

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 106–111.

ANCA asocijuoti vaskulitai: granulomatozės su poliangitu sėkmingo gydymo rituksimabu atvejis

Marija Montvydaitė¹
Rita Rugienė^{1,2}
Edvardas Žurauskas³

Santrauka

ANCA asocijuoti vaskulitai (AAV) – tai grupė retų ligų, kurių bendras paplitimas sudaro 46–186 atvejus milijonui gyventojų. Visais atvejais liga pasireiškia smulkiųjų kraujagyslių uždegimu su nekroze, o daugeliu atveju pacientų kraujo serume randama antikūnų prieš neutrofilų citoplazmą (ANCA). AAV ligos sunkumas gali varijuoti nuo lokalios iki gyvybei grėsmingos formos, o išgyvenamumo prognozė priklauso nuo laiku skirto agresyvaus gydymo.

Aprašome 47 metų amžiaus moters, kuriai diagnozuota ir histologiniu tyrimu patvirtinta ANCA neigiama granulomatozė su poliangitu (GPA), sėkmingo gydymo rituksimabu klinikinį atvejį. Pacientės liga pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų uždegimo simptomais, diagnozuotas pansinusitas. Nors pacientės kraujo serume ANCA neaptikta, kliniškai įtariant GPA pacientė buvo operuota ir diagnozė buvo patvirtinta histologiniu tyrimu. Atlikus krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą, aptiktas granulomą primenantis židinytis kairiajame plautyje, todėl liga vertinta kaip didelio aktyvumo, paskirtas gydymas didelėmis metilprednizolono dozėmis (32 mg) bei ciklofosfamidu (100 mg). Gydoma pacientė ėmė skustis progresuojančiu dusuliu ir kosuliu, išliko aukšti uždegiminiai kraujo rodikliai, nustatyti stebint didėjantys kepenų fermentų kiekiai, todėl nuspręsta ciklofosfamidą pakeisti rituksimabu. Po rituksimabo infuzijos ėmė mažėti uždegimo rodikliai ir viršutinių kvėpavimo takų uždegimo simptomai, tačiau dėl randinių pakitimų bronchuose ir susidariusių atelektazių išliko dusulys. Atlikus bronchų plėtimą su bužavimu gauta ryški teigiama dinamika, tačiau paskyrus gydymą azatioprinu (100 mg) ir metilprednizolonu (8 mg) ėmė kartotis dažnos kvėpavimo takų infekcijos, atsirado skrepliavimas, polineuropatijos, bendras silpnumas. Pratęsus gydymą rituksimabu, minėti nusiskundimai išnyko, kontrolinė fibrobronchoskopija parodė, kad kvėpavimo takų spindžiai laisvi, ir steroidų vartojimas nutrauktas.

Didelio aktyvumo AAV standartiškai pradedamas gydyti sudėtine metilprednizolono ir ciklofosfamido terapija, kuri daugeliui pacientų padeda pasiekti remisiją. Nors klinikiniais tyrimais neįrodyta, kad rituksimabas būtų efektyvesnis už ciklofosfamidą, gydymui ciklofosfamidu atsparios ligos atveju skiriant rituksimabą pasiekiami gerų rezultatų.

Reikšminiai žodžiai: ANCA asocijuoti vaskulitai, rituksimabas, ciklofosfamidas, granulomatozė su poliangitu.

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: m.montvydaite@gmail.com

²Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų
Reumatologijos centras
Vilnius University Hospital Santaros
Klinikos, Center of Rheumatology

³Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Valstybinis
patologijos centras
Vilnius University Hospital Santaros
Klinikos, National Center of Pathology

IVADAS

ANCA asocijuoti vaskulitai (AAV) – tai grupė ligų, kurioms būdingas smulkiųjų kraujagyslių uždegimas ir destrukcija bei antikūnų prieš neutrofilų citoplazmą (ANCA), specifiskų mieloperoksidazei (MPO-ANCA) arba proteinazei 3 (PR3-ANCA), nustatymas ligonių kraujo serume. Šioms ligoms priskiriama granulomatozė su poliangitu (GPA), eozinofilinė granulomatozė su poliangitu (EGPA), mikroskopinis poliangitas (MPA), tik inkstus pažeidžiantis vaskulitas bei vaistų sukelti vaskulitiniai sindromai.

