

РЕУМАТОИДНИ ФАКТОР КАО ИНСТРУМЕНТ ЗА ПРОЦЕНУ ОДГОВОРА НА ТЕРАПИЈУ У ПАЦИЈЕНТА ОБОЛЕЛОГ ОД ВЕГЕНЕРОВЕ ГРАНУЛОМАТОЗЕ

Давор Векић¹, Душко Дунђеровић²

¹ Гарнизонска амбуланта касарне "Цар Лазар", Крушевац

² Институт за патологију, Београд

RHEUMATOID FACTOR COULD BE USED AS A MARKER OF RESPONSE TO THERAPY IN A PATIENT WITH WEGENER'S GRANULOMATOSIS: A CASE REPORT

Davor Vekić¹, Duško Dunderović²

¹ Military outpatient Health Center "Car Lazar", Kruševac

² Institute of Pathology, Belgrade

Примљен/Received: 17.6.2011.

Прихваћен/Accepted: 2.11.2011.

САЖЕТАК

Вегенерова грануломатоза је ретка болест непознате етиологије, припада групи васкулитиса који најчешће захвата плућа, бубреге, кожу и друге органе са карактеристичном појавом некротишућих гранулома. Деведесет процената оболелих је са плућном и бубрежном симптоматологијом. У овом случају приказан је мушкарац 68 година стар са симптомима упале плућа, билатералног конјуктивитиса, хемоптизије, и нежељеног губитка на телесној маси више од 10 кг од почетка болести, који је постепено развио симптоме хроничне бубрежне инсуфицијенције. У основи ове симптоматологије је био грануломатозни васкулитис са високим нивоом реуматоидног фактора, као јединим серолошким маркером који је био повећан на почетку саме болести, односно пре увођења терапије.

Овај приказ случаја истиче могућу улогу реуматоидног фактора у процени степена болести после примене одговарајуће терапије.

Кључне речи: вегенерова грануломатоза, хронична бубрежна инсуфицијенција, реуматоидни фактор

ABSTRACT

Wegener's granulomatosis is rare disease of unknown etiology. It could be classified as vasculitis, which involves lungs, kidneys, skin and other organs with characteristic necrotizing granulomas. Ninety percent of patients with this disease have respiratory or renal symptomatology. We present a case of a male patient, 68 years old, with symptoms of pneumonia, bilateral conjunctivitis, hemoptysis, 10 kg weight loss and gradual development of chronic renal failure. The symptomatology was caused by granulomatous vasculitis accompanied with high serum levels of rheumatoid factor, which was recorded at the beginning of the disease, before introduction of therapy.

This case report underlines possible role of rheumatoid factor in estimation of the patient's response to administered therapy.

Контакт: Давор Векић

Гарнизона амбуланта касарне " Цар Лазар ", Балканска 57, 37000 Крушевац
e-mail: davor_vekic@yahoo.com

Кључне речи: *wegener's granulomatosis, chronic renal failure, rheumatoid factor*

УВОД

Вегенерову грануломатозу је први пут описао немачки патолог Фридрих Вегенер 1936 године¹. Болест се карактерише грануломатозним васкулитисом горњег и доњег респираторног тракта заједно са гломерулонефритисом². Дијагноза се обично поставља клиничком презентацијом и хистолошком верификацијом. Антинеутрофилна цитоплазматска антитела (ANCA) су користан серолошки маркер, уколико су позитивна, али у овом случају, реуматоидни фактор (RF) је био једини показатељ за процену степена напредка болести.

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Пацијент, 68 година стар, војни пензионер, јавља се у амбуланту опште медицине са симптомима прехладе, кашља са искашљавањем сукрвичастог спутума, осећаја недостатка ваздуха, болова у мишићима и повишене телесне температуре. Такође се жалио и на малаксалост, губитак апетита и обострану коњуktivалну хиперимију.

