

Wegener-granulomatosis

Gadó Klára dr.¹ ■ Z. Szabó László dr.²
Csákó László dr.³ ■ Domján Gyula dr.⁴

¹Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Budapest

²Szent János Kórház, Fül-Orr-Gégészeti Osztály, Budapest

³Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Fül-Orr-Gégészeti Osztály, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A Wegener-granulomatosis a kis és közepes átmérőjű erek granulomaképződéssel járó nekrotizáló gyulladása. Súlyosság és klinikai megjelenés szempontjából a betegség igen széles skálát mutat. A gyorsan halálhoz vezető szisztémás kórforma és a csak egy szerve lokalizálódó betegség ennek a skálának két végpontján foglal helyet. A diagnózis felállítását segíti az antineutrofil citoplazmatikus antitest kimutatása és az érintett szerv jellegzetes szövettani elváltozásának igazolása. Sajnos, sok esetben a klinikai gyanút sem a hisztológia, sem az autoantitest-vizsgálat nem támasztja alá. Ezért – valamint azért is, mert sokszor a később generalizálttá váló betegség is hosszú ideig csak egy szerv érintettségét mutatja – ismernünk kell az egyes szervrendszerek részéről mutakozó klinikai tüneteket. Ez lehetővé teszi a korai diagnózist és a terápia időben történő megkezdését. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 1083–1095.

Kulcsszavak: Wegener-granulomatosis, nekrotizáló vasculitis, ANCA, immunszuppresszív kezelés, scleritis

Wegener's granulomatosis

Wegener's granulomatosis is a necrotizing inflammation of small and medium size vessels with granuloma formation. It is a very heterogeneous disease in respect of severity and clinical manifestation. While it can be a rapidly progressive disease with fatal ending, there are forms limited only to one organ. Diagnosis is supported by the positivity of anti-neutrophil cytoplasmic antibody and the presence of the typical histological findings. Unfortunately, these examinations cannot confirm clinical suspicion relatively frequently. In addition, there may be only symptoms related to one single organ for a long time at the beginning of the disease and, therefore, one have to be aware of the clinical signs and symptoms of the different organ systems. This may allow us to make an early diagnosis and start treatment in time. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 1083–1095.

Keywords: Wegener's granulomatosis, necrotizing vasculitis, ANCA, immunosuppressive therapy, scleritis

(Beérkezett: 2013. május 14.; elfogadva: 2013. június 6.)

Rövidítések

AAV = antitest-asszociált vasculitis; ACR = American College of Rheumatology; ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; ASFA = American Society for Apheresis; CHCC = Chapel Hill Consensus Conference; *CTLA-4* = citotoxikus T-lymphocita antigén 4; DAH = diffúz alveoláris tüdővérzés; EUVAS = European Vasculitis Study Group; GIST = gastrointestinal stromal tumor; GN = glomerulonephritis; GPA = granulomatosis with polyangiitis; IM = imatinib mesilát; IVIG = intravénás immunglobulin; MAC = membránattak-komplex; MESNA = 2-merkaptó-etán-szulfonát-nátrium; MHC = major hisztokompatibilitási komplex; MPA = mikroszkopikus polyangiitis; PEX = (plasma exchange) plazmaferézis; RPGN =

rapidán progrediáló glomerulonephritis; RXRB = retinoid X receptor beta gén; TGF-beta1 = transforming growth factor-beta1; WG = Wegener-granulomatosis; WGET = Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial

Történeti áttekintés

A nekrotizáló vasculitist először 1866-ban *Kussmaul* és *Maier* írta le, ez a polyarteritis nodosa volt [1].

Friedrich Wegener az 1930-as években írt először egy olyan betegről, aki a későbbi terminológiával élve Wegener-granulomatosisban (WG) szenvedett. 1939-ben írta le a betegséget, mint önálló entitást [2].

1954-ben *Godman és Churg* a jellegzetes patológiai triász alapján definiálták a kórképet: 1. szisztémás nekrotizáló érgyulladás, 2. a légzőrendszer nekrotizáló, granulomaképződéssel járó gyulladása, valamint 3. a nekrotizáló glomerulonephritis [3].

A következő állomás az antineutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA) és a nekrotizáló vasculitisek közötti kapcsolat felfedezése volt 1985-ben [4].

A későbbiek során az ANCA-asszociált vasculitis külön alcsoportja lett a mikroszkopikus poliangiitis (MPA) és a Churg–Strauss-szindróma [5, 6].

Kezdetben nem volt mód a WG kezelésére. A glükokortikoidokat 1948-tól, a metotrexátot, azatioprint és a ciklofoszfamidot az 1960-es évektől, a plazmaferézist 1976-tól alkalmazzák a WG kezelésében [7]. A monoklonális CD-20-ellenes antitest, a rituximab 2001 óta része a WG-ben alkalmazható terápiás palettának [8].

A betegség elnevezése

A vasculitisek nómenklatúrája, osztályozása időről időre változik, a betegségek etiológiájának, patogenezisének, jellegzetességeinek egyre mélyrehatóbb megismerése függvényében. 2011-ben, a korábbi, 1993-as Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) vasculitisklasszifikációt módosítva, a WG új elnevezést kapott: a granulomaképződéssel járó poliangiitis (granulomatosis with polyangiitis – GPA) terminust vezették be [9].

Ennek hátterében nemcsak az a törekvés áll, hogy az elnevezés minél inkább utaljon a betegség fontos jellegzetességeire, így lehetőség szerint a szerzői nevek kerülendők, hanem az a körülmény is, hogy a kórkép leírója a II. világháború előtt és alatt a Nemzetiszocialista Párt tagjaként tevékenykedett [10].

Miután a Wegener-granulomatosis elnevezés egyelőre még sokkal inkább a köztudatban van, munkánkban, bár igyekszünk az új elnevezést alkalmazni, ezt nem tesszük egész következetesen.

A betegség általános jellemzése

A kis és közepes nagyságú erek nekrotizáló gyulladása ritka betegség. Egymillió lakos közül 10 esetben fordul elő évente. Leginkább a középkorúakat érinti, de fiatalokban is kialakulhat. Oka ismeretlen, az ANCA jelenlétének fontos szerepet tulajdonítanak a kórfolyamat alakulásában.

Két formája különíthető el: a limitált kórforma (limited disease) egy szerv, rendszerint az alsó vagy felső légutak megbetegedésével jár, míg a súlyos, szisztémás betegség (severe disease) többszervi érintettséggel, szinte mindig a vese megbetegedésével is járó, rendszerint gyorsan progresszív, sokszor életet fenyegető kórkép. Nem egyértelmű, hogy a limitált forma a súlyos betegség kezdeti stádiuma-e vagy önálló kórforma.

A WG (továbbiakban GPA) sok szervet érinthet. Leggyakrabban a vese, az alsó és felső légutak megbetege-

dését idézi elő, de a gyakorlatilag valamennyi parenchymás szerv, a szem, a bőr érintettsége előfordulhat. A betegség súlyossága elsősorban a szervérintettség kiterjedtségétől és mértékétől függ. Az alveoláris haemorrhagiával járó tüdőérintettség és a rapidan progresszív glomerulonephritis (RPGN) képében megjelenő vesemanifestáció egyaránt életveszélyes állapot kialakulását eredményezi (1. táblázat).

A hatékony terápia bevezetése előtt a betegek túlélése mindössze öt hónap volt. A betegek 82%-a az első éven belül, míg 90%-a a második éven belül meghalt. A kortikoszteroidkezelés az átlagos túlélést csak 12,5 hónapra növelte. A citotoxikus kezelés lényegesen javította a túlélési eredményeket: a *Fauci* által prednizolonnal és ciklofoszfammiddal kezelt 85 beteg 93%-a került komplett remisszióba [11].

Epidemiológia

A betegség gyakoriságával kapcsolatosan amerikai egyesült államokbeli adatokra hivatkozhatunk: a prevalencia 3/100 000. Évente 2300 új esetet diagnosztizálnak. A nemek megoszlása egyenlő, a betegek túlnyomó többsége kaukázusi (80–97%), afroamerikai mindössze 2–8%. Típusosan a középkorúak betegsége, az átlagéletkor a diagnózis felállításakor 40–55 év, azonban bármely életkorban előfordulhat [12].

Etiológia

A betegség oka nem tisztázott, összetett mechanizmusok vezetnek az erek nekrozissal járó gyulladásához. Autoimmun betegségekkel kapcsolatosan általában véve is jellemző, hogy a genetikai predispozíció és környezeti faktorok hatása együttesen érvényesül.

Az immunrendszer működésében fontos szerepet játszó molekulákat kódoló gének expressziója és a GPA kapcsolata genetikai hajlamosító tényezők jelenlétére utal [13]. Négy ilyen génpolimorfizmus ismert:

– GPA-ban az alfa-1-antitripszin kódoló gén kóros allélját mutatták ki [14].

