

**Conclusions.** For early diagnosis of ventilatory disorders COPD, simultaneous determination of static and dynamic lung volumes is of major practical importance.

The presence of moderately expressed pulmonary hyperinflation in patients with slight development of COPD, as an early manifestation of emphysema, determines the need for reinclusion of COPD in classification of the risk group (group 0) for the development of the disease itself.

Mild severity COPD patients need recording by the pulmonary doctor for early detection of latent respiratory insufficiency, objective evaluation of disease severity, diagnostic and curative measures optimization.

## GRANULOMATOZA WEGENER – EVOLUȚIE RAPIDĂ DE LA NODULI PULMONARI LA CAVITĂȚI

V. Botnaru<sup>1</sup>, S. Popa<sup>2</sup>, I. Balica<sup>2</sup>,  
Oxana Munteanu<sup>3</sup>, I. Haidarlî<sup>1</sup>,  
Nadejda Ganea<sup>2</sup>, S. Rusu<sup>2</sup>,  
Eusebiu Sencu<sup>2</sup>, Loreta Zlepca<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”,

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Republican

<sup>3</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Vasculitele pulmonare sunt manifestări ale unei afecțiuni sistemice asociate cu inflamația și distrucția peretelui vascular (implicate vase de diferit calibru). Determinări pulmonare frecvente sunt raportate în granulomatoza Wegener, poliangita microscopică și sindromul Churg-Strauss.

Granulomatoza Wegener (GW) este o boală rară ce începe cu inflamație granulomatoasă localizată la nivelul mucoasei tractului respirator superior sau inferior și evoluează spre vasculita granulomatoasă necrozantă generalizată cu implicarea vaselor mici și medii (capilare, venule sau arteriole) și glomerulonefrită. Se definește histologic prin granuloame intra- sau extravasculare, realizând multiple infiltrate pulmonare, bilaterale, endobronșice, endotraheale și ale căilor aeriene superioare. Orice organ poate fi afectat de granuloame și/sau vasculită, însă clasic GW cu-

prinde tractul respirator superior, plămânii și rinichii. Vasculita este necrotică, afectând vasele mici, determinând ocluzia sau perforația acestora precum și distrucții tisulare prin perfuzie deficitară [1,2].

### Prezentarea cazului

Pacient de 30 de ani, din mediul rural, fumător 20 pachet/an se prezintă pentru dispnee la efort fizic minim, tuse cu expectorații hemoptoice, disfonie, periodic epistaxis, astenie marcată, febră, mialgii, artralгии, inapetență, pierdere ponderală, cefalee, ulceratii necrotice hemoragice la nivelul gambelor (Fig. 1). Antecedentele personale și cele heredocolaterale sunt ne semnificative.

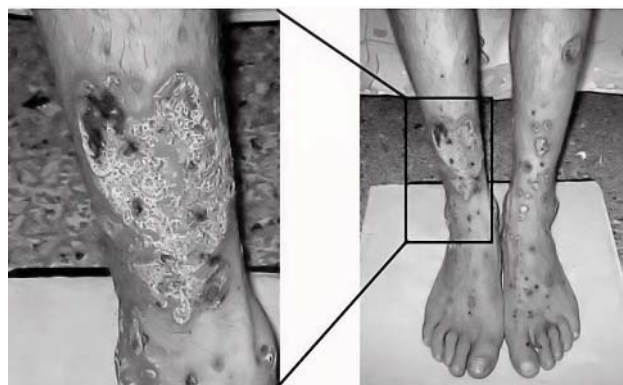
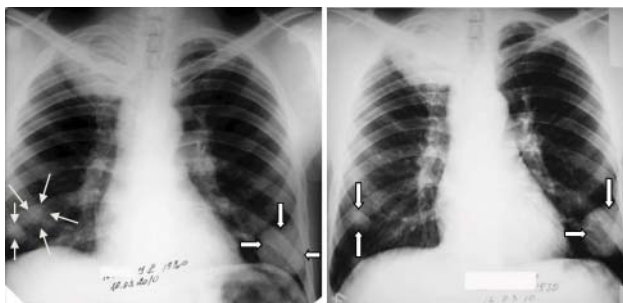


