

## DIFICULTĂȚI DIAGNOSTICE ÎNTR-UN CAZ DE VASCULITĂ SISTEMICĂ – GRANULOMATOZA WEGENER

### DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN A CASE OF SYSTEMIC VASCULITIS - WEGENER'S GRANULOMATOSIS

Dr. Mihai Greavu, dr. Voineag G., dr. Lazăroiu M.,  
dr. Emanoil Gheorghită, Conf.univ.dr. Laurențiu Nedelcu  
Universitatea „Transilvania” din Brașov, Facultatea de Medicină,  
Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

*Autor corespondent:* Mihai Greavu, e-mail greavumihai@yahoo.com

#### Abstract:

The present paper aims to present a case of Wegener's granulomatosis in a young patient admitted in the Emergency County Clinical Hospital Brașov for deep vein thrombosis and the accidentally discovery of lung cavity lesions, infiltrates and also a mild form of acute renal failure.

**Key-words:** vasculitis, cavity lesions, haemoptysis

#### Istoricul bolii

Pacient în vârstă de 34 ani, fumător, cunoscut cu anevrism de aortă abdominală infrarenală evidențiat la o ecografie abdominală în urmă cu un an, cu hernie de disc lombară de aproximativ 2 ani, cu deviație de sept operată în 2012 și cu scădere ponderală de aproximativ 50 kg în ultimii 2 ani – voit, prin dietă până la 85 kg, se prezintă în serviciul de urgență și este internat pe secția de Cardiologie a Spitalului Județean de Urgență Brașov cu edem important la nivelul membrului inferior drept, durere la același nivel, temperatură locală crescută și cianoză ușoară locală, simptomatologie debutată cu 24-48 de ore anterior prezentării. De menționat că pacientul prezintă antecedente heredo-colaterale pe linie maternă pozitive pentru tromboza venoasă profundă.

#### Examenul clinic la internare

Pacient ușor supraponderal ce prezintă edem cald, cianotic la nivelul membrului inferior drept cu diametrul coapsei drepte de 63 cm, diametrul coapsei stângi de 56 cm, diametrul gambei drepte de 49 cm și cel al gambei stângi de 43 cm.

Sat O<sub>2</sub> = 98% spontan; TA = 120/70 mmHg egală la ambele brațe.

Examenul aparatului digestiv, urogenital și al sistemului nervos central nu a evidențiat modificări patologice. De menționat că

pacientul este afebril și rămâne afebril pe toată perioada internării.

#### Investigații paraclinice

Pacientul prezintă hipercolesterolemie, anemie ușoară hipocromă, microcitară (cu Hb = 11 g/dl), un sindrom inflamator important (VSH, Fib, PCR, cu valori crescute), leucocite la limita superioară a normalului și retenție azotată ușoară (cu creatinina = 1.7mg% și Ureea= 74 mg%).

**EKG-ul** prezintă RS cu frecv 80 b/min, interval PR = 0.14 sec și ax QRS intermediar.

**Radiografia de cord-pulmon:** prezintă un focar dens triunghiular posterocardiac stâng, compatibil cu o posibilă zonă de infarct pulmonar; hiluri pulmonare mult mărite

**Ecocardiografie:** ventricul stâng de dimensiuni normale cu funcție sistolică normală; fără leziuni valvulare semnificative; valvă mitrală cu aspect mai lax dar fără criterii certe de prolaps (regurgitare mitrală de grad I); FEV = 60%; fără HTP; fără lichid pericardic.

**Eco Doppler venos:** evidențiază un tromb pe vena femurală comună cu lipsa compresibilității vasculare sau a semnalului Doppler și anevrism de aortă abdominală infrarenală.

**Examenul CT torace și abdomen cu substanță de contrast:** evidențiază embolie pulmonară la nivelul bifurcației arterei pulmonare drepte și posibil ramură lobară

inferioara stângă; cavernă cu pereți neregulați în segmentul dorsal LSS de 8/4 cm, și cavernă de 1.3 cm ventral în LSD; o formațiune ovalară, mixtă, cu conținut aerice și solid, de aprox 5/3 cm situate în lingulă; fără pleurezie; anevrism de aortă abdominală infrarenală și artere iliace comune cu tromb parietal, lumen permeabil; tromb flotant în ambele vene iliace comune; posibil tromb VCI; fără adenopatii;

S-a efectuat consult de chirurgie toracică: fără indicație chirurgicală în prezent. S-a recomandat bronhoscopie cu lavaj pe segmentul LSS și reevaluare CT peste 6 săptămâni.

