

**GRANULOMATÓZA S POLYANGITIDOU (Doporučený postup při diagnostice, terapii a sledování vývoje onemocnění)**

**[KAP. 6.4] Sekce intersticiálních plicních procesů ČPFS**

- Autoři: MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D., prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., MUDr. Monika Žurková

## 6.4 GRANULOMATÓZA S POLYANGIITIDOU

Vladimíra Lošťáková, Vítězslav Kolek, Martina Vašáková, Monika Žurková  
(Sekce intersticiálních plicních procesů ČPFS)

Doporučený postup při diagnostice, terapii a sledování vývoje onemocnění vychází ze zahraničních dokumentů: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of Wegener's granulomatosis; Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 1994; European Respiratory Society (ERS): Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases 2005 a European League Against Rheumatism (EULAR) 2009. Jsou také aplikovány zkušenosti našich autorů včetně novějších poznatků o této nemoci: Intersticiální plicní procesy (Vašáková M a kol., 2011) a Pneumologie (Kolek V, Kašák V, Vašáková M, 2011).

### ÚVOD

Granulomatóza s polyangiitidou (dříve Wegenerova granulomatóza) patří do skupiny vaskulitid asociovaných s přítomností protilátek proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů (anti neutrophil cytoplasmic antibodies – ANCA) společně s mikroskopickou polyangiitidou (MPA) a eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA). Onemocnění bylo poprvé popsáno H. Klingerem v r. 1931 a poté podrobněji Friedrichem Wegenerem v r. 1936 [1]. V r. 1954 Godman a Churg popsali GPA jako precizovanou klinickopatologickou jednotku [2].

### DEFINICE

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) je definována jako chronické multisystémové onemocnění nejasné etiologie, které je charakterizováno nekrózami, tvorbou granulomů a vaskulitidou horních a dolních dýchacích cest, nekrotizující glomerulonefritidou a systémovou vaskulitidou postihující malé a méně často i střední tepny [3, 4].

### DEMOGRAFICKÁ DATA

Incidence GPA je 13–21/1 milion obyvatel a má vzestupnou tendenci. Nejvyšší výskyt je v severní Evropě a na Novém Zélandu [5]. V Norsku je odhadována na 12/1 milion a v Anglii 10,3/1 milion obyvatel [5, 6]. Prevalence dle americké studie je přibližně 30/1 milion obyvatel [8]. Onemocnění postihuje všechny věkové kategorie, nejčastější výskyt je mezi 40. a 60. rokem života. Existuje nepatrný rozdíl mezi pohlavími, lehce převládají muži 1,3:1 [11].

### ETIOPATOGENEZE, PATOGENEZE

Etiologie GPA je neznámá. Při zkoumání patogeneze GPA existují různé teorie, některé jako základní mechanismus zvažují hypersenzitivitu na některé mikrobiální agens [2]. Jsou popsány případy výskytu onemocnění u sourozenců, které podporují možnost genetické dispozice [7]. Onemocnění úzce souvisí s tvorbou protilátek proti cytoplasmě neutrofilů (anti neutrophil cytoplasmic antibodies – ANCA), namířených proti antigenům obsaženým v primárních granulech neutrofilů, nejčastěji proti proteináze 3 (PR3) a méně často proti myeloperoxidáze (MPO). Tyto protilátky se klinicky začaly využívat v 90. letech minulého století a často korelují s aktivitou onemocnění. Je udáván zvýšený počet diagnostikovaných případů GPA v důsledku vyšetřování ANCA od r. 1990 [8, 9]. Rozeznáváme dvě základní podskupiny C-ANCA (cytoplasmatické) a P-ANCA (perinukleární). C-ANCA je obvykle protilátka namířená proti PR 3, P-ANCA je obvykle

protilátka namířená proti MPO. Role PR3-ANCA v patogenezi onemocnění je stále diskutována, nicméně *in vitro* testy prokazují, že protilátky mohou přímo či nepřímo poškodit endoteliální buňky. Vazbou ANCA na cílové struktury dochází k degranulaci neutrofilů, poškození endotelu buněk, poškození malých cév a ke vzniku vaskulitidy. Nález ANCA protilátek v plasmě, a to obvykle podtypu c-ANCA proti PR3, se vyskytuje v iniciální fázi asi u 50 % pacientů, ve fázi generalizace kolem 90 %. Senzitivita i specifita vyšetření PR3-ANCA je až 90 %, kolísá s aktivitou onemocnění a je jedním z kritérií posouzení efektu léčby [5, 9, 11, 12]. Otázkou zůstává, jakým způsobem dochází k indukci ANCA. Je možné, že jsou indukovány, pokud dojde k „přehlédnutí“ autoreaktivních klonů T lymfocytů produkujících ANCA imunitním systémem. Tyto T lymfocyty pak nejsou eliminovány apoptózou, ale naopak se aktivují pod vlivem exogenních podnětů, např. při respiračních infekcích (*Staphylococcus aureus*), alergii, práci v zemědělství, při expozici křemičitého prachu a při práci s rozpouštědly a spouští pak autoimunní proces [4, 5]. Jednou z dalších hypotéz je představa o protilátkách původně namířených proti *S. aureus*, který je svou skladbou komplementární k PR3-ANCA, a tímto mechanismem pak dochází k reakci proti vlastním strukturám. ANCA aktivují neutrofile stimulované TNF $\alpha$  k tvorbě reaktivních radikálů (ROS), k uvolnění lysozomálních enzymů a k sekreci cytokinů (IL-1 $\beta$ ). Role TNF $\alpha$  je důležitá, neboť teprve po stimulaci neutrofilního granulocytu touto molekulou dochází k expresi PR3-ANCA na povrchu neutrofilů a jejich přístupnosti pro autoprottilátky [15].

