

Glomerulonefritida při Wegenerově granulomatóze – kazuistika

MUDr. R. Metelka, MUDr. P. Flodr, MUDr. T. Tichý, MUDr. L. Kučerová
3. Interní klinika LF UP a FN v Olomouci,
Ústav patologie, LF UP a FN v Olomouci

**Tvorba a ověření e-learningového prostředí pro integraci
výuky preklinických a klinických předmětů na LF UP a
FZV UP v Olomouci**

Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/15.0313

NO

- 66letá žena přeložena na JIP ze spád. int. odd. pro oboustrannou pneumonii a selhání ledvin

NO:

- 4/2009 14 dní neproduktivní dráždivý kašel bez hemoptýzy, febrilie 38 °C, artralgie velkých kloubů
- Proběhla léčba TRN pro oboustranný ložiskový infiltrativní plicní proces podle df. dg. metastatický:
 - Nejprve ATB (Amoksiklav), posléze přidány steroidy.

NO

- pPo atypii zánětu v klinickém a **rtg. obraze** (vícečetné ,
ložiskové postižení) indikována **bronchoskopie** (spád.
nemocnice):

- Difúzní nekrotizující zánět (kultivace bakt, mykolog, BK
negativní)

OA:

- 1980 Oboustranný zápal plic (kontrolována 2 roky),
- 1990 Diabetes mellitus (inzulin + p.o antidiabetika),
- 2004 Těžké diskogenní obtíže L5/S1- herniace disku.
- 2008 Náhrada AO chlopně bioprotézou, **operace pro chron.
maxilární a ethmoidání sinusitidu**, oper. mastoiditidy vpravo
s pooper. hluchotou l. dx.

NO

AA:

- Tramal

RA: bezvýznamná PA: prodavačka GA: 2porody, menopauza

FA:

- Metoprolol, ramipril, hydrochlorothiazid, amilorid, metformin, atorvastatin, inzulin

Laboratorní nálezy

Obecná lab:

- FW 98/1h,
- Moč pH 5, **B +1**, gluk. neg, stopově ketolátky, diuréza 1600 ml/24h
- **Sediment močový – leukocyty 32, erytrocyty 120**, sp. v. moče 1013
- **Urea 19,0, kreatinin 203, k. močová 525**, bilirubin 9, ALT 0,33, GMT 0,29, **cholesterol 2,0**, celková bílkovina 67, **albumin 26**, glykémie 12, **CRP 235**
- Krevní obraz: **Hb 85**, HTK 0.0,26 , Ery 2,84 , trombo 351, MCV ery 90,5, **leukocyty 20,2**
- Koagulace INR 1.19, aPTT 33

Somatický nález

- 156cm/77kg, BMI 31, TT 36,6 °C, TK 130/70, P 115/min, saturace O₂ pletysmograficky 93 %
- Obézní, orientována, přim. výživy, bledá barva kůže (bez ikteru a cyanózy), v klidu eupnoe
- Hlava a krk
 - Bez pozoruhodností, izokorie reag. spr., bez poruch inervace hlav. nervů
- Hrudník:
 - Souměrný, jizva po sternotomii pevná, akce srd. prav., ozvy ohr., plíce poklep sonorní, s alv. ventilací, bez vedlejších fenoménů.
- Břicho
 - Měkké prohmatné nebolestivé, tpt neg. bilat, játra nezv., slezina nehmatná. DKK bez otoků, norm. pulzace na periferii.

Pracovní závěr 1

- **Pulmorenální syndrom**

- Atypická infiltrace plicní, vícečetné ložiskové postižení, febrilní stav
- Porucha funkce ledvin

- **Doporučený postup:**

- Spec. imunologické testy zaměřené na vaskulitidy
- Morfologické upřesnění plicního a renálního nálezu, tj. biopsie ledviny a zpětná analýza histologie z excize trachey

- **Léčba:** Symptomatická do doby přesné diagnózy; co nejvíce zrychlit diagnostiku!

Specifické laboratorní vyšetření

- C-ANCA pozitivní IgG 129 , antiproteináza 3S - pozitivní ,
C3 = 1.19 C4 =0.19 (hranič. snížení), cirkulující
imunokomplexy (CIK) 64 (lehce zvýšený), revm. faktor 151
(zvýšen) – při léčbě negativizace
- Negativní:
 - dsDNA, ENA, ANA, anti RO, SCL-70, protilátky proti hlad. svalu,
 - imunoglobuliny (norm) IgA 2.68, IgG 12.7, IgM 1.67 , IgE 139

Vyšetření

- **Ekg:**

SR 103/min PQ 0.16 QRS 0.08 ,LAHb

- **ECHO:**

bez endokarditidy, normální funkce náhrady aort.chlopně bioprotézou, EF-LK 60 %

- **RTG S+P, CT plic:**

Oboustranně okrouhlá splývající ložiska do 20 – 32 mm, srdce norm. velikosti, cévní oběh přiměřený, bránice a úhly volné