Три месеца раније пацијент је амбулантно лечен са антивиралним капима за очи, као и вештачким сузама, али без неког значајнијег побољшања. Остале тегобе, осим хроничног гастритиса и хипертензије, је негирао. Није било значајних података у породичној анамнези. Аускултаторно су запажени ретки инспиријумски пукоти, а комплетна крвна слика је указивала на анемију (број еритроцита $3.70 \times 10^{12}/l$, хемоглобин 110 g/l), уз високу седиментацију еритроцита (88 mm у првом сату). Прописана терапија тетрациклинама у трајању од 7 дана није донела битније побољшање, осим што пацијент више није имао повишену температуру, док је поновљена крвна слика указивала на додатни пад црвених крвних зрнаца ($3,14 \times 10^{12}/l$) и хемоглобина (102 g/l), због чега је упућен у болницу.

На пријему, пацијент је имао благо повишену телесну температуру (37.5°C), пулс 100 откуцаја/мин, респираторна фреквенца 20 удаха/мин, крвни притисак 140/90 mmHg. Лабораторијске анализе указале су на повећана бела крвна зрнаца ($14,0 \times 10^9/l$), снижен хемо-

глобин 93 g/l и хематокрит 0,28, повишене тромбоците $416 \times 10^9/l$, уреу $15,1 \text{ mM/l}$ и креатинин 224 microM/l , као и на благо неутрофилију (87,5%), док су анализом урина утврђене протеинурија и бактериурија. Поновљена седиментација (SE) је била 90 mm у првом сату, а Ц-реактивни протеин (CRP) $67,7 \text{ mg/l}$. Анализом спутума изолован је *Pseudomonas aeruginosa*, док су тумор маркери били негативни (CEA 3.75, CYFRA 1.82, NSE 13.04).

Радиографија грудног коша указује на обостране, знатно израженије десно, присутне мрљасте сенке које међусобно конфлуирају. Срчана сенка је била увећана на рачун леве коморе, а оба костофренична синуса слободна, леви адхерентан. Након три дана урађен је контролни снимак где се уочава напредовање процеса, у односу на претходни пут.

Компјутеризова томографија плућа указује на присуство обостране плеуралне ефузије, опсежније са десне стране, уз задебљање плеуре удружене са конфлуентним мрљастим зонама, субплеуралним инфилтрацијама и задебљањем септи.

После седмодневног третмана са аминокликозидима, пацијент се и даље лоше осећао, жалећи се на кашаљ и повремену хемоптизију, са осећајем недостатка ваздуха, малаксалошћу и губитком на телесниј маси, укупно 10 kg од почетка болести. Следеће јутро, приметио је црвене тачкице на доњим екстремитетима, коју су побудиле сумњу да се ради о некој врсти васкулитиса.

Поновљене лабораторијске анализе су указале на висок ниво леукоцита ($18.35 \times 10^9/l$), низак ниво еритроцита ($2.13 \times 10^{12}/l$), хемоглобина 74 g/l и хематокрита (0,21), и високу уреу ($46,4 \text{ mM/l}$) и креатинин (937 microM/l) у серуму. Остале анализе су указале на висок CRP (150 mg/l), велику седиментацију (90 mm у првом сату), док су анти-нуклеарна антитела (ANA) и анти-неутрофилна цитоплазматска антитела (c-ANCA) била негативна, за разлику од повишених вредности реуматоидног фактора (RF) који је био 160 IU/ml.

Хемоглобинурија и протеинурија су утврђене анализом урина, док су бронхоскопски узети узорци показали стромалну инфилтрацију са неутрофилима.

Због високог нивоа азотних материја, била је индикована хемодијализа. Биопсијом бубрега утврђено је да се ради о Вегенеровој грануломатози.