1. táblázat | Az egyes szervek érintettségének gyakorisága a diagnóziskor, majd a betegség lefolyása során

Szerv	Érintettség gyakorisága a diagnóziskor (%)	Érintettség gyakorisága a betegség lefolyása során (%)
Felső légutak	73	92
Alsó légutak	48	85
Vese	20	80
Ízület	32	67
Szem	15	52
Bőr	13	46
Idegrendszer	1	20

- A *PTPN22*620W* allél jelenléte a tirozin-foszfátáz kódoló génen jellegzetes az ANCA-pozitív betegek esetében, és ez a T-sejt-aktivációval függ össze [15].
- Szintén a T-sejt-aktivációban szerepet játszó *CTLA-4* (citotoxikus T-lymphocita antigén 4) gén polimorfizmusát is kimutatták GPA-ban [16].
- A *DPB1*0401* allélhordozás krónikus berillózisban, egy másik, granulomaképződéssel járó betegségben is megfigyelhető.
- Az Fc γ -receptorpolimorfizmusok WG iránti hajlamosító szerepét igazolták. Mind az Fc γ RIIa R/H131 polimorfizmusa, mind az Fc γ receptor IIIb V/F158 polimorfizmusa WG esetében a betegség relapsusára való örökletes hajlamosító tényezőnek tekinthető [17]. Igazolták, hogy a retinoid X receptor beta gén (RXRB), amely a major hisztokompatibilitási komplex (MHC) területén helyezkedik el, szoros összefüggést mutat a WG-vel. A *DPB1*0401* allél jelentősen túlréprezentált WG-ben szenvedő betegeken [18].

Egyes citokinek, mint például az interleukin-10 és a transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) gén polimorfizmusa és a WG kapcsolata is ismert. Ezek az immunregulációban szerepet játszó citokinek a T_{helper-1} sejtek működését képesek csökkenteni, így vélhetően a génpolimorfizmus által megjelenő citokinmintázat szerepet játszik a WG kialakulásában [19].

A genetikai tényezőkön kívül még számos környezeti faktor is befolyásolja a betegség kialakulását és fellángolását. Az orrüregből kimutatható tartós *Staphylococcus aureus* hordozása relapsusra hajlamosít. A trimetoprim/szulfametoxazol alkalmazása ezért is hatásos a relapsus kivédésében [20]. A vírusfertőzéseknek, például a parvovírus B19-nek is szerepet tulajdonítanak a betegség kiváltásában [21].

A különböző, mezőgazdaságban használatos oldószerek és a szilícium-dioxid-expozíció szintén fokozzák az ANCA-asszociált vasculitisek kialakulásának kockázatát [22].

Legtöbbet a szilícium-dioxid szerepét vizsgálták. Manapság nemcsak a bányászok, az építőipari munkások és a kőfejtőkben dolgozók érintkeznek szilíciumvegyülettel, hanem a textiliparban dolgozók, homokfúvók, fafeldolgozók is [23].

Leírták a tireotoxikus gyógyszer, a propiltiouracil szerepét is [24].

Patomechanizmus

Antinukleáris citoplazmatikus antitest (ANCA)

Az ANCA keringő antitestek heterogén csoportja, amelyek a neutrofil sejtek primer granulumaiban és a monocyták peroxidázpozitív lizoszómáiban lévő antigének ellen irányulnak. Az ELISA-val történő meghatározás alapján az ANCA antigénspecificitás szempontjából le-

het szerin-proteináz-3, mieloperoxidáz vagy atípusos antigén ellen irányuló antitest [25].

GPA-hoz kapcsolódóan a citoplazmatikus ANCA (c-ANCA) jelenléte jellemző (az esetek 70–80%-ában). A „c” az antitest citoplazmatikus festődési mintázatára utal. Valójában, a proteináz-3 (PR3) enzim szerepel antigénként, és az enzim sejten belüli eloszlása, elhelyezkedése következtében alakul ki ez a mintázat [26].

A p-ANCA esetében leggyakrabban a mieloperoxidáz az antigén, és az enzim perinukleáris elhelyezkedése következtében alakul ki a jellegzetes festődési mintázat, erre utal a „p”. A p-ANCA, bár szintén előfordul GPA esetében (körülbelül a betegek 10%-ában), de inkább a mikroszkopikus poliangiitisre és a vesére lokalizálódó antitest-asszociált vasculitisekre (AAV) jellemző [27]. Néhány gyógyszer (propiltiouracil, d-penicillamin, hidralazin) alkalmazása során is előfordul p-ANCA-pozitivitás.

Néha az ANCA mintázatának atípusos az elhelyezkedése, ezt x-ANCA-nak szokták jelölni. Ebben az esetben az antigén elasztáz, katepszin vagy laktoferrin. Gyulladásos bélbetegségekhez, krónikus májbetegségekhez, rheumatoid arthritishez vagy SLE-hez társulhat.

A fentiek értelmében nagyon fontos az immunfluoreszcens vizsgálattal kimutatott ANCA antigén specifikitásának (PR-3 vagy mieloperoxidáz ellen irányuló) meghatározása, amely ELISA-módszerrel történik (konfirmációs vizsgálat).

Az ANCA szerepe

Aktív betegséggel rendelkező betegek esetében 93%-os c-ANCA-pozitivitást találunk [28]. A szoros asszociáció, továbbá az a tény, hogy a c-ANCA-titer nagysága a betegség aktivitásával párhuzamosan változik, az antitest kóroki szerepére utal [29]. Az ANCA patogenetikai szerepét klinikai megfigyelések, továbbá in vitro és állatkísérletes eredmények is alátámasztják [30]. Emelkedett ANCA-titer esetén a relapsus nagyobb valószínűséggel következik be [20, 31].

Az ANCA kóroki szerepét alátámasztó klinikai megfigyelések közé tartozik az az esettanulmány, amelyben leírják egy MPO-ANCA-pozitív anya újszülöttjében az ANCA IgG transzplacentáris transzmissziója révén neonatalis vasculitis (glomerulonephritis és tüdővérzés) kialakulását [32].

In vitro kísérletekből származó eredmények alapján igazolódott, hogy az ANCA aktiválja a neutrofil sejteket, amelynek következtében fokozódik a neutrofil sejtek reaktívoxigén-gyök- és litikusenzim-termelése, ez pedig az endothelsejtek pusztulásához vezet [33].

A komplement szerepe

A komplementrendszer szintén fontos szerepet játszik a folyamatban, az ANCA indukálta neutrofilaktiváció amplifikációs körfolyamatában való részvétel révén. Az

ANCA aktiválta neutrofil sejtek a komplementrendszer az alternatív úton aktiválják, a keletkező komplementkomponensek, főként a C5a pedig tovább fokozza a neutrofil sejtek ANCA indukálta aktivációját. Az in vitro és állatkísérletes eredmények mellett, a komplementrendszer szerepére utal a károsodott glomerulusban detektálható komplementkomponensek, így a membránattak-komplex (MAC), C3d és B faktor jelenléte [29]. Mivel állatkísérletben a C5a komplementfaktor receptorhoz történő kapcsolódásának gátlása megakadályozza a p-ANCA glomerulonephritis kialakulását, ez a jövőben esetleg terápiásan is felhasználható lehet [34].

Mikrobiális tényezők szerepe

Stegeman és mtsai írták le először, hogy a krónikus orrüregi *S. aureus*-hordozók relapsusrátája jóval nagyobb, sőt cotrimoxazolprofilaxissal 60%-kal csökkenthető a relapsusok gyakorisága. Ennek hátterében a B- és T-sejtek szuperantigén-stimulációja és a kialakuló neutrofilaktiváció áll. A PR-3 és az *S. aureus* egyes antigénjei közötti hasonlóság a keresztantigenitás, molekuláris mimikri elve alapján indukál az *S. aureus*-hordozóknál PR-3-ellenes ANCA-antitest-termelődést [35].

A celluláris immunválasz zavara GPA-ban

A humorális immunválasz zavara egyértelműen bizonyított GPA-ban. Emellett a celluláris immunrendszer érintettsége is megfigyelhető. A T-sejtek szerepére utal a granulomatosis gyulladás, valamint az a körülmény is, hogy a betegség jól reagál a T-sejtek működését gátló kezelésre. GPA-ban lymphopenia észlelhető, a CD4⁺ T-sejtek arányának kifejezett csökkenése jellemző. A remisszióban lévő betegeknek több a perifériás CD4⁺ effektor memóriasejtje, mint az aktív betegséggel rendelkezőknek [36]. Az aktivált T-sejtek aránya nagyobb, mind a CD4⁺, mind a CD8⁺ sejteket tekintve. Többféle T-sejt-aktivációs marker, például CD25, HLA-DR fokozott expressziója mutatható ki. A T_{reg} sejtek működéséről keveset tudunk, de funkciózavaruk kimutatható. A kostimulációs molekulák (CD28, TCR = T-sejt-receptor) expressziója is kóros.

A T_{h1}/T_{h2} balansz is kóros GPA-ban. Egy további fontos T_h-sejt-szubpopulációt képeznek a T_{h17}-sejtek, amelyeknek az autoimmun folyamatokban általánosságban is fontos szerepet tulajdonítanak. Ez a sejtpopuláció, amely hidat képez a természetes és az adaptív immunitás között, az aktivált CD4⁺ sejtekből származik és az interleukin-17 (IL-17) citokint termeli, amely az endothelsejtekre gyakorol hatást. GPA-ban kimutatták, hogy PR-3-stimulációt követően emelkedik a T_{h17}-populáció aránya [37].

