

Központi idegrendszeri vérzéssel szövődött Wegener-granulomatosis

SZABOLCSI Orsolya, SZÁNTÓ Antónia, ZEHER Margit

CENTRAL NERVOUS SYSTEM HEMORRHAGE IN WEGENER'S GRANULOMATOSIS

Egy 41 éves férfi beteg esetét ismertetjük, akinél improduktív köhögés, láz, légzési nehezítettség, fogyás miatt indultak vizsgálatok 2007. februárban. Mellkasröntgen, CT és bronchoszkópia alapján daganat vagy tbc lehetősége merült fel. Az alkalmazott kezelés (szteroid, kombinált antibiotikum, gátlószeres kezelés) után a tünetek progrediáltak, haematuria és epistaxis jelentkezett. Bronchoszkópia során mintavétel történt, amelyben granulomatosis reakciót észleltek, c-ANCA-pozitivitás is igazolódott, amely alapján Wegener-granulomatosis diagnózisát állították fel.

2007. márciusban ictalis jelleggel jelentkező somnolentia, bal oldali hemiplegia miatt CT történt, amely nagy kiterjedésű jobb oldali frontotemporalis vérzést igazolt, így idegsebészeti műtetre került sor. 2007. áprilisban kezeltük első alkalommal, ekkor kezdtük meg az alapbetegség célzott terápiáját: intravénás szteroid mellett 600 mg cyclophosphamidot kapott, a beteg járóképpel járóképessé vált. 2007. októberben a cyclophosphamidkezelés befejeződött, a beteg mozgásképességét teljesen visszanyerte, majd fenntartó terápiaként methotrexatot alkalmaztunk. 2008. márciusi kontrollja során a klinikum, a mellkasröntgen alapján felmerült a Wegener-granulomatosis recidívája, amelyet a CT-vizsgálat, az emelkedett anti-PR3- és c-ANCA-pozitivitás is megerősített, így 2008. áprilisban cyclophosphamiddal szinkronizált plazmaferézis mellett döntöttünk, majd azathioprint állítottunk be, emellett a betegnek nincsenek aktivitási tünetei. Elmondhatjuk, hogy a kórképben az időben megadott diagnózis és az elkezdett adekvát terápia, valamint rendszeres ellenőrzés mellett jó eredmények érhetők el, még ilyen súlyos szövődéssel társuló kórforma esetén is.

**Wegener-granulomatosis,
központi idegrendszeri vérzés**

In our case a 41-year-old man with following symptoms: non-productive coughing, fever, difficulty in breathing and weight loss was examined in February 2007, and on the basis of chest X-ray, CT and bronchoscopy, the possibility of neoplasm or tuberculosis cropped up. After the applied therapy (steroid, antibiotics, tuberculostatic drugs) the symptoms became more severe, i.e. hematuria and epistaxis were manifested. A tissue biopsy was carried out during bronchoscopy and the histological examination revealed granulomatous reaction. Meanwhile, the presence of c-ANCA was proved, and Wegener's granulomatosis (WG) was diagnosed. In March 2007, sudden somnolence and left side hemiplegia developed, and a large haemorrhage was recognised on CT scan in the right frontotemporal region, with regard to the haemorrhage, the patient had to undergo a neurosurgical operation. We started to treat him in April 2007 by intravenous steroid and 600 mg of cyclophosphamide (Cyc), and he regained the ability to walk again. In October 2007, the Cyc treatment was terminated, and we administered a maintenance therapy with methotrexat. During the regular medical check-up, a chest X-ray indicated a second attack in March 2008, which was confirmed by the chest CT, the clinical symptoms, increased anti-PR3 levels and c-ANCA positivity as well. The flair of the disease was established. Consequently, in April 2008 we decided on plasmapheresis therapy synchronised with Cyc. After that, we started an azathioprine maintenance therapy and he got rid of all the activation symptoms.

We can say that with the adequate therapy started in good time and with the regular medical check up of the patient a good result can be achieved. It is true even in the case of WG disease associated by severe complication, for example central nervous hemorrhage.