Одмах је започета терапијска измена плазме, спроведена у 6 наврата, уз три пулсне терапије циклофосфамида од 500 mg, да би потом било настављено са пероралним циклофосфамидом од 50 mg и кортикостероидима у дози од 40 mg дневно, уз постепено смањивање до 15 mg. Истовремено је вршена корекција секундарног анемијског синдрома деплазматисаним еритроцитима, а касније и еритропоетином. Имајући у виду да и поред примењене терапије кортикостероидима пацијенту заостаје олигурија и високе вредности азотних материја, одлучено је да се креира АВ фистула ради хроничног програма хемодијализе. Месец дана након започете терапије CRP и ниво серумског RF су почели да опадају, што је био добар знак да је болест под контролом, а два месеца након терапије RF фактор је пао на вредност од свега 40, док се пацијент доста боље осећао.

ДИСКУСИЈА

Вегенерова грануломатоза је болест неразјашњене етиологије и спада у групу ANCA-позитивних васкулитиса. Диференцијално-дијагностички долазе у обзир инфекције, тумори, туберкулоза, као и друге форме васкулитиса (нпр. Хенох-Шенлајнова пурпура)³. Америчко друштво реуматолога дефинише критеријуме за постављање дијагнозе ове болести: а) назална/орална инфламација, б) радиолошке промене грудног коша, в) патолошки седимент урина и г) биопсијски налаз грануломатозне инфламације. Присутност 2 или више критеријума има сензитивност 88% и специфичност од 99%^{4,5}. У приказаном случају ради се о с-ANCA негативној Вегенеровој грануломатози која је клинички, радиолошки и микроскопски потврђена. И поред високе сензитивности с-ANCA и специфичности, Вегенерова грануломатоза је обично, али не и увек у корелацији са стањем болести^{6,7}. У пацијената оболелих од Вегенерове грануломатозе код којих је негативна с-ANCA или пак није у корелацији са степеном болести, процена стања и избор терапије су тешке и базирају се на симптомима, радио-

лошким налазима и неспецифичним запаљењским маркерима⁸. Реуматоидни фактор је антитело које представља лабораторијски показатељ у детекцији реуматоидног артритиса али је истовремено и диференцијално-дијагностички тест многих других реуматолошких и не-реуматолошких обољења (хронична инфекције, саркоидоза, грануломатозна обољења)⁹. Постоје подаци о повишеним вредностима реума- фактора у половини случајева оболелих од Вегенерове грануломатозе¹⁰. У овом случају реуматоидни фактор је био од користи за процену степена болести као и ефекта примењене терапије.

РЕФЕРЕНЦЕ

1. Wegener F. Über generalisierte, septische Gefäßkrankungen. Verh Dtsch Ges Pathol 1936, 29: 202-10
2. Brown KK. Pulmonary vasculitis. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 48-57.
3. Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J, et al. Renal granulomatosis: a retrospective study of 40 cases and review of the literature. Medicine 2007; 86: 170-80.
4. Nishino H, Rubino FA, De Renee RA, et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis; analysis of 324 Consecutive patients at the Mayo Clinic. Ann Neurol 1993; 33: 4-9.
5. Aasarod K, Iversen BM, Hammerstrom J, et al. Wegener's granulomatosis: clinical of patients with rheumatoid arthritis and other types of synovitis. J Rheumatol 1996; 23: 10-5.
6. Halma C, Daha MR, Schrama E, Hermans J, van Es LA, van der Woude FJ. Value of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies and other laboratory parameters in follow-up of vasculitis. Scand J Rheumatol 1990; 19: 392-7.
7. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titers in patients with Wegener's granulomatosis. Adv Exp Med Biol 1993; 336: 411-4.
8. Hideto O, Hiromi M, Teppei H, Keitaro O, Naoki O, Yukikazu A. Wegener's granulomatosis in which rheumatoid factor was useful for evaluating the disease status: case report. Cases Journal 2009; 2: 6323.
9. Newkirk MM. Rheumatoid factors: what do they tell us? J Rheumatol 2002; 29: 2034-40.
10. Noritake DT, Weiner SR, Bassett LW, Paulus HE, Weisbart R: Rheumatic manifestations of Wegener's granulomatosis J Rheumatol 1987; 14: 949-51.