



Гранулематоз Вегенера. M31.3

Клинический случай №6



Пациентка Т. 17 лет была госпитализирована в Массачусеттскую больницу общего профиля во время пандемии COVID-19.

Жалобы:

- Повышение Т тела;
- Кашель с выделением прозрачной мокроты;
- Усталость;
- Покраснение глаз;
- Боль в горле;
- Заложенность носа, ринорея;
- Миалгия.

Анамнез заболевания

- Пациентка заболела 10 дней тому назад, когда появилась лихорадка и кашель с прозрачной мокротой. Через 3 дня от начала болезни обратилась в отделение неотложной помощи другой больницы. При осмотре конъюнктивальная инъекция обоих глаз. Легкие были чистыми при аускультации, а остальная часть физического осмотра, как сообщается, была нормальной. Мазок из носоглотки на РНК Covid-19 был отрицательным. Было рекомендовано лечение ацетаминофеном и декстрометорфаном.
- В течение следующих 2 дней лихорадка уменьшилась, но не исчезла после приема ацетаминофена. Появился легкий дискомфорт в груди и вкрапления крови в мокроте, в связи с чем больная обратилась в клинику неотложной помощи. Физический осмотр не изменился, а экспресс-тестирование на антигены гриппа типов А и В было отрицательным. Было рекомендовано дополнительное лечение ибупрофеном, бензонатом и гвайфенезином.



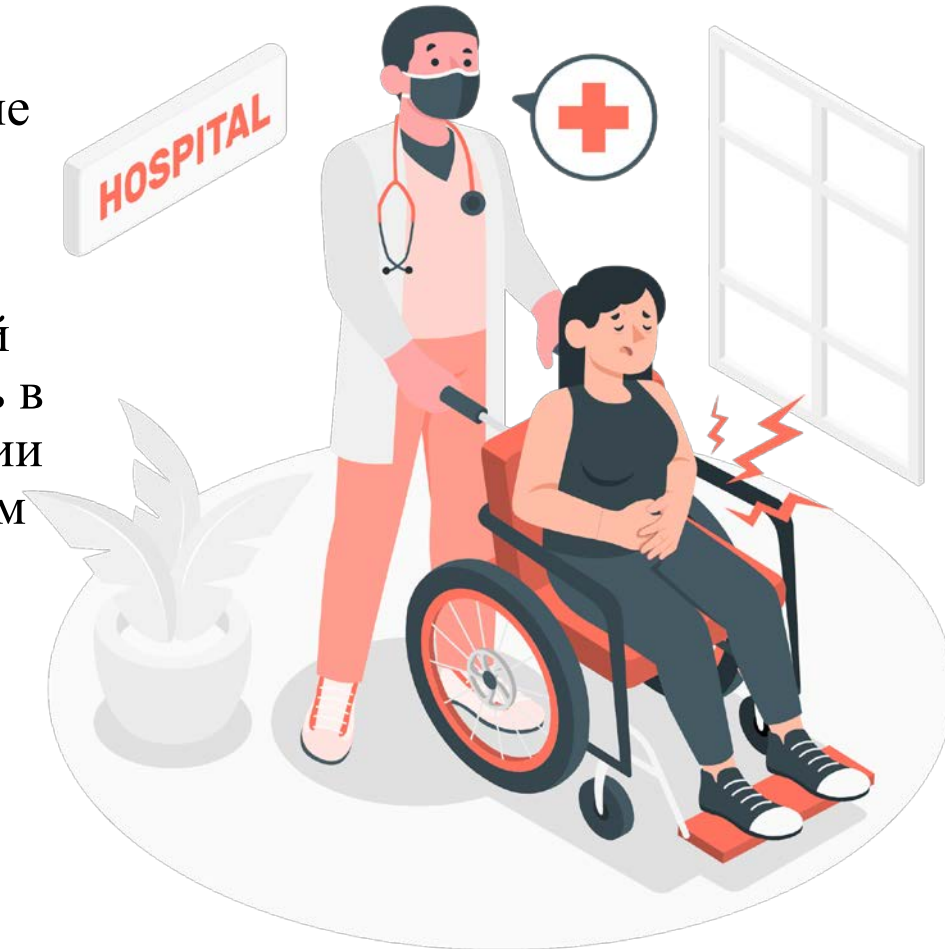
Анамнез заболевания

- За три дня до этой госпитализации у пациента была стойкая лихорадка и интенсивный кашель, из-за которых она не могла спать. Кроме этого, у пациентки развилась одышка. Ее осмотрел врач первичной медико-санитарной помощи в другой больнице во время телемедицинского визита. Было начато эмпирическое лечение амоксициллином, рекомендовано тщательное наблюдение. В течение следующих 3 дней одышка усилилась, и больному было рекомендовано обратиться в отделение неотложной помощи Массачусетской больницы.
- При поступлении пациентка сообщила о кашле, который усиливался при нагрузке и глубоком дыхании, уменьшался в покое и сопровождался болью в груди и спине с левой стороны. В мокроте были прожилки ярко-красной крови. Другие симптомы включали утомляемость, боль в горле, заложенность носа, ринорею, миалгии и боль в обоих коленных суставах при ходьбе. Покраснение глаз прошло, но была легкая болезненность правого глаза. Не было головной боли, боли в ушах, затрудненного глотания, болей в животе, тошноты, рвоты, диареи или сыпи.