## KLASIFIKAČNÍ KRITÉRIA

V minulosti bylo používáno několik klasifikací, např. ELK klasifikace, kde bylo velkými písmeny abecedy písmeny (E, L, K) označeno místo postižení: horní cesty dýchací (E), plíce (L) a ledviny (K). Pacienti pak byli rozděleni do jednotlivých skupin v závislosti na typu a kombinaci orgánového postižení (De Remeé et al. 1976). Z této klasifikace také vyplývalo, že nejčastějším postiženým orgánem u GPA byly plíce. V r. 1990 byla stanovena nová klasifikační kritéria Americké revmatologické společnosti (ACR) – tab. 6.14 [3]. Přítomnost alespoň dvou ze čtyř kritérií potvrzuje diagnózu GPA se senzitivitou 88,2 % a specificitou 92 %. Tato klasifikační kritéria pak upřesnila Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) – tab. 6.15 [2].

Podle Evropské skupiny pro studium vaskulitid (EUVAS) z roku 2009 jsou známy tři klinické formy GPA. Lokalizovaná forma s postižením horních a/ nebo dolních dýchacích cest, časná systémová forma a forma generalizovaná. Postižení horních a dolních cest dýchacích se projevuje u více než 90 % nemocných.

Také podle nejnovějších kritérií má klinický průběh dvě typické části. Iničiální fáze je charakterizována granulomatózní, ulcerativní a vůči antibiotikům rezistentní rinitidou, sinusitidou nebo mastoididou. Ve druhé fázi (u generalizované vaskulitidy) je přítomna plicní manifestace a nekrotizující glomerulonefritida. GPA se tedy může projevit jako „pulmorenální“ syndrom [1, 2].

## DIAGNOSTIKA GPA

Diagnóza bývá stanovena na základě korelace histopatologického nálezu s klinickým obrazem, laboratorními nálezy a radiologickými výsledky. Součástí rozvahy je i důkladná diferenciální diagnostika.

Klinický obraz

Klasicky je GPA charakterizována v typických případech triádou postižení: horní cesty dýchací (HCD), dolní cesty dýchací (DCD) a ledviny [10].

1. Postižení horních dýchacích cest nekrotizujícími granulomy se vyskytuje asi u 90 % nemocných.

Nejčastějšími projevy onemocnění jsou epistaxe, chronická rýma a chronická sinusitida. Záněty mají nekrotizující charakter se sklonem k ulceracím, mohou vést až k destrukci nosních

chrupavek se vznikem tzv. sedlovitého nosu. Časté jsou také recidivující záněty středouší a převodní porucha sluchu, možné je i postižení laryngu.

2. Postižení plic je přítomno až u 90 % nemocných, příznaky bývají často nespecifické: kašel, bolesti na hrudníku. Difuzní alveolární hemoragie (DAD) se může projevit hemoptýzou, která může ohrozit pacienta na životě. V pneumologické praxi se stále častěji setkáváme s endobronchiálním postižením. Je pozorováno častěji jako pozdní komplikace GPA. Ulcerace mohou být přítomny v laryngu a průdušnici asi u jedné čtvrtiny nemocných s GPA, izolované postižení subglotického prostoru nebo tracheobronchiálního stromu je vzácnější. Subglotická stenóza (SGS) může být potenciálně život ohrožující komplikací. Tyto jsou popisovány asi u 16–23 % případů s GPA od asymptomatických průběhů po akutní dušnost s rozvojem dechové nedostatečnosti [12]. Podezření na endobronchiální postižení u GPA je podporováno typickými respiračními příznaky. Jsou to kašel s vážnoucí expektorací, narůstající dušnost, bolesti na hrudníku, hemoptýza. Klinický nálezn je podpořen i fyzikálním vyšetřením s nálezem spastických fenoménů při poslechu plic nebo stridorem při vzniku SGS.
3. Onemocnění ledvin v iniciální fázi je asi jen u 18 % nemocných, avšak u 75 % dochází k postižení ledvin v průběhu onemocnění. Zpočátku se projevuje jen mikroskopickou hematurií, později až rychle progredující glomerulonefritidou s akutně se rozvíjejícím obrazem renální insuficience [10, 11].
4. Všechny příznaky nemusí být v době diagnózy vyjádřeny. Mohou však být přítomny i systémové symptomy. Asi u 30–50 % pacientů pozorujeme febrilie, únavu, slabost, malátnost, úbytek hmotnosti.
5. Poměrně častou komplikací je postižení očí, které je způsobeno buď obstrukcí ductus lacrimalis či granulomy v očnici a projevují se nejčastěji konjunktivitidou, episkleritidou, záněty rohovky s tvorbou vředů, retinální vaskulitidou, exoftalmem v důsledku přítomnosti granulomatózních mas v orbitě retrobulbárně.
6. Obvyklé jsou kožní projevy a kloubní příznaky (artralgie, myalgie, erozivní artritida).
7. Z kardiálních příznaků může být přítomna perikarditida, dilatační kardiomyopatie, arytmie, změny na chlopních připomínající infekční endokarditidu, postižení intramurálních nebo epikardiálních koronárních arterií.
8. Časté jsou periferní neuropatie (mononeuritis multiplex, polyneuropatie nebo parézy hlavových nervů), vzácně poškození centrální nervové soustavy (CNS) s tvorbou granulomů a abscesů.
9. Postižení gastrointestinálního traktu (GIT) se projevuje průjmami, enteroragii a bolestmi břicha. Endoskopicky bývají pozorovány hemoragie až ulcerace. Vzácně mohou být postižena játra, štítná žláza a dolní cesty močové.

