

# Zwężenia podgłośniowe w przebiegu ziarniniakowości Wegenera

## *Subglottis stenosis in Wegener's granulomatosis*

Elżbieta Wiatr

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

---

### **Streszczenie**

Ziarniniakowość Wegenera (ZW) jest rzadką chorobą autoimmunologiczną, której istotą jest zapalenie naczyń. Etiologia schorzenia jest nieznana. Zapalenie naczyń przebiegające z destrukcją ich ścian i upośledzeniem drożności w konsekwencji prowadzi do zaburzeń ukrwienia zaopatrywanego narządu i jego dysfunkcji. Klasyczna ZW manifestuje się objawami ze strony górnych dróg oddechowych (zatok, nosa i uszu), płuc oraz nerek, przy czym w przebiegu choroby mogą być zajęte także inne narządy. U ok. 16–20% chorych dochodzi do zajęcia okolicy podgłośniowej. Objawy, takie jak: duszność, zmiana głosu czy kaszel, mogą się pojawić jako jedyne, sprawiając trudności diagnostyczne. Wykonanie laryngoskopii lub bronchoskopii z pobraniem wycinków ze zwężenia pozwala rozpoznać ziarninę zapalną z obecnością martwiczych ziarniniaków i zapaleniem naczyń. Zmiany chorobowe zlokalizowane podgłośniowo często nie ustępują po leczeniu systemowym. Langford i wsp. zaproponowali leczenie miejscowe w postaci ostrzykiwania metyloprednizolonem. W niniejszej pracy przedstawiono metodę i publikację na ten temat.

**Słowa kluczowe:** ziarniniakowość Wegenera, podgłośniowe zwężenie tchawicy, leczenie miejscowe – ostrzykiwanie metyloprednizolonem.

### **Abstract**

Wegener's granulomatosis (WG) is a multisystem autoimmune vasculitis of small to medium sized blood vessels. Etiology is unknown. Nectrotising granulomatous vasculitis with destruction of the walls and narrowing of the vessel lumen leads to disturbances of appropriate organs function. Classical WG includes symptoms of upper and lower respiratory tract and kidneys, but WG can affect any organ. In about 16-20% of patients subglottic stenosis (SGS) due to granulomatous inflammation and scarring occurs. Symptoms of SGS (dyspnea, voice change and cough) without other symptoms make difficulties with diagnosis. Laryngoscopy or bronchoscopy with biopsy of tracheal lesion allows to establish proper diagnosis. SGS can be poorly responsive to systemic therapy. Method introduced by Langford et al. to therapy-intratracheal dilatation and local injection of corticosteroids proved to be an effective treatment of SGS.

**Key words:** Wegener's granulomatosis (WG), subglottis stenosis (SGS), intratracheal injection of corticosteroids.

(*Postępy w chirurgii głowy i szyi* 2009; 2: 19–22)



Ziarniniakowatość Wegenera (ZW) jest chorobą systemową, której istotą jest zapalenie naczyń krwionośnych o nieznannej etiologii. Chorobę definiują kryteria patomorfologiczne:

- zapalenie naczyń drobnych i średniego kalibru, tętniczych i żylnych,
- zapalenie ziarniniakowe dróg oddechowych,
- kłębkowe zapalenie nerek [1].

Ziarniniakowatość Wegenera jest chorobą rzadką, zapadalność na nią w Europie ocenia się na 5–10,65 przypadków na milion, a chorobowość od 24 przypadków na milion we Francji, 42–58 w Niemczech, 95 w Norwegii, 109 w Wielkiej Brytanii do 157 w Szwecji [2]. Występuje jednakowo często u obu płci (w największej zbadanej 701-osobowej grupie było 56% kobiet). Wiek, w którym rozpoznawano chorobę, mieścił się w przedziale 8–86 lat, najczęściej między 45. a 65. rokiem życia, przy czym u kobiet chorobę rozpoznawano w młodszym wieku [3]. Według wcześniejszych prac wiek rozpoznania choroby wynosił ok. 44 lata, z przewagą mężczyzn 2 : 1 [4].

