

**Maria Wieteska<sup>1</sup>, Liliana Wawrzyńska<sup>1</sup>, Elżbieta Wiatr<sup>2</sup>, Mariusz Chabowski<sup>3</sup>, Iwona Bestry<sup>4</sup>,  
Marcin Kurzyna<sup>1</sup>, Adam Torbicki<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Adam Torbicki

<sup>2</sup>III Klinika Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski-Śliż

<sup>3</sup>Klinika Torakochirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Tadeusz Orłowski

<sup>4</sup>Zakład Radiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: lek. Iwona Bestry

## Udar niedokrwienny mózgu w przebiegu ziarniniakowości Wegenera

Wegener's granulomatosis presenting with ischaemic stroke

### Abstract

Wegener's granulomatosis (WG) is a systemic disease of unknown origin characterized by necrotizing granulomatous vasculitis that involves primarily the upper and the lower respiratory tracts and the kidneys. A 44-year old woman presenting with unusual neurological manifestation is reported. The patient with multiple pulmonary round shadows and hilar lymphadenopathy on the chest X-ray pictures, suffered from sudden hemiparesis episode. Computed tomography revealed ischemic stroke focus. A diagnosis of WG was confirmed by histological examination of specimen obtained during open lung biopsy. During the combination chemotherapy with prednisolone and cyclophosphamide, neurological symptoms decreased and clinical condition significantly improved.

**Key words:** Wegener's granulomatosis, ischaemic stroke, neurological event

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 180–185**

### Streszczenie

Ziarniniakowość Wegenera jest chorobą układową o nieznannej etiologii charakteryzującą się zapaleniem naczyń z tworzeniem martwiczych ziarniaków, które zajmują głównie górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki. Przedstawiony przypadek dotyczy 44-letniej kobiety, u której wystąpiły nietypowe zaburzenia neurologiczne. U pacjentki z mnogimi cieniami okrągłymi i powiększonymi węzłami chłonnyymi wnęki w RTG klatki piersiowej wystąpił nagły epizod niedowładu połowicznego. Tomografia komputerowa ujawniła ognisko niedokrwienne w mózgu. Rozpoznanie ziarniniakowości Wegenera potwierdzono za pomocą badania histologicznego wycinków pobranych w trakcie biopsji otwartej płuca. Podczas pełnego kursu chemioterapii prednisonem i cyklofosfamidem uzyskano zmniejszenie zaburzeń neurologicznych i znaczącą poprawę stanu klinicznego chorej.

**Słowa kluczowe:** ziarniniakowość Wegenera, udar niedokrwienny, zaburzenie neurologiczne

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 180–185**

**Adres do korespondencji:** Maria Wieteska, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: 0 22 431 21 14, faks: 0 22 431 24 14

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.06.2007 r.

Copyright © 2008 Via Medica  
ISSN 0867–7077

## Wstęp

Ziarniniakowość Wegenera (WG, *Wegener's granulomatosis*) jest chorobą o nieustalonej etiologii należąca do układowych zapaleń naczyń małego i średniego kalibru, charakteryzującą się występowaniem martwiczych ziarniaków w górnych i dolnych drogach oddechowych oraz ogniskowym martwiczym zapaleniem kłębuszków nerkowych. Zajęcie układu nerwowego w przebiegu WG obserwuje się u około 20% chorych, ale rzadko, bo tylko u 1% pacjentów, objawy pojawiają się na początku choroby [1, 2].

## Opis przypadku

Czterdziestoczteroletnia kobieta, pracownik biurowy, z wieloletnim wywiadem palenia tytoniu (18 paczkolet) została przyjęta do szpitala rejonowego z powodu utrzymującego się od 2 miesięcy asymetrycznego bólu stawów kolanowych, skokowych i barkowych z towarzyszącymi objawami ogólnymi pod postacią gorączki do 39 °C, ogólnego osłabienia i zmniejszenia masy ciała o 6 kg. Cztery lata wcześniej pacjentka była hospitalizowana na oddziale laryngologicznym z powodu nagłej prawostronnej głuchoty. Objawy porażenia prawego neuronu przedsionkowego ustąpiły po kilku tygodniach terapii lekiem przeciwwirusowym i glikokortykosteroidami doustnie. Wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych, gruźlicy oraz chorób reumatycznych był negatywny.