Bronchoskopie

- **Nekrotizující zánět**, excize z trachey (konzultační vyš.):
 - **Makro:**

K vyšetření zaslán parafínový bloček a preparáty barvené HE a spec. metodami
 - **Mikro:**

Hodnoceny zapůjčené preparáty pro malé množství materiálu

Bronchoskopie

- V preparátech je zachycena sliznice z velké části se zachovaným slizničním v převaze dlaždicobuněčným epitelem na povrchu, který je zčásti prostoupen leukocyty
- Stroma je zvýšeně buněčné, se zánětlivou celulizací, ve které převažují leukocyty, častá je i příměs eosinofilů.
- Stroma je zvýšeně vaskularizované a na několika místech je zachycena nekrotizující vaskulitida s fibrinoidním typem nekrózy.
- Také slizniční stroma z velké části podléhá nekróze, která je zřejmě důsledkem změn vaskulárních.

Závěr: Nález může být součástí Wegenerovy granulomatózy.

Další vyšetření

- **RTG PND:**

Paranazální dutiny bez patrné patologie.

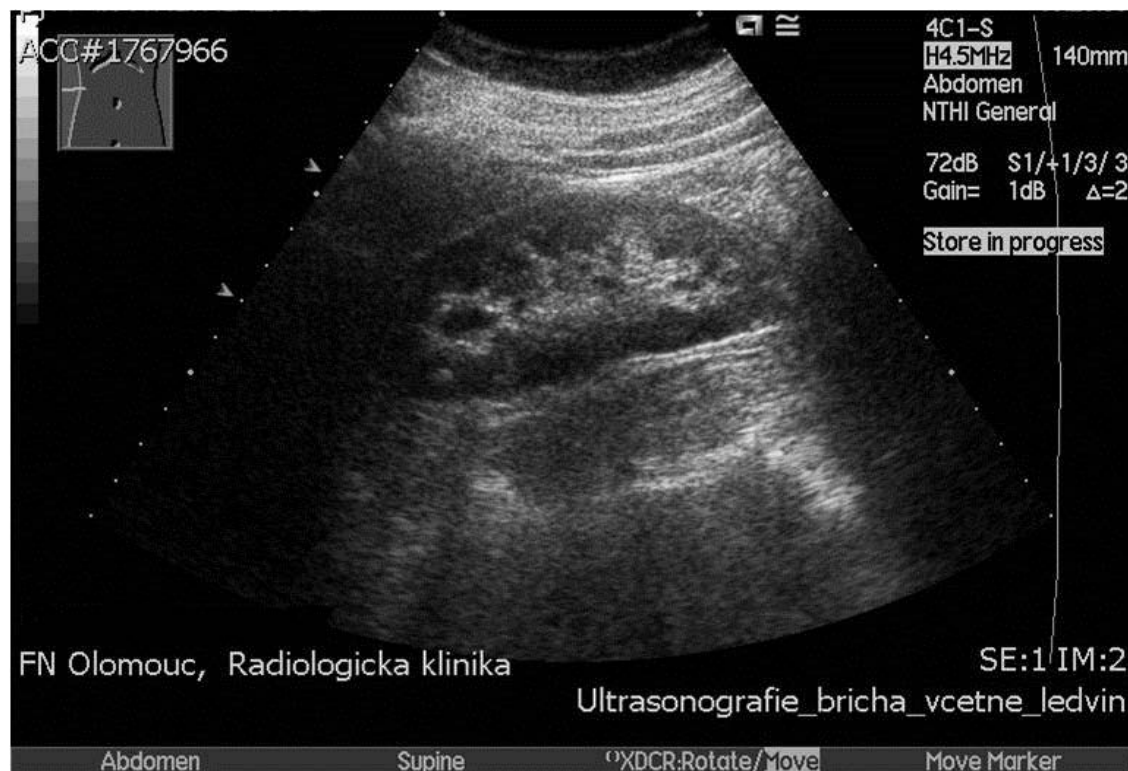
Lehce **hyperplastická sliznice dolních skořep.**