S-a recoltat spută (3 eșantioane) pentru BK (de menționat că pacientul nu expectorează) – rezultat negativ după 7 zile, culturi negative. S-a recoltat serologie pentru virus HIV – negativă.

Diagnosticile de etapă au fost: tromboembolism pulmonar, tromboflebită profundă vene iliace bilateral, posibil VCI, sindrom posttrombotic membru inferior drept, anevrism aortă abdominală și artere iliace parțial trombozate, imagini cavitate pulmonar bilateral și formațiune tumorală cu conținut mixt, medio pulmonar stâng.

S-a efectuat tratament anticoagulant cu heparină pe injectomat 6 zile cu menținerea APTT-ului terapeutic, apoi cu Clexane 1ml sc la 12 ore, Detralex, Oframax 1g la 12 ore și Aspenter 75mg.

Evoluție favorabilă cu scăderea tensiunii de la nivelul membrului inferior drept fără o reducere evidentă a edemului, cu erupție pruriginoasă la nivelul coapsei în regiunea anterioară și la nivelul gambei în regiunea posterioară.

Se asociază Oxacilină 1g iv la 6 ore și se adaugă Loratadina 1cp/zi, cu evoluție clinică favorabilă.

Se decide transferul pacientului la Institutul de Pneumoftiziologie Marius-Nasta din București pentru investigații de specialitate.

Pacientul se internează la Institutul Marius Nasta în perioada 25 – 28. 03.2013.

Obiectiv la prezentare: MV prezent bilateral, sonoritate pulmonară normală la percuție, fără adenopatii, afebril, SO<sub>2</sub> =97%, AV = 86 b/min regulat, TA = 130/80 mmHg, fără sufluri cardiace, micțiuni fiziologice, tranzit intestinal prezent.

Investigații paraclinice: uree=24 mg%, crea= 1.2 mg%, gli =99 mg%, TGO și TGP în limite normale, Hb = 11.5 g%, leu =10.600/mm<sup>3</sup>, neu =58.7%, Tr = 417.000/mm<sup>3</sup>, LDH = 242 mg%, CK = 85 U/L, CKMB =4 U/L, Na =138 mmol/L, K =5mmol/L, INR =1.11, APTT =40.22 sec, TQ = 12.8 sec.

Radiologic: cord mărit în diametru transvers, cord pulmonar cronic.

CT în 25.03.2013: fără modificări față de CT-ul anterior. Imaginile CT pledează pentru tromboembolism pulmonar bilateral și tromboză de aortă abdominală.

Se practică bronhoscopia: cu aspect endobronșic normal, lavaj LSD (instilare 60ml, recuperare 30 ml).

Lavajul bronho-alveolar: fără celule tumorale, colorație Ziehl Neelsen negativă, fără floră microbiană.

Interpretarea cazului la Institutul Marius Nasta: la nivelul hemitoracelui stâng prezintă o imagine cavitară posibil sechelară cicatricială, după un posibil infarct pulmonar evacuat la nivelul LSS și o imagine cu prezenta unui posibil micetom sau infarct în curs de evacuare.

Examenul CT efectuat în serviciul nostru arată resorbția parțială a zonelor infarctate de la nivelul arterelor pulmonare bilateral precum și a infarctului de la nivelul LSD.

Bronhoscopic se infirmă supurația, micoza sau TBC-ul pulmonar. Interpretăm imaginile cavitate ca sechelare după infarct pulmonare vechi, la un pacient cu trombofilie netratat.

Diagnosticile de etapă la Institutul Marius Nasta: tromboembolism pulmonar difuz bilateral, leziune cavitară cicatricială LSS (post embolie pulmonară veche resorbită), micetom lingular (?) sau infarct pulmonar lingular în resorbție, tromboflebită profundă membru inferior drept și tromboză venă cavă inferioară și vene iliace bilateral.