W patogenezie ZW główną rolę odgrywają pobudzone granulocyty obojętnochłonne (PMN) oraz przeciwciała skierowane przeciw enzymom proteolitycznym (proteazie seryny i mieloperoksydazie) zawartym w ziarnistościach cytoplazmatycznych neutrofilów (*antineutrophil cytoplasmatic antibody* – ANCA), mechanizmy komórkowe [przewaga limfocytów Th1 z nadprodukcją interferonu  $\gamma$  i czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) we wstępnej fazie, a następnie przewaga Th2], a także uszkodzenie śródbłonna z zaburzeniami jego funkcji [5, 6].

Histologicznymi objawami zaburzeń immunologicznych są zapalenie ziarniniakowe i uogólnione zapalenie naczyń. Pierwszym etapem patologicznym jest gromadzenie się pobudzonych granulocytów, które ulegają apoptozie, degranulacji i lizie w podścielisku narządu. Powstaje mikroropień, wokół którego gromadzą się dalsze granulocyty obojętnochłonne – powstaje makroropień, z martwicą w środku. Wokół martwicy ogniskowej gromadzą się histocyty i komórki olbrzymie, tworząc ziarniniak o rozmytych granicach [7, 8]. Zarówno martwica ogniskowa, jak i ogniskowe zwyrodnienie włóknikowate (wcześniejsza faza choroby) powstają niezależnie od zajęcia samych naczyń (późniejsza faza), stanowiąc oddzielną cechę patergiczną ziarniniakowatości, oraz są charakterystycznym i wystarczającym komponentem do ustalenia ostatecznego rozpoznania ZW [7, 9].

Klinicznym potwierdzeniem dwufazowości ZW zarówno w mechanizmach patogenezy, jak i w obrazie patomorfologicznym jest obraz kliniczny. U 1/3 chorych objawy dotyczą jednego narządu, bez współistnienia objawów systemowych. Zwykle zmiany są zlokalizowane w: nosie, nosogardle, zatokach przynosowych, uchu środkowym, krtani, obrębie oka i/lub oczodołu.

Zmiany o typie owrzodzenia, martwica błon śluzowych oraz skóry mogą wyprzedzić o miesiące, a nawet lata objawy uogólnionego zapalenia naczyń. Są one klinicznym objawem ziarniniakowatości zapalnej, prawdopodobnie związanej z aktywnością limfocytów Th1.

Przejście ze stadium wstępnego do uogólnionego choroby (związanej z aktywnością Th2) manifestuje się w postaci objawów ogólnych (gorączka, poty nocne, utrata masy ciała, bóle mięśniowe i stawowe). Objawami będącymi bezpośrednim wynikiem zapalenia naczyń są: zaczerwienienie i nastrzyknięcie naczyń spojówek, twardówki lub nadtwardówki, wyczuwalne wyniosłe zaczerwienienia i przebarwienia na skórze (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń), a także owrzodzenia. Pełnoobjawowy zespół ZW obejmuje zapalenie naczyń włosowatych nerek w postaci segmentarnego lub rozsianego zapalenia kłębków nerkowych prowadzącego do oligonurii lub anurii. Zapalenie naczyń włosowatych płuc manifestuje się natomiast jako krwawienie pęcherzykowe [10].

Klasyyczna postać ZW cechuje się objawami ze strony górnych dróg oddechowych (uporczywa niedrożność nosa, ropne zapalenie zatok, krwawienie z nosa, zapadnięcie grzbietu nosa, zapalenie ucha środkowego z niedosłuchem), płuc (przede wszystkim w obrazie radiologicznym: guzki i guzy lite lub z rozpadem, pojedyncze lub mnogie, jamy z płynem lub bez, zacienienia mięsiste o zmiennej lokalizacji, zacienienia o typie *matowej szyby* – będące objawem krwawienia do pęcherzyków płucnych) oraz niewydolnością nerek o różnym stopniu nasilenia. Oprócz tych trzech narządów zapalenie naczyń może dotyczyć każdego innego organu, m.in. skóry, narządu wzroku, stawów, ośrodkowego układu nerwowego [4].

U 16–23% chorych na ZW występuje podgłośnia-we zwężenie tchawicy (PZT), które może być pierwszym objawem tego schorzenia lub wystąpić razem z innymi objawami wielonarządowymi, a także w czasie remisji objawów z innych narządów [3, 11–14]. Nie wiadomo, dlaczego proces chorobowy preferuje tę część dróg oddechowych. Zwężenie podgłośnia występuje 5 razy częściej, gdy choroba rozpoczyna się w dzieciństwie niż u dorosłych [13, 14].

