

# Objawy laryngologiczne w ziarniniakowości Wegenera

## Laryngological symptoms in Wegener's granulomatosis

MARIA ZALESSKA-KRĘCICKA, ALINA JANKOWSKA, MONIKA MORAWSKA-KOCHMAN, TOMASZ KRĘCICKI

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM, ul. Chałubińskiego 2, 50-368 Wrocław

**Wprowadzenie.** Ziarniniak Wegenera należy do chorób z autoagresji, typu układowego zapalenia naczyń małego i średniego kalibru. Choroba najczęściej występuje między 45 a 55 r.ż., bez względu na płeć, z częstością 3/100 000.

**Cel.** Celem pracy było ukazanie różnorodnych objawów laryngologicznych ziarniniakowości Wegenera.

**Materiał i metody.** Grupa obejmowała 12 pacjentów (4 kobiety i 8 mężczyzn), w wieku od 35 do 62 lat (średnia wieku 53,7 lat) ze zdiagnozowaną chorobą Wegenera, badanych w latach 2001-2004 w Klinice Otolaryngologii AM we Wrocławiu. Średni czas trwania choroby od jej wykrycia wynosił 4,3 lat. U chorych wykonano badanie endoskopowe nosa, nosogardła, krtani i uszu.

**Wyniki.** Wszyscy badani chorzy prezentowali objawy związane z zajęciem górnych dróg oddechowych. Obserwowano również zmiany w obrębie nosogardła i okolicy ujęść trąbek słuchowych, w gardle i jamie ustnej, krtani i uchu środkowym. Zmiany te cofały się po leczeniu.

**Wnioski.** Objawy ze strony narządów laryngologicznych są często pierwszym sygnałem początku i nawrotu choroby ziarniniakowości Wegenera. Badanie laryngologiczne odgrywa ważną rolę u chorych zarówno z podejrzeniem, jak i z potwierdzonym rozpoznaniem tej choroby.

*Otolaryngologia, 2004, 3(4), 162-165*

**Słowa kluczowe:** ziarniniakowość Wegenera, objawy

**Introduction.** Wegener's granulomatosis is one of diseases associated with autoaggression and primary vasculitis of small or medium vessels. The disease appears most often between the age of 45 and 55, independent of sex, with a frequency of 3/100 000.

**Aim.** The aim of the presented paper is to show different ENT symptoms in Wegener's granulomatosis.

**Material and methods.** Twelve patients (4 woman and 8 men), at the age from 35 till 62 years (53.7 years mean) with Wegener granulomatosis were examined at the Otolaryngological Department, Medical University of Wrocław in 2001-2004. The duration of the disease was from 3 to 4 years. All patients were subjected to endoscopic examination of nose, nasopharynx, larynx and ears.

**Results.** All patients showed symptoms of infiltration of the upper respiratory airways. The changes were observed in nasopharynx, Eustachian tubes, throat, larynx and middle ear. These changes disappeared after treatment.

**Conclusions.** The laryngological examination plays an important role in patients with suspected Wegener's granulomatosis. ENT symptoms are often the first signal of the disease. Laryngological examinations play an important role in patients both with suspected and confirmed Wegener's granulomatosis.

*Otolaryngologia, 2004, 3(4), 162-165*

**Key words:** Wegener's granulomatosis, symptoms

Ziarniniak Wegenera należy do chorób z autoagresji, typu układowego zapalenia naczyń małego i średniego kalibru. Choroba najczęściej występuje między 45 a 55 r.ż., bez względu na płeć, z częstością 3/100 000. Po raz pierwszy jej charakterystyczne objawy opisał Klinger w 1932 roku, natomiast Wegener w 1936 roku uporządkował je pod postacią klasycznej triady: zmiany ziarninowate dotyczące górnych i dolnych dróg oddechowych oraz ogniskowe martwicze zapalenie kłębków nerkowych [1]. W 1990 roku Boudes opublikował pracę, w której dokonał podziału choroby na trzy stadia: w pierwszym etapie głównym objawem są zmiany ziarninowate, w drugim, odpowiadającym ograniczonej chorobie Wegenera, do zmian ziarninowatych dołączają się zmiany o typie zapalenia naczyń, w trzecim stadium (choroba sys-

temowa) dochodzi do uogólnionego zapalenia małych i średnich naczyń.