**Wegener-granulomatosis,
central nervous system**

dr. SZABOLCSI Orsolya (levelező szerző/correspondent), dr. SZÁNTÓ Antónia, dr. ZEHER Margit:
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Klinikai Immunológiai Tanszék/University of Debrecen, Medical and Health Sciences Center,
3rd Department of Internal Medicine, Division of Clinical Immunology;
4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: orsi0618@gmail.com

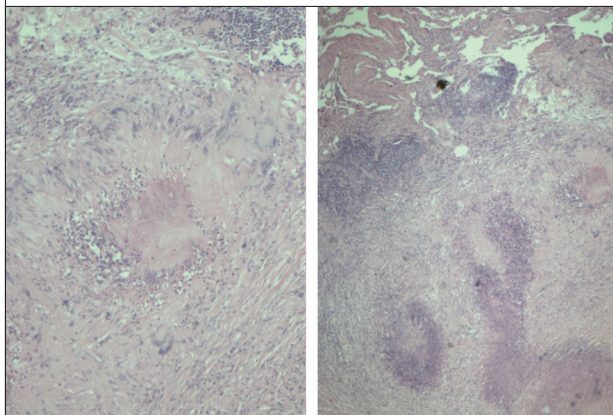
Érkezett: 2010. április 7. Elfogadva: 2010. június 30.

A Wegener-granulomatosis a kis és közepes nagyságú erek nekrotizáló vasculitise, ezen belül az ANCA-asszociált vasculitisek közé tartozik. Az általános tünetek (láz, fogyás, izzadás, gyengeség) mellett a kórképet különböző szervekben manifesztálódó granulomatosis gyulladások jellemzik. Leggyakrabban érintett szervek a tüdő, a vese (glomerulonephritis) és az orrmelléküregek, de érintett lehet még a középfül, a perifériás idegrendszer, a központi idegrendszer, a szem (uveitis, episcleritis), a bőr és a szív (coronaritis, valvulitis) is (1).

A szisztémás vasculitisek, akárcsak a szisztémás autoimmun betegségek, multikauzálisak, külső és belső környezeti tényezők hatására feltehetően genetikailag fogékony emberek esetében alakulnak ki. A Wegener-granulomatosis leginkább középkorú (41–56 éves korú) férfiak betegsége. A patomechanizmusban bizonyított az antineutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA) szerepe. Az ANCA heterogén antitesttípus, több vizsgálatban is igazolták c-ANCA jelenlétét és patogenetikai szerepét Wegener-granulomatosisos betegek esetében. A c-ANCA a proteináz-3 (PR3) ellen termelődik, a betegség aktivitásával nő az anti-PR3 antitest szintézise, a neutrofil sejtek PR3-expressziója is nő a sejt felszínén, és az anti-PR3 fokozza a neutrofil sejtek kemotaxisát, a reaktív oxigéngyökök termelődését, a litikus enzimek, például az elasztáz felszabadulását (2). A kórfolyamatra jellemző még, hogy a biopsziás mintában epitheloid sejtekből, Langhans-sejtekből, aktivált neutrofil sejtekből, kevés lymphocytából álló granulomák figyelhetők meg a kis artériákban, venulákban fibrinlerakódással, necroticus területekkel a gyulladás különböző stádiumaiban (1. ábra) (3–5). A Wegener-granulomatosis klasszifikációs kritériumait az Amerikai Reumatológus Kollégium (ACR) 1991-ben rendszerbe foglalta (1. táblázat), a kritériumok közül kettő jelenléte esetén kimondható a diagnózis (6). Ez a klasszifikációs rendszer azonban elsősorban a többi primer szisztémás vasculitistől segít elkülöníteni a Wegener-granulomatosisot, és eredetileg a tudományos célú felhasználás egyszerűsítése érdekében dolgozták ki.

1. ÁBRA

Wegener-granulomatosisra jellemző szövettani kép: epitheloid sejtekből, Langhans-sejtekből, aktivált neutrofil sejtekből, kevés lymphocytából álló granulomák



RÖVIDÍTÉSEK

ACR: Amerikai Reumatológus Kollégium.
 ANCA: antineutrofil citoplazmatikus antitest.
 Anti-PR3: proteináz-3 elleni antitest.
 BVAS: Birmingham vasculitis activity score.
 CT: komputertomográfia.
 ELISA: enzim-linked immunabsorbent assay.
 HLE: humán leukocytaelasztáz.
 ICAM-1: intracelluláris adhéziós molekula-1.
 LFA-1: leukocytafunkció-asszociált antigén-1.
 MPO: myeloperoxidáz.
 PMN: polimorfonukleáris neutrofil sejt.
 Tbc: tuberculosis.
 TNF-alfa: tumornekrozis-faktor-alfa.