Objawami PZT są: duszność (80%), chryпка (60%), kaszel (40%), ból (10%), stridor, świsty oraz zmiana fonacji głosu [12]. Objawy te same w sobie rzadko sugerują właściwe rozpoznanie, mimo przeprowadzenia wziernikowania krtani i tchawicy przy użyciu sztywnych lub giętkich endoskopów [15].

Rozpoznanie ZW jest bardzo trudne, zwłaszcza gdy zmiany dotyczą tylko jednego narządu. Do narządów, które bywają zajęte jako pojedyncze, należy okolica podgłośnia tchawicy (obok narządu wzroku czy pojedynczego guzka – guza w płucu).

Jedynym sposobem uwzględnienia ZW w rozpoznaniu jest badanie patomorfologiczne wycinka pobra-



nego z ogniska w narządzie zajęтым przez proces chorobowy (m.in. z ziarniny zwężającej drogi oddechowe). Podgłośniowe zwężenie tchawicy rozpoznaje się na etapie zapalenia ziarniniakowego z owrzodzeniami lub zwłóknienia z bliznami. Obraz patomorfologiczny (obecność martwicy, ziarniniaków zapalnych i zapalenia naczyń), mimo że charakterystyczny, nie jest swoisty dla ZW. Obecność martwicy i zapalenia naczyń zawsze będzie wymagała różnicowania z gruźlicą – chorobą częstszą w populacji niż ZW, a także z innymi chorobami infekcyjnymi, chorobami należącymi do układowych zapaleń naczyń oraz chorobami nowotworowymi [8]. Dopiero pojawienie się objawów ze strony innych narządów (zwłaszcza charakterystycznych zmian w obrazie radiologicznym płuc) lub objawów ogólnych z obecnością ANCA naprowadza na ostateczne rozpoznanie. Do objawów ogólnych najczęściej zgłaszanych przez chorych należą: zmęczenie (61%), gorączka (30%) i utrata masy ciała (3%).

Podejrzanie ZW na etapie zajęcia jednego narządu sprawia trudności w optymalnym postępowaniu, ponieważ nigdy nie wiadomo, czy *jednonarządowa* choroba będzie stabilna czy będzie rozwijać się powoli i postępnie, czy bardzo gwałtownie doprowadzi do zagrożenia życia.

Z pracy Abdou i wsp. (analiza danych 701 chorych) wynika, że – mimo dominowania w obrazie klinicznym objawów ze strony górnych dróg oddechowych (zapalenie zatok – 68%, niedrożność nosa – 51%, zapalenie ucha – 43%) – rozpoznanie najczęściej ustalali reumatolodzy – 32%, a laryngolodzy w 11% przypadków. Podobnie, objawy ze strony płuc były obecne u 62% chorych, a pulmonolodzy ustalili rozpoznanie w 19% przypadków. Przed postawieniem ostatecznej diagnozy 59% chorych było konsultowanych przez 3 specjalistów [3].

Leczenie zależy od rozległości i aktywności procesu w momencie rozpoznania choroby. Europejska Grupa Zapaleń Naczyń (*European Vasculitis Study Group* – EUVAS) zaproponowała subklasyfikację według aktywności i rozległości choroby, która jest podstawą do podjęcia odpowiedniego postępowania:

- postać zlokalizowana – zajmuje jeden narząd, zwykle górne drogi oddechowe, bez objawów ogólnych, ANCA ±,
- wczesna postać systemowa – może być zajęty każdy narząd z wyjątkiem nerek, bez zagrożenia niewydolnością narządową, z objawami ogólnymi, ANCA ±,
- postać uogólniona – objawy zagrożenia życia lub zajęcie nerek z kreatyniną < 500 μM z objawami ogólnymi i obecnością ANCA,
- postać ciężka z niewydolnością narządową – zwykle z niewydolnością nerek z kreatyniną > 500 μM, z objawami ogólnymi i obecnością ANCA,
- postać niereagująca na leczenie – postępujące objawy, mimo leczenia z objawami ogólnymi, ANCA ± [16, 17].

Leczenie ZW polega na stosowaniu skojarzenia kortykoterapii z immunosupresją, najczęściej z endoksanem. Terapia zależy od zaklasyfikowania chorego do którejś z powyższych podgrup klinicznych.