Figura 1. Ulcerații necrotice hemoragice la nivelul gambelor



A

B

Figura 2. Radiografia cutiei toracice efectuată la momentul internării în staționar (IFP) la a 10-a zi de la debut prezintă o opacitate omogenă, contur clar formă triunghiulară în lobul superior pe dreapta și multiple opacități nodulare de diferite dimensiuni, contur net în câmpurile pulmonare inferioare bilaterale (săgeți). Sinusurile costodiafragmale sunt libere, diafragma are contur net. Tabloul imagistic rămâne nemodificat la repetarea radiografiei peste 2 zile (B)

### Istoric

Debutul bolii acut la 1 martie 2010 (după un efort fizic în condiții de umiditate sporită și temperatură joasă, săpând o fântână cu adâncimea de 10 m) cu febră 39°C, frisoane, junghi toracic bilateral, tuse uscată, dispnee de efort, transpirații, astenie marcată.

Solicită medicul la 10 zile de la debut din cauza agravării simptomelor și apariției hemoptiziei, fiind transportat de asistența medicală de urgență la secția Consultativă a Institutului de Ftiziopneumologie (IFP) „Chiril Draganiuc”.

La radiografia toracelui (Fig. 2) se determină sindromul de condensare pulmonară în lobul superior pe dreapta și multiple opacități sferice în câmpurile pulmonare inferioare bilateral, care au fost subestimate și interpretate nu în cadrul sindromului de diseminare pulmonară, dar în cadrul sindromului de condensare pulmonară. Starea gravă a pacientului și leziunile radiografice au determinat internarea pacientului cu diagnosticul inițial de pneumonie bilaterală cu evoluție severă, pentru care se administrează tratament antibacterian combinat (cefalosporine de generația III+floroquinolone+metronidazol) pe parcursul a 14 zile.

Subiectiv pacientul relatează o ușoară ameliorare cu reducerea sindromului de intoxicație, dar persista subfebrilitatea, hemoptizia, erupțiile cutanate. Radiografia toracelui repetată după 2 săptămâni de tratament a constatat progresarea procesului patologic pulmonar (Fig. 3). Pacientul transferat la Institutul Oncologic (IO) cu suspiciune la neoplasm pulmonar cu multiple metastaze.

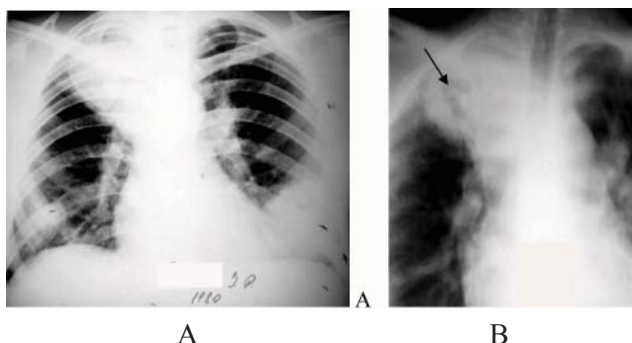


Figura 3. Radiografia cutiei toracice (A) și tomografia plană (B), efectuate la 24 zile de la debutul bolii, determină persistența opacității în lobul superior pe dreapta, în interiorul căreia se apreciază o zonă de hipetransparență (săgeată) datorată distrucției țesutului pulmonar. Opacitățile nodulare din câmpurile pulmonare inferioare bilateral confluează și se extind în dimensiuni

În IO este spitalizat pentru 1 lună, după care se decide efectuarea biopsiei pulmonare deschise. Morfologic în fragmentele de țesut pulmonar examinate s-au apreciat arii de inflamație granulomatoasă și fibroză cu infiltrație limfoplasmocitară, focare de distrucție cu cariorexis, unice celule gigante și vasculita necrotizantă a arterelor mici - tablou histologic caracteristic granulomatozei Wegener. La examenul histologic al țesutului cutanat de pe gamba dreaptă

s-au evidențiat microabcese intraepidermale și vasculită infiltrativ-productivă.

Pacientul este reinternat în IFP (aspectul imagistic radiografic și HRCT la momentul transferului sunt prezentate în figura 4), apoi în secția reumatologie a Spitalului Clinic Republican (SCR) cu diagnosticul de granulomatoză Wegener în stare extrem de gravă determinată de insuficiența respiratorie progresivă și episoade repetate de hemoragie pulmonară.