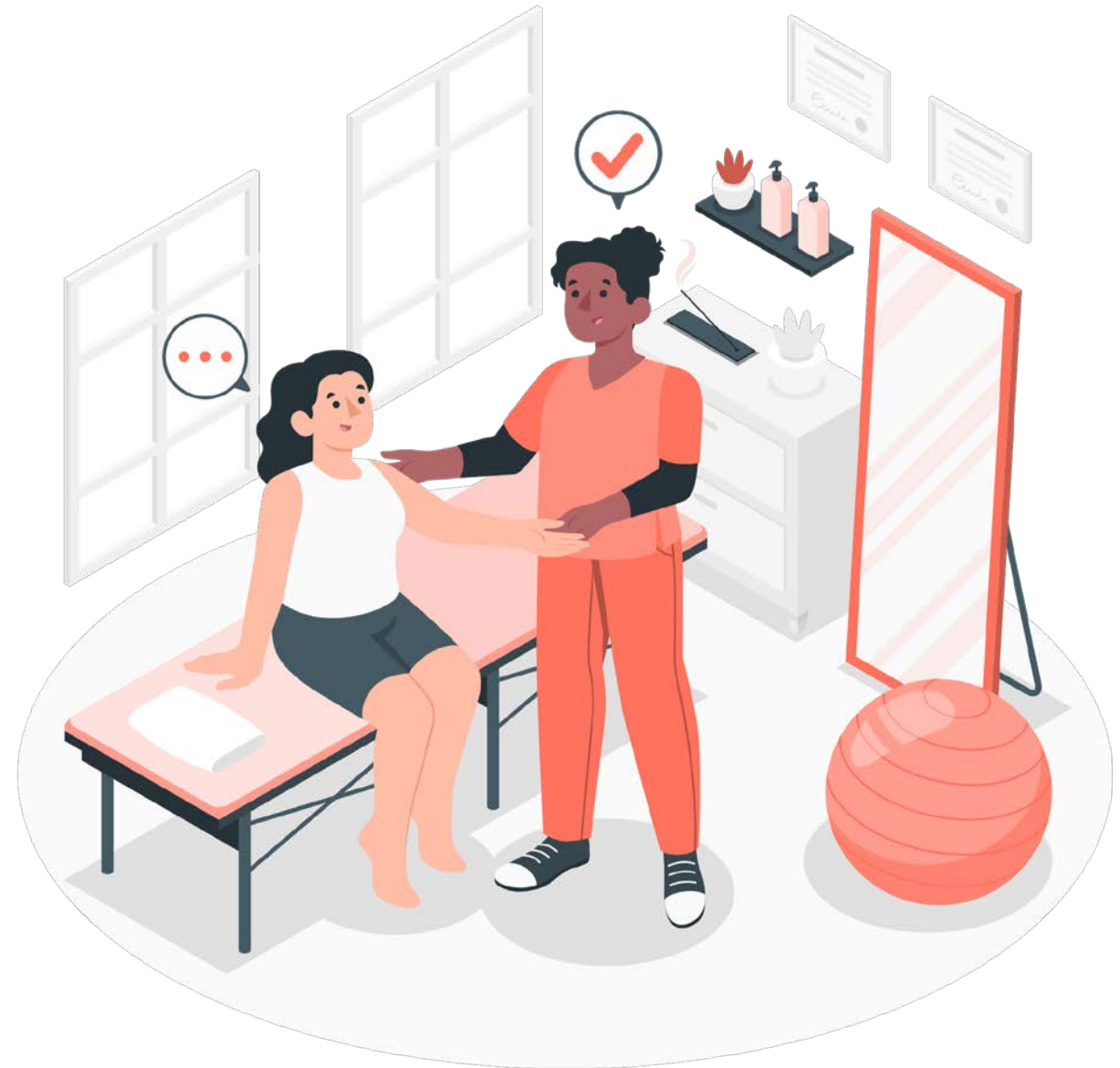
Анамнез жизни

- Пациентка перенесла дисплазию тазобедренного сустава, в остальном была здорова.
- Она имела нормальный рост и развитие и получила все обычные детские прививки.
- Аллергий на лекарства не было.
- Пациентка родилась в Новой Англии и жила в пригороде Новой Англии со своей матерью, отцом и братом. Она хорошо училась в старшей школе, которую посещала дистанционно из-за пандемии Covid-19; у нее не было известных контактов с больными. Годом ранее она побывала на карибском острове.
- Она была вегетарианкой и не употребляла алкоголь, не курила табак и не употребляла запрещенные наркотики.
- Ее родители и брат были здоровы.