Chorych, u których rozpoznano chorobę jednonarządową, bez objawów ogólnych należy leczyć prednizonem i metotreksatem lub cyklofosfamidem, jeżeli tym jedynym narządem jest gałka oczna. U pacjentów z chorobą uogólnioną (kreatynina 300–500 μM) należy zastosować leczenie standardowe, tzn. prednizon w dawce 1 mg/kg m.c. i cyklofosfamid w dawce 2 mg/kg m.c./dobę do ustnie. U chorych, u których choroba przebiega burzliwie, terapię należy rozpocząć od podania metyloprednizolonu dożylnie w dawce 500–1000 mg/dobę w dniach 1., 3., 5., stosując jednocześnie powyższe leczenie standardowe. Objawy niewydolności nerek (kreatynina > 500 μM) mogą wymagać zastosowania plazmaferezy. Rzadko zdarzają się przypadki odporne na terapię standardową – wtedy podejmuje się próby leczenia alternatywnego – immunoglobuliną G w dawce 0,5 g/kg m.c./dobę przez 4 kolejne dni, globuliną antylimfocytarną, interferonem α, rituksymabem i anty-TNF [17].

Leczenie to może być bezskuteczne w przypadku chorych na PZT, nawet gdy ustępują objawy ogólne i zmiany w innych narządach [18]. Spośród metod udrażniających zwężenia podstrunowe do niedawna najczęściej stosowano mechaniczne poszerzanie światła tchawicy – jednak nie powodowało to trwałej poprawy, zdarzały się bowiem nawroty. Skuteczniejszą metodą była laseroterapia Nd-YAG, która umożliwiała resekcję ziarniny przez bronchofiberoskop. Elementem ograniczającym tę metodę jest jednak długość odcinka zwężonego. W tych przypadkach stosowano endoprotezowanie tchawicy [15]. Jeżeli za pomocą powyższych metod nie uzyskiwano poprawy, wykonywano tracheostomię.

W 1996 r. Langford i wsp. opracowali metodę dochtawiczego leczenia steroidami izolowanych zwężeń podgłośniowych. Terapia ta pozwoliła uniknąć tracheostomii, która jest konieczna u około połowy chorych na PZT [12, 14]. Metoda polega na podawaniu długo działających steroidów (octan metyloprednizolonu – depomedrol w dawce 40 mg na zabieg) podśluzówkowo w ścianę tchawicy w czterech miejscach na obwodzie zwężenia. Zabieg zazwyczaj wykonują laryngolodzy za pomocą laryngoskopu. W szpitalu autorki niniejszego opracowania zabieg ten przeprowadzają torakochirurdzy za pomocą sztywnego bronchoskopu. Podawanie preparatu steroidowego w zbliznowaciałą ścianę tchawicy nie jest proste. Zwykle część leku wypływa, ale ocenia się, że ok. 15–20 mg depomedrolu udaje się podać w miejsce blizny. Tuż przed zabiegiem i 24 godz. po zabiegu chory powinien otrzymać antybiotyk szerokospektralny. Do osłony podaje się hydrokortyzon dożylnie w czasie zabiegu i powtarza się iniekcję w 6. i 12. godz. po zabiegu. W celu zapobiegnięcia pourazowemu obrzękowi tchawicy za-