La momentul internării repetate în IFP „Chiril Draganiuc” (a 60-a zi de boală).

#### Examen fizic

Subponderal, tegumente palide, acrocianoză, chemozis, edem al membrelor inferioare, ulceratii trofice pe gambe. *Pulmonar*: murmur vezicular atenuat, raluri crepitante discrete la baze, raluri buloase mici pe toată aria pulmonară, suflu amforic superior pe dreapta. *Cardiovascular*: zgomotele cordului ritmice, tahicardie, suflu sistolic la apex, TA 105/65 mm Hg. *Sistemul gastrointestinal și uroexcretor* fără particularități, diureza adecvată.

#### Examen paraclinic

*Hemograma* atesta anemie, leucocitoză (Hb-101g/l; Er-3,6x10<sup>12</sup>/l, Le-11,8x10<sup>9</sup>/l). *Sindromul inflamator* remarcat prin VSH 60 mm/h și PCR 96 μg/ml. *Analiza generală a urinei* (densitate normală, albumina absentă, glucoza absentă; unice hematii, unice leucocite) și *funcția renală* în limitele normalului (ureea 4,8 mmol/l; creatinina 48 mmol/l; filtrația glomerulară 148 ml/min). Urocultura, hemocultura – negative. c-ANCA majorați - 22 norme (PR3-ANCA - 110 UI/ml), p-ANCA în limite normale (1,6 UI/ml); *Examenul sputei*: pentru BAAR – negativ; *sputograma* – leucocite multiple, eozinofile absente, floră asociată; *sputocultura* – *Candida albicans* 10<sup>4</sup>. *Bronhoscopia*: Endobronșită catarală. *Examen ORL*: disfonie, pe mucoasa nazofaringelui depuneri fibrinoase, după înlăturarea lor mucoasa este roz pală, coarde vocale îngroșate, la fonare se închid incomplet.

În IFP „Chiril Draganiuc” a fost efectuată puls-terapia cu metilprednisolon 1000 mg, 3 zile consecutiv și ciclofosfamid 1000 mg. Pacientul a fost spitalizat pe parcursul unei luni (tratament cu 80 mg prednisolon, antibacteriene, hemostatice), ulterior a fost transferat pentru tratament ambulatoriu cu corticosteroizi (prednisolon 80 mg/zi) și ciclofosfamid 1000 mg i.v. lunar.

După 3 luni de la externare se internează în secția chirurgie toracică a SCR cu agravarea simptomatologiei și prezența dispneei de repaus, tusei cu expectorație mucopurulentă și hemoptizie. Biologic se atestă prezența sindromului inflamator și accentuarea anemiei. Radiografic se apreciază resorbția incompletă a infiltratelor din lobul superior drept și lobul inferior