A PR-3 stimulálja a GPA-betegek perifériás vérében lévő autoreaktív T-sejt-klónok fejlődését. A betegek T-sejtjei sokkal kifejezettebben reagálnak erre a stimulusra, mint az egészségesek T-sejtjei [38].

A GPA-ban a progrediáló glomerulonephritises (GN) betegek veséjében az interstitialis T-sejt-szám jelentősen emelkedett, és negatívan korrelál a vesefunkcióval. A környező glomerulusokban a CD3-sejtek száma emelkedett [39].

Klinikai tünetek, betegséglefolyás

Az egyes szervérintettségek gyakoriságát a diagnózis időpontjában, majd a betegség lefolyása során az 1. táblázat mutatja be. A fontosabb klinikai tünetek gyakoriságát a 2. táblázatban soroljuk fel.

Az általános tünetek közé tartozik a láz, fáradékony-ság, étvágytalanság, fogyás, éjszakai izzadás. Leginkább a súlyos kórforma esetében jelentkeznek.

A betegség lefolyása fulmináns is lehet. Ilyenkor gyakran az intenzív osztályon születik meg a diagnózis, bár jellemző, hogy visszatekintve hosszabb ideje fennálló általános tünetek, több ciklusban alkalmazott, hatástalan antibiotikum-kezelés, többszervi eltérés érhető tetten. Nagyon fontos a minél gyorsabban felállított diagnózis, mert a halálozás 25–50% közötti. A vezető tünet a légzési elégtelenség, amely sokkal gyakoribb, mint a veseműködési zavar [40].

Nincs konszenzus azzal kapcsolatosan, hogy a limitált kórforma önálló klinikai entitás-e. A Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial vizsgálat (WGET) szerint a limitált betegség egy minőségileg eltérő entitás. A vizsgálatba bevont betegek között a limitált betegséggel rendelkezők súlyosabb felső légúti károsodást, a remissziók után nagyobb relapsushajlamot mutattak, a relapsusok általában ugyanolyan lokalizációban jelentkeztek [41].

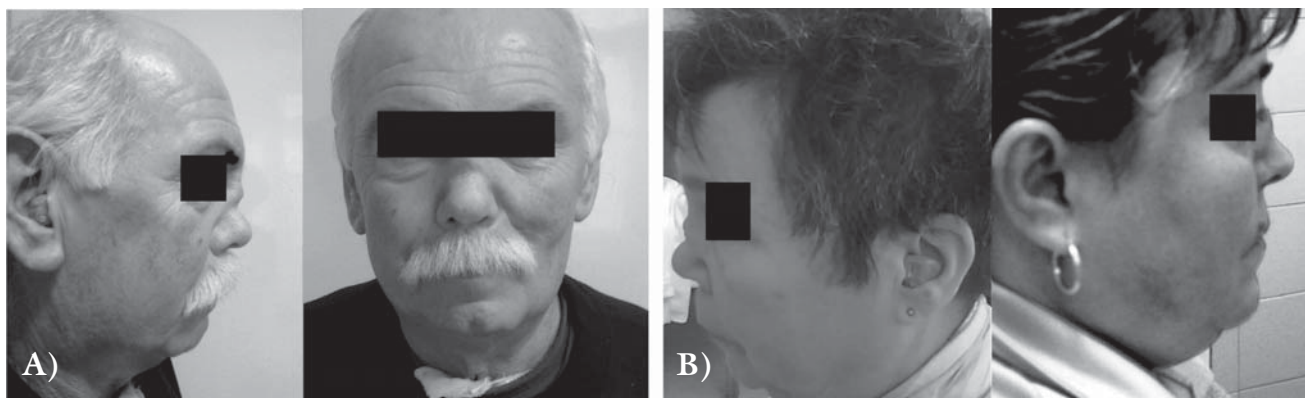
Az egyes szervrendszerek részéről mutatkozó tünetek, eltérések

Felső légúti tünetek

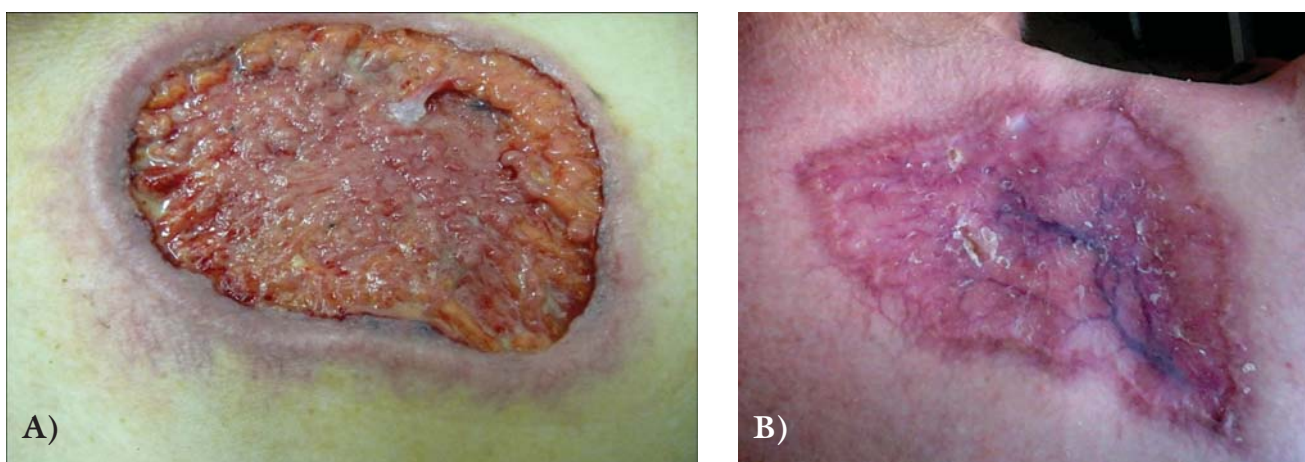
A betegek több mint 90%-a légúti tünetekkel jelentkezik [42]. A felső légúti érintettségre orrdugulás, véres,

2. táblázat | A klinikai tünetek gyakorisága Wegener-granulomatosisban

Klinikai tünetek	Gyakoriság (%)
Purpura, bőrfekély	45
Köhögés	34
Rhinitis	22
Vérköpés	18
Orrvérzés	11
Mellkasi diszkomfort	8
Nehézlégzés	7



1. A)–B) ábra | Besüppedt ornyereg az orrhát porcának destrukciója következtében



2. A)–B) ábra | Bőrfekély kialakulása Wegener-granulomatosisban

A) A jobb scapula felett 8×6 cm-es, 3 mm mély, livid, felhányt szélű szövethiány, széleken teleangiectasia. A kráterszerű seb alapja vércékény, rendkívül tömött tapintatú vöröses-sárgás színű granulációs szövet borítja, a sebszél alávját, 1 cm mélyen szondázható, hámosodásnak jele nincs.

Prof. Dr. Daróczy Judit anyaga

B) Ugyanez a bőrterület a kezelést követően. A fekély gyógyult, a bőr atrófiás, teleangiectasiák láthatók

pörkös, bűzös orrváladékozás jellemző. A porcdestrukció septumperforáció, jellegzetes nyeregorr kialakulását eredményezi [1. A)–B) ábra]. A betegek 20%-ában subglotticus stenosis alakul ki, köhögés, légszomj, a hangszín változása kíséri, de életveszélyes légúti obstrukció is kialakulhat [43].

A tüdő megbetegedése

Ami az alsó légutakat illeti, érintett lehet a tüdőparenchyma, a hörgők és ritkábban a pleura. A hörgők gyulladása, szűkülete köhögést, légszomj kialakulását okozza, de találkozhatunk a tüdővérzés vagy a posztobstruktív infekció kapcsán kialakuló igen súlyos tünetekkel is, amelyek általában intenzív osztályos ellátást tesznek szükségessé.