Физикальный осмотр

- Температура $38,5^{\circ}\text{C}$, кожные покровы бледные.
- Частота сердечных сокращений 124 удара в минуту, артериальное давление 142/62 мм рт. ст.
- Частота дыхания 30 вдохов в минуту, сатурация кислорода 97% при дыхании атмосферным воздухом. Вспомогательные мышцы при дыхании не использовались, дыхание в нижних отделах легких ослаблено.
- Индекс массы тела составил 35,9.
- Не было инъекций конъюнктивы, лимфаденопатии, припухлости или болезненности суставов или сыпи; остальная часть физического осмотра была нормальной.



Лабораторные обследования

- В анализе мочи выявлено 3+ крови и 2+ белка;
- микроскопическое исследование мочевого осадка выявило более 100 эритроцитов в поле зрения при большом увеличении (референтный диапазон от 0 до 2) и от 10 до 20 лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении (референтное значение <10), а также смешанные зернистые цилиндры и эритроциты.
- Мазок из носоглотки на SARS-CoV-2, грипп типов А и В и респираторно-синцитиальный вирус были отрицательными.
- Был проведен анализ на измерении интерферона-гамма для диагностики *Mycobacterium tuberculosis* и получены культуры крови.

Table 1. Laboratory Data.*

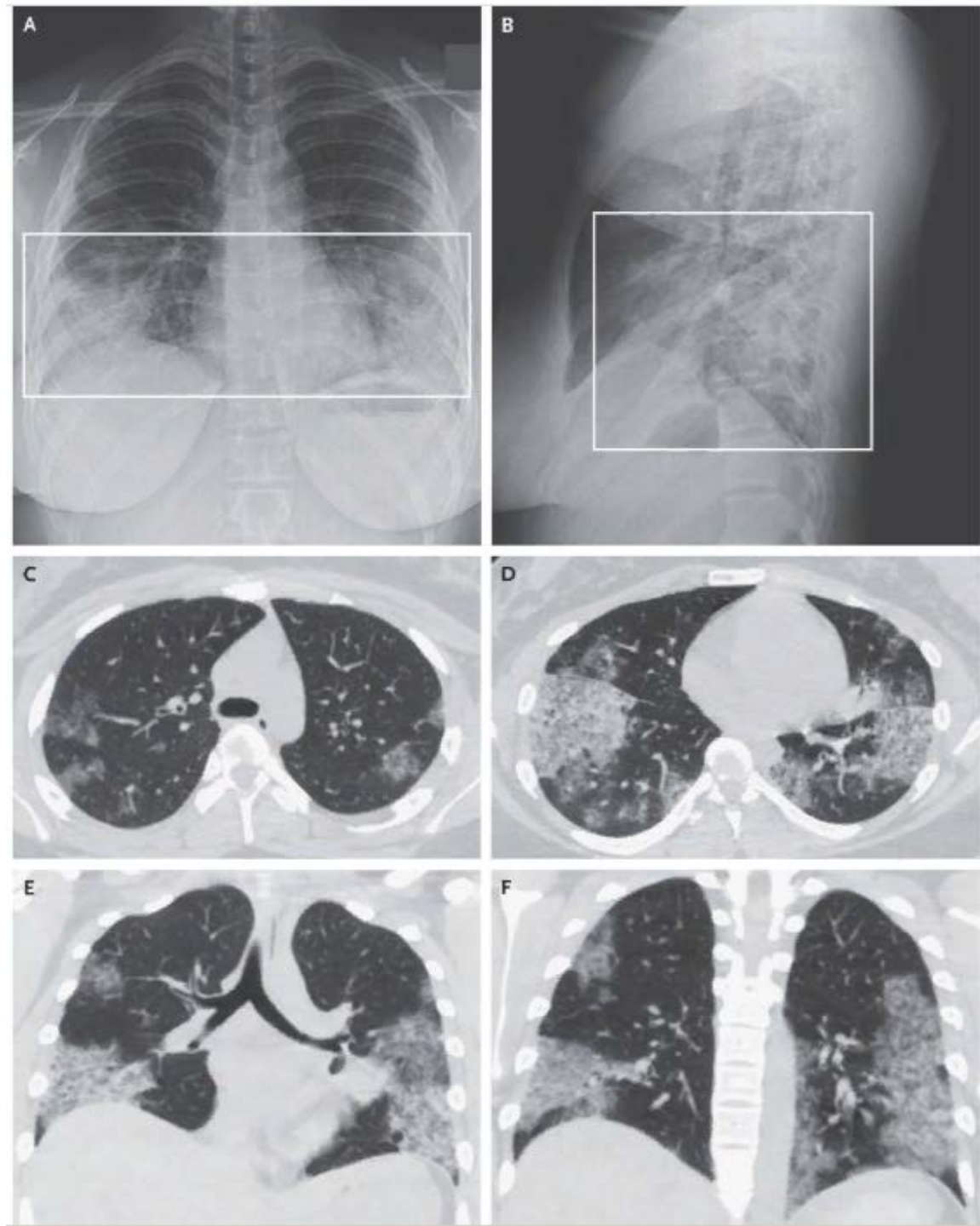
Variable	Reference Range†	On Admission
Hemoglobin (g/dl)	12.0–16.0	6.7
Hematocrit (%)	36.0–46.0	21.1
Platelet count (per μ l)	150,000–450,000	526,000
White-cell count (per μ l)	4500–13,000	11,890
Differential count (per μ l)		
Neutrophils	1800–8100	8810
Lymphocytes	1200–5200	1760
Monocytes	200–1400	880
Eosinophils	0–1000	330
Basophils	0–400	50
Creatinine (mg/dl)	0.60–1.50	2.00
Urea nitrogen (mg/dl)	8–25	22
Sodium (mmol/liter)	135–145	136
Potassium (mmol/liter)	3.4–5.0	4.3
Chloride (mmol/liter)	98–108	99
Carbon dioxide (mmol/liter)	23–32	24
Lactate dehydrogenase (U/liter)	110–210	462
C-reactive protein (mg/liter)	<8.0	77.5
Prothrombin time (sec)	11.5–14.5	15.6
Prothrombin-time international normalized ratio	0.9–1.1	1.3
Activated partial-thromboplastin time (sec)	22.0–36.0	40.7