Tratamentul s-a inițiat cu Levofloxacină 1cp/zi, Targocid 1fl/zi, Omeran 1cp/zi, Clexane 0.6ml 1f la 12 h și Trombostop 2cp/zi cu urmărirea INR-ului terapeutic între 3 și 3.5, iar evoluția este favorabilă.

Pacientul ajunge din nou în serviciul de Urgență al Spitalului de Urgență Județean Brașov și este internat pe secția de Boli Interne în perioada 17 – 26.06.2013 pentru paloare

sclero tegumentară generalizată, astenie fizică marcată și fatigabilitate progresivă.

Obiectiv la internare: supraponderal 105 kg, paloare sclerotegumentară, hiperemie conjunctivală, tuse cu expectorație hemoptoică în cantitate mică, disfagie, ulcer de gambă dreaptă pe fața postero-laterală, diametrul gambei drepte mai mare decât al gambei stângi.

Analize de laborator: sdr. anemic feripriv, feritina normală, sdr. de retenție azotată cu Cl Cre = 40.36 ml/min, sdr. inflamator foarte important (cu VSH, Fib, PCR, FR crescuți), supradozaj dicumarinic (cu INR = 4.76), teste virale negative (Ag Hbs, Ac HCV, HIV, VDRL), examen de spută (floră fără semnificație patogenă).

CT torace și abdomen cu substanță de contrast: evidențiază aceleași imagini cavitate lingulară și apicală dreaptă dar și infiltrate pericavitate și diseminate în ambii lobi inferiori; anevrism fusiform de aortă abdominală cu diametrul maxim al aortei de 3.4cm extins pe arterele iliace comune pe o lungime de 6 cm cu o zonă circumferențială de tromboză intraluminară de 1.5cm (grosimea maximă a zonei de tromboză).

Se inițiază tratamentul anemiei cu transfuzii MER, Venofer și reechilibrare hidro-electrolitică și se obține corecția parțială a sindromului anemic.

Totuși persistă valorile crescute ale sindromului de retenție azotată, de această dată însoțite și de proteinurie = 837mg/24h.

Se suspicionează glomerulonefrita rapid progresivă și se efectuează testul cANCA anti PR3 care este intens pozitiv.

### Diagnostic pozitiv

Vasculita sistemică – Granulomatoza Wegener; glomerulonefrita rapid progresivă; hemoptizii masive remise medicamentos; bronhopneumonie bilaterală remisă; insuficiență respiratorie acută; anemie posthemoragică acută severă corectată; ulcer gambă dreapta suprainfectat (E. Coli); tromboflebită profundă femuropoplitee dreaptă recurentă; anevrism aortă abdominală.

### Tratament

Se inițiază puls terapie cu metilprednisolon 1g/24h, 3 zile, apoi 128mg/zi,

antisecretor gastric și anticoagulant cu control INR.

Din examenul bacteriologic din ulcerul de gambă se identifică E. coli și se face antibioterapie după antibiogramă și pansament local.

evoluție nefavorabilă cu febră, tuse și expectorație hemoptoică și mucopurulentă în cantitate mare, leucocitoză cu neutrofilie și menținerea valorilor inițiale ale sindromului de retenție azotată, dispnee la eforturi fizice minime, scăderea valorilor Hb și Ht.

Radiografia toracopulmonară sugerează un aspect tipic de bronhopneumonie și se inițiază tratament antibiotic cu Imipenem 500mg x3/zi, 10 zile.

Se reia terapia cu Solumedrol 500mg/zi și Ciclofosamidă 400mg/zi timp de 3 zile apoi se continuă cu Metilprednisolon.

Se întrerupe tratamentul anticoagulant cu acenocumarol din cauza hemoptiziilor masive și se face corecția anemiei cu hemostatice, PPC și MER.

Evoluție favorabilă cu: afebrilitate, fără hemoptizii, cu remisia tusei și expectorației mucopurulente, cu corecția parțială a anemiei, scăderea valorilor ureei și creatininei (la externare Cl cre = 57.65ml/min), normalizarea leucocitelor și fără dispnee.

Se reîncepe tratamentul anticoagulant cu Acenocumarol până la INR terapeutic, fără hemoptizii și echilibrat hemodinamic.

Din data de 13.08.2013 pacientul a fost luat în evidență la Hematologie și a urmat PCT specifică cu Medrol și Endoxan. A fost reevaluat lunar cu evoluție favorabilă.