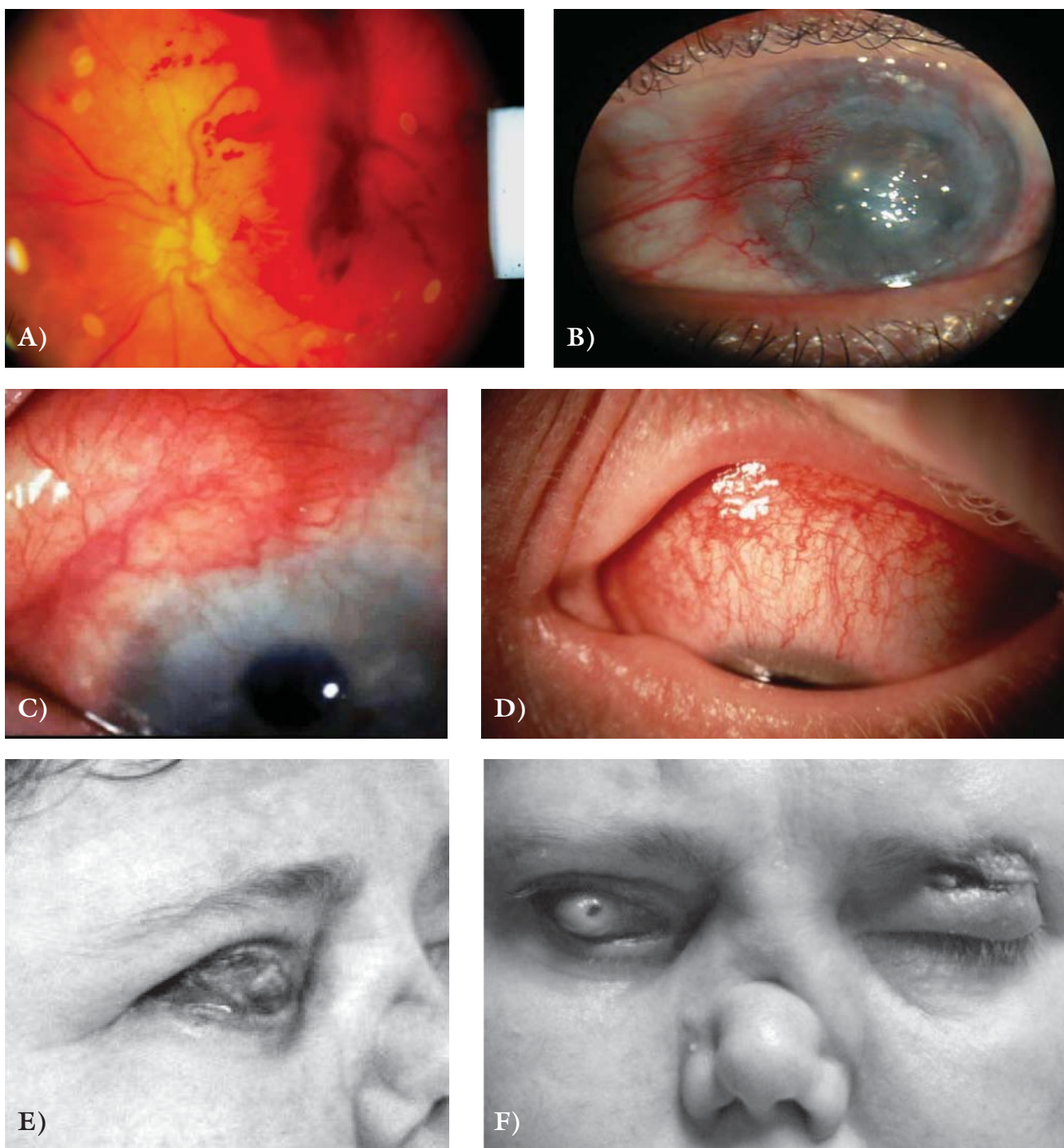
A vese megbetegedése

Az egyik legsúlyosabb megjelenési formája a betegségnek a glomerulonephritis (GN) kialakulása.

Megnyilvánulhat fokális szegmentális GN (pauci-immun GN) vagy rapidan progresszív GN képében.



3. ábra | Nekrotizáló vasculitis az alsó végtagon



4. A)–F) ábra A Wegener-granulomatosis szemészeti manifesztációi. Prof. Dr. Hatvani István anyagából

- A) Vasculitis szemfenéki képe
- B) Nekrotizáló scleritis posterior, a folyamat az elülső segmentumra is ráterjedt
- C)–D) Scleritis
- E) Necrotizáló scleritis és keratitis
- F) A jobb szaruhártya teljesen elszürkült, perforálódott és a szem zsugorodott. A bal felső szemhéj ulceratív folyamata fistula kialakulásához vezetett

Utóbbi esetben igen gyorsan veseelégtelenség alakulhat ki anélkül, hogy a betegnek tünete lenne, csak a kóros laboratóriumi leletek utalnak rá [11]. Mivel a diagnózis felállításakor a vese a betegek 20%-a esetében már érintett, és a kórlefolyás során 80%-ban alakul ki vesemanifesztáció, igen fontos a veseműködés folyamatos ellenőrzése.

Bár a leggyakoribb megjelenési forma a légutak és a vese betegségével járó kórkép, szinte bármely szerv érintett lehet. A többi szerv közül a szem, a bőr és az idegrendszer megbetegedését emelhetjük ki.

Mononeuritis multiplex a betegek 15%-ában, központi idegrendszeri érintettség 8%-ban alakul ki [44].

A bőr megbetegedése

A bőr megbetegedése igen gyakran előfordul. Három alapvető formája van: 1. a kiserek neutrofil vasculitisének következtében kialakuló purpura; 2. a közepes erek vasculitisére jellemző szubkután csomók, fekélyek vagy ujjnekrózis kialakulása; 3. papulák, csomók, malignus pyoderma kialakulása, amely paliszádszerű extravasalis neutrofil granulomatosus dermatitis formájában jelenik meg.

Leggyakrabban tapintható purpurát észlelhetünk. A limitált betegség esetében kezdeti tünetként 15%-ban találunk bőrérzékenységet, amely rendszerint purpura vagy fekély [2. A)–B) és 3. ábra]. A későbbi progresszió során a betegek 50%-ában alakul ki a bőr megbetegedése. Szövettanilag a leggyakoribb elváltozás a kiserek neutrofil vasculitise, amely a bőrbioptizák felében kimutatható. Az esetek 3–12%-ában a betegség első megnyilvánulása a bőrön alakul ki.

A látható bőrelváltozások korrelálnak a szisztémás betegséggel és a betegség lefolyásával: a bőr vasculitise az aktív betegséggel, gyorsan progrediáló betegséggel mutat összefüggést, gyakrabban észlelhető a vese és az ízületek megbetegedése, mint a bőrvasculitisszel nem járó kórformák esetében. Ezzel szemben a cutan granulomatosus dermatitis kevésbé aktív betegséghez társul, ezeknél a betegeknél ritkább a vese vagy tüdő érintettsége, lassabb a progresszió [45].

Szemészeti manifesztációk

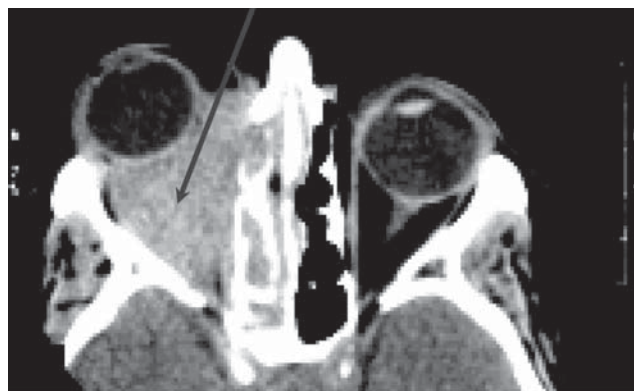
A szem megbetegedése megnyilvánulhat episcleritis, scleritis, conjunctivitis, keratitis, uveitis, retinalis vasculitis, opticusneuritis, könnycsatorna-szűkület vagy retro-orbitalis pseudotumor formájában [4. A)–F) és 5. ábra]. Vakságig terjedő látásromlást eredményezhet. A diagnózis felállításakor 15%-ban, majd a későbbiek során a betegek 52%-ában alakulhatnak ki szemészeti problémák. A leggyakoribb (15–20%) az orbita betegsége, ezt követi a cornea (8%), a sclera és a könnycsatorna gyulladása (7%), valamint az episcleritis (3,5%).

Az orbita betegségére proptosis hívhatja fel a figyelmet. A szemizmok érintettsége kettős látást okozhat. Súlyosabb esetben nervus opticus ischaemia alakul ki, amely vaksághoz vezet [46].

A folyamat a sinus maxillaris és ethmoidalis felől terjedhet az orbitára, érintve az extraocularis izmokat, idegeket és ereket, vagy az orbitát érintő folyamat terjed rá a retrobulbaris térre. A kiterjedt orbitafolyamat csontdestrukciót is okozhat (5. ábra). Ritka a kétoldali folyamat. A súlyos orbitafolyamat következtében a betegek 50%-a elveszti látását [42, 47].

Az orbita betegsége gyakran progrediál a szisztémás kezelés ellenére is [47, 48].

A nasolacrimalis obstrukció vagy az orrüregi gyulladás könnycsatornára történő ráterjedése, vagy direkt érintettség útján alakul ki. A szemhéj megbetegedése fekély vagy fisztula kialakulásának formájában is megnyilvánulhat [49].



5. ábra | Retrobulbaris granuloma kialakulása

Az ulceratív vagy nekrotizáló conjunctivitis kialakulását hegesezés követi.

Az episcleritis tünete a „piros szem”, amely fájdalomtalan, rendszerint nem okoz látásromlást, lokális glükokortikoidok adását teszi szükségessé. Ezzel ellentétben a scleritis a vörösség mellett súlyos fájdalommal jár, és igen gyorsan, akár napok alatt nekrosis és perforáció kialakulását okozhatja, amely a látást igen komolyan veszélyezteti [50].

A cornea érintettsége társulhat a sclera betegségéhez, vagy jelentkezhet önálló eltérés formájában [51]. Ulceratív formája a citokeratin-3 elleni autoantitest jelenlétéhez kapcsolódik [52].

Az uveitis a legritkább, szemet érintő eltérés GPA esetében.