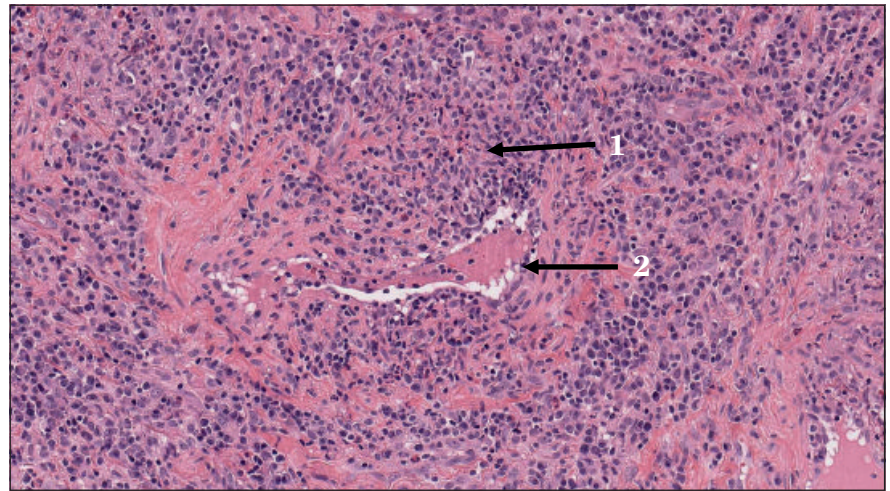
AAV diagnostiką sunkina tai, kad bendras šios grupės ligų paplitimas sudaro tik 46–186 atvejus milijonui gyventojų. Sergamumo rodikliai skiriasi tarp populiacijų: didžiausias sergamumas GPA yra Šiaurės Europoje (Švedijoje 11,9 atvejai milijonui gyventojų per metus), MPA – Azijoje (Kuveite 24, Japonijoje 18,2 nauji atvejai milijonui gyventojų per metus), EGPA – Australijoje (2,2–2,3 nauji atvejai milijonui gyventojų). Vilniaus mieste 1990–1999 m. sergamumas GPA sudarė 2,1, MPA – 3, o EGPA – 1,3 atvejus milijonui gyventojų [1].

Laiku pradėjus agresyvų gydymą, remisija pasiekama 30–93 % GPA, 75–89 % MPA ir 81–91 % EGPA sergančių pacientų [2]. Vis dėlto iki pusės GPA sergančių pacientų patiria ligos recidyvą per penkerius metus nuo pasiektos remisijos, 30 % sergančių MPA pacientų – per 1–2 metus [3]. Gydymo laikotarpiu 10 metų išgyvenamumas pasiekiamas nuo 75 % iki 88 % GPA pacientų, 5 metų išgyvenamumas – apie 75 % MPA ir 62 % EGPA pacientų [4].

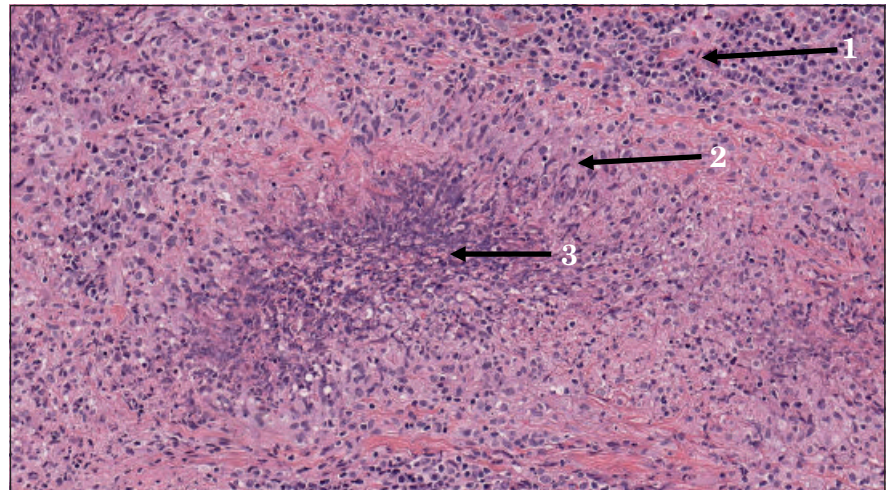
KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientė, 47 metų moteris, 2015 metų kovą dėl kairės galvos pusės skausmo, nosies užgulimo ir akių vokų paburkimo paguldyta ištirti į Reumatologijos skyrių.