Podczas hospitalizacji w szpitalu rejonowym w badaniu przedmiotowym, poza nieznaczną bolesnością i obrzękiem lewego stawu kolanowego, nie stwierdzono innych odchyłeń od stanu prawidłowego. Badanie morfologii krwi obwodowej ujawniło niewielkiego stopnia niedokrwistość normocytarną normobarwliwą (stężenie hemoglobiny 107 g/l, średnia objętość krwinek czerwonych 93,9 fl, hematokryt 31%) oraz nadpłytkowość wynoszącą 465 G/l. Wskaźniki stanu zapalnego były podwyższone; stwierdzono przyspieszoną do 145 mm/h sedymentację krwinek czerwonych i podwyższone do 10 mg/l (norma < 5 mg/l) stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). W surowicy wykryto obecność czynnika reumatycznego w zwiększonym mianie. Stężenia kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego, aktywność transaminaz w surowicy, profil lipidowy, koagulogram oraz wynik badania ogólnego moczu były prawidłowe. Badanie RTG klatki piersiowej ujawniło masę guzową w konglomeracie z powiększonymi węzłami chłonnymi w obrębie lewej wnęki i liczne, różnej wielkości, okrągłe cienie w obu płucach



**Rycina 1.** Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji PA z widoczną nieprawidłową masą guzową w konglomeracie z powiększonymi węzłami chłonnymi w okolicy lewej wnęki i liczne, różnej wielkości, okrągłe cienie w obu płucach

**Figure 1.** Posteroanterior chest X-ray picture showing irregular mass with enlarged lymphnodes in the left hilum and numerous bilateral round shadows in the lungs



**Rycina 2.** Tomografia komputerowa klatki piersiowej ujawniająca różnej wielkości guzki w obu płucach, w prawym płucu z rozpadem

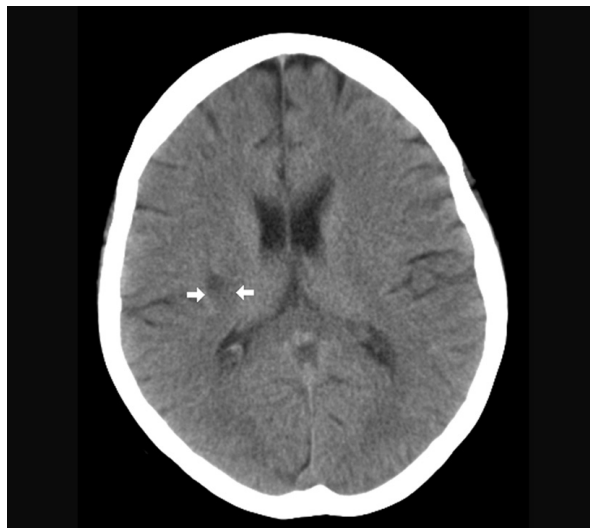
**Figure 2.** Computed tomography scan showing numerous nodules in both lungs, with dissolution in the right lung

(ryc. 1). Tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej uwidoczniała liczne guzki w miąższu obu płuc o średnicy od kilku milimetrów do kilku centymetrów. W obrębie jednego z guzków w prawym płucu uwidoczniono rozpad tkanek (ryc. 2). Dodatkowo w badaniu TK wykazano powiększone obustronnie węzły chłonne wnęk i śródpiersia.

W celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki zmian ogniskowych w płucach chorą przeniesiono do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Stan kliniczny chorej pozostawał dobry. Poza bólami stawowymi o zmiennym nasileniu i stanami podgorączkowymi nie zgłaszała innych dolegliwości. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono nieprawidłowości. Badania laboratoryjne ujawniły pogłębienie niedokrwistości normocytarnej (stężenie hemoglobiny 93 g/l), wzrost liczby płytek (liczba płytek krwi 500 g/l) i stężenia wskaźników stanu zapalnego (OB 130 mm/h, stężenie CRP 107 mg/l). W rozpoznaniu różnicowym brano pod uwagę zaawansowany nowotwór płuca i ziarniniakowatość Wegenera. Rozważano również, jako mniej prawdopodobne, nowotwór przerzutowy oraz gruźlicę płuc.