* To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for urea nitrogen to millimoles per liter, multiply by 0.357.

† Reference values are affected by many variables, including the patient population and the laboratory methods used. The ranges used at Massachusetts General Hospital are for adults who are not pregnant and do not have medical conditions that could affect the results. They may therefore not be appropriate for all patients.

Инструментальные обследования

- Рентгенография грудной клетки (рис. 1А и 1В) выявила - затемнения в нижних отделах легких.
- Компьютерная томография грудной клетки (рис. 1С–1F) выявила периферическое пятнистое затемнение по типу матового стекла с большим вовлечением нижних долей, чем верхних долей, язычкового сегмента (левого легкого) и средней доли (правого легкого).
- Эти результаты неспецифичны и могут наблюдаться при инфекционных заболеваниях, таких как бактериальная пневмония и Covid-19, а также при неинфекционных состояниях, таких как аспирация, легочное кровотечение и, что менее вероятно, альвеолярный протеиноз.
- Пациентке были назначены цефтриаксон, азитромицин и внутривенные жидкости.



Дифференциальный диагноз

- На основании анамнеза пациента и физического осмотра основными проблемами, которые требовали госпитализации, были длительная необъяснимая лихорадка с прогрессированием в синдром системной воспалительной реакции и кровохарканье. При дифференциальной диагностике в первую очередь были рассмотрены причины длительной лихорадки, включая инфекции и аутоиммунные заболевания, связанные с системной воспалительной реакцией. Десяти дневная лихорадка в анамнезе нетипична для обычного вирусного процесса, также она не соответствует критериям классификации лихорадки неясного генеза.
- Другими особенностями клинической картины пациентки были кровохарканье и двусторонний конъюнктивит с остаточной болью в глазах. Кровохарканье может быть вызвано капилляритом вследствие некротизирующей пневмонии; оно также может быть компонентом системного васкулита.
- Саморазрешающийся двусторонний конъюнктивит с резидуальной болью в глазах — необычная находка, которая может отражать воспаление переднего отдела глаза как проявление системного воспалительного заболевания. Кроме того, необходимо учитывать такие лабораторных данных, как тяжелую анемию с нормальным количеством лейкоцитов, повышенным количеством тромбоцитов и слегка повышенными показателями коагулограммы.



Дифференциальный диагноз

Причины развития анемии.

- Наиболее вероятными причинами анемии у ранее здоровой девочки-подростка являются угнетение костного мозга из-за длительной болезни, гемолиз из-за окислительного стресса на фоне дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или железодефицит из-за ранее не диагностированной меноррагии.
- Кровопотеря из-за легочного кровотечения также возможна, но сначала кажется маловероятной, учитывая описание кровохарканья как «пятен» и «прожилок» крови, а не как сильного кровотечения.
- Анализ мочи показал активный осадок с клинически значимым количеством крови, белка и эритроцитарных цилиндров. Анализ крови показал признаки повреждения почек, в том числе повышенный уровень креатинина. Отношение азота мочевины к креатинину более 10 и наличие крови, белка и эритроцитарных цилиндров в моче являются признаками, соответствующими диагнозу гломерулонефрит.
- Повышенный уровень лактатдегидрогеназы может быть связан с гемолизом, васкулитом, поражением мышц или печени. Уровень С-реактивного белка почти в 10 раз превышает верхнюю границу нормы, что свидетельствует о тяжелом системном воспалении. Пятнистые затемнения в нижних долях могут быть вызваны пневмонией, отеком легких или легочным кровотечением.



Дифференциальный диагноз

Аденовирусная инфекция и бактериальная пневмония.