Iš anamnezės duomenų žinoma, kad pacientė apie 1,5 mėnesio gydėsi nuo sinusito, vartojo doksacikliną, amoksiklavą, cefuroksimą, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), tačiau būklei blogėjant, atsiradus karščiavimui bei visiškam nosies užgulimui atvyko į priėmimo skyrių ir buvo paguldyta į Ausų, nosies ir gerklės ligų skyrių. Apžiūros duomenys: užburkusios nosies landos, nosies gleivinė dengiama fibrininio apnašo bei smulkių nekrozinų granuliacijų, kurios prisilietus kraujavo. Laboratori-



1 pav. Dažymas hematoksilinu ir eozinu, didinimas $\times 200$. Vaskulitas: 1 – uždegiminė infiltracija kraujagyslės sienelėje, 2 – endotelio dengiama kraujagyslės sienelė
Fig. 1. Coloring with hematoxylin and eosin, enlargement $\times 200$. Vasculitis

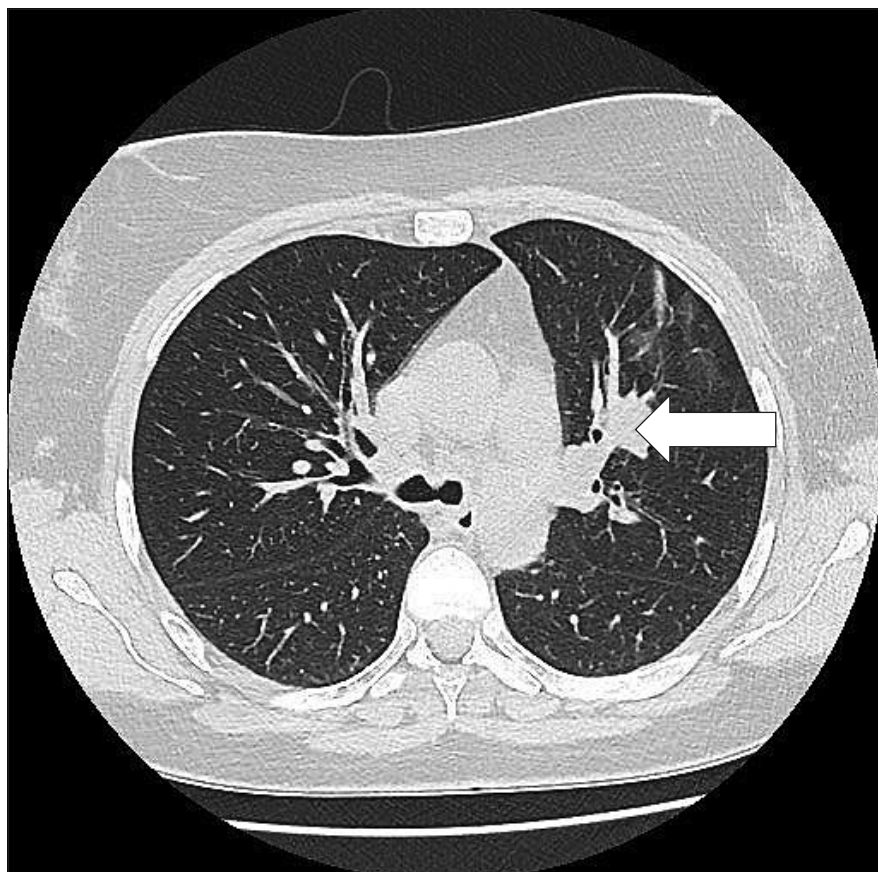


2 pav. Dažymas hematoksilinu ir eozinu, didinimas $\times 200$. Epitelioidinė granuloma su nekroze: 1 – uždegiminė limfocitinė infiltracija, 2 – epithelioidinių ląstelių sankaupta, 3 – nekrozės sritis su granuloma centre
Fig. 2. Coloring with hematoxylin and eosin, enlargement $\times 200$. Epithelioid granuloma with necrosis

niais tyrimais nustatyti aukšti uždegimo rodikliai: C reaktyvusis baltymas (CRB) – 196 mg/l, leukocitozė (WBC) $15,15 \times 10^9/l$ su leukocitų nuokrypiu į kairę, eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) pagal Westergreną – 105 mm/val. Atlikus veido daubų kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą, nustatytas visų ančių oringumo sumažėjimas, ryškesnis kairėje pusėje, pagrindžiantis pansinusito diagnozę. Pradėjus gydymą intraveniniu cefuroksimu, deksametazono ir NVNU injekcijomis ir raumenis, pacientės būklė pagerėjo: galvos skausmai sumažėjo, nustojo karščiuoti. Atlikus imunologinis ANCA tyrimas buvo neigiamas, krūtinės ląstos tiesinėje rentgenogramoje patologinių pokyčių taip pat nepastebėta. Įtarus granulomatozę su poliangitu (GPA), pacientė operuota. Operacijos metu dešiniajame žandiniame antyje rastos granuliacijos su

nekroze. Operacinė medžiaga išsiųsta histologiškai ištirti. Tyrimas patvirtino GPA diagnozę: aptikti vaskulito su nekroze ir granulomų formavimusi požymiai (1–2 pav.). Paskirtas gydymas 20 mg prednizolono ir 960 mg trimetoprimo su sulfametoksazoliu. Detalesniam ištirimui ir tolesniam gydymui pacientė perkelta į Reumatologijos skyrių.