A retinát érintő vasculitis klinikailag perivascularis gyulladás, artériás és vénás elzáródás, a retina ischaemiája, dekolorizációja, retinális vérzés vagy neovascularisatio vagy üvegtesti vérzés képében jelentkezhet. A cytomegalovirus okozta retinitisre is gondolnunk kell az immunosuppresszív kezelésben részesülő betegek esetében. A sclerochoroidalis granulomák az üvegtesti melanomát utánozhatják [53].

Diagnózis

Az *American College of Rheumatology* (ACR) 1990-ben az alábbi diagnosztikus kritériumokat jelölte meg (ebben az időszakban az ANCA-vizsgálat még nem volt megfelelően elterjedt):

1. Orr- vagy szájüregi gyulladás, szájüregi fekély vagy gennyes-véres orrváladék.
2. Kóros mellkasröntgen, nodulusok, fix infiltrátumok vagy üregképződés a mellkasröntgensen.
3. Kóros vizeletüledék, microhaematuria vagy vörösvértest-cilinder az üledékben.
4. A biopsziás mintában granulomatosus gyulladás, szövettani vizsgálat során az artéria falában, perivascularisan vagy extravascularisan granulomatosus gyulladás látható.

A GPA diagnózisa kimondható, ha a négy közül legalább két kritérium megtalálható [54].

A Chapel Hillben tartott konszenzuskonferencia (CHCC, 1994) alapján a GPA definíciója: granulomatosus gyulladás, amely érinti a légzőrendszert, a kis-közepes erekben granulomaképződéssel és nekrotizáló gyulladással jár, gyakori a nekrotizáló glomerulonephritis kialakulása [55].

A nemrégiben módosított definíció alapján a GPA diagnózisának felállításához az alábbi hat tényező közül legalább három jelenléte szükséges:

1. Veseérintettség (proteinuria vagy vörösvértest-cilinder a vizeletüledékben).
2. Pozitív hisztopatológiai eredmény (a szövettani vizsgálat során az artéria falában, perivascularisan vagy extravascularisan granulomatosus gyulladás látható).
3. Felső légúti érintettség (orrváladék, septumperforáció, sinusitis).
4. Laringo-tracheo-bronchialis érintettség (subglotticus, trachea- vagy hörgőszűkület).
5. Tüdőérintettség (mellkasröntgen vagy -CT).
6. ANCA-pozitivitás (immunfluoreszcens módszerrel vagy ELISA-val mérve).

Ezen szempontok alapján 93%-os specificitással és 99%-os szenzitivitással felállítható a diagnózis.

Ma a diagnózis a klinikai kép mellett a granulomatosus nekrotizáló érgyulladás hisztopatológiai igazolásán és az ANCA kimutatásán alapul. *Van der Woude és munkatársai* mutatták ki a kapcsolatot az ANCA és a GPA között [4]. A citoplazmatikus mintázatú c-ANCA jelenléte a betegség akut szakaszában 98%-os specificitással kimutatható, és lehetővé teszi a gyors diagnózist [28]. A c-ANCA-titer arányos a betegség aktivitásával [56]. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy ANCA-negativitás nem zárja ki GPA fennállását. Különösen limitált kórformában nem is túl ritka az ANCA-negativitás, tehát jellegzetes klinikum esetén nem szabad haboznunk a diagnózis kimondásával [57].

Limitált kórformáról akkor beszélhetünk, ha nem áll fenn életveszélyt okozó, súlyos szervfunkciózavar. A diagnosztikus kritériumok a következők:

1. A vizeletben nem mutatható ki vörösvérsejt-cilinder.
2. A szérumkreatininszint-emelkedés nem haladja meg az alapérték 25%-át.
3. A tüdőérintettség körülírt, az artériás O_2 -szaturáció >92%, a parciális oxigénnyomás (PO_2) >70 Hgmm. A tüdővérzés abban az esetben tekinthető limitált betegségnek, ha progresszió nem észlelhető.
4. Más szervérintettség (gastrointestinalis, szem, központi idegrendszer) nem észlelhető.

Radiológiai eltérések

A betegek 34%-ának van tünetmentes állapotban is radiológiai módszerrel detektálható elváltozása. Típusos tüdőmanifesztáció, beolvadó kerek árnyékok cavernaképződéssel, a bilaterális nodularis infiltrátum, de szoliter nodularis infiltráció is előfordul [42]. A tejüveg-szerű homályok és a 3 cm-nél nagyobb kerek árnyékok,

beolvadások aktív laesióra utalnak, míg az inaktív folyamatra a kis kerek árnyékok és a sávszerű homályok jelenléte jellemző [58].

Laboratóriumi vizsgálatok

A limitált betegség esetén igen gyakran nem is találunk laboratóriumi eltérést. Szisztémás betegség esetén leukocytosist, thrombocytosist észlelhetünk. A betegek 50%-ának van enyhe, normocytosider anaemiája, emelkedett C-reaktív protein szintje, gyorsult sülyyedés a betegek 90%-ában tapasztalható, a kezelést követően csökken. Keresnünk kell az érintett szerv károsodását jelző laborparaméterek elváltozásait (például szérumkreatinin-, maradéknitrogén-, vizeletüledék-, vizeletfehérje-vizsgálatok). Gyakran találunk hypergammaglobulinaemiát, emelkedett komplementkomponens-szinteket.

Szövettan

A tüdő vasculitise pauci-immun, érintheti az artériákat, vénákat, kapillárisokat. Lehet granulomatosus vagy granulomaképződéssel nem járó. Az érgyulladás az ér fal neutrofil infiltrációját, nekrozisát okozza. A neutrofil sejteket histiocyták és óriássejtek palliszádszerűen veszik körül. Az így kialakuló szövettörmelék szabálytalan szélű mikroabscessusokat képez, ez alkotja a „térképszerű” nekrozis kiterjedt területeit.

A vesében jellegzetes a szegmentális pauci-immun nekrotizáló GN szövettani képe. A legkorábbi szövettani elváltozás a glomeruláris kapilláris hurok thrombosisa. A vesebiopsziás mintákban a granulomatosus gyulladás ritkán figyelhető meg.

Bár elvileg jellegzetes a hisztológiai kép, a gyakorlatban sokszor szembesülünk azzal, hogy a biopsziás minta nem tartalmaz specifikus eltérést, amellyel a diagnózis alátámasztható. A kiterjedt nekrozis sokszor elfedi a specifikus gyulladással elváltozásokat. Ha ilyenkor az ANCA is negatív, igen nehéz, de annál fontosabb lehet a Wegener-granulomatosis diagnózisának kimondása [59].

Kezelés

A kezelés célja, általános elvek

A kezelés alapvető célja remisszió indukálása, majd a remisszió fenntartása, a szervkárosodás minimalizálása. Relapsus esetén az újabb remisszió elérése, a késői szövődmények (cardiovascularis betegségek, malignus tumor kialakulása) kivédése. További cél a kezelés okozta toxikus hatások elkerülése, csökkentése.

Alapelve, hogy minél súlyosabb a betegség, annál agresszívebb kezelést kell alkalmaznunk.

Az idősebb betegek prognózisa rosszabb, a terápiát is rosszabbul tolerálják, ezért különösen nagy figyelmet

kell fordítani a csökkentett dózis alkalmazására, illetve alternatív kezelési lehetőségekre, például intravénás immunglobulin (IVIG) adására [7].

Indukciós kezelés: ciklofoszfamid+prednizolon

A GPA a ciklofoszfamidterápia bevezetését megelőzően gyógyíthatatlan betegség volt. A tüdő vagy a vese működési elégtelensége következtében, vagy a glükokortikoidok szövődményeként kialakult infekciók miatt 5–12 hónap alatt halálhoz vezetett.

Fauci és Wolff 14 beteget kezeltek ciklofoszfamid/prednizolon kombinációjával, tapasztalataikat először 1973-ban közzétették [60]. A később standarddá vált per os kezelési rezsim 2 mg/kg/nap ciklofoszfamidot és 1 mg/kg/nap prednizolon tartalmazott. Ezzel a terápiával 12/14 beteg remisszióba került. Több beteg hosszabb távú követésével megállapítható volt, hogy a betegek 91%-ának állapota javult, 80%-os túlélést értek el, a komplett remisszióba került betegek aránya pedig 70–90%. Sajnos, ezzel egyidejűleg az is kiderült, hogy a betegek 50%-a esetében a betegség kiújul, 42%-ánál pedig magával a terápiával hozható összefüggésbe a morbiditás. Vagyis, annak ellenére, hogy a ciklofoszfamid életmentő terápiás eszköznek bizonyult, nem védi ki a relapsust, és igen számottevő toxicitást okoz [11, 42].

A hatékonyság növelése és a mellékhatások csökkentése céljából a folyamatos per os adagolás mellett az intermittáló intravénás alkalmazást is megpróbálták. A European Vasculitis Study Group (EUVAS) egy randomizált vizsgálatot végzett a kétféle adagolási séma hatékonyságának összehasonlítása céljából. Míg a folyamatos per os kezelés napi 2 mg/kg ciklofoszfamidot tartalmazott, az iv. adagolás 15 mg/kg ciklofoszfamid adását jelentette kéthetente három alkalommal, majd háromhetente. A remisszió elérését követően még egy három hónapos konszolidációs szakasz következett, ez után a ciklofoszfamid helyett a kevésbé toxikus azatioprint kapták a betegek. A kétféle séma egyforma hatékony volt, és a vizsgálat hangsúlyozza a rendszeres vérképpenőrzést, a per os adagolásnál a három-hat hónapig tartó alkalmazást, a parenterális adagolásnál a dózis fontosságát a hatékonyság szempontjából [61].