- **Sputum cytologie:**
Zánětlivá celulizace

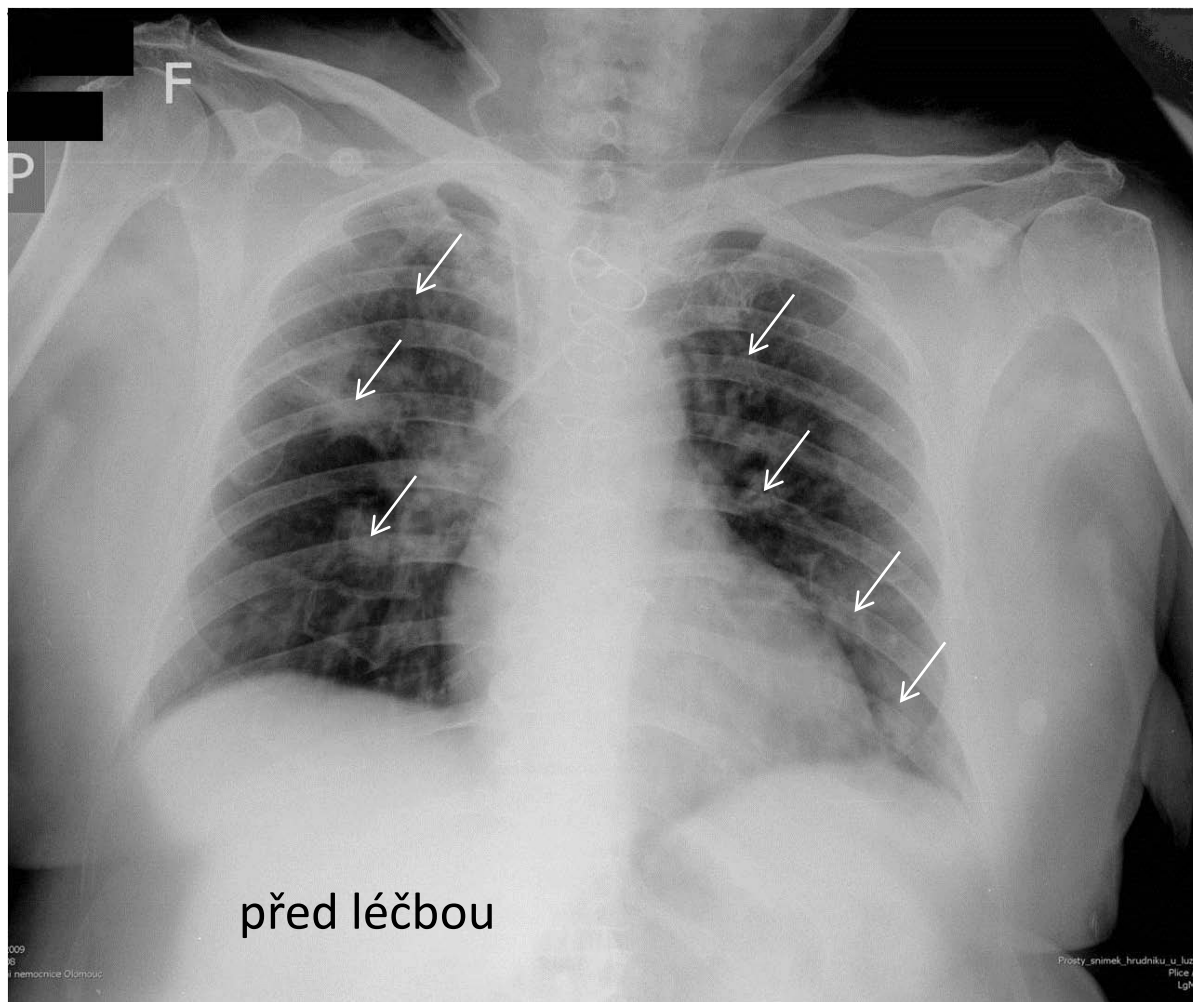
Abdominální sonografie

- Norm. nález na žlučníku, žluč. cestách, ledviny 115 x 60 a 107 x 59 mm, parenchym norm. síly, hladkých kontur. Slezina norm. velikosti. Duplex renálních cév bez patologií (obr. 1).