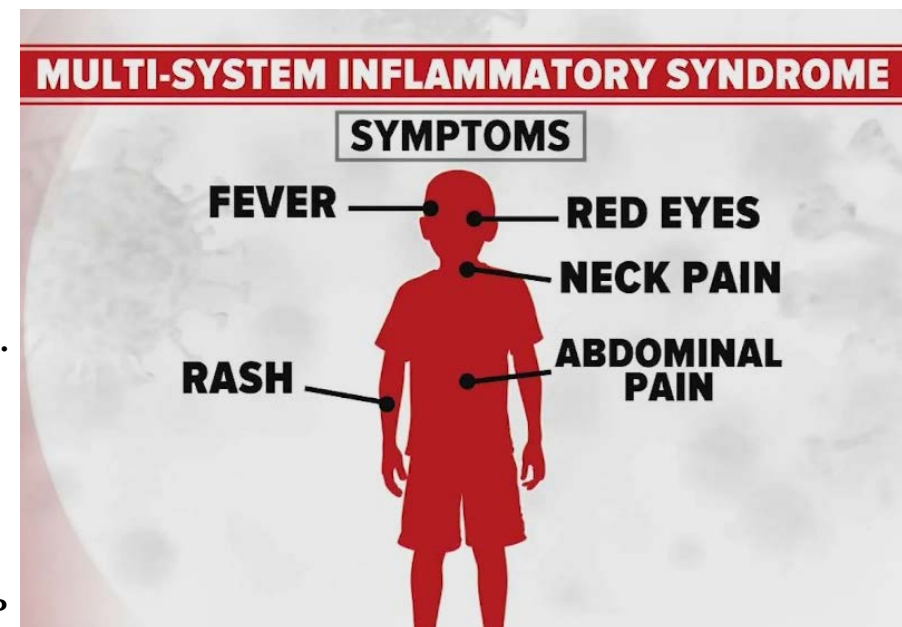
- Аденовирусная инфекция, особенно серотип 14, начинается с симптомов верхних дыхательных путей, артралгии и миалгии и может вызывать клинически значимое воспаление конъюнктивы. Инфекция аденовирусом серотипа 14 была связана с фатальной некротизирующей пневмонией, альвеолярным кровотечением и кровохарканьем. У этой пациентки двусторонние пятнистые затемнения соответствуют диффузному воспалению легких. Тяжелая анемия и нарушения коагуляции не соответствуют аденовирусной инфекции, а острый гломерулонефрит, вызванный аденовирусной инфекцией, встречается крайне редко.
- Аденовирусные и другие вирусные инфекции могут осложняться вторичной бактериальной пневмонией, которую часто вызывают *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*. Вторичная бактериальная пневмония может вызывать длительную лихорадку и кровохарканье, особенно если она осложняется эмпиемой или абсцессом. У пациентки отсутствует очаговая консолидация или выпот, что делает маловероятным бактериальную пневмонию.
- Анемия более тяжелая, чем можно было бы ожидать при угнетении костного мозга из-за инфекции, хотя такая тяжелая анемия могла быть связана с гемолизом в присутствии дефицита Г6-ФД. Нарушения свертывания крови могут быть следствием диссеминированного внутрисосудистого свертывания или сепсиса, но эти состояния связаны с повышенным количеством лейкоцитов со сдвигом влево.
- Постинфекционный гломерулонефрит может развиваться после заражения некоторыми нефритогенными стрептококками группы А, но сроки его дебюта не совпадают.



Дифференциальный диагноз

COVID-19 и мультисистемный воспалительный синдром у детей.

- У пациентки были некоторые факторы риска тяжелых осложнений Covid-19, включая ее возраст (то есть тот факт, что она не была маленьким ребенком) и ожирение. Респираторные проблемы, включая кровохарканье, и системные симптомы — длительная лихорадка, артралгии, миалгии и утомляемость — классические признаки Covid-19. Результаты рентгенографии грудной клетки также согласуются с Covid-19. Но если бы диффузный пневмонит был вызван Covid-19, то к моменту ее поступления в отделение неотложной помощи можно было бы ожидать гипоксию. Тяжелая анемия и гломерулонефрит не распространены при остром Covid-19, и постоянная односторонняя боль в глазах также необычный симптом.
- Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C), вызванный Covid-19, является возможным диагнозом в случае полиорганного системного поражения и признаков тяжелого воспаления. Пациентка соответствовала некоторым из установленных критериев, включая возраст младше 21 года, температуру выше 38°C в течение как минимум 24 часов и лабораторные признаки воспаления. У нее было тяжелое заболевание с вовлечением почечной, дыхательной и гематологической систем, что привело к госпитализации. Вовлечение сердечной и желудочно-кишечной систем характерно для MIS-C, тогда как почечное и гематологическое поражения, описанные у этой пациентки, является атипичным. Лихорадка возникает раньше, чем можно было бы ожидать при MIS-C, которая обычно развивается как минимум через 2 недели после появления симптомов Covid-19.

