



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Dorota Sikorska<sup>1</sup>, Agata Wytyk-Nowak<sup>1</sup>, Ewa Mojs<sup>2</sup>, Anna Szyńska<sup>3</sup>, Włodzimierz Samborski<sup>1</sup><sup>1</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>2</sup>Zakład Psychologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>3</sup>Diagnostic-Med. Centrum Diagnostyki Radiologicznej w Poznaniu

# Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i serca skutecznie leczona rytuksymabem

## Granulomatosis with polyangiitis with involvement of central

### STRESZCZENIE

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń przebiega najczęściej z zajęciem górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Jednak, oprócz klasycznej triady zajętych narządów, obserwuje się czasami nietypową lokalizację zmian. W leczeniu chorych z ciężką postacią choroby stosuje się najczęściej glikokortykosteroidy w dużych dawkach i cyklofosfamid. Niestety, u około 10% pacjentów takie leczenie okazuje się nieskuteczne. W niniejszym artykule przedsta-

wiono przypadek pacjentki z nietypową lokalizacją ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i serca. Z uwagi na wysoką aktywność choroby i brak odpowiedzi na klasyczne leczenie immunosupresyjne, w procesie leczenia zastosowano leczenie biologiczne. W opisanym przypadku zastosowanie rytuksymabu pozwoliło uzyskać długotrwałą remisję choroby.

**Forum Reumatol. 2015, tom 1, nr 1, 43–46**

**Słowa kluczowe: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; rytuksymab; ośrodkowy układ nerwowy**

## nervous system and heart effective treated with rituximab

### WSTĘP

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń to martwicze zapalenie małych i średnich naczyń krwionośnych. Charakterystyczne dla ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń jest powstawanie ziarniniaków oraz obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów o cytoplazmatycznym typie świecenia, tak zwane c-ANCA (*circulating antineutrophil cytoplasmic antibodies*). Ziarniniakowatość

z zapaleniem naczyń przebiega najczęściej z zajęciem górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek [1]. Jednak, oprócz klasycznej triady zajętych narządów, obserwuje się czasami nietypową lokalizację zmian, z zajęciem gałki ocznej, skóry, uszu czy układu nerwowego [2].

Zajęcie układu nerwowego dotyczy około 20% chorych. Najczęściej zmiany zlokalizowane są w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i manifestują się jako mono- lub polineuropatie. Zajęcie OUN zdarza się wyjątkowo rzadko i może dotyczyć około 4–11% pacjentów [2]. Zmiany w OUN mogą prowadzić do: neuropatii nerwów czaszkowych, udaru mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowego

**Adres do korespondencji:**  
prof. dr hab. n. med.  
Włodzimierz Samborski  
Katedra i Klinika Reumatologii  
i Rehabilitacji,  
Uniwersytet Medyczny  
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147  
61–545 Poznań  
tel.: 61 831 02 44  
faks: 61 831 02 44  
e-mail: samborskiw@tlen.pl

lub uszkodzenia substancji białej. Towarzyszą temu różnorodne objawy kliniczne, takie jak: ból głowy, zaburzenia czucia lub funkcji ruchowych, afazja, czy zaburzenia depresyjne [1, 2]. Uważa się, że za uszkodzenie OUN odpowiedzialne są 3 procesy: zamiany martwicze w naczyniach, które upośledzają przepływ krwi, pierwotne ziarniniaki powstające w OUN, oraz ziarniniaki szerzące się przez ciągłość z sąsiednich narządów na przykład zatok przynosowych [3].

Zmiany w sercu występują u zaledwie kilku procent chorych, najczęściej pod postacią wysiękowego zapalenia osierdza, rzadko dławicy piersiowej czy zapalenia mięśnia sercowego [1].

Sposób leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń zależy od obrazu klinicznego i nasilenia choroby, dlatego, dla skutecznej terapii, tak istotne jest określenie zakresu zmian narządowych. W leczeniu chorych z ciężką postacią stosuje się najczęściej glikokortykosteroidy w dużych dawkach i cyklofosfamid. Niestety u około 10% pacjentów takie leczenie okazuje się nieskuteczne i wówczas konieczne jest stosowanie innych leków na przykład rytuksymabu [4]. Rytuksymab jest ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się wybiórczo z antygenem przezbłonowym CD20, występującym na powierzchni limfocytów B. Obecnie z lekiem tym wiąże się duże nadzieje w terapii ziarniniakowości z zapaleniem naczyń, w którym dużą rolę odgrywają właśnie limfocyty B [5].

## OPIS PRZYPADKU

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjentki z nietypową lokalizacją ziarniniakowości z zapaleniem naczyń z zajęciem OUN i serca skutecznie leczonej rytuksymabem.