## **Vyšetření**

### ***Laboratorní vyšetření***

- Hematologické vyšetření: Při vyšetření krevního obrazu bývá přítomna anemie (normocytární, normochromní, někdy i mikrocytární hypochromní v důsledku krvácení do GIT či alveolů), leukocytóza se zvýšením neutrofilů, event. eozinofilů a trombocytopenie. Bývá zvýšená sedimentace erytrocytů.
- Biochemické vyšetření: Obvykle jsou v séru zvýšeny proteiny akutní fáze (CRP), gamaglobuliny (především IgA) a cirkulující imunokomplexy (CIK). V moči je přítomna erytrocyturie, mírná proteinurie a přítomnost válců v močovém sedimentu. V případě závažného renálního poškození stoupá urea a kreatinin a klesá glomerulární filtrace.
- Imunologické vyšetření: V plasmě je zjišťována přítomnost ANCA protilátek, obvykle podtypu c-ANCA proti PR3. Protilátky se vyšetřují metodou nepřímé imunofluorescence (IF), k roztestování se

používá metoda ELISA. V 80. letech byly téměř konstantně nacházeny u pacientů s GPA (studie Švédsko) a často korelují s aktivitou onemocnění. Právě v důsledku vyšetření ANCA vzrostl počet detekovaných případů GPA. ANCA jsou úzce spojeny s fokální segmentální nekrotizující glomerulonefritidou. C-ANCA jsou detekovatelné zpravidla v případech, kdy onemocnění ledvin je spojeno s dalšími manifestacemi GPA. Detekce PR3-ANCA (vyšetření IF + ELISA) má senzitivitu až 99 %. Senzitivita kolísá s aktivitou onemocnění a může být využita k posouzení efektu léčby.

### **Zobrazovací metody**

- Skiagram hrudníku je základním vyšetřením u GPA. Vždy by měl být doplněn výpočetní tomografií (CT plic). Radiologické nálezy jsou velmi pestré. Bývají patrné noduly, nehomogenní infiltráty nebo ložiskové stíny, které jsou často mnohočetné a vyskytují se oboustranně. Mohou být přítomny kavitace většinou tlustostěnné, nepravidelné se smazanou vnitřní konturou, někdy je patrná i hladinka. V průběhu onemocnění se mohou měnit na tenkostěnná cystická projasnění. Mohou být známky DAH, které se projeví jako neostře ohraničené nebo homogenní kondenzace [13, 14]. Při postižení dolních dýchacích cest může být přítomen i obraz lobární či alární atelektázy.
- Doplnujícím vyšetřením je skiografické nebo CT vyšetření horních a dolních cest dýchacích (virtuální bronchoskopie) a paranazálních dutin, které může zjistit patologické změny až u 80 % pacientů s GPA.
- Vyšetření magnetické rezonance (MR) je využíváno při podezření na neuropatii či postižení CNS, lze jej také použít jako metodu při systémovém postižení dalších orgánů, především oka, ucha, srdce a kloubů.
- K průkazu hypermetabolismu glukózy v místě aktivního granulomatózního zánětu je využívána i pozitivní emisní tomografie (PET CT). Sonografické vyšetření bývá využíváno především při posouzení parenchymu ledvin a jater.

### **Funkční vyšetření plic**

Při vyšetření difuzní kapacity plic ( $DL_{CO}$ ) může být patrné snížení difuze, naopak u DAH je hodnota difuze zvýšená. Vyšetření plicní ventilace může ukázat restriktivní poruchu se snížením vitální kapacity (VC), avšak ventilační parametry mohou být zachovány v plném rozsahu. Při postižení dýchacích cest může být přítomna obstrukce, při stenóze trachey mohou být známky centrální obstrukce (oploštělá křivka). Vyšetření krevních plynů může prokázat hypoxemii v případě DAH.

### **Bronchoskopie a bronchoalveolární laváž**

Při podezření na DAH je indikována bronchoalveolární laváž (BAL), která podezření jednoznačně potvrdí, a to jednak makroskopickým vzhledem tekutiny s progresivním hemoragickým zbarvením v jednotlivých porcích BAL tekutiny (BALTe), jednak mikroskopicky s nálezem siderofágů při speciálním barvení na železo. Diferenciálně diagnostický rozpočet není pro GPA nijak signifikantní. Vyšetření BALTe však hraje důležitou roli při diagnostice oportunních infekcí. Bronchoskopické vyšetření má zcela zásadní přínos při postižení dýchacích cest. Endobronchiální nálezy bývají různorodé. Ulcerace v laryngu a průdušnici jsou přítomny asi u jedné čtvrtiny nemocných s GPA. Typické mohou být také zelenožluté plaky a pigmentace, které mohou korelovat s aktivitou onemocnění a zvyšovat výtěžnost biopsie. Často jsou nalézány i pseudotumory tvořené granulační tkání, které obturují průsvit průdušek. Při vyšetření se mohou objevit i izolované lobární hemoragie či purulentní sekrece. Při SGS trachey je patrné zúžení průsvitu průdušnice v této oblasti [12, 13]. Získání většího histologického vzorku z místa zánětu je dostupné a z hlediska diagnózy přínosné.