1997-ben jelent meg a Chapel–Hill-féle beosztás, amely az érintett erek nagysága alapján osztályozza a vasculitiseket, és a vasculitises állapotokat a nem vasculitises kórképektől hivatott elkülöníteni (2. táblázat) (3). Az ACR-kritériumok mellé kiegészítésként 2000-ben Sorensen és munkatársai kiegészítő paramétereket határoztak meg, amely a mindennapi klinikai gyakorlatban is jelentősen megkönnyíti a betegek azonosítását, ugyanis a modern nem invazív diagnosztikai módszereket is magában foglalja (3. táblázat) (7). 2007-ben Watts és munkatársai algoritmust alkottak, amely az ANCA figyelembevételével lehetővé teszi a vasculitisek megfelelő klasszifikációját (2. ábra) (8, 9).

Az esetet azért ismertetjük, mert igen ritka, hogy a Wegener-granulomatosis központi idegrendszeri vérzéssel szövődik. Az irodalomban kevés olyan esettanulmány található, ahol központi idegrendszerben észleltek vérzéssel szövődést, és még kevesebb olyan eset ismert, ahol hosszabb távú a túlélés ilyen szövődésminták után.

Esetismertetés

A 41 éves beteg korábbi anamnézisében 2000 óta ismert magasvérnyomás-betegség szerepelt. 2007. janu-

1. TÁBLÁZAT

A Wegener-granulomatosis klasszifikációs kritériumrendszere

1. Nasalis vagy orális gyulladás.
2. Csomók, infiltrátumok, góccárnyékok vagy üregek a mellkasröntgen során.
3. Mikroszkópos haematuria vagy vörösvértest-cilinderek.
4. Biopszia során granulomatosisos gyulladás.

Két kritérium jelenléte esetén kimondható a diagnózis (6).

árban improduktív köhögés, láz, légzési nehezítettség miatt háziorvosa vizsgálta, panaszaira háromféle antibiotikumot kapott, majd fogyás és perzisztáló láz miatt a területi kórházba került, ahol mellkasröntgen és CT készült, illetve több alkalommal bronchoszkópia is. A vizsgálatok alapján daganat és tbc lehetősége merült fel. Sztteroid-lökésterápiát és kombinált antibiotikus kezelést indítottak gátlószeres védelemben. A kezelés indítása után progrediáltak a tünetek, haematuria és epistaxis jelentkezett. A pontosabb diagnózis érdekében bronchoszkópia során biopsziás mintavétel történt, amelyben granulomatosus reakciót észleltek, időközben antineutrofil citoplazmatikus antitest (c-ANCA-) pozitivitás igazolódott, amely alapján Wegener-granulomatosis diagnózisát állították fel. 2007. márciusban a beteg hirtelen somnolenssé vált, majd bal oldali hemiplegia alakult ki. A koponya-CT nagy kiterjedésű (7×6×5 cm-es) jobb oldali frontotemporalis, felszínközeli vérzést igazolt (CT-angiográfián aneurysma, érmalformatio nem ábrázolódott), emiatt idegsebészetben drenálás történt (3. a) ábra). Posztoperatív ellátása során, intenzív osztályon tartós lélegeztetésre szorult, tracheostoma is történt, később spontán légzése fokozatosan helyreállt. Reumatológiai javaslatra három napon át napi 500 mg methylprednisolont kapott intravénásan, amelynek dózisát fokozatosan csökkentették, mindezek mellett antituberkulotikumot és garatváladék-tenyésztési eredménye alapján ciprofloxacín-fluconazol terápiát alkalmaztak. 2007. áprilisban területi kórházba került vérnyomáskiugrás, légzési elégtelenség miatt, amelynek oka a tracheába beszáradt pörkös váladék volt, fül-orr-gégész által végzett fiberoszkópos vizsgálat szűkületet nem talált, a korábbi stomanyírást megnyitotta, a beteg csak átmenetileg szorult ismét lélegeztetésre. 2007. április elején a kontroll-mellkas-CT nem írt le változást a granulomatosus góccokban, de néhány helyen beolvadást igazolt (4. a) ábra). A 2007. április 23-án készült mellkasröntgen mindkét tüdőfélben elszórtan több, 1-5 cm-es nagyságú foltos légtartalomcsökkenést mutatott, ezek beszűrődésnek, illetve az alapbetegség következtében létrejövő alveolaris vérzésnek felelhetnek meg. Friss laboratóriumi leleteiből emelkedett C-reaktív protein-szint, hiperszedimentáció, leukocytosis, balra tolt vérkép, mérsékelt microcytaer, hypochrom anaemia volt kiemelhető.