Chorą w wieku 52 lat, ze zdiagnozowaną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń, przyjęto do Kliniki Reumatologii i Rehabilitacji z powodu progresji choroby. W wywiadzie początek choroby około trzy lata wcześniej. Początkowo choroba manifestowała się jako nawracające zapalenie ucha środkowego. Przez kilka miesięcy pacjentka była leczona antybiotykami w warunkach ambulatoryjnych. Następnie została hospitalizowana w Klinice Laryngologii, gdzie na podstawie całości obrazu klinicznego, wyników badań dodatkowych oraz badania histopatologicznego postawiono rozpoznanie ziarniniakowości z zapaleniem naczyń. W procesie



Rycina 1. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym przed leczeniem

leczenia zastosowano: metyloprednizolon (pulsy 500 mg *i.v.*), prednizon (maks. dawka 50 mg/d. *p.o.*), cyklofosfamid (pulsy 600 mg *i.v.*), azatioprynę (75 mg/d. *p.o.*). Pomimo stosowanego leczenia obserwowano progresję choroby, w związku z tym chorą przeniesiono do Kliniki Reumatologii.

Przy przyjęciu do Kliniki Reumatologii chora w stanie ogólnym dość dobrym, w badaniu podmiotowym ogólne osłabienie, ból lewego oka, podwójne widzenie. W badaniu przedmiotowym z odchył: głuchota lewostronna, zaburzenia widzenia, osłabienie lewej kończyny dolnej, a w badaniu neurologicznym objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych (III, V, VII, VIII) po stronie lewej. W wynikach badań laboratoryjnych utrzymujące się wysokie stężenia przeciwciał cANCA (79,0 RU/ml) oraz obecność wykładników stanu zapalnego (leukocytoza, OB. = 48 mm/h; CRP = 11,6 mg/l). Z uwagi na objawy neurologiczne wykonano rezonans magnetyczny głowy, w którym stwierdzono w obszarze stożka oczodołu lewego zmianę ulegającą wzmocnieniu kontrastowemu o wymiarach 24 × 15 × 10 mm (ryc. 1). W wykonanym rutynowo badaniu echokardiograficznym wykazano dyskretną hipokinęzę oraz niejednorodną echogeniczność przegrody międzykomorowej. W rezonansie magnetycznym serca potwierdzono owalną zmianę w osierdziu, naciekającą drogę odpływu prawej komory i pień płucny, o wymiarach 32 × 30 × 17 mm.



**Rycina 2.** Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym po leczeniu

Z uwagi na wysoką aktywność choroby z zajęciem OUN i serca zintensyfikowano leczenie immunosupresyjne, podając kolejne pulsy cyklofosfamidu (600 mg *i.v.*) oraz glikokortykosteroidów (pulsy metyloprednizolonu 1000 mg *i.v.*). Pomimo zastosowanego leczenia nie uzyskano remisji choroby.

W związku z wysoką aktywnością choroby, mimo intensywnej terapii konwencjonalnej, zdecydowano się na zastosowanie leczenia biologicznego rytuksymabem. Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu, chora otrzymała rytuksymab w łącznej dawce 2,0 g w 4 podzielonych podaniach (po 500 mg) w odstępach 7-dniowych, przy jednoczesnej kontynuacji leczenia glikokortykosteroidami (prednizon 50 mg/d. *p.o.*).

Po zastosowanym leczeniu uzyskano poprawę stanu klinicznego oraz normalizację wyników badań laboratoryjnych (ujemne cANCA oraz brak obecności wykładników stanu zapalnego). W badaniu rezonansem magnetycznym głowy wykazano redukcję zmiany do wymiarów 14 × 10 × 5 mm, a po kolejnych 6 miesiącach, niemal całkowitą redukcję zmiany (ryc. 2). W kontrolnym rezonansie magnetycznym serca także zaobserwowano zmniejszenie zmiany do wymiarów 18 × 8 × 16 mm, a po kolejnych 6 miesiącach od zakończenia leczenia rytuksymabem, do wymiarów 8 × 3 × 3 mm.

Po dwóch latach od zakońzonego leczenia u pacjentki udało się utrzymać trwałą remisję (zarówno w zakresie objawów klinicznych,

wyników badań laboratoryjnych, jak i obrazowych) i nie zaobserwowano nawrotu choroby ani żadnych działań niepożądanych po zastosowanym leczeniu. Pacjentka pozostaje nadal pod opieką Poradni Reumatologicznej.

## DYSKUSJA

W omawianym przypadku choroba cechowała się nietypowym jednoczasowym zajęciem OUN i serca, a także wyjątkowo dużą aktywnością. Opisany przypadek stanowi potwierdzenie charakteru ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń jako choroby ogólnoustrojowej o szerokim i nieraz nietypowym spektrum objawów narządowych [1].