Reumatologijos skyriuje pacientės būklė buvo stabili, išliko akių vokų paburkimas ir nosies užgulimas, odoje, ypač pilvo srityje, matomos daugybinių hemangiomas, nustatyti padidėję kepenų fermentų kiekiai. Pakartojus tiesinę krūtinės ląstos rentgenogramą, rasti fibroziniai plaučių audinio pokyčiai. Pažeidimui patikslinti paskirta krūtinės ląstos KT: kairiojo plaučio S3 segmente pastebėtas aiškių ribų, nehomogeniškos struktūros, 24×17 mm dydžio, solidinis, netoly-



3 pav. Granulomą primenantis židinyš kairiojo plaučio centrinėje dalyje
Fig. 3. Granuloma-like nodule in the central part of the left lung

giai kaupiantis kontrastinę medžiagą ir iš dalies siaurinant B3 subsegmentinį bronchą židinyš, primenantis granulomą (3 pav.). Išliekant aukštiesiems uždegimo rodikliams (WBC $15,9 \times 10^9/l$, CRP 98,7 mg/l, ENG 120 mm/val.), paskirtas gydymas 32 mg metilprednizolono ir 100 mg ciklofosfamido. Išrašyta pacientė buvo gydoma ambulatoriškai ir stebima.

2015 metų birželį, išliekant galvos skausmui ir nosies užgulimui, pacientė ėmė skusti progresuojančiu dusuliu bei sausu kosuliu ir buvo paguldyta į Krūtinės chirurgijos skyrių diagnozei patikslinti ir anksčiau nustatytam dariniui plaučių S3 segmente gydyti. Pakartojus krūtinės ląstos KT, dinamika buvo teigiama, darinio S3 segmente nerasta. Pacientei rekomenduota toliau tęsti gydytojo reumatologo paskirtą gydymą.

Dėl išliekančio dusulio, sauso kosulio ir atsiradusio stridorinio alsavimo 2015 metų lapkričio mėnesį pacientė konsultuota ausų, nosies ir gerklės ligų gydytojo bei gydytojo pulmonologo, tačiau stridoro priežastys nebuvo nustatytos. Vis daugėjant kepenų fermentų, nutrauktas gydymas ciklofosfamidu, metilprednizolono dozė sumažinta iki 8 mg per parą.

2015 metų gruodžio mėnesį pakartojus krūtinės ląstos KT, neigiamos di-

namikos nenustatyta. Atlikta fibrobronchoskopija ir žnyplinė bronchų audinio biopsija. Procedūros metu pastebėti trachėjos ir pagrindinių bronchų gleivinių uždegimo požymiai, paburkimas, išopėjimai ir polinkis kraujuoti kairiajame pagrindiniame bronche, pamatiniai plaučių segmentai išlikę laisvi. Histologiniu tyrimu nustatyti pakitimai suderinami su GPA diagnoze. Pakartotinai atliktas ANCA tyrimas išliko neigiamas. Ambulatorinio apsilankymo pas gydytoją reumatologą metu, atsižvelgiant į blogėjančią moters būklę: didelį bendrą silpnumą, nosies užburkimą, ausų užgulimą, akių spaudimą ir ašarojimą, dusulį net ir nedidelio fizinio krūvio metu, balso prikimumą, kosulį ir skrepliavimą, nuspręsta pacientę gydyti rituksimabu.

2016 metų kovą moteris paguldyta į Reumatologijos skyrių pradėti gydymo rituksimabu. Tuo metu atlikti laboratoriniai kraujo tyrimai parodė aukštus uždegimo rodiklius: WBC – $20,25 \times 10^9/l$, ENG – 75 mm/val. Pacientei skirta premedikacija 1 g metilprednizolono pulsine terapija ir sulaušinta pirmoji 500 mg rituksimabo infuzija. Gydymas toleruotas gerai ir po dviejų savaičių atvykus atlikti antrosios rituksimabo infuzijos kosulys buvo pradėjęs silpnėti, mažėjo uždegimo

rodikliai: išnyko leukocitozė, ENG – 39 mm/val. Nepaisant gydymo, dusulys išliko, o auskultuojant buvo išklausomi plaučių obstrukcijos požymiai bei cypiantys karkalai visame plaučių plote.