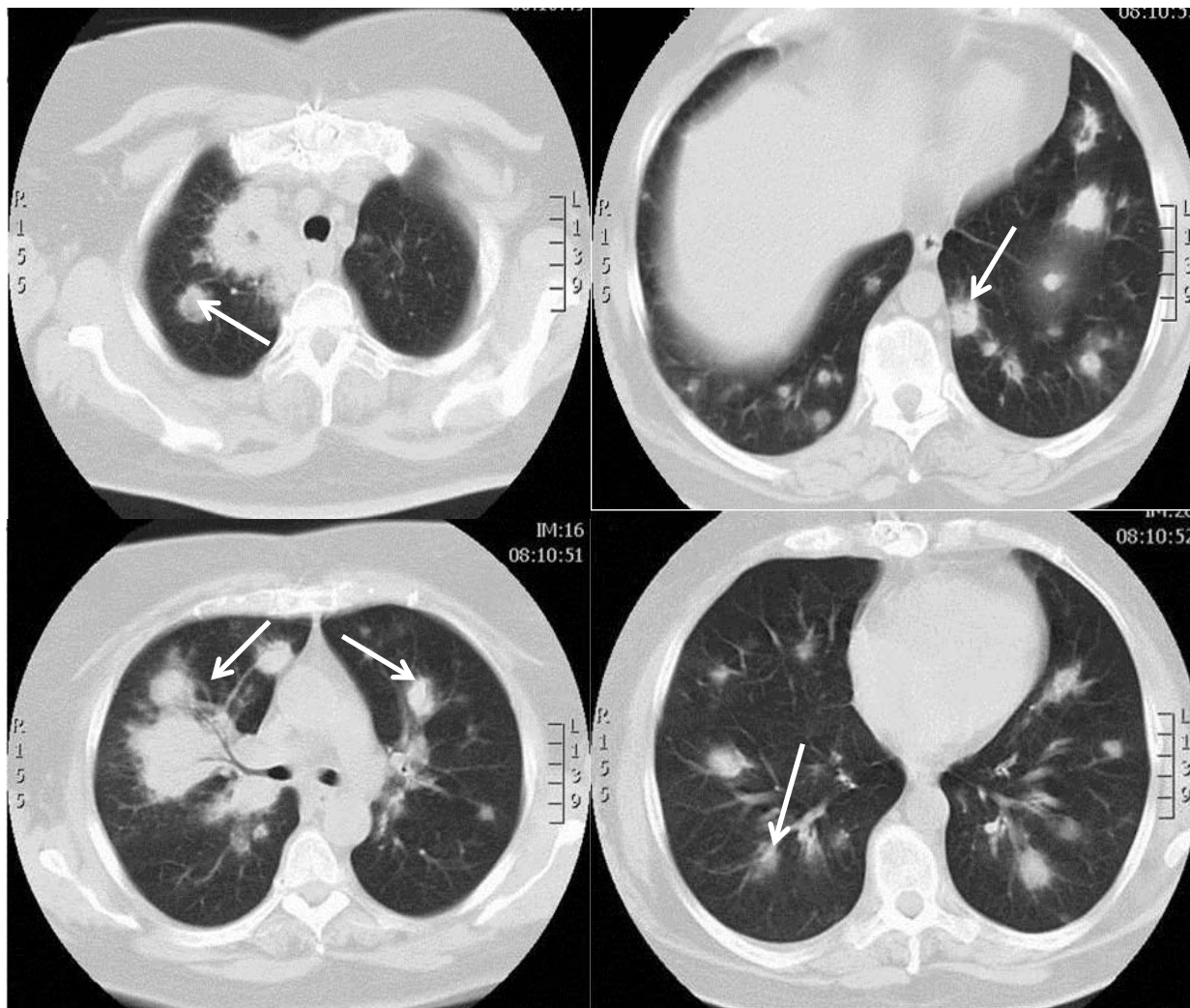
Obr. 1.
Abdominální
ultrasonografie.