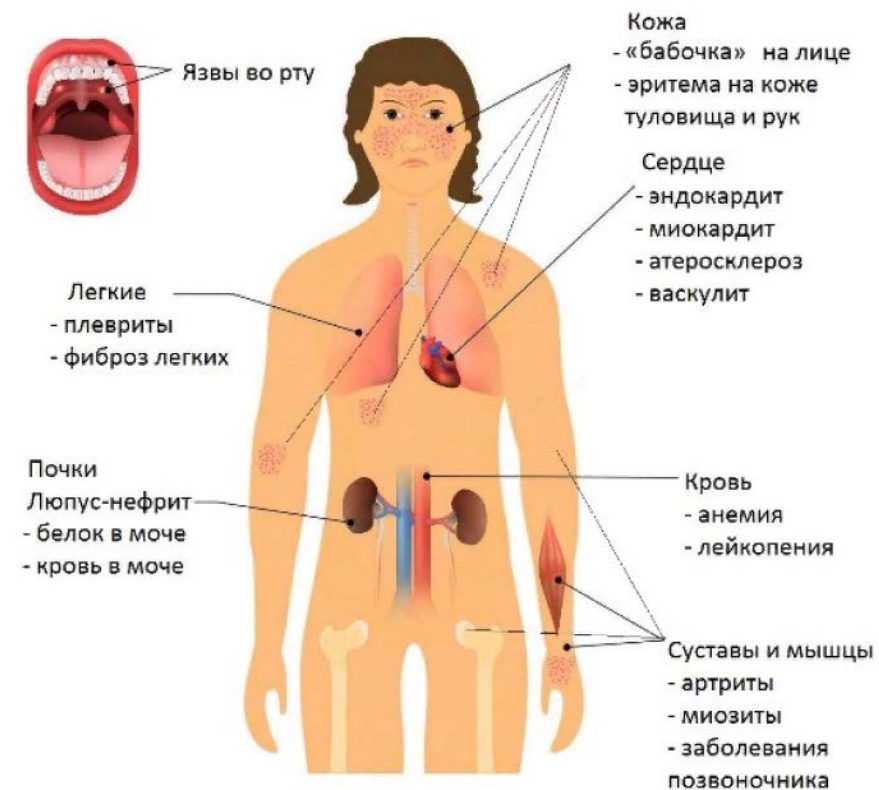


Дифференциальный диагноз

Системная красная волчанка.

- У этой пациентки было много симптомов, характерных для системной красной волчанки (СКВ), включая тяжелое воспаление, длительную лихорадку, артралгии, утомляемость, гломерулонефрит и коагулопатию.
- СКВ часто возникает у девочек-подростков, но обычно она связана с незаметным началом симптомов, тогда как у этой пациентки симптомы проявлялись относительно остро. Также нечастым проявлением является конъюнктивит с остаточной болью в глазах. Для постановки диагноза СКВ на основании критериев Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics 2012 г. пациент должен соответствовать как минимум четырем клиническим критериям и иметь соответствующие лабораторные данные, если нет гистологического диагноза волчаночного нефрита.
- Эта пациентка соответствовала только трем клиническим критериям — гемолитической анемии, заболеванию почек и воспалению суставов (коленных), что делает диагноз СКВ маловероятным. Однако важно провести лабораторную оценку, чтобы определить, присутствуют ли аутоантитела, связанные с СКВ.

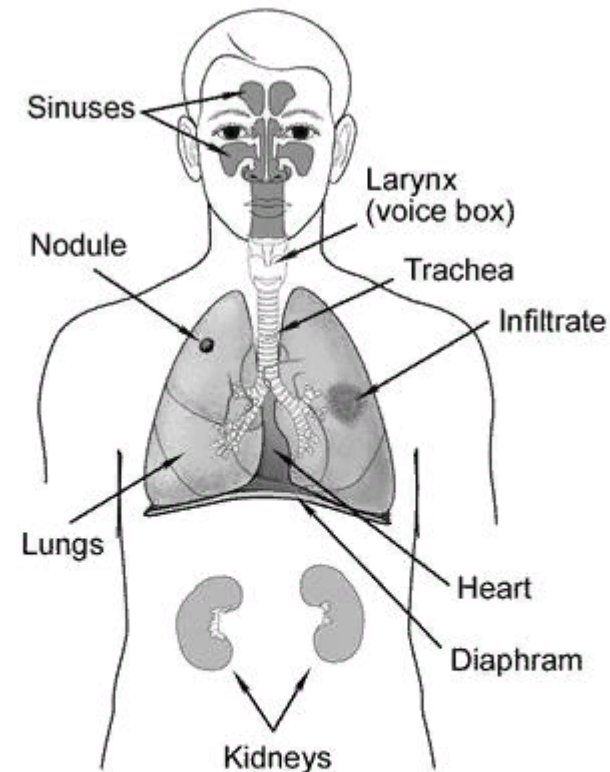
Системная красная волчанка



Дифференциальный диагноз

Гранулематоз Вегенера.

- Эта пациентка соответствовала критериям 2008 года Европейского союза ассоциаций ревматологов, Международной организации исследований детской ревматологии и Европейского общества детской ревматологии для диагностики гранулематоза с полиангиитом.
- Чтобы установить диагноз у пациентки должно присутствовать по меньшей мере три из следующих шести критериев: поражение легких, почек, верхних дыхательных путей, воспаление ларинготрахеобронхиального тракта, положительный тест на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) и гранулематозное воспаление, расположенное в артериальной стенке, в периваскулярном или внесосудистом пространстве.
- У пациентки было поражение легких (двусторонние пятнистые инфильтраты и кровохарканье), почек (гломерулонефрит) и верхних дыхательных путей (длительная ринорея и заложенность носа). Кроме того, ее системная воспалительная реакция с лихорадкой и коагулопатией, а также тяжелая анемия согласуются с диагнозом ГВ.
- Пациентке запланирована биопсия почки для установления причины заболевания почек.