2016 metų balandį pacientė atvyko ketvirtosios rituksimabo infuzijos. Nors uždegimo rodikliai buvo vis mažėjantys, gydoma rituksimabu ir steroidais pacientė ir toliau duso, skundėsi svetimkūnio pojūčiu kakle. Ieškant dusulio priežasčių, pacientei atlikta kaklo MRT – kairėje kaklo pusėje aptiktas skydliaukės mazgas, spaudžiantis trachėją. Pacientė apžiūrėta ir konsultuota gydytojo endokrinologo, gydytojo pulmonologo ir krūtinės chirurgo. Bendra jų nuomone, skydliaukės mazgas neturėtų sukelti tokio dusulio, rekomenduota krūtinės ir kaklo KT bei fibrobronchoskopija. Krūtinės ir kaklo KT patvirtino, kad skydliaukės židinyš trachėjos nesiaurina, taip pat pastebėta kairiojo skiltinio broncho ir viršutinio skiltinio broncho sienelių sustorėjimas su spindžio siaurėjimo požymiais, ryškiausiais skiltinio broncho distalinėje dalyje, bei kairiojo plaučio liežuvėlinių segmentų atelektazės. Fibrobronchoskopijos metu anksčiau buvusių gleivinės išopėjimų nerasta, tačiau dėl randinių deformacijų rekomenduotas kairiojo pagrindinio broncho bei dešiniojo tarpinio broncho plėtimas ir bužavimas.

2016 metų balandį pacientei atlikta skydliaukės mazgo šalinimo operacija, po kurios pacientės kvėpavimas išliko pasunkėjęs. 2016 metų gegužės mėn. moteriai atlikta kairiojo viršutinio skiltinio ir apatinio skiltinio bei dešiniojo tarpinio bronchų plėtimas. Birželį atlikta fibrobronchoskopija ir bronchų rekanalizacija. Po procedūrų pacientės būklė pagerėjo, tapo lengviau kvėpuoti, pagerėjo fizinio krūvio tolerancija. Pacientei paskirtas ambulatorinis gydymas 100 mg azatioprino, toliau tęstas gydymas 8 mg metilprednizolono.

Gydoma azatioprinu pacientė 2016 metų lapkričio mėn. vėl ėmė skustis pasunkėjusiu kvėpavimu pro nosį, sausu kosuliu, balso prikimumu, bendru silpnumu, dažnomis kvėpavimo takų infekcijomis, taip pat atsirado iki tol nebuvęs rankų ir kojų tirpimo jausmas. Ambulatoriškai nuspręsta pratęsti gydymą rituksimabu, laipsniškai mažinant azatioprino ir metilprednizolono dozes. Vėl pradėjus rituksimabo infuzijas, 2017 metų sausį ambulatorinio vizito pas gydytoją reumatologą metu pastebėta ryški teigiama dinamika: pacientės būklė patenkinama, neliko dusulio, balso prikimumo ir pasunkėjusio kvėpavimo, naujų

skundų pacientė neišsakė, atliktos kontrolinės fibrobronchoskopijos metu pastebėti laisvi kvėpavimo takų spindžiai.

LITERATŪROS APŽVALGA

ANC asocijuotiems vaskulitams (AAV) daugeliu atveju būdingas antikūnų prieš neutrofilų citoplazmą (ANCA) nustatymas ligonio kraujo serume, tačiau šių antikūnų vaidmuo kiekvienos ligos patogenezėje yra skirtingas. Paaiškėjo, kad ANCA prieš proteinazę 3 (PR3-ANCA) dažniau susijęs su ausų, nosies, gerklės ir kvėpavimo takų pažeidimais, o ANCA prieš mieloperoksidazę (MPO-ANCA) dažniau nustatoma pacientams, kurių liga pasireiškia inkstų, odos ar plaučių pažeidimais. Neretai pasitaiko ir ANCA neigiamų AAV atvejų, kai nepaisant ligai būdingos klinikinės išraiškos pacientų kraujo serume nenustatoma ANCA, ir tai gali būti susiję su lengvesne ligos eiga. Pacientams, kuriems diagnozuojama generalizuota granulomatozės su poliangitu (GPA) forma su kelių organų sistemų pažeidimas, beveik visais atvejais kraujo serume randama ANCA. Tačiau iki 40 % pacientų, sergančių lokalia ligos forma, apimančia tik viršutinius kvėpavimo takus ir beveik niekada nepažeidžiančia inkstų, ANCA neaptinkama. Tik apie pusę pacientų, sergančių eozinofiline granulomatoze su poliangitu (EGPA), kraujo serume nustatoma ANCA, o mikroskopinio poliangito (MPA) ir izoliuotos inkstų ligos atvejais ANCA tyrimas dažnai būna teigiamas [5]. Ypač aukšti ANCA titrai prieš mieloperoksidazę dažnai būdingi vaisių išprovokuotam vaskulitiniui sindromui [6].