## Histologické vyšetření

Morfologická verifikace je založena na průkazu epiteloidních granulomů s různým podílem nekrózy a současným výskytem vaskulárních změn. Histologické vyšetření vzorků tkáně odebíraných z HCD je ve více než 50 % případů negativní. Obvykle bývají prokázány nespecifické akutní či chronické změny s nekrotizací. Typické granulomy bývají zastiženy spíše vzácně. Základem tedy zůstává vyšetření plicní tkáně získané nejčastěji cíleně otevřenou plicní biopsií (torakotomie, torakoskopie), histologie z transbronchiální kryobiopsie může být přínosná, avšak je nutné pamatovat na možné zvýšené krvácení při výkonu. Granulomy jsou palisádovitě uspořádány v okolí cév nebo přímo alterují jejich stěnu tak, že může vzniknout až trombóza cévy. Mezi granulomy se nacházejí populace zánětlivých buněk (lymfocyty, plasmocyty, alveolární makrofágy). Dalším typickým nálezem jsou vaskulární fibrinoidní nekrózy s tvorbou mikroabscesů. Bronchiální destrukce či obliterující bronchiolitida bývá patrna zřídka. Při odběru vzorku z dýchacích cest svědčí histologický nálezn pro přítomnost nekrózy a epiteloidních granulomů se vztahem k cévám, často s jejich kompletní obstrukcí.

Renální biopsií bývá prokazována fokální až difuzní segmentární nekrotizující glomerulonefritida. Na rozdíl od většiny primárních systémových vaskulitid se v cévách zjistí jen malá nebo žádná depozita imunních komplexů (tzv. pauciimunní glomerulonefritida) [13,14].

## DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA GPA

Diferenciální diagnostika GPA je poměrně složitá [9, 10, 15, 26].

1. Goodpastureův syndrom (pulmorenální syndrom) je vzácné systémové autoimunní onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně (ABM), které lze prokázat v séru, plicní tkáni a/nebo v ledvinách. Je přítomno postižení ledvin i alveolární krvácení. K rozlišení může přispět imunofluorescenční vyšetření vzorků z renální biopsie, kde u Goodpastureova syndromu obvykle prokazujeme lineární depozici imunoglobulinů podél glomerulární bazální membrány, zatímco u GPA je imunofluorescence slabá či negativní.
2. Systémové vaskulitidy postihující cévy malého a středního průsvitu spojené s přítomností ANCA protilátek. Patří sem především eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA). U GPA není přítomna eozinofilie (nebo se vyskytuje v malém procentu případů) a je typické postižení HCD ve formě ulcerací. Renální postižení u GPA na rozdíl od EGPA nemá benigní průběh a nereaguje na kortikoidy. MPO se od GPA liší nepřítomností granulomů. Další vaskulitidy, např. polyarteriitida nodosa (PAN) postihují plíce jen zřídka, jsou postiženy cévy středního kalibru, nejsou přítomné granulomy a ANCA protilátky jsou negativní (někdy je vyjádřena pozitivita p-ANCA).
3. Některé primární formy granulomatóz.
4. Jiné granulomatózy, jejichž společným patologickým znakem je nálezn „sarcoid-like“ granulomů, vaskulitidy a různého stupně nekrózy. Nekrotizující sarkoidní granulomatóza je histologicky charakterizována průkazem sarkoidních granulomů s různým podílem nekrózy a současným výskytem vaskulárních změn. EGPA je syndrom charakterizovaný astmatem nebo alergickou rinitidou, eozinofilii v periferní krvi a vaskulitidou. Bronchocentrická granulomatóza je onemocnění, která postihuje především bronchy a bronchioly. Asi 2/3 nemocných jsou astmatici nebo nemocní s alergickou bronchopulmonální aspergilózou. Lymfomatoidní granulomatóza je charakterizována jako multisystémové onemocnění postihující především plíce, ale také často kůži, nervový systém a ledviny. Je diskutováno, zda onemocnění hodnotit jako primární vaskulitidu, či je zařadit mezi lymfoproliferace. Sarkoidóza (především nodulární forma),

tuberkulóza a jiné mykobakteriízy, další bakteriální, virové a mykotické infekce a nádorová onemocnění (např. lymfomy).

## LÉČBA GPA

- Strategie léčby GPA je určována podle závažnosti, věku pacienta a rozsahu onemocnění [13, 14, 15, 22, 23]. Při určování aktivity onemocnění lze využít skórovací systémy, které jsou využívány při léčbě vaskulitid. U GPA je nejčastěji používáno Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). Skóre zahrnuje jednak celkové příznaky (teploty, bolesti kloubů aj.) a dále hodnotí osm hlavních orgánových systémů (kůže, sliznice, uši, nos, krk, kardiovaskulární systém, gastrointestinální, renální a nervový systém). Perzistujícím symptomům či manifestními postižení je přiřazen 1 bod, nové nebo dosavadní zhoršené symptomy mají 2 body. Kompletní remise je 0 bodů. Maximum bodů je 68 (tab. 6.16).
- Léčbu dělíme na indukční, která má za cíl kontrolovat onemocnění a navodit remisi, a na léčbu udržovací, která má udržet nízkou aktivitu onemocnění a zabránit vzniku relapsů s využitím terapie, která má pokud možno co nejmenší nežádoucí účinky. K léčbě relapsu je nutné přistupovat podle toho, zda se jedná o „menší recidivu“ (teploty, vzestup CRP, změny na úrovni ANCA nebo kožní projevy), ta je léčena zpravidla jen navýšením dávek léků, které jsou nastaveny při udržovací léčbě. Jedná-li se o „větší recidivu“, která se projevuje poškozením plic (s plicní hemoragií či infiltrací) nebo poškozením ledvin (se zhoršením renálních funkcí), pak je nutné postupovat jako u indukční léčby.