W badaniu bronchoskopowym uwidocznił jedyną zmienioną zapalnie błonę śluzową oskrzela subsegmentalnego po prawej stronie, badanie histologiczne wycinka z tej okolicy ujawniło nieswoisty odczyn zapalny. W badaniu laryngologicznym, poza suchą błoną śluzową jamy nosowej, nie wykazano innych odchyśleń od stanu prawidłowego. Badanie histologiczne wycinków z obustronnej biopsji błony śluzowej przegrody nosowej oraz 2 celowanych biopsji ze zmian ogniskowych w płucach pod kontrolą RTG i TK nie umożliwiły rozpoznania choroby. Pobrano surowicę, by oznaczyć przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*). Stężenie markerów nowotworowych raka płuca (antygen karcynoembrionalny, cyfra 21-1, neurospecyficzna enolaza) było niskie. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki (USG jamy brzusznej, USG tarczycy, badanie ginekologiczne, mammografia) nie wykazano potencjalnego ogniska pierwotnego nowotworu o lokalizacji pozapłucnej. Chorą zakwalifikowano do biopsji otwartej płuca. W dniu poprzedzającym zabieg operacyjny stan kliniczny pacjentki nagle się pogorszył; wystąpiły cechy lewostronnego niedowładu połowicznego oraz centralnego porażenia prawego nerwu twarzowego. Tomografia komputerowa głowy ujawniła hipodensyjne ognisko o charakterze zmiany naczyniopochodnej, niedokrwiennej, w okolicy prawego płata ciemieniowego (ryc. 3). Zabieg odroczone.

Biorąc pod uwagę przebieg kliniczny choroby, przemawiający w większym stopniu za WG niż chorobą nowotworową, włączono glikokortykosteroidy dożylnie (prednizolon 75 mg/d.). Za WG przemawiały: dynamika choroby, szybka progresja, zmienność i charakter zmian płucnych obecnych w badaniu radiologicznym, narastanie wskaźników stanu zapalnego, wywiad bólu stawów i neuropa-



**Rycina 3.** Tomografia komputerowa głowy — ognisko niedokrwienne w prawym płacie ciemieniowym mózgu

**Figure 3.** Computed tomography scan — ischaemic focus in the right parietal brain lobe

tii neuronu słuchowego oraz nagłe pojawienie się zmiany naczyniopochodnej u pacjentki, której — poza paleniem tytoniu — nie dotyczyły inne czynniki ryzyka udaru mózgu. Przeciwnie chorobie nowotworowej płuc przemawiały: negatywny wynik badania cytologicznego popłuczyn oskrzelowych, negatywny wynik kilkakrotnej biopsji cienkoigłowej zmian ogniskowych w płucach oraz znaczne zaawansowanie i szybka progresja zmian płucnych w badaniu radiologicznym przy nieobecności przerzutów odległych. Przeciwnie gruźlicy układu oddechowego przemawiały: negatywny wywiad dotyczący narażenia, nietypowy dla gruźlicy obraz radiologiczny zmian płucnych, ujemny odczyn tuberkulinowy, ujemny wynik badania bakterioskopowego popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych oraz badania genetycznego w kierunku obecności materiału genetycznego prątka.

W ciągu kolejnych dni stan kliniczny chorej uległ znaczącej poprawie; wycofały się cechy niedowładu połowicznego i porażenia nerwu VII, utrzymywało się jedynie niewielkie osłabienie siły mięśniowej lewej kończyny górnej. 12 października 2006 roku wykonano biopsję otwartą płuca. Wynik badania histologicznego guzka płuca brzmiał: „W obrębie zmiany stwierdza się ogniska nieregularnej geograficznej zasadochłonnej martwicy, skupienia granulocytów obojętnochłonnych z domieszką eozynofików, tworzące mikroropnie. Wokół obszarów martwicy i mikroropni widoczne są pola rozlanych mieszanokomórkowych nacieków zapalnych z licznymi rozproszonymi komórkami olbrzymimi. W obrębie zmiany zwracają