2007. áprilisban került átvételre klinikánkra, státusából bal oldali hemiplegia volt kiemelhető, ekkor kezdtük meg a Wegener-granulomatosis definitív kezelését. Intravénás sztteroid mellett 600 mg cyclophosphamidot kapott, amelynek akut szövödményét nem észleltük. Sztteroiddózisát fokozatosan csökkentettük, majd per os methylprednisolonra állítottuk. Rendszeres gyógytornában részesült, így bal oldali hemiparesises tünetei mérséklődtek, majd hazaengedésekor járókerettel járóképessé vált. 2007. májusban mellkasi panaszok miatt a SZOTE I. Számú Belgyógyászai Klinikára került felvételre, nekroenzim-emelkedése nem volt, azonban intermittáló jobb-Tawara-szár-blokkot észleltek. A panaszok háttérében tüdőembolia kizárható volt, de a panaszok ischaemiás eredetének tisztázására koronarográfia

2. TÁBLÁZAT

A szisztémás vasculitisek osztályozása a Chapel Hill-i konszenzus alapján

Nagyerek vasculitisei	óriássejtes (temporalis) arteritis Takayasu-arteritis
Közepes erek vasculitisei	polyarteritis nodosa Kawasaki-betegség
Kiserek vasculitisei	Wegener-granulomatosis Churg–Strauss-szindróma mikroszkopikus polyangiitis (mikroszkopikus polyarteritis) Henoch–Schönlein-purpura essentialis kryoglobulinaemiás vasculitis bőr-leukocytoclastic vasculitis

3. TÁBLÁZAT

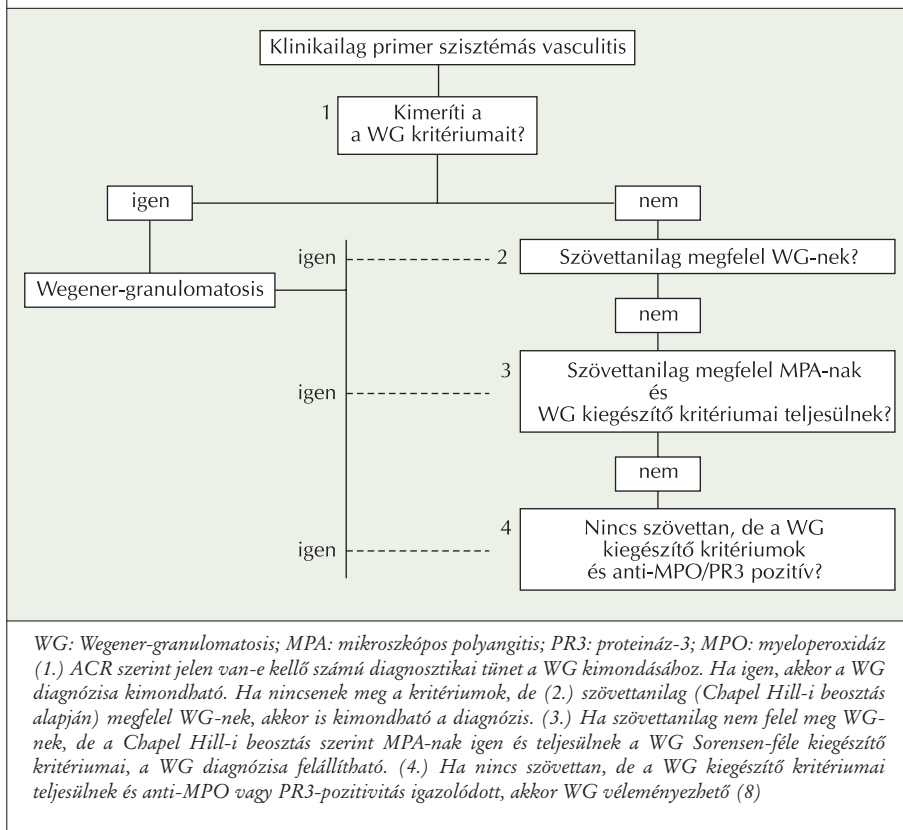
Sorensen-féle kiegészítő paraméterek Wegener-granulomatosis-hoz (7)