Obr. 2: RTG Plic před léčbou



Obr. 3: Označení četrných ložisek

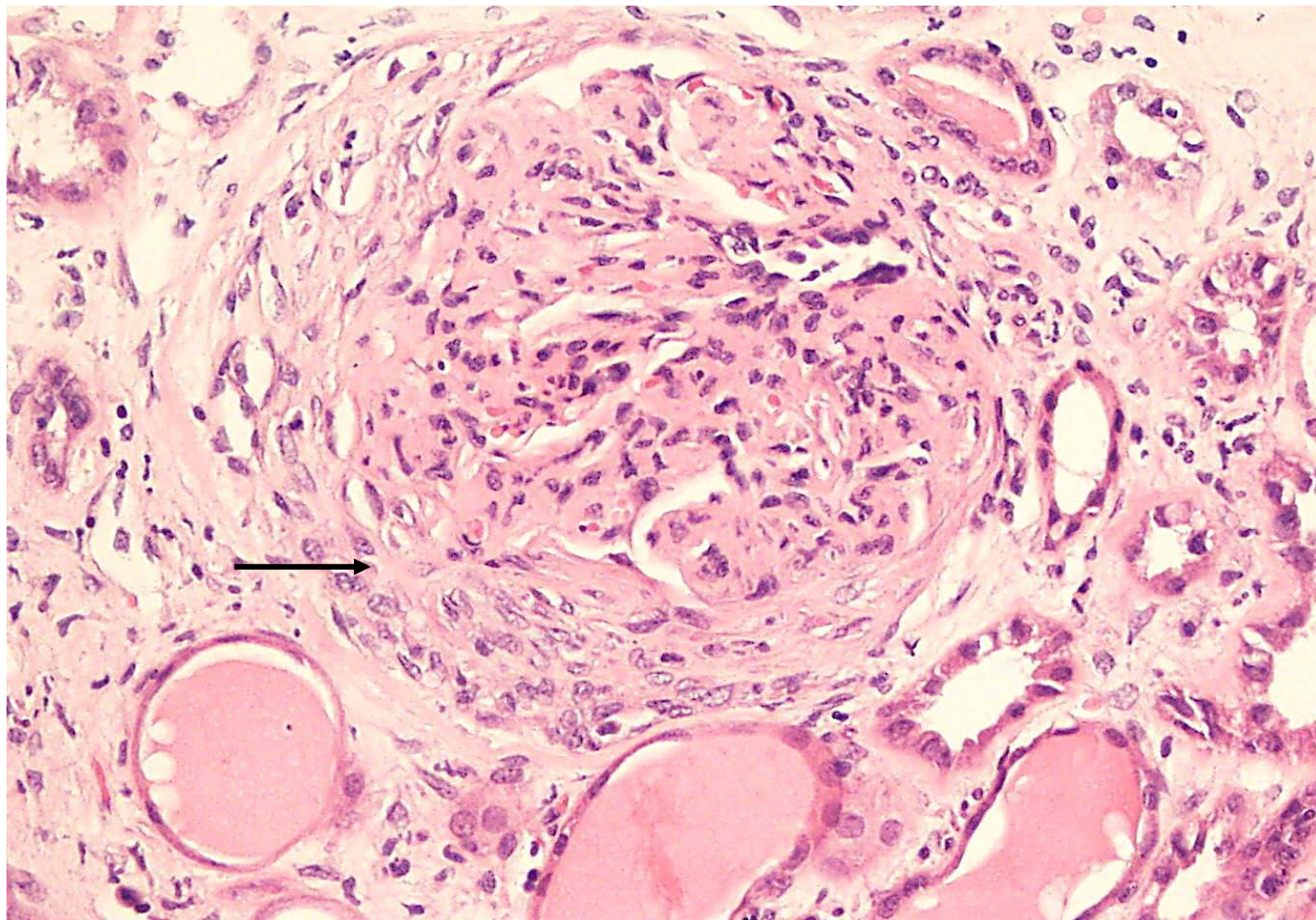


Biopsie ledviny

- V indikací další diagnostiky pulmorenálního syndromu provedena biopsie ledviny.
- Reprezentativní vzorky ledviny kortikální oblasti s asi 10 glomeruly, z nichž téměř všechny vykazují známky segmentální nekrózy s tvorbou buněčných srpků, pouze několik fibrózně změněných včetně jednoho s navazujícím fibrózním srpkem.
- Přiléhající intersticiium vykazuje zvýšenou mononukleární celulizaci a známky atrofie příslušných částí nefronu.