AAV dažniau susergera vyresnio amžiaus žmonės, tačiau liga gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, o sergamumo pikai regionuose yra skirtingi: Europoje didžiausias sergamumas AAV yra 65–74 metų amžiaus grupėje, Japonijoje 70–74 metų amžiaus grupėje yra didesnis sergamumas MPA ir izoliuotais inkstų vaskulitais, o Naujojoje Zelandijoje sergamumo GPA pikas yra 70–79 metų amžiaus pacientų grupėje [7]. Kiek didesnis sergamumas GPA ir MPA nustatomas vyrams [8], o tokių skirtumų nepastebima tarp sergančiųjų EGPA [9]. Priešingai nei suaugusiųjų, vaikų ir jaunuolių grupėje 70 % sergančių GPA ir 80 % sergančių MPA pacientų sudaro mergaitės [10]. Vyrams bei vaikams būdingesnė sunkesnė eiga, generalizuota, kelias or-

ganų sistemas apimanti ligos forma [9, 11].

Plačios žmogaus genomo studijos atskleidė reikšmingą sąsają tarp AAV ir konkrečių genetinių veiksnių, kurie galbūt ir atspindi įvairų sergamumą šiomis ligomis skirtingose etninėse grupėse. Stipriausias ryšys nustatytas tarp PR3-ANCA serotipo (būdingesnis pacientams, sergantiems EGPA ir GPA) ir genų, koduojančių alfa-1 antitripsiną (SERPINA1), PR3 ir HLA-DP. Pacientams, turintiems MPO-ANCA serotipą (būdingesnį sergantiems MPA, izoliuota inkstų liga ar vaistų sukeltais vaskulitais), nustatyta reikšminga asociacija su HLA-DQ [5, 12].

Aprašoma ir tam tikrų aplinkos veiksnių, pavyzdžiui, tam tikrų medikamentų vartojimo ar infekcijos, įtaka AAV išsivystymui. Nustatytas ryšys tarp propiltiouracilo vartojimo ir MPA bei EGPA, taip pat yra duomenų apie kokaino sukeltą EGPA [13, 14]. Literatūroje aprašomi reti atvejai, kai panaši į EGPA klinika išsivysto bronchine astma sergantiems pacientams, kuriems paskyrus leukotrienų receptorių antagonistą sumažinama peroralinių steroidų dozė arba kuriems peroralinių steroidų nutraukimo simptomams palengvinti laikinai paskiriami inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai [15]. Taip pat aprašoma *S. aureus* reikšmė GPA patogenezėje. Šios bakterijos baltymai ne tik gali indukuoti PR3-ANCA gamybą, bet ir pastebimas didesnis ligos recidyvo dažnis *S. aureus* nešiotojams. Profilaktinė terapija trimetoprimu-sulfametoksazoliu sumažina recidyvo tikimybę 60 % [16, 17].

Nors visiems ANCA asocijuotiems vaskulitams būdingas nekrozinis smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, klinikinė šių ligų išraiška gali būti labai įvairi. Daugumai pacientų būdinga prodrominė ligos stadija, kuriai esant dominuoja bendroji ir konstitucinė simptomatika: karščiavimas, svorio netekimas, anoreksija ir bendras negalavimas, trunkantys savaites ar mėnesius be specifinių organų taikinių pažeidimo [18]. EGPA paprastai pasireiškia antrą trečią gyvenimo dešimtmetį atopinėmis ligomis, bronchine astma ar alerginiu rinitu. Astma yra pati dažniausia EGPA klinikinė išraiška, būdinga daugiau nei 90 % pacientų [19, 20]. Kiti EGPA būdingi plaučių pažeidimai: židininiai plaučių pakitimai su eozinofilija, pleuritas, kraujavimas į plaučius, nustatomi 50–70 % pacientų. GPA ir MPA taip pat būdingas plaučių pažeidimas, tačiau matomi ryškesni fibroziniai pakitimai, kurie gali lemti ir plautinės hi-