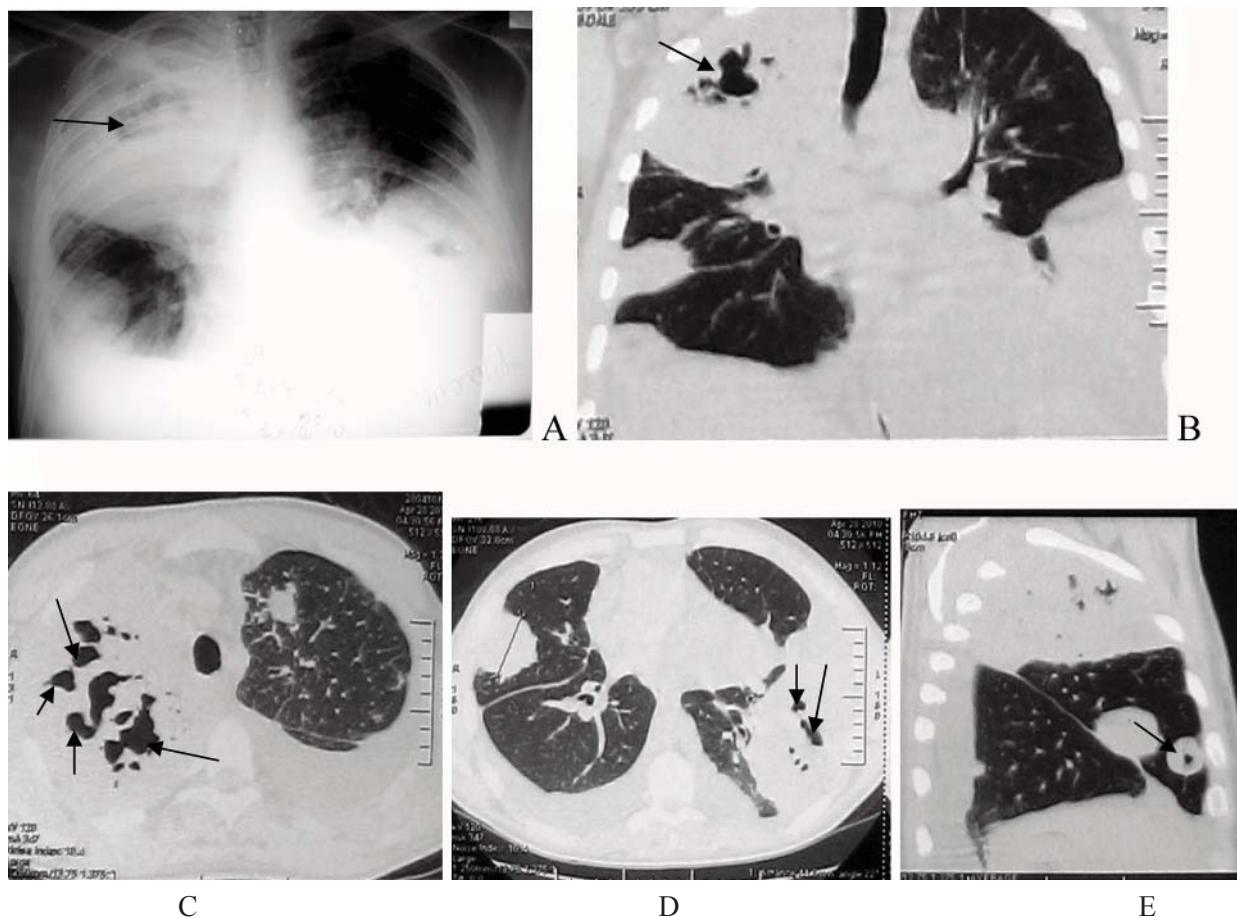


Figura 4. Radiografia și HRCT pulmonară efectuată la 2 luni de la debutul bolii au pus în evidență focare infiltrative masive cu distrucții multiple (săgeți), ce afectează total lobul superior pe dreapta și lobul inferior pe stânga, focare nodulare multiple de dimensiuni 15-35 mm cu semne de distrucție. Revărsat pleural bilateral

stâng, și prezența de multiple opacități inelare datorate excavării nodulilor pulmonari preexistenți (Fig. 5). În pofida tratamentului patogenetic și simptomatic evoluția bolii a fost nefavorabilă cu agravare conti-

nă, cauzată de procesul distructiv pulmonar și hemoragie pulmonară necontrolabilă.

Pacientul a decedat peste 10 luni de la debutul bolii (rezultatele examenului patomorfologic al mucoa-