uwagę liczne, objęte procesem zapalnym, naczynia krwionośne małego i średniego kalibru, z obrazami destrukcji ścian i obliteracją światła”. Obraz mikroskopowy przemawiał za rozpoznaniem ziarniniakowości Wegenera. Jednocześnie uzyskano wynik badania serologicznego: miano przeciwciał przeciwko proteinazie 3 neutrofilów (cANCA) było dodatnie (1:80 metodą immunofluorescencyjną [IFA, *immunofluorescence antibody*] i 85,6 RU/ml metodą immunoenzymatyczną [ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*], normy cANCA odpowiednio metodami IFA < 1:10, ELISA < 20 RU/ml). Rozpoznano WG i podano cyklofosfamid w dawce 2 mg/mc. oraz prednizon w dawce 1 mg/mc. doustnie [3]. Stan kliniczny chorej uległ dalszej poprawie; ustąpiły deficyt siły mięśniowej, bóle stawowe, stany gorączkowe. W kontrolnej ocenie radiologicznej (RTG i TK) po 3 miesiącach leczenia obserwowano prawie całkowitą regresję zmian ogniskowych w miąższu płuc (ryc. 4, 5), normalizację wskaźników stanu zapalnego (OB 20 mm/h, stężenie CRP 2 mg/l). Miano cANCA w badaniu IFA wynosiło 1:320, przy prawie prawidłowym stężeniu w badaniu metodą ELISA (23,35 RU/ml).

### Omówienie

Ustalenie właściwego rozpoznania u prezentowanej chorej było trudne. Obecność zmian w obrębie płuc w badaniach obrazowych, bez jakichkolwiek objawów klinicznych ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych, brak cech zajęcia nerek, brak potwierdzenia, typowego dla ziarniniakowości Wegenera, obrazu histopatologicznego z błony śluzowej nosa i biopsji igłowej zmian płucnych utrudniały ustalenie właściwego rozpoznania.

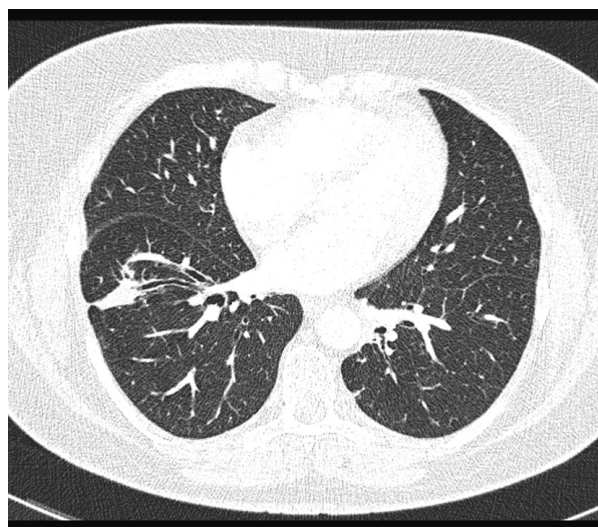
Najważniejszym kryterium diagnostycznym WG jest wynik badania histologicznego materiału z zajętego narządu: jamy nosowo-gardłowej, płuc czy nerek. W diagnostyce zmian płucnych biopsja przezoskrzelowa lub biopsja igłowa przez ścianę klatki piersiowej mogą nie być wystarczające do uzyskania rozpoznania i może zachodzić konieczność bardziej inwazyjnej diagnostyki, to znaczy biopsji otwartej płuca [4]. Biopsja błony śluzowej nosa w WG prowadzi do rozpoznania choroby tylko u około 53% chorych [5].

Pomocne w rozpoznaniu WG może być wykrycie w surowicy przeciwciał ANCA. Dwa typy przeciwciał: cANCA, reagujących z proteinazą 3 neutrofilów i pANCA, reagujących z mieloperoksydazą, mają znaczenie kliniczne w diagnostyce ukła-



**Rycina 4.** Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji PA po 3 miesiącach leczenia. Regresja zmian guzkowych w płucach

**Figure 4.** Posteroanterior chest X-ray after 3 months of treatment. Pulmonary lesions regression



**Rycina 5.** Tomografia komputerowa klatki piersiowej po 3 miesiącach leczenia. Wyraźna regresja różnej wielkości zmian guzkowych w obu płucach

**Figure 5.** Computed tomography scan after 3 months of treatment. Substantial regression of various size nodules in both lungs

dowych zapaleń naczyń. U większość pacjentów z WG wykrywa się cANCA; ich oznaczenie w WG charakteryzuje się wysoką swoistością (98%) i czułością (w przedziale 30–90%). Miano cANCA najczęściej koreluje z aktywnością procesu zapalnego i aktywnością choroby [6–9].