pertenzijos išsivystymą. Dėl trachėjos ar subglotinės stenozės tokiems pacientams, priešingai nei EGPA pacientams, būdingesnis stridoras ir inspiracinis, o ne ekspiracinis dusulys [21]. Viršutinių kvėpavimo takų ir ausų pažeidimai išsivysto 48 % pacientų, sergančių EGPA, 35 % – MPA ir 90 % – GPA [18, 19]. Šiems pažeidimams priskiriama besikartojantis sinusitas, otitas, otorėja, gausios ar kraujingos išskyros iš nosies, gleivinių opos nosies ir burnos ertmėse, plutų susidarymas nosies ertmės gleivinėje [22]. Kitaip nei MPA ir EGPA, GPA kur kas dažnesni kaulų ir kremzlių pažeidimai, dėl kurių vystosi tipinė „balno“ nosies deformacija, kondukcinio tipo kurtumas [22, 23]. GPA ir MPA dažniausiai pažeidžia ir inkstus, tačiau tai retai būna pirmasis ligos požymis ir 77–85 % pacientų inkstų pažeidimas išryškėja per pirmuosius dvejus metus nuo diagnozės nustatymo ir dažnesnis pacientams, kurių kraujo serume randama ANCA [23, 24]. Inkstų ligos sunkumas gali varijuoti nuo besimptomės proteinurijos ar mikroskopinės hematurijos iki ūminio ir greitai progresuojančio inkstų funkcijos nepakankamumo [23, 25]. Sisteminiams AAV labai būdingi odos pažeidimai, pasitaikantys maždaug pusę EGPA ar MPA, bei 2/3 EGPA sergančių pacientų [20, 26]. GPA ir MPA sergančių pacientų dažniausia klinikinė odos pažeidimų išraiška yra leukocitoklastinis angitas, sukeliantis daugiausia apatinių galūnių purpurą su nekrozėmis, neretai ir išopėjimais. Rečiau pasitaikantiems odos pažeidimams priskiriama dilgėlinė, *livedo reticularis*, poodiniai mazgai. Pastarieji būdingesni EGPA, ypač tiesiamųjų paviršių odoje [25]. Maždaug pusę pacientų pasireiškia migruojantis smulkiųjų sąnarių artritas [22, 25]. Centrinės ir periferinės nervų sistemos pažeidimai nėra dažni, EGPA bei MPA sergantiems pacientams dažniausiai pasireiškia mononeuritis ar polineuropatijomis. Sergantiems GPA pacientams periferinės nervų sistemos pažeidimai mažiau būdingi ir dažniau nustatomi infiltraciniai galvos smegenų ar galvinių nervų pažeidimai [22, 27, 28]. Išskirtinai EGPA būdingas gyvybei pavojingas širdies pažeidimas, lemiantis greitai progresuojantį širdies nepakankamumą [22]. Literatūros duomenimis, maždaug pusė nuo EGPA priklausomų mirčių įvyksta būtent dėl širdies pažeidimo [29, 30]. Maždaug 1/3 sergančių EGPA ir MPA pacientų gali skustis ir nepaaiškinamos kilmės pilvo skausmais, o daliai šių pacientų gali išsivystyti žarnyno išemija [22]. GPA būdingi įvairaus pobūdžio akių

pažeidimai: uveitas, episkleritas, konjunktyvitas, regos nervo vaskulitas, tinklainės arterijos arba nosinio ašarų latako okliuzija, proptozė.

ANCA asocijuotų vaskulitų gydymo taktikos pasirinkimas priklauso nuo organų taikinių įtraukimo ir ligos aktyvumo laipsnio. Nuo 1970 metų gyvybei pavojingos ligos su organų taikinių pažeidimu gydymo standartu buvo laikoma sudėtinė terapija peroraliniu ar intraveniniu ciklofosfamidu ir didelėmis steroidų dozėmis [31]. Pagal dabartines EULAR ir ERA-EDTA gaires, remisijos indukcijai arba refrakterinės ligos atveju vietoje ciklofosfamido gali būti skiriamas rituksimabas [32]. Gairėse taip pat nurodoma, kad mažai aktyvi liga be organų sistemų pažeidi-

mų turėtų būti gydoma steroidais ir metotreksatu arba mikofenolato mofetiliu. Palaikomajam gydymui rekomenduojama skirti steroidus mažomis dozėmis ir azatiopriną, metotreksatą, mikofenolato mofetilį arba rituksimabą. Kitos studijos nurodo, kad sudėtinė terapija nėra efektyvesnė nei monoterapija rituksimabu [33]. Ciklofosfamido skyrimas palaikomajam gydymui nerekomenduojamas dėl didelio vaisto toksiskumo ir šio vaisto sukeliamos urotelio karcinomos tikimybės.

IŠVADOS

AAV pasižymi didele klinikinių požymių įvairove. Ligos sunkumas gali va-

rijuoti nuo lokalios ir mažai aktyvios iki kelias organų sistemas apimančios, gyvybei grėsmingos ligos, kurią reikia agresyviai gydyti nedelsiant. Kiekvienam pacientui gydymo planas turėtų būti sudaromas individualiai, atsižvelgiant į imunologinius žymenis, uždegiminius kraujo rodiklius, organų taikinių pažeidimus, atsaką į ankstesnę terapiją ir nepageidaujamą vaistų poveikį. Gydymas rituksimabu yra gera alternatyva remisijos indukcijai tiems pacientams, kuriems ciklofosfamidas yra nepakankamai veiksmingas arba skirti vaistą kontraindikuojama dėl toksinio jo poveikio organizmui. ♦

Gauta: 2018 02 14
Priimta spaudai: 2018 03 12

Summary

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: SUCCESSFUL TREATMENT OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS WITH RITUXIMAB

Marija Montvydaitė, Rita Rugienė, Edvardas Žurauskas

ANCA-associated vasculitis (AAV) – is a group of rare diseases with a total incidence of 46–186 cases per million inhabitants. In all cases, diseases are characterized by inflammation and necrosis of small blood vessels and in many cases anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are detected in the blood serum of the patient. The severity of the disease may range from local form to systemic and life-threatening condition and patient's survival prediction mainly depends on timely and aggressive treatment.