A prednizolon 1 mg/kg dózisban történő alkalmazása mellett a gyulladásos jelek csökkenése általában már egy hónap után észlelhető. Ilyenkor a dózis óvatos, fokozatos csökkentése megkezdhető: általában heti 5 mg-mal csökkentjük a dózist 20 mg-ig, majd heti 2,5 mg-mal napi 5 mg-ig. Fél év után, ha remisszió alakul ki, a prednizolon elhagyható [62]. Mások viszont azt az álláspontot képviselik, hogy a remisszió elérését követően is szükséges napi 5–10 mg fenntartó prednizolon alkalmazása a relapsus megelőzése érdekében [63].

A metilprednizolon adható nagy dóziszú lökésterápia formájában is (három napig napi 500–1000 mg/nap,

ezt követően napi 1 mg/kg). Ez elsősorban a veseelégtelenséggel és a diffúz alveoláris vérzéssel járó kórformák esetén javasolható [64].

Indukciós kezelés: a rituximab szerepe

Az ANCA patogenetikai szerepe egyértelmű a GPA-ban. A B-sejtek működését és a humorális immunválaszt befolyásoló anti-CD20 monoklonális antitest, a rituximab hatékonysága plauzibilisnek látszott. Két prospektív, randomizált vizsgálat bizonyítja, hogy a rituximab GPA-ban az indukciós kezelés hatékony része lehet (RAVE és RITUXVAS) [65, 66]. Mindkét vizsgálatban ciklofoszfamid+prednizolon kezeléssel szemben vizsgálták a rituximab szerepét az indukciós kezelésben, a RITUXVAS vizsgálatban a rituximabcsoport is kapott ciklofoszfamidot. (Az alkalmazott dózis: 375 mg/testfelszín-m² volt, hetente, négy héten keresztül.) Lényegében hasonló hatékonyságot mutatott, a toxicitásprofilja kedvezőbb, mint a ciklofoszfamid+prednizolon kombinációé. Mindazonáltal, más vizsgálatok eredményét is figyelembe véve, a rituximabról ma még csak annyit mondható, hogy az indukciós kezelés hatékony összetevője lehet, és a fenntartó kezelésben is eredményesen alkalmazható, de további vizsgálatokat igényel az alkalmazás pontos indikációjának, módjának meghatározása [67].

Fenntartó terápia

A ciklofoszfamidtoxicitás (3. táblázat) minimalizálása céljából az alkalmazás időtartamát próbáljuk a lehető legrövidebbre csökkenteni. A remisszió eléréséig adjuk (minimálisan három hónapig, de hat hónapnál nem tovább), majd fenntartó kezelésre térünk át egy kevésbé toxikus szerrel [68].

Az EUVAS vizsgálata során a remisszió elérését követően a ciklofoszfamid helyett az egyik betegcsoport a kevésbé toxikus azatioprint kapta fenntartó kezelés-ként (2 mg/kg/nap), míg a másik vizsgálati karon 1,5 mg/kg/nap dózisban a ciklofoszfamidterápiát folytatták. A relapsusarány szempontjából nem volt különbség a két csoport között [69].

Több más vizsgálat is történt az indukció-fenntartó terápia leghatékonyabb protokolljának megismerése céljából. Fenntartó kezelésként próbálkoztak metotrexáttal [70], amely hasonlóan hatékonynak bizonyult, mint az azatioprin. A mikofenolát mofetil nagyobb relapsusarányt eredményezett, hasonló toxicitási paraméterek mellett [71].

Ma a fenntartó terápia standard eszköze a metotrexát és az azatioprin. Ha egyik gyógyszer sem adható, akkor választjuk a mikofenolát mofetilt [68].

A Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) az Amerikai Egyesült Államokban nyolc centrum bevonásával 180 betegen vizsgálta a TNF- α -gátló etanercept remisszió fenntartására gyakorolt hatását. Összességé-

ben a vizsgálat azt igazolta, hogy az etanercept mellett, hogy igen komoly toxicitást okozott (szolid tumrok előfordulását növelte például), a betegek csak kis részében volt képes tartós remissziót fenntartani [72].

Ezzel szemben a cotrimoxazol, amelyet régóta alkalmazunk kiegészítő kezelésként, hatékonynak bizonyult a remisszió fenntartásában [73].

A plazmaferézis (plasma exchange – PEX) szerepe

A plazmaferézis során a beteg vérének centrifuga vagy szűrőmembrán alkotóelemeire választja szét, majd a sejtes elemek visszakerülnek a keringésbe, a plazmát pedig eltávolítjuk, pótlására a beteg humán albumint, friss fagyasztott plazmát, illetve krisztalloid/kolloid infúziót kap. A plazmacsere során, többek között, nagy molekulású antitesteket távolítunk el a vérből. Az ANCA nagy molekulású, kis megoszlási terű, hosszú fél-életidejű antitest, kóroki szerepet játszik a betegség kialakulásában, tehát mindazon kritériumoknak megfelel, amely alapján ideális célpontja lehet a PEX-kezelésnek.

Az antitest eltávolításán túlmenően, a PEX komplexebb módon hat: a B-sejtek által termelt immunglobulinok hirtelen eltávolítása stimulálja a B-sejt-poolt, azok működése „szinkronizálódik”, és ezáltal érzékenyebbekké válnak a bolus immunszuppresszív terápia iránt. Ugyanezen okból bizonyos immunsejtek proliferációja következik be, fokozódik az immunglobulin-termelés, aktívabbá válnak a szuppresszor T-sejtek és megváltozik a T-helper I és II sejtpopulációk aránya is [74].

A PEX igazoltan hatékony a nagyon súlyos, veseelégtelenséggel vagy tüdővérzéssel járó betegség kezelésében [75]. Valóban, nyolc randomizált vizsgálat és több eseti vizsgálat bizonyítja szerepét, amelyek alapján az American Society for Apheresis (ASFA) az RPGN és a diffúz alveoláris tüdővérzés (DAH) kezelésével kapcsolatosan a PEX-et I. kategóriájú indikációnak fogadta el a Clinical Applications of Therapeutic Apheresis 2010-ben megjelent, ötödik kiadása szerint [76].

A Magyar Terápiás Aferézis Bizottság szakmai előírása is az indikációk közé sorolja az ANCA-pozitív vasculitiseket, így a GPA-t is [77].

Az egyik legfontosabb vizsgálat a PEX szerepét bizonyító MEPEX vizsgálat volt, amelynek hosszú távú eredményeit 2007-ben közzétették [78]. Súlyos ANCA-pozitív RPGN-betegeken nagy dózisu metilprednizolonnal szemben vizsgálták a PEX hatékonyságát. A multicentrikus vizsgálatba 151 beteget vontak be. A betegek kétharmada dialízisdependens, mindegyikük oliguriás volt. A standard kezelést követően az egyik vizsgálati karon plazmaferézist alkalmaztak: hét kezelés során, 60 ml/kg plazmatérfogat, maximum 4 l cseréjét végezték, míg a másik karon három napon keresztül naponta 15 mg/kg (maximum 1 g) iv. Solu-Medrolt alkalmaztak. A három hónapos PEX-kezelést követően a túlélő be-

3. táblázat | A ciklofoszfamid mellékhatásai

A ciklofoszfamid mellékhatásai
Infekció
Csontvelő-károsodás
Cystitis
Myelodysplasia
Tüdőfibrosis
Infertilitás
Teratogenitás

tegek több mint 80%-a lett dialízisfüggetlen, míg a szteroiddal kezelt betegeknek csak 59%-a [79, 80].

A hatékonyságon kívül a PEX óriási előnye, hogy alkalmazása igen kevés szövődmény kialakulásával jár.

A ciklofoszfamidkezeléssel kapcsolatos mellékhatások, a beteg monitorozásának jelentősége

A leggyakoribb szövődmény az infekció kialakulása. Gyakoriak a bakteriális fertőzések. Gondolnunk kell opportunista kórokozók, például *Pseudocystis carinii* jelenlétére is. A kialakuló cytopenia (neutropenia) tovább fokozza a fertőzésre való fogékonyságot.

A ciklofoszfamiddal kapcsolatban a hólyagtumor kialakulása is gyakori. Intravénás adagolás esetén 2-mercapto-etán-szulfonát-nátrium (MESNA) adásával, egyébként pedig a beteg hidrálásával csökkenthető ennek veszélye. Gyakori vizeletanalízis szükséges a minél korábbi diagnózis érdekében. Komoly problémát okoz a gyógyszer infertilitást okozó hatása is (3. táblázat).

A jövő lehetőségei

A gyakran relabáló vagy kezelésre refrakter betegek esetében, továbbá azoknál, akiknél a standard kezelés mellett sok mellékhatás alakul ki, igen fontos lenne, hogy új terápiás lehetőségek is rendelkezésre álljanak.