### Indukční léčba

- Základním schématem indukční léčby u systémových forem GPA je kombinace cyklofosfamidu (CFA) a glukokortikoidů (GC). U pacientů s mírnou formou onemocnění a limitovaným extrarenálním postižením může být zvažována kombinace methotrexátu (MTX) v kombinaci s GC [20]. Při závažném nebo rychle progredujícím onemocnění jsou indikovány výměnné plasmaferézy. V indikovaných případech je možné podat rituximab v kombinaci s GC [21].
- Iničiální dávka GC (Prednison nebo jeho ekvivalent) je 1 mg/kg/den s maximem 60–80 mg/den. Tato dávka by měla být ponechána 2–4 týdny. Při zlepšení klinických příznaků a laboratorních nálezů, je možné na konci 3. měsíce postupně snížit dávku kortikoidů na 15 mg/den. V průběhu udržovací terapie je snaha snížit kortikoidy pod 10 mg/den z důvodů možných nežádoucích účinků. Systémové kortikoidy jsou tedy používány k indukční i udržovací terapii. Společně s GC je podáván cyklofosfamid. V současné době je preferováno parenterální podání. Výhodou je nižší kumulativní podání celkové dávky (50 %) s nižším rizikem leukopenie a možných infekčních komplikací. Nevýhodou je vyšší riziko relapsů. K navození remise dochází obvykle v období 3–6 měsíců. Iničiální dávka CFA u pacienta s normálními renálními funkcemi je 0,75 g/m<sup>2</sup> každé 2–3 týdny po dobu 3–6 měsíců. U pacientů s renální insuficiencí a u pacientů nad 60 let musí být dávka redukována na 0,5 g/m<sup>2</sup>. Při poklesu leukocytů pod 3500  $\mu$ l a neutrofilů pod 1500  $\mu$ l je doporučena redukce o 250 mg/m<sup>2</sup>. Současně s pulzem musí být podán merkaptoethan sulfonát (MESNA) v dávce 300 mg/m<sup>2</sup> před pulzem a 150 mg/m<sup>2</sup> po pulzu. Pokud dojde k progresivnímu zhoršení renálních funkcí a močového sedimentu při terapii CFA trvající nejméně 1 měsíc nebo perzistenci či manifestaci extrarenálního orgánového postižení, jedná se o rezistenci k léčbě CFA [18]. Pokud zvolíme perorální podávání CFA (1,5–2 mg/kg/den) společně s kortikoidy, dojde ke kompletní remisi cca u 75 % případů, k parciální remisi u dalších 10–15 %.
- V současné době je možné podat rituximab (Mabthera) v kombinaci s GC již v iničiální fázi terapie. Jeho další indikací je relabující, refrakterní nebo perzistující onemocnění. Léčbu je

možné podat i v případě kontraindikace podání CFA (např. alopecie, riziko malignity, otázka fertility).

- Rituximab je podáván formou infuze v dávce 375 mg/m<sup>2</sup> jednou týdně celkem čtyři týdny. Před podáním 1. infuze se doporučuje podat intravenózně methylprednisolon 1000 mg/den po dobu 1–3 dnů. Na parenterální léčbu má navazovat perorální podání Prednisonu v dávce 1 mg/kg/den s maximem 80 mg/den. Snížení Prednisonu závisí na klinických příznacích, snižování je možné během léčby rituximabem nebo po jejím ukončení. Podle studie RITUX-VAS [19] a RAVE [20] je léčba srovnatelná s léčbou CFA.
- Methotrexát (MTX) je méně toxická alternativa indukční léčby u limitovaných forem bez renálního postižení nebo v případě intolerance CFA nebo rituximabu. V kombinaci s kortikoidy se podává v dávce 20–25 mg/den jednou týdně perorálně nebo parenterálně s možnou pozvolnou redukcí dávky nebo vysazením po 12 měsících. Ve srovnání s CFA má stejnou účinnost v navození iniciální remise, nižší riziko leukopenie, avšak vyšší procento relapsů. Nevýhodou je hepatotoxicita. Je kontraindikován při poklesu glomerulární filtrace pod 50 ml/min. Při léčbě je nutné podávat T/S z důvodů rizika pancytopenie a vzniku pneumocystové pneumonie.
- U pacientů s těžkým generalizovaným onemocněním s multiorgánovým postižením (hodnota kreatininu > 500 μmol/l), je pro rychlý efekt léčby indikováno parenterální podávání vysokých dávek kortikoidů (methylprednisolon) 7–15 mg/kg/den v maximální dávce 500–1000 mg/den po tři následující dny [21].

#### **Léčba k udržení remise**

- Jako remise se označuje bezpříznakové období trvající ne méně než 3 měsíce. Hlavním problémem je udržení remise při minimální toxicitě léčby. První volbou je kombinace GC a azathioprinu AZA (2 mg/kg/den s redukcí při renální insuficienci), která umožňuje snížení dávek GC pod 15 mg/den. Pacienti léčení perorálním CFA mohou ihned pokračovat v terapii AZA, při pulzním podání CFA je doporučován 14denní odstup. Je nutná kontrola leukocytů. Další volbou je kombinace MTX s kortikoidy, především pokud jde o intoleranci AZA. Současně je nutné podávání kyseliny listové 1 mg/den. Léčba leflunomidem v dávce 20–30 mg/den bývá podávána jen zřídka s cílem snížit dávky kortikoidů, nemůže být indikována v případě výrazného plicního postižení kouření a nízké tělesné hmotnosti.
- Mykofenolát mofetil (2 g/den) se používá v kombinaci s GC. Má nižší efektivitu ve srovnání s kombinací AZA v případě prevence relapsů onemocnění.