W prezentowanym przypadku stwierdzono brak odpowiedzi na klasyczne leczenie cyklofosfamidem. W związku z tym, biorąc pod uwagę ciężki przebieg choroby, zdecydowano o leczeniu rytuksymabem. Cyklofosfamid pozostaje nadal najczęściej stosowanym lekiem w terapii ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń o ciężkim przebiegu i w większości przypadków jest leczeniem skutecznym. Niestety, u około 10% chorych występuje oporność na leczenie cyklofosfamidem. Ta szczególna grupa chorych wymaga intensywnej terapii lekami nowej generacji, do których zalicza się rytuksymab [1]. Rytuksymab, wiążąc się wybiórczo z antygenem CD20, wpływa bezpośrednio na limfocyty B, będące kluczowym elementem dla ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń. Dane z piśmiennictwa dostarczają dowodów na skuteczność rytuksymabu w leczeniu ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń [5, 6]. Jednak niewiele prac dotyczy zajęcia OUN [7]. Wydaje się jednak, że rytuksymab jest lekiem skutecznym także w tym przypadku, ponieważ rytuksymab przechodzi przez barierę krew–mózg [8].

W opisanym przypadku, zastosowanie rytuksymabu według schematu podanego przez Kallenbacha i wsp. [9] (polegającego na podaniu czterech dawek 500 mg rytuksymabu w cotygodniowych odstępach) pozwoliło uzyskać długotrwałą remisję choroby. Co ważne, nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych tej terapii. Także dane z piśmiennictwa potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rytuksymabem [10]. Rytuksymab, powoduje śmierć jedynie komórek zawierających antygen CD20, a ponieważ komórki macierzyste limfocytów B nie zawierają antygeny CD20, więc populacja limfocytów B może zostać odnowiona po zakończonej kuracji [11].

Podsumowując, opisany przypadek pokazuje, że ziarniniakowatość z zapaleniem na-

## ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis occurs mostly with involvement of upper and lower respiratory tract and the kidneys. However, in addition the classic triad organs involved, sometimes unusual location can be seen. In the treatment of patients with severe disease, high-doses of glucocorticosteroids and cyclophosphamide are most commonly used. Unfortunately, approximately 10% of patients this treatment proves to be ineffective. This manuscript

presents a case of a patient with an unusual location of granulomatosis with polyangiitis with involvement of the central nervous system and heart. Due to the high activity of the disease and lack of response to classical immunosuppressive therapy, in the treatment process uses biological treatment. In the case described above, the use of rituximab gave a long-term remission of the disease.

**Forum Reumatol. 2015, Vol. 1, No 1, 43–46**

**Key words: granulomatosis with polyangiitis; rituximab; central nervous system**

czyń jest chorobą o szerokim spektrum objawów narządowych oraz wskazuje, że rytuksymab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w przypadku opornych i ciężkich postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń.

## Piśmiennictwo

1. Comarmond C., Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13 (11): 1121–5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017.
2. Seror R., Mahr A., Ramanoelina J., Pagnoux C., Cohen P., Guillevin L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine* 2006; 85 (1): 54–65. doi: 10.1097/01.md.0000200166.90373.41.
3. Albayram S., Kizilkilie O., Adaletli I., Erdogan N., Kocer N., Islak C. MR imaging findings of spinal dural involvement with Wegener granulomatosis. *AJNR American Journal of Neuroradiology* 2002; 23 (9): 1603–1606.
4. Csernok E., Ai M., Gross W.L., Wicklein D., Petersen A., Lindner B. i wsp. Wegener autoantigen induces maturation of dendritic cells and licenses them for Th1 priming via the protease-activated receptor-2 pathway. *Blood* 2006; 107 (11): 4440–4448. doi: 10.1182/blood-2005-05-1875.
5. Alba M.A., Flores-Suarez L.F. Rituximab as maintenance therapy for ANCA associated vasculitis: how, when and why? *Reumatologia Clinica* 2015. doi: 10.1016/j.reuma.2015.06.002.
6. Keogh K.A., Wylam M.E., Stone J.H., Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52 (1): 262–268. doi: 10.1002/art.20718.
7. Memet B., Rudinskaya A., Krebs T., Oelberg D. Wegener granulomatosis with massive intracerebral hemorrhage: remission of disease in response to rituximab. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2005; 11 (6): 314–318.
8. Wong E.T., Tishler R., Barron L., Wu J.K. Immunotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer* 2004; 101 (1): 139–145. doi: 10.1002/cncr.20339.
9. Kallenbach M., Duan H., Ring T. Rituximab induced remission in a patient with Wegener's granulomatosis. *Nephron Clinical Practice* 2005; 99 (3): c92–96. doi: 10.1159/000083426.
10. Guidelli G.M., Tenti S., Pascarelli N.A., Galeazzi M., Fioravanti A. Granulomatosis with polyangiitis and intravenous immunoglobulins: a case series and review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2015; 14 (8): 659–664. doi: 10.1016/j.autrev.2015.03.005.
11. Omdal R., Wildhagen K., Hansen T., Gunnarsson R., Kristoffersen G. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2005; 34 (3): 229–232.