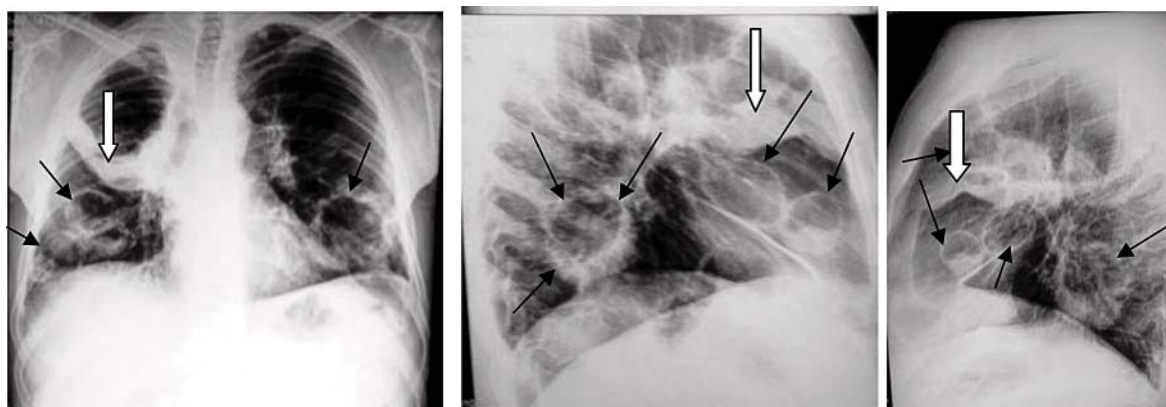


Figura 5. Radiografia cutiei toracice în incidență posteroanterioară, laterală dreaptă și stângă efectuată la 6 luni de la debutul bolii determină arii de condensare pulmonară în câmpul pulmonar superior pe dreapta (săgeți albe) și multiple opacități inelare răspândite difuz în ambii plămâni, datorate cavităților restante (săgeți negre), îngroșarea pleurei interlobare bilateral