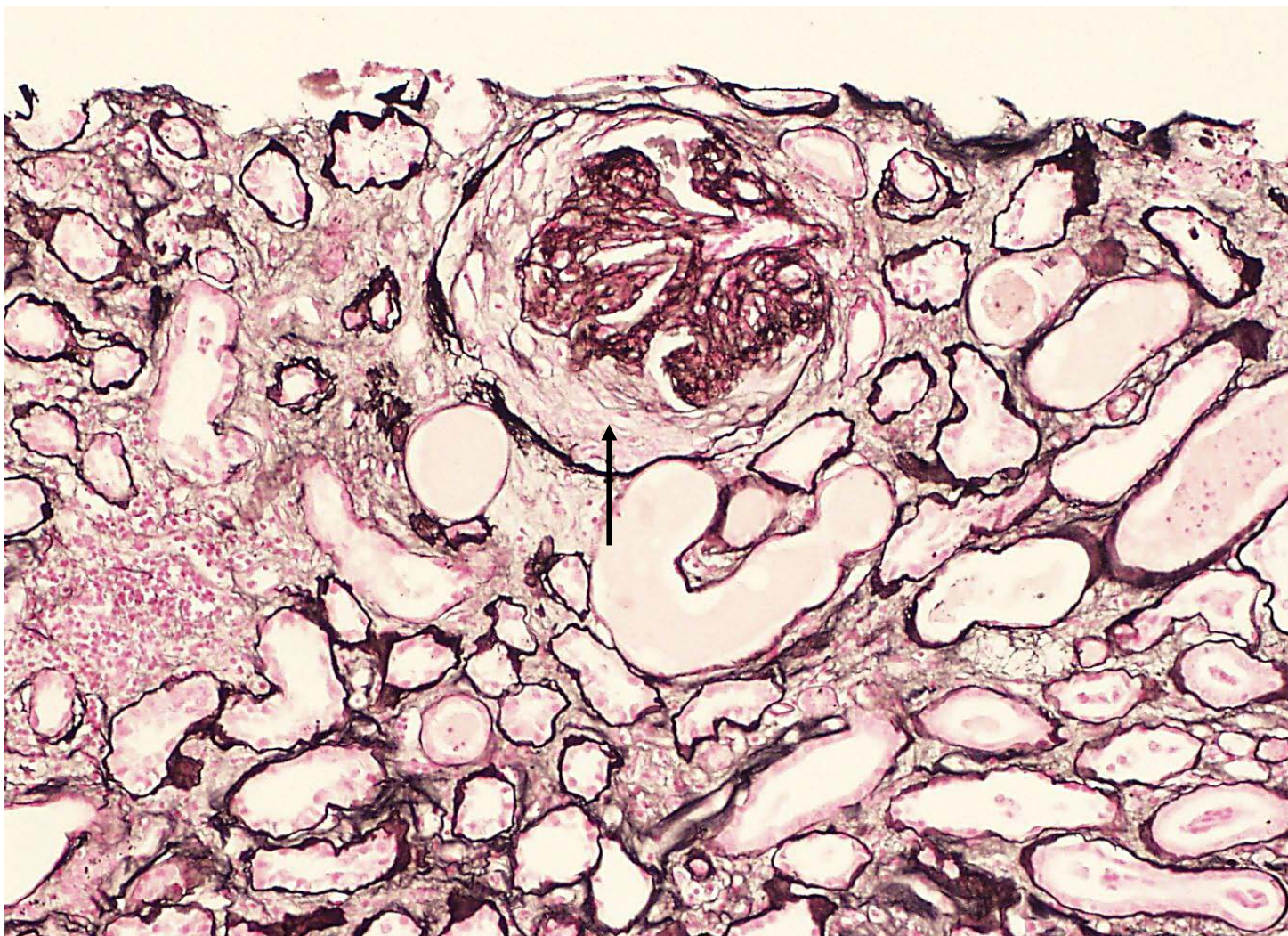
Histologie ledviny

- Některé z tubulů obsahují erytrocyty nebo hemoglobinové válce, fokálně známky akutní tubulární nekrózy. Jedna ze zastižených arteriol se susp. fibrinoidní nekrózou.
- Res.: Morfologické vyšetření prokazuje **rychle progredující glomerulonefritidu (RPGN)** se srpky, více než 75 % přítomných glomerulů.
- **Dle výsledku imunofluorescence jde o typ III., tzv. pauciimunní** (nedá se jednoznačně prokázat deposice imunokomplexů).



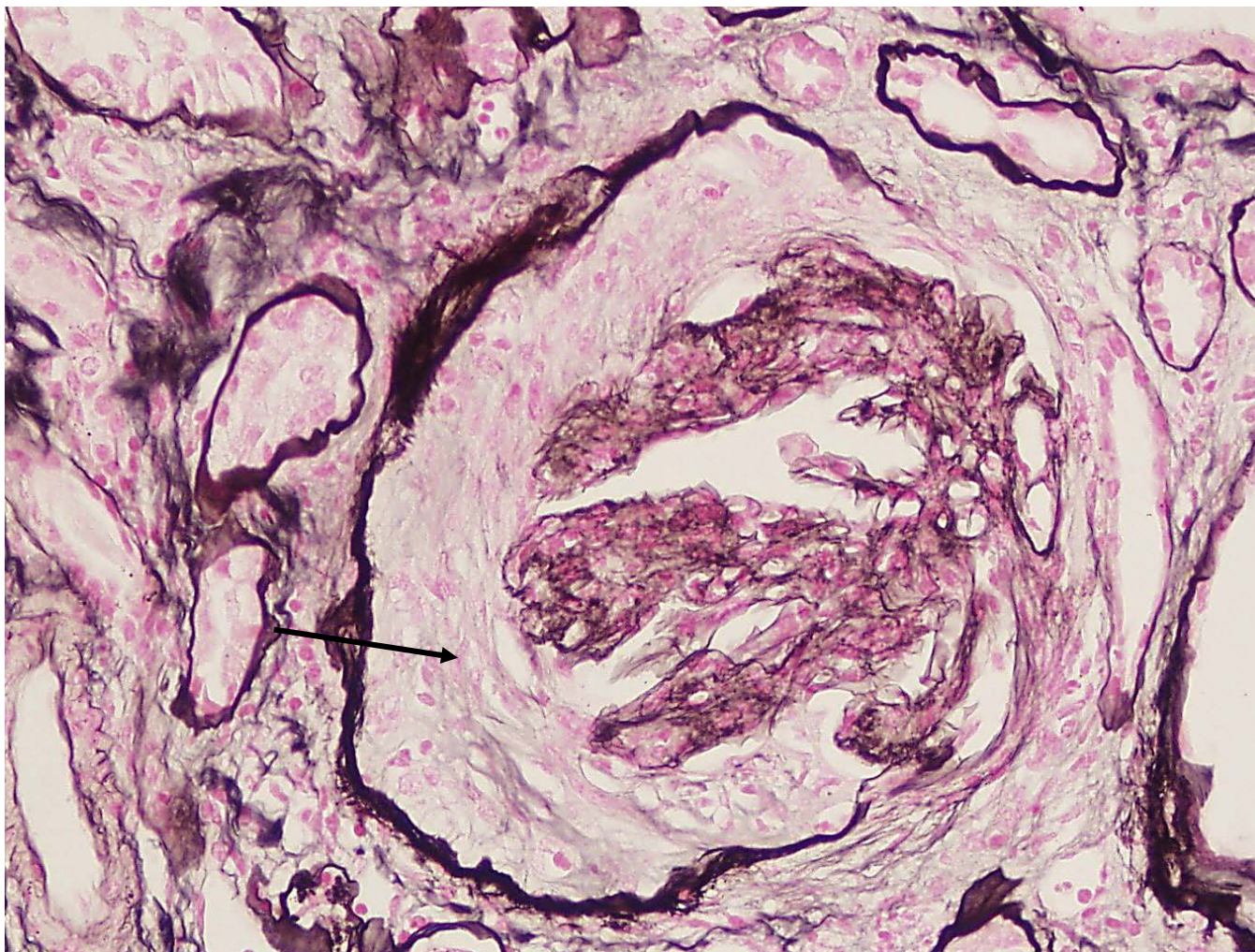
Glomerulus s cirkulárním fibrocelulárním srpkem (šipka) a periglomerulitidou. Okolní tubuly dilatované s oploštělým epitelem, obraz tubulární hypoxie. Barvení HE, zvětšení 200x.