A tirozinkináz-gátló imatinib mesilát (IM), amelyet jelenleg krónikus myeloid leukaemiában, Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut lymphoid leukaemiában, gastrointestinalis stromal tumorban (GIST) alkalmaznak, gátolja a T-sejt-aktivációt. Mivel az ANCA-pozitív vasculitisekben bizonyított a T-sejtes aktiváció jelentősége, in vitro és ex vivo kísérleteket végeztek arra vonatkozólag, hogy az IM hatékony lehet-e a GPA kezelésében. Az eredmények szerint az IM gátolta a GPA-betegek perifériás vérből származó T-lymphocyták proliferációját, aktivációját, így elméletileg alkalmas lehet a GPA jövőbeni kezelésére [81].

Ahogy már erre fentebb utaltunk, állatkísérletben a C5a komplementfaktor receptorhoz történő kapcsolódásának gátlása megakadályozza a p-ANCA glomerulonephritis kialakulását, elképzelhető, hogy a C5a-

ellenes monoklonális antitestek új terápiás lehetőséget jelentenek majd az ANCA-asszociált vasculitisek, így a GPA esetében is [82].

Nem gyógyszeres kezelések

A subglotticus szűkület megoldásában az immunszuppresszív terápiának gyakorlatilag nincs szerepe. Jelentős légúti szűkület esetén a tracheotomia életmentő beavatkozás lehet. A sebészeti beavatkozást mechanikus támogatással és hosszú hatású glükokortikoidok lokális adásával kombinálják [83].

Az orrhát porcos részének károsodása súlyos deformitás kialakulásához vezet. Ennek sebészi rekonstrukciója a beteg számára fontos kérdés.

Prognózis, mortalitás

A remissziós arány 30–93% az indukciós rezsimtől függően. Az aktív betegség agresszív kezelésével körülbelül 50%-ban érhető el a vesefunkció javulása, hagyható el a dialíziskezelés.

A relapsus gyakori GPA-ban. Átlagosan a betegek fele relabál öt éven belül. A relapsus gyakoriságát fokozó tényezők között említhető a kezelés (10 g-nál kevesebb ciklofoszfamid adása az első hat hónapban, a prednizolon túl gyors felfüggesztése), az ANCA-státus a diagnóziskor, a szervérintettség (tüdő, szív, vese), a krónikus orrüregi *S. aureus*-hordozó állapot [84, 85].

A súlyos, kezeletlen GPA igen magas (>90%) halálozási aránnyal jár. Kezelés hiányában az átlagos túlélés öt hónap, a halálozás aránya egy éven belül 82% volt [86]. A glükokortikoidok bevezetése az átlagos túlélést 7,5 hónapra változtatta. A citotoxikus szerek alkalmazását követően a túlélés jelentősen javult. Jelenleg az ötéves túlélés 74–79%. Az egyéves mortalitás még mindig 11% körüli. A leggyakoribb halálok a kialakuló fertőzések, a légzési és veseelégtelenség, rosszindulatú daganatok kialakulása az immunszuppresszió következtében és a cardiovascularis történések.

Következtetések

Munkánkkal szeretnénk a figyelmet felhívni egy ritka, de potenciálisan életveszélyes betegsége. A betegutak sokszor igen jellegzetes módon alakulnak: évekig késik a diagnózis felállítása, ismételten elvégzett, eredménytelen orrmelléküreg-műtétek vagy a gyulladást meg nem szüntető antibiotikus kezeléssorozatokat követően kerülnek a betegek a megfelelő ellátást biztosító helyre.

A betegek kálváriaként élnek meg a hiábavaló vizsgálatokat és beavatkozásokat, eközben értékes idő telik el, mialatt a betegek életminősége fokozatosan romlik.

Azokban az esetekben pedig, amikor a betegség igen gyorsan progrediálva, súlyos állapot kialakulásához ve-

zet, a beteg életét jelentheti a gyorsan felállított diagnózis, ami lehetővé teszi a gyors terápiás beavatkozást.

Fontos a jellegzetes tünetek, a besüppedt ornyereg vagy az idegrendszeri megnyilvánulások felismerése. A szemész, fül-orr-gégész, bőrgyógyász jártasságának igen nagy szerepe van a rendszerbetegség gyanújának felvetésében.

Mivel a GPA sok szervet betegíthet meg, fontos a társszakmák képviselőinek együttműködése a diagnózis felállításában, majd a kórlefordítás során a beteg kezelésében, gondozásában. A jó együttműködésnek óriási jelentősége van a beteg sorsának alakulása szempontjából.

Egyúttal ezzel a tanulmánnyal szeretnénk tisztelettel adózni *Hatvani Istvánnak*, az Orvostovábbképző Egyetem nemrég elhunyt szemészprofesszorának, akivel közösen nagyon sok, Wegener-granulomatosisban szenvedő beteget kezeltünk.

Irodalom

- [1] *Kussmaul, A., Maier, R.*: About a not previously described peculiar arterial disease (Periarteritis nodosa), that coincides with Morbus Brightii and rapidly progressive muscular palsy. *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1866, *1*, 484–518. [German]
- [2] *Wegener, F.*: About a peculiar rhinogenic granulomatosis with marked involvement of the arterial system and kidneys. *Beitr. Pathol. Anat.*, 1939, *102*, 36–68. [German]
- [3] *Godman, G. C., Churg, J.*: Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch. Pathol.*, 1954, *58*, 533–553.
- [4] *Van der Woude, F. J., Rasmussen, N., Lobatto, S., et al.*: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*, 1985, *1* (8426), 425–429.
- [5] *Harrison, D. J., Simpson, R., Kharbanda, R., et al.*: Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens in Wegener's granulomatosis and other conditions. *Thorax*, 1989, *44*, 373–377.
- [6] *De Lind van Wijngaarden, R. A., van Rijn, L., Hagen, E. C., et al.*: Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody – associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, *3*, 237–252.
- [7] *Jayne, D.*: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)*, 2009, *14*, 42–48.
- [8] *Specks, U., Fervenza, F. C., McDonald, T. J., et al.*: Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum.*, 2001, *44*, 2836–2840.
- [9] *Jennette, J. C.*: Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, *164* (Suppl. 1), 7–10.
- [10] *Rosen, M. J.*: Dr. Friedrich Wegener and the ACCP, Revisited. *Chest*, 2007, *132*, 1723. Discussion 1723–1724.
- [11] *Fauci, A. S., Haynes, B. F., Katz, P., et al.*: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann. Intern. Med.*, 1983, *98*, 76–85.
- [12] *Cotch, M. F., Hoffman, G. S., Yerg, D. E., et al.*: The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum.*, 1996, *39*, 87–92.
- [13] *Moosig, F., Lamprecht, P., Gross, W. L.*: Wegener's granulomatosis: the current view. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2008, *35*, 19–21.
- [14] *Borgmann, S., Endisch, G., Urban, S., et al.*: A linkage disequilibrium between genes at the serine protease inhibitor gene cluster

