-61.
4. Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(1):25-32.

Wegener granulomatosis

Szövettan, orr-garat biopszia: az orr-garat necrotisalo-granulomatosisus gyulladása. Diagnózis: Wegener granulomatosisnak megfelel. Leletezte dr. Iványi Béla.



6. ábra. Az orr-garat necrotisalo-granulomatosisus gyulladása vasculitissel

Szövettan: vesebiopszia. Leletezte: dr. Kemény Éva.

Glomerulusok: A vesebiopszia sorozatmetszetiben összesen 24 glomerulus. Félholdképződés a glomerulusok 50%-ában: 9 glomerulusban cellularis, 3 glomerulusban fibrotikus. A glomerulusok 70%-ban segmentalis kapillaris kacskárosodás: mesangiolytic, endothel károsodás, fibrin lerakódás, focalis kacsnerosis.

Tubulointerstitium: jórészt megtartott, csak egy kis gócban mutatkozó enyhe lymphocytar infiltratio, minimalis tubulitissel.

Extraglomerular erek: arteriolák, interlobularis arteriák épek, vasculitis nincs.

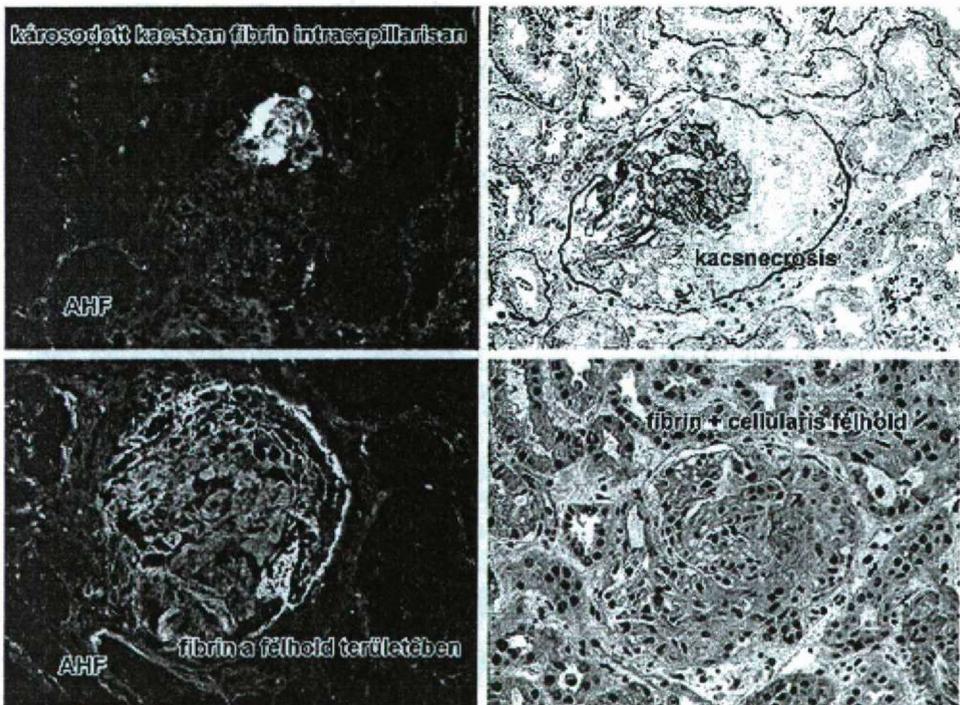
Immunfluoreszcens vizsgálat: IgG, IgA, IgM, C3 és C1q, kappa, lambda és AHF kimutatása.

Glomerulusokban sem immunkomplex, sem anti-GBM ellenanyag depositio nem igazolódott.

Két félholdat tartalmazó glomerulusban a károsodott kapillaris kacs és a félhold területében fibrin lerakódás, továbbá focalis segmentalis fibrin depositio egy-egy károsodott kacsban. Arteriolákban kevés C3 pozitivitás.

Elektronmikroszkópia: két glomerulust vizsgáltunk. Mindkettőben segmentalis elváltozás különböző képpel: egyikben acut kapillaris kacs károsodás cellularis félholdképződéssel, másikban idősült lézió gócos hegesedéssel fibrotikus félhold képződésével. Az *elváltozástól mentes* kapillaris kacsokban gócos podocytalábnyulvány fusiot láttunk, immunkomplex depositio nem igazolódott.

Diagnózis: Focalisan necrotisalo glomerulonephritis a glomerulusok 50%-ában félholdképződéssel. A cANCA pozitivitás alapján Wegener granulomatosis részjelenségének megfelel.



7. ábra. Focalisan necrotisalo glomerulonephritis a glomerulusokban félholdképződéssel

Reno-pulmonalis syndroma:

Diffúz tüdővérzés + vese-érintettség többnyire félholdképződéssel járó glomerulonephritis formájában.

Differenciál diagnosztika:

Immunopathologiai csoportosítás a tüdő és vese immunfluorescens (IF) vizsgálata alapján:

1. Anti-basalis membrán antitest mediált

- IF: *linearis IgG pozitivitás az alveolaris és glomerularis BM-ban*
- Goodpasture syndroma

2. **Immuncomplex mediált**

- IF: *granularis immunglobulin és C3 pozitivitás*
- *immuncomplexek lerakódása a tüdőben és vesében*
- SLE, kevert cryoglobulinaemia, Schönlein–Henoch purpura

3. Ún. pauci-immun folyamat, immunológialag negatív

- IF: *nincs érdemleges immunglobulin és C3 pozitivitás*
- ANCA-asszociált
- microscopicus polyangiitis, pANCA+
- Wegener granulomatosis, cANCA+

Irodalom

Heptinstall's Pathology of the Kidney. V. kiad. Jenette JC és mtsai. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1998.

Travis W.D és mtsai: Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Editor: King D.W. ,Washington, DC 2001.

VD'Agati VD, Jenette JC, Silva FG: Non-neoplastic Kidney Diseases. Silver Spring Maryland, USA 2005.