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky



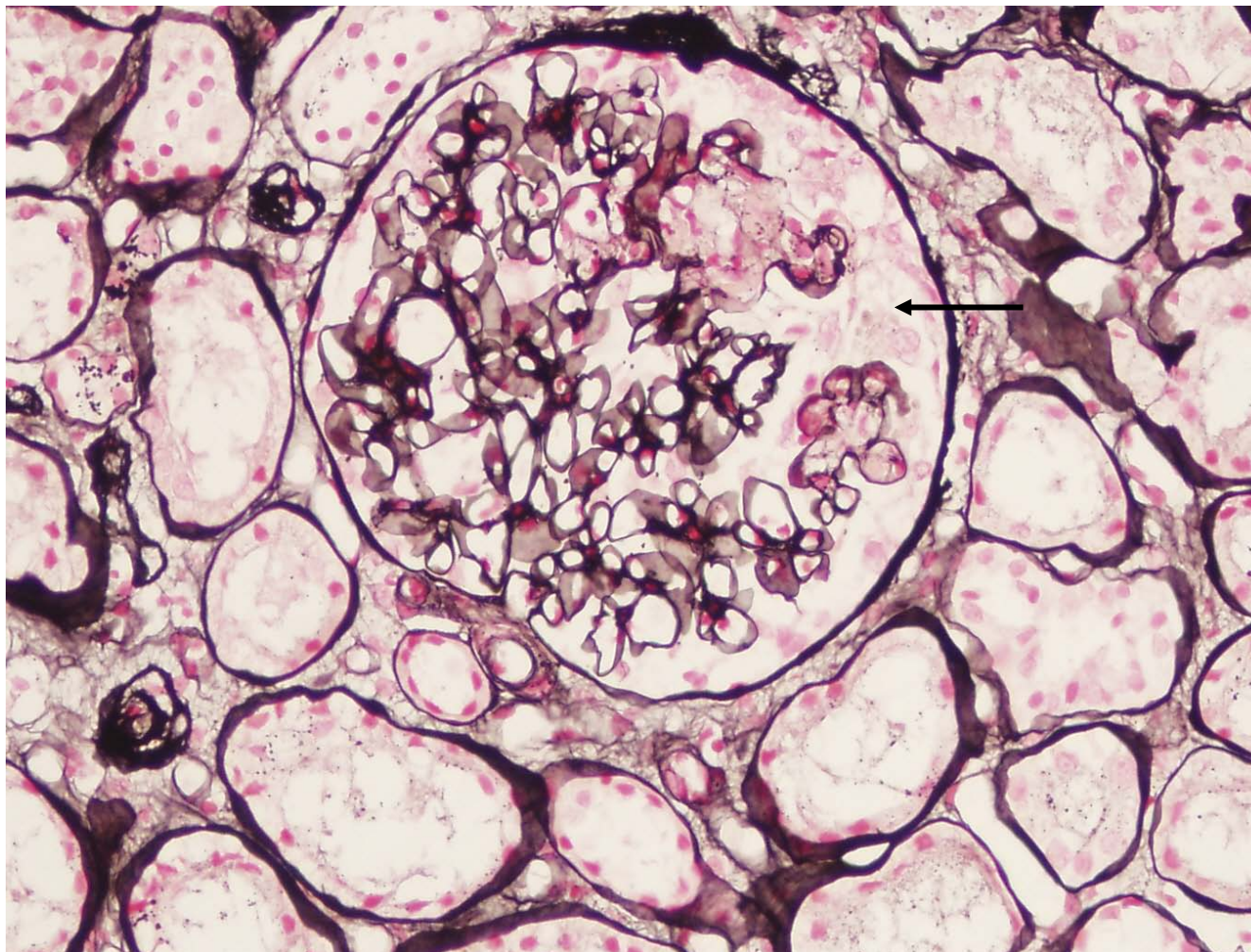
Glomerulus s cirkulárním srpkem (šipka), který vyplňuje močový prostor. Bowmanovo pouzdro je rozvolněné a zčásti přerušeno. Okolní tubuly dilatované. Barvení Jones, zvětšení 100x.

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky



Glomerulus s cirkulárním srpkem, kapilární trs je srpkem komprimován, Bowmannovo pouzdro je zčásti přerušeno (šipka). Barvení na bazální membrány dle Jonese, zvětšení 200x.

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky



Nález v různých glomerulech může být různého stáří a rozsahu. Na snímku glomerulus s časnou segmentální nekrózou a fragmentací kapilárních kliček (šipka).

Barvení Jones, zvětšení 200x.