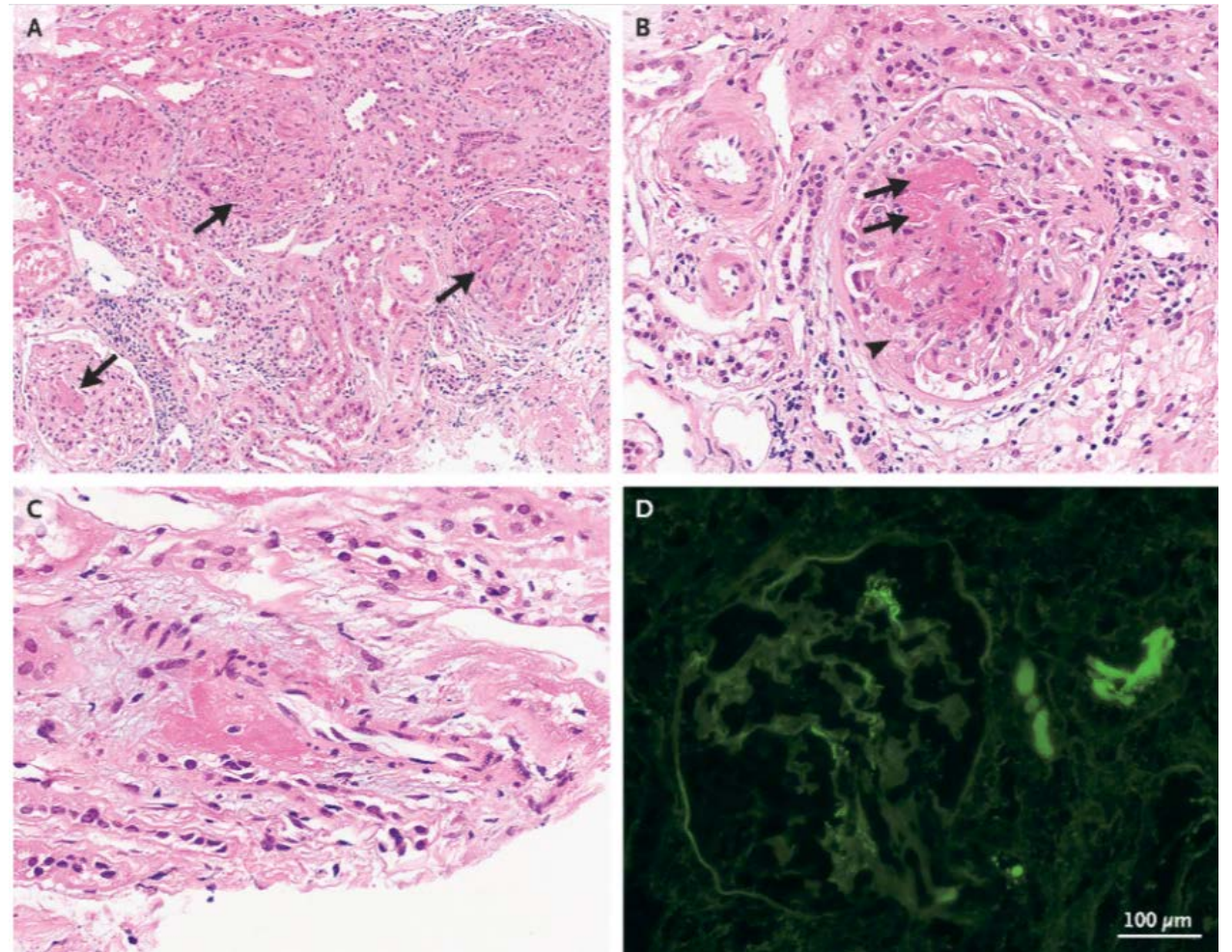
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) usually affects the upper respiratory tract (sinuses, nose, and trachea), lungs, and kidneys. Not all patients will have all the sites affected.

Результаты морфологического исследования

- При окрашивании гематоксилином и эозином в коре почек обнаруживается множество аномальных клубочков с сегментарными некротизирующими поражениями (рисунок А, стрелки).
- При большем увеличении в клубочке обнаруживается фибрин (панель В, стрелки), связанный с фрагментацией ядра, а также клеточный полумесяц (панель В, стрелка).
- В мозговом веществе почки видна артериола с некрозом стенки (изображение С).
- Прямой иммунофлуоресцентный анализ на IgG показывает следы сегментарного мезангиального окрашивания (панель D).

Патоморфологический диагноз:

Некротический и полулунный гломерулонефрит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, с очаговым медуллярным артериолитом и капилляритом.