## PACJENCI I METODY

W ciągu ostatnich dwóch lat w Klinice Otolaryngologii AM we Wrocławiu konsultowano 12 pacjentów (4 kobiety i 8 mężczyzn), w wieku od 35 do 62 lat (średnia wieku 53,7 lat) ze zdiagnozowaną chorobą Wegenera, kierowanych z Kliniki Gruźlicy i Chorób Płuc, Kliniki Nefrologii AM we Wrocławiu oraz z jednostek Podstawowej Opieki Zdrowotnej. Średni czas trwania choroby od jej wykrycia wynosił 4,3 lat (od 0 lat - diagnoza postawiona na podstawie badań dodatkowych

i wycinka pobranego w czasie hospitalizacji w Klinice – do 13 lat). Średnia liczba konsultacji przypadająca na jednego chorego wynosiła 4. U chorych wykonano badanie endoskopowe nosa, nosogardła, krtani i uszu. Z obserwowanych zmian aktywnych pobierano wycinek do badania histopatologicznego.

## WYNIKI

Wszyscy badani chorzy mieli objawy związane z zajęciem górnych dróg oddechowych. Podzielono je na grupy w zależności od zajmowanej okolicy: nos i zatoki przynosowe, nosogardło, jama ustna i gardło, krtań, uszy, płuca i nerki (tab. I). U wszystkich chorych obserwowano zmiany ziarniniakowate w obrębie jam nosowych, które wycofały się po leczeniu (ryc. 1a, b). U czterech chorych obserwowano również różnego stopnia zajęcie zatok przynosowych nosa: od stanu zapalnego z poziomem płynu w jednej zatoce szczękowej i zacienieniem



Ryc. 1. Obraz badania endoskopowego jam nosa u pacjenta z ziarniniakowością Wegenera

- przed leczeniem – naciek obejmuje błonę śluzową małżowiny nosowej środkowej oraz przegrody nosa.
- po leczeniu – zmiany chorobowe całkowicie ustąpiły. Błona śluzowa bez zmian patologicznych.

Tabela I. Lokalizacja zmian u chorych z ziarniniakowością Wegenera

Region występowania zmian	M	K	M	M	M	K	M	M	K	M	K	M
Nos i zatoki	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nosogardło	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-
Jama ustna i gardło	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Krtań	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Uszy	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Płuca	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Nerki	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-

M – płeć męska, K – płeć żeńska, (+) – zmiany ziarniniakowe obecne, (-) – brak objawów choroby

drugiej do zajęcia wszystkich zatok (zatoka klinowa, zatoki szczękowe i czołowe) z obecnością mas miękkotkankowych i destrukcją ścian zatok. Zmiany ziarniniakowate obecne w jamach nosowych miały tendencję do krwawienia u wszystkich chorych. U dwojga chorych w przeszłości wystąpiły masywne krwotoki z nosa zaopatrywane w ramach ostrego dyżuru laryngologicznego. U jednej chorej stwierdzono obecność samoistnej



Ryc. 2. Obraz endoskopowy krtani u pacjentki z ziarniniakowością Wegenera

- przed leczeniem – naciek obejmuje obie nalewki, spoidło tylne i częściowo okolicę spoidła przedniego.
- po leczeniu – zmiany chorobowe całkowicie ustąpiły. Okolica nalewek, spoidła tylnego, przedniego i fałdy głosowe bez zmian patologicznych.

perforacji przegrody nosa z nasilonym strupieniem na brzegach ubytku. U jednego pacjenta w wyniku choroby doszło do zapadnięcia się grzbietu nosa (nos siodełkowaty).

W obrębie nosogardła i okolicy ujęć trąbek słuchowych obserwowano zmiany martwiczo-ziarniniakowe w 4 przypadkach, natomiast w gardle i jamie ustnej u jednej chorej.

U jednej chorej w badaniu endoskopowym krtani stwierdzono rozległe zmiany obejmujące okolice chrząstek nalewkowatych, międzynaławkową i fałdów nalewkowo-nagłośniowych. Zmiany te cofnęły się po leczeniu (ryc. 2a, b).

U czworga chorych (3 mężczyzn, 1 kobieta) stwierdzono zajęcie ucha środkowego jedno- lub obustronne. U dwojga pacjentów stwierdzono w badaniu tympanometrycznym płaskie krzywe typu B oraz brak odruchów z mięśnia strzemiączkowego, przy stymulacji ipsi- i kontralateralnej obustronnie, a u jednego chorego - jednostronnie. U jednego mężczyzny stwierdzono krzywą tympanometryczną typu As i brak odruchów z mięśnia strzemiączkowego oraz niedosłuch typu mieszanego z rezerwą ślimakową 20-35 dB w uchu lewym. Wszyscy chorzy uskarżali się na okresowe lub stałe uczucie „przytkania” ucha oraz upośledzenie słuchu. W badaniu audiometrycznym u wszystkich pacjentów stwierdzono niedosłuch typu przewodzeniowego lub mieszanego z rezerwą ślimakową 20-35 dB w zajęтым uchu.

Główną przyczyną konsultacji u jednego chorego były silne zaburzenia równowagi. Stwierdzono położeniowe napadowe zawroty głowy.