#### **Léčba GPA refrakterní na léčbu a relabující GPA**

- U GPA refrakterní na léčbu klasickou kombinací, u recidivy či perzistujícího onemocnění je možné podat intravenózní imunoglobuliny IVG (2 g/kg 5 dní). IVG jsou podávány v kombinaci GC nebo CFA. Při podávání se mohou objevit alergické reakce a hyperviskózní syndrom. Z dalších alternativ (EULAR/EUVAS) je používána terapie cílená na blokádu TNFα pomocí monoklonálních protilátek (infliximab = Remicade). 1. aplikace 400 mg plv. + 250 ml fyziologického roztoku intravenózně, dále 2. a 6. týden po první aplikaci, poté každý 8. týden. O schválení léku je nutné požádat pojišťovnu o schválení na paragraf 16.
- Dále je možná léčba monoklonálními protilátkami anti CD20 (rituximab = Mabthera) podle schématu viz výše. Alternativními imunosupresivy v léčbě relapsů a refrakterních forem GPA jsou mykofenolát mofetil 2 g/den, 15-deoxyspergualin 0,5 mg/kg/den nebo antithymocytární globulin (ATG) v dávce 2,5 mg/kg/den.

## **Léčba lokalizovaných forem s postižením HCD a antirelapsová léčba T/S**

- Jako prevence recidiv zánětů horních cest dýchacích (HCD) se doporučuje dlouhodobá profylaxe trimethoprin/sulfamethoxazolem (T/S), který je také lékem volby u lokalizované GPA s postižením HCD.

## **Celková doba léčby GPA**

- Celkovou dobu léčby GPA není snadné určit, je limitována kromě jiného i vedlejšími účinky léků a liší se v závislosti na typu a rozsahu onemocnění [17]. Individualizovaná léčba by měla být vždy výsledkem mezioborové spolupráce.
- Přehled indukční léčby k navození remise u podle závažnosti a rozsahu GPA je zobrazen v tabulce 6.17. Léčba k udržení remise v tabulce 6.18 a léčba refrakterní formy GPA v tabulce 6.19.

## **Léčebný postup při postižení dýchacích cest**

- Onemocnění reaguje na indukční léčbu CFA v kombinaci s kortikoidy. Asi 80 % pacientů si však kromě konzervativní terapie vyžádá i práci erudovaného bronchologa. Ta spočívá v použití speciálních endobronchiálních postupů, tj. dilatace stenózy, ošetření laserem, event. zavedení stentu podle lokálního endoskopického nálezu. Použití endobronchiální terapie při řešení SGS dokáže často zachránit a prodloužit život pacienta včetně zlepšení jeho kvality. V některých případech je nutné akutní provedení tracheostomie v důsledku vzniku respirační insuficience [12, 13, 26].

## **Nežádoucí účinky terapie**

- Nejčastějšími komplikacemi imunosupresivní terapie a léčby kortikoidy jsou infekční komplikace, glukokortikoidy indukovaná osteoporóza, katarakta, adrenální suprese a vznik steroidního diabetu. Při kombinaci MTX s kortikosteroidy je nutná prevence vzniku pneumocystové pneumonie podáváním T/S v dávce 160 mg 2× denně. Při pulzní terapii CFA je nutné podat merkaptoethan sulfonát, uromitexan (MESNA) ke snížení rizika vzniku hemoragické cystitidy a karcinomu močového měchýře především u kuřáků.

## **PROGNÓZA ONEMOCNĚNÍ**

- Střední přežití u pacientů s neléčenou GPA je 6 měsíců, úmrtnost do 2 let po stanovení diagnózy je zhruba u 80 % těchto pacientů. Zavedení léčby kombinací kortikoidů a cyklofosfamidu (1971) významně změnilo prognózu onemocnění (až 12,5 let). Indukční léčba kortikosteroidy s cyklofosfamidem navodí remisi u 90 % nemocných a u 60 % dialyzovaných dochází ke zlepšení renálních funkcí, takže již dialýzu nepotřebují [24]. Onemocnění má sklon k relapsům, proto je nutné podávat dlouhodobě (minimálně 1,5–2 roky) udržovací léčbu azathioprin nebo mykofenolát mofetil a nízké dávky kortikoidů. Pětileté přežití je i tak kolem 60 %, nejčastější příčinou mohou být infekční komplikace při imunosupresivní terapii (např. aspergilová pneumonie) [25]. V poslední době jsou pacienti úspěšně léčeni deplecí B lymfocytů navozenou monoklonální protilátkou proti antigenu CD20 (rituximab).
- K udržení remise při kontinuálním podávání CFA v perorální formě dochází u 87 % pacientů po 6 měsících, u části z nich již po 3 měsících. Parenterální podávání CFA v pulzech v ekvivalentních dávkách má menší toxicitu (nižší celková kumulativní dávka) než perorální podávání, avšak při srovnání recidiv je výhodnější perorální forma CFA. U pacientů s limitovanou formou GPA jsou podobné výsledky při léčbě MTX i CFA, s tím rozdílem, že u MTX nastupuje remise později. Prodloužení doby léčby CFA není nutné pro udržení remise. Role AZA a MTX při udržení remise je zatím nejasná. Využití biologické léčby zvyšuje počet remisí, redukuje počet recidiv a minimalizuje expozici vysokým dávkám GC, CFA nebo jiným imunosupresivním lékům [17].