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Souhrnná diagnóza

- * Wegenerova granulomatóza s postižením plic a ledvin
 - c-ANCA pozitivní, bilat. ložiskový proces plicní, histol. nekrotizující zánět
- Nekrotizující glomerulonefritida se srpky, akutní selhání ledvin
- Ulcerace dutiny ústní, nekrotizující segmentální kolitis, chronická mastoiditida l. dx. a sinusitis maxilárních a ethmoidálních dutin, stp. mastoidektomii vpravo 11/09,
- Stp. opakovaných plazmaferézách, stp. podání 12. pulzu CFA, stp. pulzní terapii steroidy

Souhrnná diagnóza

- * Otisková ulcerace pylor. kanálu Forest III, vnitřní hemoroidy, akut. posthemoragická anémie
- * Diabetes mellitus 2. typu na inzulinoterapii, diabet. nefropatie a polyneuropatie
- * Arteriální hypertenze III. st. dle WHO, farm. komp.
- * Stp. náhradě Ao chlopně bioprotézou 1/2008
- * Vertebrogenní alg. sy, paramed. herniace disku L5/S1 2004 * Polyatrotický syndrom
- * Osteoporóza axiálního skeletu, s kompres. fr. L1,3,4, s podílem steroidní terapie, Frax 25, 9,9%, léčená Aclasta (říjen 2010)
- * Keratoconjunctivitis dendritica oc. sin. ,katarakta , herpetická konjunktivitida o.sin
- * Percepční hluchota vpravo po tympanektomii při operaci proc. mastoideus

Shrnutí léčby od počátku onemocnění v hospitalizační fázi

Kauzální léčba:

- 1. Spádové zařízení: Nižší dávky steroidů iv, cyklofosamid 2 dny v nižší dávce
- 2. S rozhodujícími diagnostickými nálezy (biopsie ledviny + výsledky spec. lab.) indikovány:
 - Plasmaferézy – přerušeny pro komplikující gastrointestinální krvácení
 - Steroidy
 - Pulzy steroidů – indikováno: 500mg/pulz, podáno 4x do kumulativní dávky 2g
 - Dále iv nižší dávky (40mg Solumedrol), tbl (Prednison 60mg/den)
 - Pulzně imunosupresiva (cyklofosamid = CFA)

Podpůrná a zajišťující léčba

- ATB krytí , symptomatická léčba respiračního a renálního (1x podpůrná hemodialýza), oběhového selhávání,
- Prevence tromboembolismu reduk. dávkou LMWH , (bioprotéza Ao ji nevyžaduje)
- Léčba komplikací (superinfekce, krvácení , edémů – vč. podání albuminu)
- Parenterální nutriční podpora
- Léčba dalších onemocnění – diabetes mell. – inzulinoth, sek. osteoporóza s kompres. fr. L1,3,4

Hodnocení efektu léčby

- **V průběhu hospitalizační fáze** (47 dnů) od zahájení imunosupresivní léčby ustoupilo oligurické renální selhávání a proteinurie (max. 5 ...2g/den), plicní infiltráty.
- **Komplikace:** Gastrointestinální krvácení si vynutilo v akutní úvodní fázi přerušení plasmaferéz a redukci podávání steroidů.
 - (Gastroskopie: ulcerace Forest III v pylorickém kanálu, Koloskopie: Segmentální kolitida s erozivním roněním, Rektoskopie: Vnitřní hemoroidy)
- Herpetická konjunktivitida
- Léčba recidivujících nozokomiálních uroinfekcí

Další průběh

- **Pacientka po následující 3 roky** klinicky a laboratorně bez relapsu onemocnění při ambulantně pokračující léčbě (obr. 4) perorálně:
 - Medrol 24 ...8mg/den,
 - CFA 50mg/den *v časně amb. fázi pulzy i.v. cyklofosfamidu (12x ,10mg/kg,700mg/pulz,)
 - Prevence komplikací léčby:
 - + Antimykotika, inhibitory protonové pumpy
 - Léčba osteoporózy
 - + Dočasně antikoagulancia-LMWH, posléze antiagregancia - acetylsalyc. kys. vysazována pro snadnou tvorbu hematomů (steroidní vaskulopatie)

Další průběh

Po léčbě v dispenzáři revmatologické a nefrologické poradny:

- Laboratorně: **Diuréza 2000 ml**,
 - Povrch těla: $1,74 \text{ m}^2$, BMI: $32,47 \text{ kg/m}^2$,
- **Moč:**
 - Bílkovina celková U: **0,40 g/l**,
 - **Bílkovina celk. U odpad: 0,80 g/d**
 - **pH 5,5**,
 - **Sediment Ery 3, Leuko 23, sp. v. 1012**
- **Clearance:**
 - **GF MDRD: 0,78; 0,67 ml/s/1,73 m²**
 - Clearance kreatininu: **1,09 ml/s**, Clearance kreat. korig.: **1,10 ml/s/1,73 m²**, Tubulární resorpce: **0,978**

Další průběh

- **Krev:**

- **FW 77/h**

- **Sérum:**

- **CRP 23mg/l** Natrium: 143 mmol/l, Kalium: 4,21 mmol/l, Chloridy: 106 mmol/l, Vápník: 2,17 mmol/l, Fosfor 0.99 mmol/l, **albumin 30g/l**
 - **Urea: 5,5 – 12,0 – 16 mmol/l,**
 - **Kreatinin: 85 – 113 – 165 μmol/l**

Obr. 4: RTG Plic po léčbě