U pięciorga pacjentów jako pierwszy objaw choroby wystąpiły dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych, zwykle pod postacią zmian zapalnych w obrębie jam nosowych i zatok oraz krwawień lub krwotoków z nosa. U wszystkich chorych postawiono rozpoznanie na podstawie wyników badań immunologicznych oraz badania histopatologicznego pobranego ze zmiany w górnych drogach oddechowych, głównie z jam nosa i nosogardła.

U siedmiorga chorych występowały dodatkowo objawy ze strony dolnych dróg oddechowych (zmiany radiologiczne naśladujące zapalenie płuc, gruźlicę proces nowotworowy), a u pięciorga chorych stwierdzano zmiany w moczu i zajęcie nerek. Jeden chory poddawany jest dializoterapii z powodu niewydolności nerek w przebiegu choroby podstawowej.

## DYSKUSJA

Ziarniniakowość Wegenera prawie zawsze rozpoczyna się objawami ze strony górnych dróg oddechowych. We wstępnej fazie choroby występują one w 70% przypadków, wraz z rozwojem choroby częstość wzrasta do 90%. Początkowo procesem chorobowym objęte

są zwykle jamy nosa i zatoki przynosowe, co manifestuje się upośledzeniem drożności nosa, obrzękiem i owrzodzeniami błony śluzowej nosa oraz nawracającymi krwawieniami. W naszym materiale objawy ze strony jam nosa dotyczyły 100% chorych i przebiegały pod postacią wrzodziejących, okresowo podkrwawiających zmian. Często dochodziło do nadkażenia bakteryjnego z rozwojem ropnego zapalenia zatok i obecnością ropnej wydzieliny z jam nosa. Zapalenie zatok jako pierwszy objaw ziarniniakowości Wegenera występuje u około 70% pacjentów. W przebiegu choroby może dojść do perforacji przegrody nosa i zapadnięcia grzbietu nosa (nos siodełkowaty). W naszym materiale u jednej pacjentki w przebiegu choroby doszło do perforacji przegrody i u jednego chorego do zapadnięcia grzbietu nosa.

Typową lokalizacją w obrębie krtani jest okolica podgłośniowa, a groźnym dla życia powikłaniem jest podgłośniowe zwężenie tchawicy. Błigny i wsp. stwierdzili, że obecność objawów laryngologicznych wiąże się z dłuższym czasem przeżycia chorego [1,3], a ich brak jest czynnikiem źle rokującym. Obserwacja ta może być tłumaczona znaczeniem równowagi pomiędzy występowaniem zmian martwiczych a zapaleniem drobnych i średnich naczyń dla czasu przeżycia. Ograniczona do górnych dróg oddechowych postać ziarniniakowości Wegenera często poprzedza wystąpienie choroby uogólnionej, co może mieć znaczenie dla planowania leczenia.

Do objawów otologicznych ziarniniakowości Wegenera należą: nawracające, ostre i przewlekłe zapalenie ucha środkowego i wyrostka sutkowatego, często z towarzyszącym wysiękiem, szumy uszne, nagła utrata słuchu oraz porażenie nerwu twarzowego. U chorych badanych w naszej Klinice na szczególną uwagę zwraca częste występowanie wysiękowego zapalenia ucha środkowego i niedosłuchu typu przewodzeniowego lub mieszanego (4 przypadki), związane z toczącym się procesem chorobowym zarówno w uchu środkowym, jak i w okolicy trąbek słuchowych. Zajęcie ucha wewnętrznego obserwuje się bardzo rzadko [2].

W przebiegu ziarniniakowości Wegenera u 2-8% przypadków może dochodzić do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego [4,5], manifestującego się przede wszystkim bólami głowy, atakami padaczki i objawami ogniskowymi. W naszym badaniu stwierdziliśmy zaburzenia równowagi pochodzenia ośrodkowego u jednego chorego, jednak wobec braku innych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz prawidłowego wyniku badania rezonansu magnetycznego mózgowia, nie można wykluczyć innej przyczyny prezentowanych dolegliwości. Nierzadko dochodzi do uszkodzenia nerwów czaszkowych czy polineuropatii obwodowej w przebiegu niedokrwienia włókien nerwowych związanym z zapaleniem naczyń lub uciskiem przez masy ziarniniakowe [6,7], co jednak nie było przez nas obserwowane w badanej grupie pacjentów. W 50% przypadków proces



chorobowy obejmuje gałki oczne z szerokim spektrum objawów [8,9], których jednak u badanych przez nas pacjentów również nie obserwowaliśmy.

W chwili postawienia rozpoznania u około 45% chorych występują objawy ze strony dolnych dróg oddechowych z dusznością, krwiopluciem i kaszlem [8].