## DOPORUČENÝ POSTUP PŘI SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ

- Kontroly pacientů s GPA by měly probíhat ve 3měsíčních intervalech. Po navození a udržení remise je možné interval prodloužit na 6 měsíců. Při vyšetření je třeba hodnotit především klinický stav, skiagram hrudníku, funkční vyšetření plic a ANCA protilátky (perzistující ANCA pozitivita může být markerem onemocnění, avšak nekoreluje s aktivitou GPA). Dále je třeba sledovat vedlejší účinky podávaných léků. Při kortikoterapii kontrolami glykemie, kalemie, jaterních testů, krevního tlaku; při léčbě CFA krevní obraz a diferenciální rozpočet v období 1–3 měsíců. Je nezbytné pravidelně monitorovat funkce ledvin včetně vyšetření močového sedimentu. Součástí pravidelné kontroly by mělo být i provedení EKG.
- Léčba a monitorování GPA je především otázkou mezioborové spolupráce. Pacienti by měli být pravidelně sledováni nefrologem, revmatologem (včetně denzitometrie), otorinolaryngologem, očním lékařem a kardiologem. Pokud je podezření na další systémové postižení (kůže, klouby aj.), je nutné pacienta odeslat k příslušnému specialistovi. Důležitá je důsledná edukace pacienta, správný dietní režim a pohybová aktivita.
- Speciální metody jako CT plic a bronchoskopické vyšetření jsou indikovány v případě recidivy či podezření na endobronchiální postižení nebo oportunní infekci. Vzhledem k charakteru a závažnosti onemocnění je sledování pacientů, až na některé limitované formy GPA, většinou doživotní.

## LITERATURA

1. Wegener F. Über generalisirte, septische gefasserkrankungen. Verhandlungen der Deutschen Gessellschaft für Pathologie. 1936;29:202–9.
2. Lane SE, et al. Epidemiology of systemic vasculitis. Curr Rheum Reports. 2005;7:270–5.
3. Leavitt RY et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener Granulomatosis. Arthritis Rheum. 1990;33:1101–7.
4. Jennette JC et al. Nomenclature of systemic vasculitides proposal of an international konsensus conference. Arthritis Rheum. 1994;31:187–92.
5. Koldingsness W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. Arthritis Rheum. 2004;43:2481–7.
6. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum. 2000;43:414–9.
7. Lane SE et al. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis. Arthritis Rheum. 2003;48:814–43
8. Al Maini M, Carrete S. Diagnosis of Wegener's Granulomatosis in the ANCA Era. J Rheumatol. 2006;33:2060–3.
9. Erickson VR, Hwang PH. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;15(3):170–6.
10. Bečvář R, Tesař V, Rychlík I. Vaskulitidy v klinické praxi – diagnostika a terapie. Praha: Medprint; 1994. p. 18–36, 65–68, 90–102.
11. Seo P, Stone JH. The antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides. AM J Med. 2002;117:39–50.
12. Frazier AA, Rosado-de-Christenson MI, Galvin JR, Fleming MV. Pulmonary Angiitis and Granulomatosis: Radiologic-Pathologic Correlation. Radio Graphics. 1998;18:688–97.
13. Schokkenbroek A, Franssen M, Dijkers FG. Dilatation tracheoscopy for laryngeal and tracheal stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. Eur Arch otorhinolaryngeal. 2008;265:549–55.
14. White ES, Lunn JP. Pharmacological Therapy for Wegener's Granulomatosis. 2006. Rev Article.
15. Vašáková M. Intersticiální plicní procesy. Praha: Maxdorf; 2011. p. 314–322.
16. Holle JU, Bley T, Gross WL. Klassifikation und leitlinien-gerechte Empfehlungen zur Diagnose und Therapie von Vaskulitiden. Radiologie. 2010;50:846–54.
17. Carruthers D, Sherlock J. Evidence-based management of ANCA vasculitis. Clin Rheumatol. 2000;23:367–78. Review.
18. De Groot K, Harper L, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antipody associated vasculitis a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150:670–80.
19. Jones R, Cohen-Tervaert JW, Hauser T et al. Ritiximab vs. cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J

- Med. 2010;363(3):211–20.
20. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Ritiximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;362:221–32.
21. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N et al. Randomised trial of plasma Exchange or high-dosage methylprednisolon as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J AM Soc Nephrol.* 2007;18:2180–8.
22. Kolek V, Kašák V. *Pneumologie.* Praha: Maxdorf; 2010. p. 224–27.
23. Lošťáková V, Kolek V, Losse S, Horák P, Tichý T. Wegenerova granulomatóza z pohledu pneumologa. *Interní medicína pro praxi.* 2009;11:414–7.
24. Borgmann S, Haubitz M. Genetic impact of pathogenesis and prognosis of ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22 Suppl 36:79–86.
25. Lošťáková V, Kolek V. Aspergilová pneumonie u nemocného s inuodeficitem. *Stud Pneumol Phtiseol.* 2003;63:181–4.
26. Lošťáková V, Kolek V, Žurková M, Losse S, Horák P, Tichý T, Benýšek V. Wegenerova granulomatóza a postižení dýchacích cest. *Kazuistiky v pneumologii a ORL.* 2010;3:17–20.
27. Lošťáková V, Tichý T, Kolek V. Nekrotizující sarkoidní granulomatóza. *Kazuistiky v Alergologii, Pneumologii a ORL.* 2007;4:23–6