We report a case of a 47-year-old woman, who was diagnosed with histologically confirmed ANCA negative granulomatosis with polyangiitis (GPA), and achieved clinical remission after being treated with rituximab. The disease

manifested as upper respiratory tract inflammation. With suspicion of GPA, the patient was operated and the diagnosis of GPA was histologically confirmed. Chest CT scan revealed a granuloma-like nodule in the left lung, which is why the GPA was evaluated as a high-activity disease and patient was prescribed with Cyclophosphamide (100 mg) and methylprednisolone (32 mg). Even with the treatment, the patient began to complain about progressive dyspnea and coughing. High levels of inflammatory blood parameters and hepatic enzymes were detected. Due to insufficient treatment and persistent elevated liver enzymes, cyclophosphamide was discontinued. Patient was started to be treated with rituximab which reduced inflammation in the upper respiratory tract. Shortness of breath remained present due to scarring in

the bronchi and pulmonary atelectasis. Bronchodilation procedure led to a significant improvement in the patient's condition and the patient was further treated with azathioprine (100 mg) and methylprednisolone (8 mg). In the absence of rituximab, the patient began to complain about frequent respiratory infections, coughing, polyneuropathy and general weakness. Continuation of rituximab reduced previously mentioned symptoms, and fibrobronchoscopy has shown no signs of respiratory tract obstruction.

Remission induction for high-activity AAV is usually initiated in combination with methylprednisolone and cyclophosphamide therapy, which is effective in many cases. Despite the fact that none clinical trials have shown rituximab's superiority to cyclophosphamide, in cases of cyclophosphamide-resistant disease treatment with rituximab can be effective.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, rituximab, cyclophosphamide, granulomatosis with polyangiitis.

LITERATŪRA

1. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(Suppl. 1): i14–22.
2. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(7): 1004–10.
3. Renaudineau Y, Le Meur Y. Renal involvement in Wegener's granulomatosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 35(1–2): 22–9.
4. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78(1): 26–37.
5. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3452–62.
6. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000; 43(2): 405–13.
7. Koldingsnes W, Nossent HC. Epidemiology of ANCA associated vasculitis. *Nor Epidemiol* 2008; 18(1): 37–48.
8. Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(12): 1156–7.
9. Conron M, Beynon HLC. Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2000; 55(10): 870–7.
10. Iudici M, Quartier P, Terrier B, Mouthon L, Guillevin L, Puéchal X. Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 141.

11. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: Baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8): 2299–309.
12. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367(3): 214–23.
13. Seligman VA, Bolton PB, Sanchez HC, Fye KH. Propylthiouracil-induced microscopic polyangiitis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7(3): 170–4.
14. Orriols R, Muñoz X, Ferrer J, Huget P, Morell F. Cocaine-induced Churg-Strauss vasculitis. *Eur Respir J* 1996; 9(1): 175–7.
15. Franco J, Artés MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999; 54(6): 558–60.
16. Stegeman CA, Tervaert JWC, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CGM. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120(1): 12.
17. Pendergraft WF, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW, Jennette JC, et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105–201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004; 10(1): 72–9.
18. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337(21): 1512–23.
19. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Viallard J-F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 270–81.
20. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev* 2017; 16(1): 1–9.
21. Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136(4): 1101–11.
22. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117(1): 39–50.
23. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116(6): 488.
24. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98(1): 76.
25. Sinico RA, Toma L Di, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5): 770–9.
26. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(4): 605–12.
27. Wolf J, Bergner R, Mutallib S, Buggle F, Grau AJ. Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome – a prospective monocentric study. *Eur J Neurol* 2010; 17(4): 582–8.
28. Santos-Pinheiro F, Li Y. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) presenting with polyneuropathy – a case series. *J Clin Neuromuscul Dis* 2015; 16(3): 125–30.
29. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(4): 236–43.
30. Corradi D, Maestri R, Facchetti F. Postpartum Churg–Strauss syndrome with severe cardiac involvement: Description of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2009; 28(6): 739–43.
31. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971; 284(17): 938–42.
32. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9): 1583–94.
33. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 221–32.