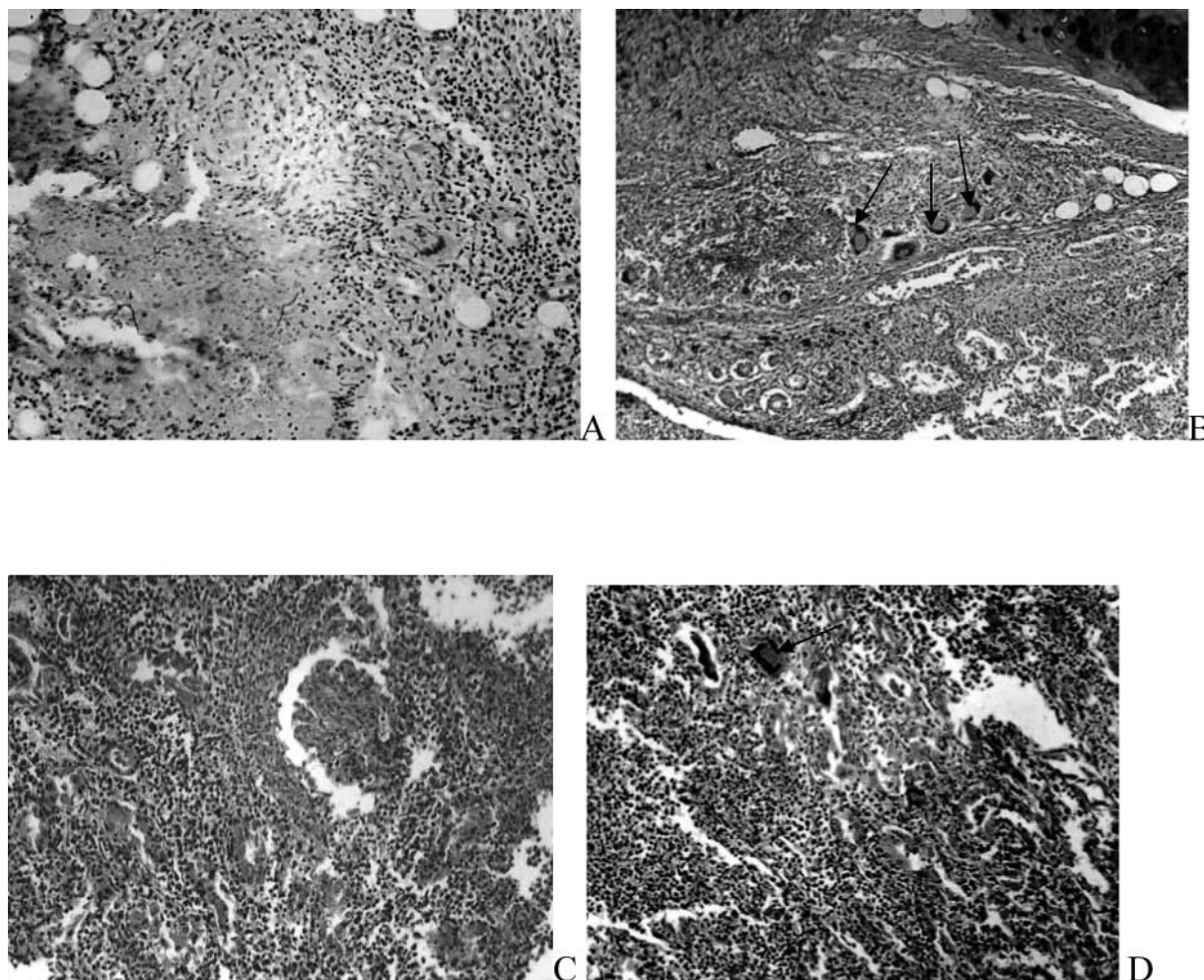


Figura 6. *A - Mucoasa nazală: necroză de colicvație și proliferarea țesutului de granulație, formarea celulelor gigante; B - Plămân: proliferarea țesutului de granulație cu formarea numeroaselor celule cu gigante (săgeți) în țesutul peribronșic; C - Rinichi: inflamație productivă preponderent extracapilară și infiltrație limfo-plasmocitară difuză; D - Rinichi: proliferarea țesutului de granulație (histiocite, fibroblaști, celule gigante) și substituția tuburilor uriniferi*

sei nazale, țesutului pulmonar și renal sunt prezentate în figura 6).

**Discuții.** Granulomatoza Wegener este inclusă în grupul vasculitelor ANCA-asociate și adeseori necesită a fi diferențiată de poliangiita microscopică, mai ales în cazurile de afectare combinată renală și pulmonară. Plămânii sunt frecvent implicați, iar uneori reprezintă unicul organ afectat. Cauza bolii rămâne a fi necunoscută, fiind incriminat rolul unor factori ocupaționali, inclusiv inhalarea amestecurilor cu siliciu, metalelor grele, prafului de grâne [3, 4, 5]. Implicarea căilor aeriene superioare și a plămânilor sugerează un răspuns anormal al sistemului imun, respectiv o hipersensibilitate la un antigen exogen sau chiar endogen, care pătrunde în plămân sau căile aeriene. Tot mai mult este discutat rolul infecției în declanșarea GW. Portajul nazal cronic de *Staphylococcus aureus* este asociat cu o rată mare de recidive a granulomatozei Wegener [6].

Forma limitată a GW a fost recunoscută la mijlocul anilor '60 ai secolului XX. Definițiile pentru forma limitată a GW variază mult în literatura medicală. De exemplu formă limitată este denumită ca și „faza inițială” [7], „non-renală” [8], „indolentă” [9], „precoce-sistemică” [10], „localizată” [7], „locoregională” [11]. Similar și boala severă este cunoscută sub diverse denumiri „generalizată” [7], „clasică” [8] sau „clasic-generalizată” [12]. Conform consensului actual acceptat de experții în vasculite, forma limitată, în contrast cu forma severă, include manifestările GW ce nu prezintă pericol nici pentru viață, nici pentru funcția unui organ vital [5, 7, 10, 13, 14].

Actualmente distincțiile între forma limitată și severă sunt importante, deoarece au implicare practică în stratificarea tratamentului GW funcție de activitatea bolii (pacienții cu formă severă necesită administrarea puls-terapiei cu corticosteroizi). Boala este considerată severă atunci, când este cu risc vital sau

este afectat un organ vital cu pierdere ireversibilă a funcției. Pacienții ce prezintă oricare din următoarele manifestări vor fi apreciați ca și având evoluție severă: hemoragie alveolară, glomerulonefrită, implicare oculară, implicare nervoasă manifestată prin surditate neurosenzorială. Forma limitată include toți pacienții fără evoluție severă. Tratamentul precoce duce la o recuperare integrală, iar fără tratament boala este fatală, mai ales datorită insuficienței renale [5, 12].

Cazul prezentat ilustrează dificultățile de stabilire a diagnosticului în mai multe instituții medicale, fapt explicat prin cunoașterea insuficientă a manifestărilor clinice și metodelor de diagnostic ale vasculitelor sistemice, inclusiv a celor cu implicare izolat pulmonară sau combinată reno-pulmonară. Nodulii pulmonari multipli necesită a fi diferențiați de alte boli granulomatoase (cum sunt tuberculoza, infecțiile fungice și sarcoidoza), precum și de metastaze, abcese, emboli multipli. Diagnosticul diferențial al nodulilor excavați include abcesele pulmonare, embolii septici, granulomatoza Wegener, metastazele și sarcoidoza. HRCT este metoda de elecție pentru aprecierea nodulilor excavați, dar a fost efectuată la o etapă tardivă (2 luni) în cazul prezentat, ceea ce la fel a contribuit la un management incorect și la inițiere tardivă a tratamentului patogenetic.