### Discuții

Granulomatoza Wegener este o formă de vasculită autoimună a vaselor mici și mijlocii [1, 2, 6, 12]. Afectează mai ales rinichii și plămâni. Poartă numele după Friedrich Wegener care a descris afecțiunea în 1936.

Face parte dintr-un grup de vasculite care au în comun distrugerea vaselor mici și mijlocii mediată de Ac circulanți cANCA (Ac anti citoplasmă neutrofilică) [7, 13, 1].

Poate prezenta semne și simptome foarte variate și nespecifice dintre care menționăm:

Renal: glomerulonefrita rapid progresivă (75%) care conduce la IRC [3, 4].

Nas: perforare de sept cu distrugere de sept, epistaxis [5, 7].

Ochi: sclerită, conjunctivită, uveită, episclerită.

Gura: gingivită, ulcerații bucale.

Trahee: stenoză subglotică [8, 9].

Pulmonar: noduli pulmonari, infiltrate, leziuni cavitare, hemoragie pulmonară [ 2, 4, 11].

Diagnosticul pozitiv se face cu ajutorul anticorpilor cANCA +, biopsie renală și/sau pulmonară. Menționăm ca biopsia este în 50% din cazuri negativă sau nespecifică [10].

Ac cANCA sunt responsabili de inflamație, interacționează cu proteina 3, o enzimă din neutrofile, activează neutrofilele, determină aderența acestora la endoteliu cu degranulare și distrugerea celulelor endoteliale [10, 11, 13]. Această afectare are loc mai ales la nivelul arteriolelor.

Tratamentul se face inițial cu corticoterapie și ciclofosamidă în paralel. Remisia se obține în 3-6 luni și apoi tratamentul se schimbă pe Azatioprină sau Metotrexat cel puțin un an. Corticoterapia se continuă în doze minime terapeutice [7, 10].

Supraviețuirea la 5 ani este de 87% [12].

### Particularitatea cazului

Suprapunerea vasculitei autoimune - granulomatoza Wegener cu tromboza venoasă profundă și cu anevrismul de aortă abdominală la un pacient tânăr.

### Bibliografie:

1. Abehsera, M., D. Valeyre, P. Grenier, H. Jallet, J. P. Battesti, and M. W. Brauner. 2000. Vasculitis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *Am. J. Roentgenol.* 174:1751-1757
2. Aberle, D. R., G. Gamsu, and D. Lynch. 1990. Thoracic manifestations of Wegener granulomatosis: diagnosis and course. *Radiology* 174:703-709
3. Aktogu, S., G. Yuncu, H. Halilcolar, S. Ermete, and T. Buduneli. 1996. Bronchogenic cysts: clinicopathological presentation and treatment. *Eur. Respir. J.* 9:2017-2021
4. Aquino, S. L., S. T. Kee, M. L. Warnock, and G. Gamsu. 1994. Pulmonary granulomatosis: imaging findings with pathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.* 163:811-815
5. Aviram, G., J. E. Fishman, and M. Sagar. 2001. Cavitary lung disease in AIDS: etiologies and correlation with immune status. *AIDS Patient Care STDs* 15:353-361
6. Balikian, J. P., and F. F. Mudarris. 1974. Diseases of the lungs. A roentgenologic study of 50 cases. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 122:692-707
7. Bruce IN, Bell AL (April 1997). "A comparison of two nomenclature systems for primary systemic vasculitis". *Br. J. Rheumatol.* 36 (4): 453-8
8. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E (2007). "Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review". *JAMA* 298 (6): 655-69
9. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. (August 1990). "The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis". *Arthritis Rheum.* 33 (8): 1101-7
10. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. (February 1985). "Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis". *Lancet* 1 (8426): 425-9
11. Silva, Fred; Jennette, J. Charles; Heptinstall, Robert H.; Olson, Jean T.; Schwartz, Melvin (2007). *Hepinstall's pathology of the kidney*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. p. 677. ISBN 0-7817-4750-3
12. Woywodt A, Matteson EL (2006). "Wegener's granulomatosis--probing the untold past of the man behind the eponym" *Rheumatology (Oxford)* 45 (10): 1303-6
13. Woywodt A, Matteson E (2007). "Should eponyms be abandoned? Yes" *BMJ* 335(7617):424