- on chromosome 14q32.1 is associated with Wegener's granulomatosis. *Clin. Immunol.*, 2001, 98, 244–248.
- [15] Jagiello, P., Aries, P., Arning, L., et al.: The PTPN22 620W allele is a risk factor for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 4039–4043.
- [16] Carr, E. J., Niederer, H. A., Williams, J., et al.: Confirmation of the genetic association of CTLA4 and PTPN22 with ANCA-associated vasculitis. *BMC Med. Genet.*, 2009, 10, 121.
- [17] Dijkstra, H. M., Scheepers, R. H., Oost, W. W., et al.: Fcγ receptor polymorphisms in Wegener's granulomatosis: risk factors for disease relapse. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 1823–1827.
- [18] Jagiello, P., Gencik, M., Arning, L., et al.: New genomic region for Wegener's granulomatosis as revealed by an extended association screen with 202 apoptosis-related genes. *Hum. Genet.*, 2004, 114, 468–477.
- [19] Zhou, Y., Giscombe, R., Huang, D., et al.: Novel genetic association of Wegener's granulomatosis with the interleukin 10 gene. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 317–320.
- [20] Stegeman, C. A., Tervaert, J. W., Sluiter, W. J., et al.: Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 120, 12–17.
- [21] Finkel, T. H., Török, T. J., Ferguson, P. J., et al.: Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotizing vasculitis: Opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet*, 1994, 343, 1255–1258.
- [22] Lane, S. E., Watts, R. A., Bentham, G., et al.: Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 814–823.
- [23] Spagnolo, P., Richeldi, L., DuBois, R. M.: Environmental triggers and susceptibility factors in idiopathic granulomatous diseases. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, 29, 610–619.
- [24] Dolman, K. M., Gans, R. O., Vervaat, T. J., et al.: Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet*, 1993, 342, 651–652.
- [25] Huugen, D., Tervaert, J. W., Heeringa, P.: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and pathophysiology: new insights from animal models. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2004, 16, 4–8.
- [26] Jennette, J. C., Ewert, B. H., Falk, R. J.: Do antineutrophil cytoplasmic autoantibodies cause Wegener's granulomatosis and other forms of necrotizing vasculitis? *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1993, 19, 1–14.
- [27] Harper, L., Savage, C. O.: Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *J. Pathol.*, 2000, 190, 349–359.
- [28] Nölle, B., Specks, U., Lüdemann, J., et al.: Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann. Intern. Med.*, 1989, 111, 28–40.
- [29] Kallenberg, C. G.: Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2010, 12, 399–405.
- [30] Pfister, H., Ollert, M., Fröhlich, L. F., et al.: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. *Blood*, 2004, 104, 1411–1418.
- [31] Finkelman, J. D., Merkel, P. A., Schroeder, D., et al.: Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 147, 611–619.
- [32] Bansal, P. J., Tobin, M. C.: Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2004, 93, 398–401.
- [33] Falk, R. J., Terrell, R. S., Charles, L. A., et al.: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 4115–4119.
- [34] Schreiber, A., Xiao, H., Jennette, J. C., et al.: C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20, 289–298.
- [35] Pendergraft, W. F. 3rd., Preston, G. A., Shah, R. R., et al.: Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat. Med.*, 2004, 10, 72–79.
- [36] Abdulahad, W. H., van der Geld, Y. M., Stegeman, C. A., et al.: Persistent expansion of CD4⁺ effector memory T cells in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int.*, 2006, 70, 938–947.
- [37] Abdulahad, W. H., Stegeman, C. A., Limburg, P. C., et al.: Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58, 2196–2205.
- [38] King, W. J., Brooks, C. J., Holder, R., et al.: T lymphocyte responses to anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) antigens are present in patients with ANCA-associated systemic vasculitis and persist during disease remission. *Clin. Exp. Immunol.*, 1998, 112, 539–546.
- [39] Aasarød, K., Bostad, L., Hammerström, J., et al.: Wegener's granulomatosis: inflammatory cells and markers of repair and fibrosis in renal biopsies – a clinicopathological study. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2001, 35, 401–410.
- [40] Semple, D., Keogh, J., Forni, L., et al.: Clinical review: Vasculitis on the intensive care unit – part 1: diagnosis. *Crit. Care*, 2005, 9, 92–97.
- [41] Stone, J. H., Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group: Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline patient data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 2299–2309.
- [42] Hoffman, G. S., Kerr, G. S., Leavitt, R. Y., et al.: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern. Med.*, 1992, 116, 488–498.
- [43] Langford, C. A., Sneller, M. C., Hallaban, C. W., et al.: Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, 1754–1760.
- [44] Nishino, H., Rubino, F. A., DeRemee, R. A., et al.: Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann. Neurol.*, 1993, 33, 4–9.
- [45] Carlson, J. A., Chen, K. R.: Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am. J. Dermatopathol.*, 2006, 28, 486–506.
- [46] Tarabishy, A. B., Schulte, M., Papaliadis, G. N., et al.: Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv. Ophthalmol.*, 2010, 55, 429–444.
- [47] Santiago, Y. M., Fay, A.: Wegener's granulomatosis of the orbit: a review of clinical features and updates in diagnosis and treatment. *Semin. Ophthalmol.*, 2011, 26, 349–355.
- [48] Belden, C. J., Hamed, L. M., Mancuso, A. A.: Bilateral isolated retrobulbar optic neuropathy in limited Wegener's granulomatosis. *J. Clin. Neuroophthalmol.*, 1993, 13, 119–123.
- [49] Cassells-Brown, A., Morrell, A. J., Davies, B. R., et al.: Wegener's granulomatosis causing lid destruction: a further sight-threatening complication. *Eye (Lond.)*, 2003, 17, 652–654.
- [50] Jabs, D. A., Mudun, A., Dunn, J. P., et al.: Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am. J. Ophthalmol.*, 2000, 130, 469–476.
- [51] Messmer, E., Foster, C. S.: Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv. Ophthalmol.*, 1999, 43, 379–396.
- [52] Reynolds, L., Tullio, A. B., John, S. L., et al.: Corneal epithelial-specific cytokeratin 3 is an autoantigen in Wegener's granulomatosis-associated peripheral ulcerative keratitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1999, 40, 2147–2151.
- [53] Janknecht, P., Mittelviehhaus, H., Löffler, K. U.: Sclerochoroidal granuloma in Wegener's granulomatosis simulating uveal melanoma. *Retina*, 1995, 15, 150–153.

- [54] *Leavitt, R. Y., Fauci, A. S., Bloch, D. A., et al.*: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.*, 1990, 33, 1101–1107.
- [55] *Jennette, J. C., Falk, R. J., Andrassy, K., et al.*: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.*, 1994, 37, 187–192.
- [56] *Hoffman, G. S.*: Wegener's granulomatosis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1993, 5, 1–7.
- [57] *Jennette, C. J., Falk, R. J.*: Small-vessel vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 1512–1523.
- [58] *Reuter, M., Schnabel, A., Wesner, F., et al.*: Pulmonary Wegener's granulomatosis: correlation between high-resolution CT findings and clinical scoring of disease activity. *Chest*, 1998, 114, 500–506.
- [59] *Nagy, P., Z. Szabó, L., Domján, Gy., et al.*: Wegener's granulomatosis mimicking mastoiditis – diagnostic challenge. [Mastoiditis képében jelentkező Wegener-granulomatosis. Diagnosztikus kihívás.] *LAM*, 2006, 16, 649–653. [Hungarian]
- [60] *Fauci, A. S., Wolff, S. M.*: Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1973, 52, 535–561.
- [61] *De Groot, K., Harper, L., Jayne, D. R., et al.*: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 150, 670–680.
- [62] *Santana, A. N., Woronik, V., Halpern, A. S., et al.*: Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: update. *J. Bras. Pneumol.*, 2011, 37, 809–816.
- [63] *Stone, J. H., Kaplan, A. A., Falk, R. J.*: Initial immunosuppressive therapy in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. In: Basow, D. S. (ed.): *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA, 2011.
- [64] *Langford, C. A.*: Update on the treatment of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 2012, 14, 164–176.
- [65] *Stone, J. H., Merkel, P. A., Spiera, R., et al.*: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 221–232.
- [66] *Jones, R. B., Tervaert, J. W., Hauser, T., et al.*: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 211–220.
- [67] *Niles, J.*: Rituximab in induction therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, 164 (Suppl. 1), 27–30.
- [68] *Langford, C. A.*: Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, 164 (Suppl. 1), 31–34.
- [69] *Jayne, D., Rasmussen, N., Andrassy, K., et al.*: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 36–44.
- [70] *Langford, C. A., Talar-Williams, C., Barron, K. S., et al.*: A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 2666–2673.
- [71] *Hiemstra, T. F., Walsh, M., Mahr, A., et al.*: Mycophenolate mofetil vs. azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 304, 2381–2388.
- [72] *Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group*: Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 351–361.
- [73] *Weir, A., Lipman, M., Congleton, J.*: Co-trimoxazole in Wegener's granulomatosis. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1769–1770.
- [74] *Haris, A., Arányi, J., Braunitzer, H., et al.*: Role of plasmapheresis in immunological kidney diseases. Experience from 1050 completed plasmapheresis treatment sessions. [A plazmaferézis szerepe immunológiai etológiájú vesebetegségekben. Tapasztalataink 1050 elvégzett feréziskezelés kapcsán.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1110–1119. [Hungarian]
- [75] *Balogun, R. A., Abdel-Rahman, E. M.*: Therapeutic plasma exchange and renal related vasculitis: therapeutic apheresis academy 2010. *J. Clin. Apher.*, 2011, 26, 291–296.
- [76] *Szczepiorkowski, Z. M., Winters, J. L., Bandarenko, N., et al.*: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J. Clin. Apher.*, 2010, 25, 83–177.
- [77] *Domján, Gy., Gadó, K.*: Indications of plasmapheresis in adults. [A plazmaferézis felnőttkori indikációi.] *Focus Medicinae*, 2012, 14, 18–25. [Hungarian]
- [78] *Jayne, D. R., Gaskin, G., Rasmussen, N., et al.*: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 18, 2180–2188.
- [79] *Belmont, H. M.*: Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.*, 2006, 64, 60–66.
- [80] *Gaskin, G., Jayne, D. R., European Vasculitis Study Group*: Adjunctive plasma exchange is superior to methylprednisolone in acute renal failure due to anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. In: *The Renal Association: 9–11 October 2002*; London. The Renal Association, London, 2002.
- [81] *Kälsch, A. I., Sobolewski, M., Schmitt, W. H.*: Imatinib mesylate, a new kid on the block for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-associated vasculitis? *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, 151, 391–398.
- [82] *Schreiber, A., Xiao, H., Jennette, J. C., et al.*: C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20, 289–298.
- [83] *Wolter, N. E., Ooi, E. H., Witterick, I. J.*: Intralesional corticosteroid injection and dilatation provides effective management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*, 2010, 120, 2452–2455.
- [84] *Hauer, H. A., Bajema, I. M., Van Houwelingen, H. C., et al.*: Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int.*, 2002, 62, 1732–1742.
- [85] *Walsh, M., Merkel, P. A., Mahr, A., et al.*: Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2010, 62, 1166–1173.
- [86] *Phillip, R., Luqmani, R.*: Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2008, 26 (5 Suppl. 51), S94–S104.

(Gadó Klára dr.,
Budapest, Vas u. 17., 1088
e-mail: gadok@freemail.hu)