Lipsa implicării renale inițiale ar fi în favoarea unui prognostic favorabil la acest pacient (pacienții cu implicare renală au un răspuns terapeutic mai slab), dar procesul pulmonar răspândit (implicat organ vital) cu excavarea rapidă a nodulilor pulmonari și a infiltrațiilor pulmonare, include acest pacient în varianta severă a GW, care alături de inițierea tardivă a tratamentului patogenetic au determinat evoluția nefavorabilă a bolii.

#### Bibliografie selectivă

1. Botnaru V. *Granulomatoza Wegener*. In: Pneumologie. 2009, 650-654.
2. Jennette J., Falk R., Andrassy K., et al. *Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference*. In: Arthritis Rheum. 1994, vol. 37, 187-192.
3. Albert D., Clarkin C., Komoroski J., et al. *Wegener's granulomatosis: possible role of environmental agents in its pathogenesis*. In: Arthritis Rheum. 2004, vol. 51, 656-664.
4. Lane S., Watts R., Bentham G., et al. *Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study*. In: Arthritis Rheum. 2003, vol. 48, 814-823.
5. Specks U. *Pulmonary vasculitis: update on the management of ANCA-associated vasculitis*. In: Eur Respir Mon. 2009, 251-264.
6. Capizzi S., Specks U. *Does infection play a role in the pathogenesis of pulmonary vasculitis*. In: Semin Respir Infect. 2003, vol. 18, 17-22.
7. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U., et al. *An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients*. In: Arthritis Rheum. 2000, vol. 43, 1021-1032.
8. Luqmani R., Bacon P., et al. *Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis*. In: QJMed. 1994, vol. 87, 161-167.
9. MacFarlane D., Bourne J., et al. *Indolent Wegener's granulomatosis*. In: Ann Rheum Dis. 1983, vol. 42, 398-407.
10. Jayne D. *Update on the European Vasculitis Study Group trials*. In: Curr Opin Rheumatol. 2001, vol. 13, 48-55.
11. Stegeman C., Boomsma M., et al. *Trimethoprim-sulfamethoxazole monotherapy for active loco-regional or limited Wegener's granulomatosis*. In: Arthritis Rheum. 2001, vol. 44, Suppl 9:S55.
12. The WGET Research Group. *Limited versus severe Wegener's granulomatosis*. In: Arthritis Rheum 2003, vol. 48, 2299-2309.
13. The WGET Research Group. *Design of the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET)*. In: Control Clin Trials. 2002, vol. 23, 450-468.
14. Rasmussen N. *Consensus therapeutic regimens for ANCA-associated systemic vasculitis: the European Community Systemic Vasculitis Study Group*. In: Lancet. 1997, vol. 349, 1029-1030.

#### Rezumat

Granulomatoza Wegener este o boală sistemică de etiologie necunoscută caracterizată de vasculita granulomatoasă necrotizantă. Comparativ cu alte vasculite, în granulomatoza Wegener plămânul este unul dintre organele cel mai des afectate, asociindu-se cu leziuni severe ale căilor aeriene și evoluție cronică recidivantă. Distribuția și tipul leziunilor imagistice pulmonare sunt insuficient prezentate la radiografia cutiei toracice, computer tomografia fiind o metodă mult mai sensibilă. Prezentăm cazul unui pacient cu granulomatoză Wegener cu evoluție rapidă a leziunilor pulmonare de la noduli pulmonari la cavități.

#### Summary

##### Wegener granulomatosis – rapidly progressive changes of pulmonary nodules to cavities

Wegener granulomatosis is a multisystem disease of unknown cause characterized by a necrotizing granulomatous vasculitis. In comparison to other vasculitides, the lung is the most common organ involved in Wegener granulomatosis presenting with a very aggressive airways pathology and chronic relapsing course. Chest radiographs fail to describe the pattern and distribution of thoracic pathology sufficiently, and CT has shown to be more sensitive for detecting lung involvement. We present a case with Wegener granulomatosis who showed lung lesions progressing from nodules to cavities.