leca się jednorazowe podanie preparatu steroidowego (Dexaven w dawce 12 mg) dożylnie podczas zabiegu. Ocenę efektywności przeprowadza się po 3–4 tyg. Można go wtedy powtórzyć. Langford i wsp. w grupie 20 chorych leczonych miejscowo wstrzyknięciami metyloprednizolonu i mechanicznym rozszerzeniem światła tchawicy przez 5 lat utrzymali drożności drzewa tchawiczo-oskrzelowego bez konieczności tracheostomii. U 6 chorych wcześniej poddanych tracheostomii uzyskano udrożnienie zwężonego odcinka. W materiale opracowanym przez Langford i wsp. tracheostomia była konieczna u 10 spośród 18 chorych leczonych immunosupresyjnie. U żadnego chorego poddanego leczeniu dotchawiczemu nie przeprowadzono tego zabiegu. Hoffman i wsp. opublikowali analizę własnej, 21-osobowej, grupy chorych na ZW ze zwężeniem podgłośniowym obserwowanych przez 7 lat. Chorzy byli leczeni miejscowo wg metody Langford i wsp., tzn. ostrzykiwaniem zwężenia metyloprednizolonem i następowym rozszerzeniem go za pomocą zgłębnika Maloneya lub balonowego kateteru Fogarty'ego. U 21 chorych wykonano 64 zabiegi, obserwowano ich 7–87 mies. (średnia 40,6 mies.). Autorzy wyodrębnili dwie grupy – 9 chorych po wcześniejszej instrumentacji (laseroterapia i wielokrotne rozszerzenie sztywnym bronchoskopem) i 12 chorych uprzednio nieleczonych. Chorzy wcześniej nieleczeni wymagali mniejszej liczby zabiegów (2 vs 5) i były one rzadziej konieczne. Żaden z 21 chorych nie wymagał tracheostomii. Odnotowano epizody odmy związanej z zabiegami. Autorka uważa metodę Langford za godną polecenia, zwłaszcza chorych, u których nie wykonywano uprzednio zabiegów chirurgicznych w obrębie drzewa tchawiczo-oskrzelowego [18]. Efektywność metody wykazali także Nouraei i wsp. Analizowali losy 18 chorych na ZW z zajęciem tchawicy lub tchawicy i oskrzeli wcześniej nieleczonych systemowo czy miejscowo. Zwężenie oceniono (wg Myer Cottona) na I u 1 chorego, na II u 10 badanych i na III u 7 chorych. Średnia długość zwężenia wynosiła 8 mm. U 18 osób wykonano w sumie 31 zabiegów (od 1 do 4). Efektem leczenia miejscowego była 22-miesięczna remisja, bez konieczności stentowania i wykonywania tracheostomii [19].

Wydaje się, że można przyjąć, iż kortykoterapia zastosowana w okolicę zwężenia podgłośniowego działa przeciwwzpalnie [20] i pozwala uniknąć inwazyjnych procedur, a także niepotrzebnej immunosupresji systemowej.

## Piśmiennictwo

- Liebow AA. The J. Burns Amberson Lecture – pulmonary angitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1-18.
- Watts RA, Scott DG. Epidemiology of the vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 455-64.
- Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002; 29: 309-16.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolf SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- Wiatr E. Patogeneza pierwotnych zapaleń naczyń. W: Pierwotne układowe zapalenia naczyń. Wardyn KA, Życińska K (red.). *Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław* 2004; 23-31.
- Day CJ, Hewins P, Savage CO. New developments in the pathogenesis of ANCA – associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S35-48.
- Fienberg R. A morphologic and immunohistologic study of the evolution of necrotizing palisading granuloma of pathergic (Wegener's) granulomatosis. *Semin Respir Med* 1989; 10: 126-32.
- Langfort R. Patomorfologia pierwotnych zapaleń naczyń. W: Pierwotne układowe zapalenia naczyń. Wardyn KA, Życińska K (red.). *Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław* 2004; 162-72.
- Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1521-37.
- Gross WL, Schnabel A, Trabandt A. New perspectives in pulmonary angitis. From pulmonary angitis and granulomatosis to ANCA associated vasculitis. *Sarcoidosis Vasc Sarcoidosis Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 33-52.
- Daum TE, Specks U, Colby TV, et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 552-6.
- Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1754-60.
- Rottem M, Fauci AS, Hallahan C, et al. Subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 1993; 122: 26-31.
- Rasmussen N. Management of the ear, nose and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 3-11.
- Dobrzyński P. Zajęcie górnych dróg oddechowych. W: Pierwotne układowe zapalenia naczyń. Wardyn KA, Życińska K (red.). *Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław* 2004; 63-70.
- Jayne D. How to induce remission in primary systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 293-305.
- Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al.; BSR and BHRP Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1615-6.
- Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J, et al. Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilatation. *J Rheumatol* 2003; 30: 1017-21.
- Nouraei SA, Obholzer R, Ind PW, et al. Results of endoscopic surgery an intralesional steroid therapy for airway compromise due to tracheobronchial Wegener's granulomatosis. *Thorax* 2008; 63: 49-52.
- Stappaerts I, Van Laer C, Deschepper K, et al. Endoscopic management of severe subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 315-7.

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Wiatr  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc  
ul. Płocka 26  
01-138 Warszawa  
e-mail: e.wiatr@igichp.edu.pl