## TABULKY

■ **Tabulka 6.14** Klasifikační kritéria GPA (Americká revmatologická společnost 1990)

- Záněť nosní nebo ústní sliznice charakterizovaný vznikem vředu nebo hnisavým či krvavým výtokem z nosu
- Přítomnost abnormalit na skiagramu hrudníku (uzly, fixní okrouhlé infiltráty nebo dutiny)
- Glomerulární mikroskopická hematurie nebo nález erytrocytárních válců v sedimentu
- Granulomatózní zánět intra-, peri- či extravaskulárně prokázany biopticky

■ **Tabulka 6.15** Klasifikační kritéria GPA (Chapel Hill Consensus Conference 1994)

- Granulomatózní zánět v oblasti respiračního traktu
- Nekrotizující vaskulitida malých či středních cév
- Nekrotizující glomerulonefritida

■ **Tabulka 6.16** Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

<b>1. Obecné příznaky</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• artralgie</li> <li>• artritida</li> <li>• teploty</li> </ul>	<b>5. Kardiovaskulární příznaky</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• perikarditida</li> </ul>
<b>2. Kožní příznaky</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• petechie, purpura</li> <li>• vřed</li> <li>• gangréna</li> </ul>	<b>6. Abdominální příznaky</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mezenterické ischemie (průjmy, bolesti břicha)</li> </ul>
<b>3. Příznaky z postižení sliznic a očí</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vředy lokalizované v ústech</li> <li>• konjunktivitida</li> <li>• episkleritida</li> <li>• retroorbitální hmoty/proptóza</li> <li>• uveitida</li> <li>• skleritida</li> <li>• exsudáty v sítnici</li> <li>• krvácení do sítnice</li> </ul>	<b>7. Hrudní, plicní příznaky</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pleuritida</li> <li>• noduly nebo kavítace podle RTG</li> <li>• tracheobronchiální postižení</li> <li>• alveolární krvácení</li> <li>• respirační selhání</li> </ul>
<b>4. ORL</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krvavý výtok z nosu</li> <li>• výskyt serózních či sérosangvinolentních krust v nose</li> <li>• nosní vředy</li> <li>• záněty a bolesti dutin</li> <li>• zduření slinných žláz</li> <li>• subglotická stenóza</li> <li>• převodní poruchy sluchu</li> <li>• sensorineurální hluchota</li> </ul>	<b>8. Renální příznaky</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hematurie</li> <li>• nárůst kreatininu &gt; 30 % nebo pokles clearance kreatininu &gt; 25 %</li> </ul>
	<b>9. Nervový systém</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• meningitida</li> <li>• cévní mozková příhoda</li> <li>• transversální míšní léze</li> <li>• obrny hlavových nervů</li> <li>• mononeuritis multiplex</li> <li>• senzorické periferní neuropatie</li> </ul>

■ **Tabulka 6.17** Indukční léčba k navození remise

Rozsah onemocnění	Typ indukční terapie
Lokalizovaná forma GPA (HCD, DCD) bez renálního postižení	Trimethoprin/sulfamethoxazol = cotrimoxazol (T/S) 160/800 mg 2× denně. Lokálně působící kortikoidy.
Limitovaná nebo časná systémová forma GPA (neohrožující život)	MTX 20–25 mg/den 1× týdně p.o./i.v. s pozvolnou detrací až vysazením po 12 měsících léčby + GC Prednison (1 mg/kg/den), max. 60–80 mg/den 2–4 týdny, po 3 měsících možno snížit na 15 mg/den. Snaha o udržovací dávku Prednisonu pod 10 mg/den. Prevence pneumocystové pneumonie T/S.
Generalizovaná nebo těžká forma GPA s orgánovým selháním (ohrožující život)	GC Prednison (1 mg/kg/den) + CFA p.o./i.v. (2 mg/kg/den) / 15–20 mg/den (0,75 g/m <sup>2</sup> ) každý 2.–3. týden celkem 3–6 měsíců do navození remise. GC Prednison (1 mg/kg/den), rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> /týden, celkem 4 týdny.
Fulminantní, život ohrožující forma GPA (kreatinin > 500 μmol/l), DAH	Pulzní terapie methylprednisolonem (7–15 mg/kg/den i.v.), maximálně 500–100 mg/den celkem 3 dny a CFA (1,5–2 mg/kg/den) + plasmafézeza.

■ **Tabulka 6.18** Léčba k udržení remise

- Leflunomid (20 mg/den p.o.) + GC Prednison 10 mg/den
- Methotrexát (20–25 mg/týden p.o.) + GC Prednison 10 mg/den
- Azathioprin (2 mg/kg denně p.o.) + GC Prednison 10 mg/den
- Prednison 10 mg/kg denně

■ **Tabulka 6.19** Léčba refrakterních forem GPA

Léčba GPA refrakterní na léčbu. Léčba recidivy a perzistujícího onemocnění
• Intravenózní imunoglobuliny IVIG (2 g/kg 5 dní)
• Infliximab = Remicade 400 mg intravenózně podle schématu
• Rituximab = Mabthera v dávce 375 mg/m <sup>2</sup> podle schématu
• Mykofenolát mofetil 2 g/den
• 15-Deoxyspergualin 0,5 mg/kg/den
• Antithymocytární globulin (ATG v dávce 2,5 mg/kg/den) 10 dní