Zajęcie układu nerwowego w WG jest szacowane na 25–33%, według niektórych autorów nawet na 54% [10], ale rzadko dochodzi do niego w początkowej fazie choroby [1, 10–13]. W patoge-

nieznie powikłań neurologicznych w WG pod uwagę bierze się przede wszystkim bezpośrednie szeregzenie ziarniny zapalnej z jamy nosowej lub zatok na przyległe struktury nerwowe i zapalenie małych naczyń odżywiających nerwy [10, 14]. W patogenezie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) może dodatkowo mieć znaczenie mechaniczny ucisk powiększającej się ziarniny na przyległe struktury [10]. Najczęściej, bo u około 16% chorych, dochodzi do zajęcia obwodowego układu nerwowego pod postacią mononeuropatii wieloogniskowej, rzadziej występuje symetryczna dystalna polineuropatia [1, 10–14]. Zajęcie obwodowego układu nerwowego w WG, według niektórych autorów, może się wiązać z częstszym zajęciem nerek [7]. Do zajęcia OUN w ziarniniakowości Wegenera dochodzi u około 4–8% chorych, najczęściej pod postacią neuropatii nerwów czaszkowych II, VI i VII, rzadziej neuropatii innych nerwów, w tym neuronu przedsionkowego. Inne zaburzenia dotyczące OUN — udar niedokrwienny mózgu, napady padaczkowe, zapalenie mózgu, moczówka prosta w przebiegu zajęcia przysadki — są rzadkimi powikłaniami neurologicznym i zwykle stanowią objaw zaawansowanej choroby [1, 11–13].

Przejęciowa głuchota związana z neuropatią nerwu przedsionkowego, podawana przez pacjentkę w wywiadach, która ustąpiła po leczeniu glikokortykosteroidami, mogła być pierwszym objawem WG, wyprzedzającym o kilka lat wystąpienie zmian płucnych [10, 11–14]. Udar niedokrwienny mózgu jest bardzo rzadkim powikłaniem neurologicznym WG i najczęściej występuje w zaawansowanej fazie choroby, charakteryzującej się zajęciem wielu tkanek i narządów [1, 11–13]. Dlatego u tej chorej brano pod uwagę także inne potencjalne przyczyny udaru niedokrwiennego mózgu, takie jak: migotanie przedsionków, drożny otwór owalny, infekcyjne zapalenie wsierdza, ale wykluczono je w toku diagnostyki. Postuluje się, że incydenty naczyniowo-mózgowe mogą być częstsze niż to wynika z obserwacji, ponieważ WG należy do zapaleń naczyń małego kalibru i zmiany morfologiczne odpowiedzialne za objawy patologiczne mogą być poniżej czułości dostępnych metod diagnostycznych, takich jak TK czy rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) [11].

Powiększenie węzłów chłonnych wnek i śródpiersia jest bardzo rzadkim objawem WG i wymaga różnicowania z innymi chorobami rozrostowymi lub zapalnymi, w przebiegu których występuje znacznie częściej [15]. Na podstawie dostępnej literatury szacuje się, że do zajęcia śródpiersia dochodzi u 2% pacjentów, w tym u około 1% chorych jest to zajęcie miąższu płuc i węzłów chłonnych

wnęki, u około 0,7 % — zajęcie śródpiersia i miąższu płuc, a tylko u około 0,3% pacjentów — zajęcie śródpiersia i węzłów chłonnych śródpiersia [15].