Występujące w przebiegu ziarniniakowości Wegenera u ponad 60% pacjentów (w naszym badaniu 71%) kłębkowe zapalenie nerek prowadzące do szybko postępującej niewydolności nerek, a następnie do dializoterapii i jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo.

Rozpoznanie ziarniniakowości Wegenera opiera się na charakterystycznym obrazie klinicznym, wyniku badania histopatologicznego oraz na oznaczeniu miana przeciwciał przeciwko składnikom cytoplazmy granulocytów obojętnochłonnych ANCA. Największą swoistość (80-100%) wykazują przeciwciała c-ANCA skierowane przeciwko proteinazie-3 (PR3-ANCA). W zależności od aktywności procesu chorobowego wykazują także wysoką czułość (63-91%) [8,10]. W trakcie przebiegu choroby miano ANCA zmienia się: w fazie aktywnej wzrasta, spada natomiast w przebiegu leczenia. Wrażliwość badania zależy również od rozległości procesu chorobowego: od około 60% w formach zlokalizowanych do 93% w chorobie uogólnionej.

Ograniczona do górnych dróg oddechowych postać ziarniniakowości Wegenera często poprzedza wystąpienie choroby uogólnionej, a w prawie 80% przypadków diagnoza stawiana jest na podstawie wyników badania histopatologicznego wycinka pobranego z górnych dróg oddechowych [8], dlatego też niezmiernie ważne

wydaje się być badanie laryngologiczne u każdego pacjenta, u którego istnieje podejrzenie choroby Wegenera. Wycinek należy pobrać z aktywnej zmiany [5,9].

W obrębie górnych dróg oddechowych do zmian o typie ziarniniakowości Wegenera dołącza się zwykle zakażenie bakteryjne. Należy zawsze zidentyfikować (antybiogram) i leczyć towarzyszącą infekcję, ze względu na jej związek z aktywacją choroby.

W konkluzji można stwierdzić, że zajęcie narządów laryngologicznych w ziarniniakowości Wegenera manifestuje się szerokim spektrum objawów. Chorzy z ziarniniakowością Wegenera często trafiają do lekarza laryngologa, gdzie zwykle stawiane jest rozpoznanie w zależności od lokalizacji: ostrego lub przewlekłego zapalenia zatok, ropnego kataru, nawracających krwawień z nosa, niedosłuchu czy zapalenia trąbki słuchowej i poddawani są doraźnemu leczeniu. Często są to pierwsze objawy choroby, która nierozpoznana w odpowiednim czasie może prowadzić do ciężkich powikłań lub zgonu. Dlatego też w praktyce laryngologicznej ważne jest zapoznanie się z obrazem zmian mogących występować w przebiegu tego schorzenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na wszystkie zmiany o niewyjaśnionej etiologii, manifestujące się przez wiele miesięcy lub lat, zwłaszcza, gdy towarzyszą im objawy nawracających infekcji dolnych dróg oddechowych.

Badanie laryngologiczne odgrywa również ważną rolę u chorych ze zdiagnozowaną chorobą, gdyż objawy ze strony narządów laryngologicznych są często pierwszym sygnałem nawrotu choroby.

## Piśmiennictwo

1. Lloyd G, Lund VJ, Beale T, Howard D. Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 565-569.
2. Bigny D, Mahr A, Toumelin PL i wsp. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 51(1): 83-91.
3. Pagano M, Africano R, Lo Pinto G. Wegener granulomatosis: a clinical case with parossistic positional vertigo due to involvement of the lateral semicircular canal. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1996; 16(5): 438-440.
4. Warnatz K, Peter HH, Schumacher M, Wiese L. Infectious CNS disease as a differential diagnosis in systemic rheumatic diseases: three case reports and a review of the literature. *Ann Rheu Dis* 2003; 62(1): 50-57.
5. Rasmussen N. Management of the ear, nose and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(1): 3-11.
6. Groot de K, Schmidt DK, Arlt AC i wsp. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001; 58(8): 1215-1221.
7. Paulsen J, Rudert H. Manifestations of primary vasculitis in the ENT region. *Z Rheumatol* 2001; 60(4): 219-225.
8. Gołdecki M, Jankowska R, Weryńska B. Ziarniniakowość Wegenera, choroba o wielu obliczach. *Pneumonol Alergol Pol* 2002; 70(11-12): 594-600.
9. Yucel EA, Keles N, Ozturk AS i wsp. Wegener's granulomatosis presenting in the sinus and orbit. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127(4): 349-351.
10. Korzeniewska-Kosela M, Maziarka D. Ziarniniakowość Wegenera – przebieg choroby i wyniki leczenia u 18 chorych. *Pneumonol Alergol Pol*; 70(11-12): 583-595.