Wegener's granulomatosis = Granulomatosis with polyangiitis



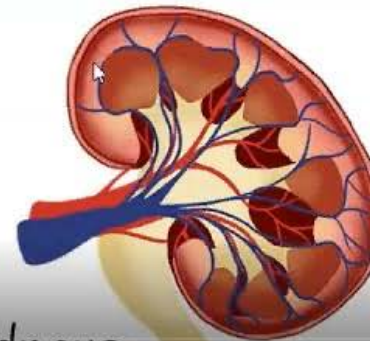
Granulomas



Inflammation of Blood Vessels (Medium and small sized)



Nosebleed
Crusting nose
Stuffiness,
Runny nose



Kidneys:

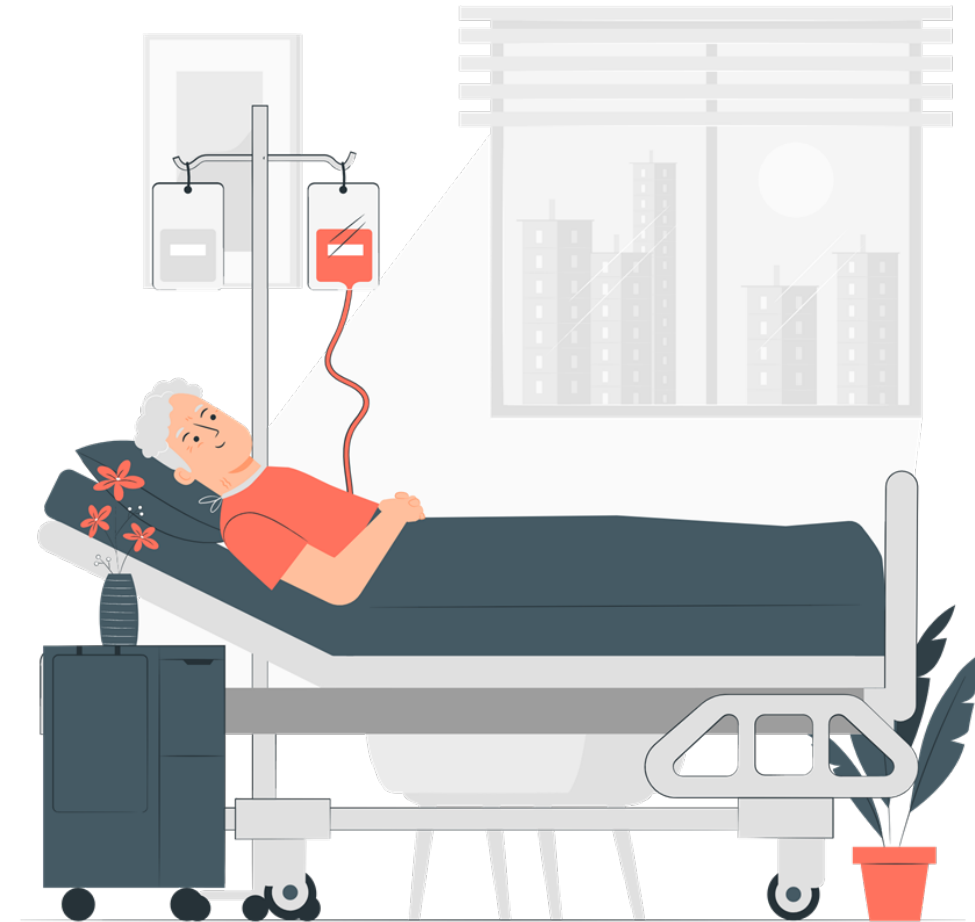


ДИАГНОЗ

Гранулематоз Вегенера.

Лечение:

- Этой пациентке проводилась индукционная терапия, состоящая из высоких доз глюкокортикоидов в сочетании с циклофосфамидом и ритуксимабом.
- Несмотря на эти вмешательства, уровень креатинина сыворотки крови больной увеличился до 387 мкмоль/л, а уровень гемоглобина снизился до 6,0 г/дл. Состояние ее дыхания было стабильным, но она начала получать дополнительный кислород во время сна из-за периодической десатурации.
- После того, как пациентка получила первую дозу экулизумаба, макрогематурия разрешилась в течение 48 часов, уровень креатинина в сыворотке снизился.
- Больная получала терапию экулизумабом в течение 3 мес без каких-либо клинически значимых побочных эффектов. Она также получила менингококковую вакцину и профилактически перорально пенициллин. Лечение циклофосфамидом было прекращено через 8 недель, терапия глюкокортикоидами была снижена, а затем прекращена в течение 6 месяцев, а ритуксимаб был отменен через 6 месяцев.



Динамика состояния:

- Во время последнего контрольного визита пациентки, через 14 месяцев после постановки диагноза ГВ, у нее был уровень креатинина сыворотки 97 мкмоль на литр с разрешающейся протеинурией и титром ANCA менее 1%.
- В настоящее время врачи находятся в процессе получения предварительного разрешения на авакопан, пероральный ингибитор рецептора C5a, для которого требуется предварительное разрешение от страховой компании пациента.
- Пациент находится под пристальным наблюдением на предмет необходимости повторной инфузии ритуксимаба. Уровень IgG значительно снизился после лечения ритуксимабом, поэтому была начата подкожная заместительная терапия IgG.





Авторы клинического случая: Mary C. Ottolini, M.D., M.P.H., M.Ed., Randheer Shailam, M.D., Amita Sharma, M.D., and Ivy A. Rosales, M.D.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcpс2115851>