Leczeniem z wyboru w WG jest leczenie skojarzone prednizonem i cyklofosfamidem [2, 3]. Dostępne dane literaturowe wykazują, że wdrożenie odpowiednio wcześnie leczenia immunosupresyjnego prowadzi do uzyskania remisji u około 70–90% chorych [2, 3]. Objawy neurologiczne, wynikające głównie z zapalenia naczyń, w przypadku wczesnego rozpoznania WG, po odpowiednio wcześnie wdrożonym leczeniu, ustępują, w większości przypadków nie pozostawiając trwałych następstw. Jeśli są wynikiem znacznego zaawansowania choroby i są spowodowane naciekaniami ziarniny zapalnej na przylegające struktury nerwowe, mają najczęściej charakter nieodwracalny [12, 15]. Po zakończeniu leczenia lub przerwaniu terapii nawroty obserwuje się u 30–70% pacjentów [2, 3].

W przedstawionym przez autorów przypadku dostępne przy przyjęciu pacjentki do szpitala dane przemawiały za rozpoznaniem choroby nowotworowej. Początkowo wydawało się, że burzliwe objawy neurologiczne potwierdzają przewagę pierwszego rozpoznania w diagnostyce różnicowej, jakim był nowotwór pierwotny płuc. Wykonanie otwartej biopsji płuca wymagało dość odważnej decyzji ze względu na obecność zmian neurologicznych. Zdecydowano o włączeniu glikokortykosteroidów ze wskazań życiowych, przed uzyskaniem obrazu mikroskopowego wycinka zmienionej tkanki pobranego podczas otwartej biopsji płuca. Wyraźna poprawa stanu klinicznego chorej, uzyskana w trakcie wstępnego leczenia *ex iuvantibus*, potwierdziła słuszność takiego postępowania i zwróciła uwagę na możliwość zapalenia naczyń. Wyniki kolejnych badań i dalszy przebieg procesu leczniczego potwierdziły rozpoznanie WG wbrew wstępnemu podejrzeniu, potwierdzając tezę o konieczności brania pod uwagę wielu jednostek chorobowych w diagnostyce różnicowej, nawet jeśli jedna z nich w rozpoznaniu wstępnym wydaje się zdecydowanie najbardziej prawdopodobna.

### Piśmiennictwo

- Hoffman G., Kerr G., Leavitt R. Wegener's granulomatosis, an analysis of 158 patients. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 488–498.
- Frankel S., Cosgrove G., Cha S. i wsp. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; 129: 452–465.
- White E., Lynch J.P. Pharmacological therapy for Wegener's granulomatosis. *Drugs* 2006; 66: 1209–1228.
- Schnabel A., Holl-Urlich K., Dalchhoff K. i wsp. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2738–2743.
- Del Buono E., Flint E. Diagnostic usefulness of nasal biopsy in Wegener's granulomatosis. *Hum. Pathol.* 1991; 22: 107–110.
- Leavitt R., Fauci A., Bloch D. i wsp. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1101–1107.

7. Puszczewicz M. Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA). *Reumatologia* 2005; 43: 341–348.
8. Hoffman G., Specks U. Antineutrophil cytoplasmatic antibodies. *Arthritis Reum.* 1998; 41: 1521–1537.
9. Wiatr E., Łabęcka H., Płodziszewska M. i wsp. Przydatność oznaczania miana ANCA dla diagnostyki ziarniniakowości Wegenera. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1999; 67: 294–301.
10. Drachman D. Neurological complication of Wegener's granulomatosis. *Arch. Neurol.* 1962; 8: 145–155.
11. Nishino H., Rubino F., DeRemee R., Swanson J. i wsp. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 4–9.
12. Moore P., Cupps T. Neurological complications of vasculitis. *Ann. Neurol.* 1983; 14: 155–167.
13. Konate A., Le Falher G., Crozat-Glosrelon S. i wsp. Incidence and presentation of central neurological manifestations of Wegener's granulomatosis: a monocentric study of 14 cases. *Rev. Med. Intern.* 2004; 25: 183–188.
14. Kashiyama T., Suzuki A., Mizuguchi K. Wegener's granulomatosis with multiple cranial nerve involvements as the initial clinical manifestations. *Intern. Med.* 1995; 34: 1110–1113.
15. George T., Cash J., Farver C. i wsp. Mediastinal mass and hilar adenopathy: rare thoracic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1992–1997.