Szervérintettség	Kiegészítő paraméterek
Glomerulonephritis	protenuria és haematuria vörösvértest-cilinderekkel
Arteritis	aneurysma vagy stenosis angiográfiás vagy ultrahangos kimutatása
Alsó légúti granulomatosus gyulladás	üregek vagy infiltrátumok radiológiai kimutatása >1 hónapja, tumor és infekció kizárható
Felső légúti granulomatosus gyulladás	véres orrváladékozás vagy hegesedés >1 hónapja, krónikus sinusitis, otitis vagy mastoiditis, koponyacsont-destrukció, akut halláscsökkenés trauma nélkül

történt, amely nem igazolt szűkületet, illetve coronaritist, az echokardiográfia mitralis prolapsust és 28 Hgmm-es jobb kamrai nyomást írt le. Mellkasröntgenén ekkor a bal felső lebenyben körülbelül 2 cm-es, foltszerű légtartalom-csökkenést láttak. Jobb-Tawara-szár-blokkja perzisztált, kezelését acetilszalicilsavval és nitráttal egészítették ki. 2007. május végén a cytostaticus kezelés folytatása miatt került ismét klinikánkra. Mivel a koronarográfia negatív volt, és kerékpárgometria nem volt kivitelezhető, valamint mellkasi panaszai nem ismétlődtek, a farmakológiai terheléses vizsgálatot egyelőre halaszthatónak tartottuk, azonban trimetazidinnel kiegészítettük a terápiáját. Normális haemostatus mellett antiemetikus védelemben megkapta a ciklikus cyclophosphamidkezelés második ciklusát (600 mg). 2007. júniusban bronchitise zajlott, háziorvos kezelte (ciprofloxacín), a mellkasröntgen nem mutatott eltérést. 2007. júniusban és júliusban a ciklikus cyclophosphamidkezelés harmadik-negyedik ciklusát is megkapta. 2007. augusztus 10-én koponya-MR készült, amely kizárta az újabb gócot, csupán a régi

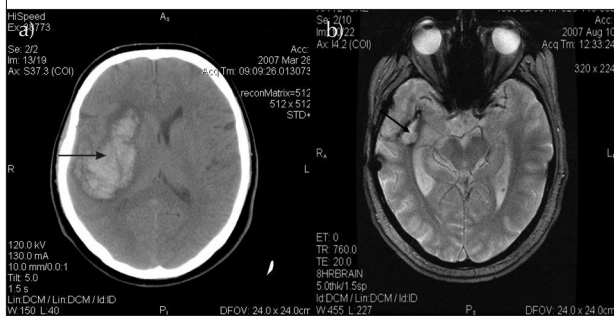
2. ÁBRA

Watts-algoritmus a betegek klasszifikálására (részlet)



3. ÁBRA

a) 2007. márciusban készült koponya-CT: nagy kiterjedésű jobb oldali frontotemporalis, felszínhez közeli állományvérzés. b) Koponya-MR, 2007. augusztus 10.: újabb góc nincs, csupán a régi vérzés maradványa látszik subinsularisan a jobb féltekében



vérzés maradványa látszott subinsularisan a jobb féltekében (3. b) ábra). Otthonában fül-orr-gégészeti vizsgálat történt, kis, tágitást nem igénylő tracheaszűkületet véleményeztek. 2007. szeptemberben megkapta az ötödik ciklus cyclophosphamidkezelést, stridoros jellegű légzése miatt bronchoszkópia történt, ekkor sem igazolódott tágitást igénylő tracheostenosis. 2007. októberben a cytostaticus kezelést befejező, hatodik ciklusát kapta meg, ekkor a szteroiddózist csökkenteni tudtuk. 2007. novemberben klinikánkon fenntartó

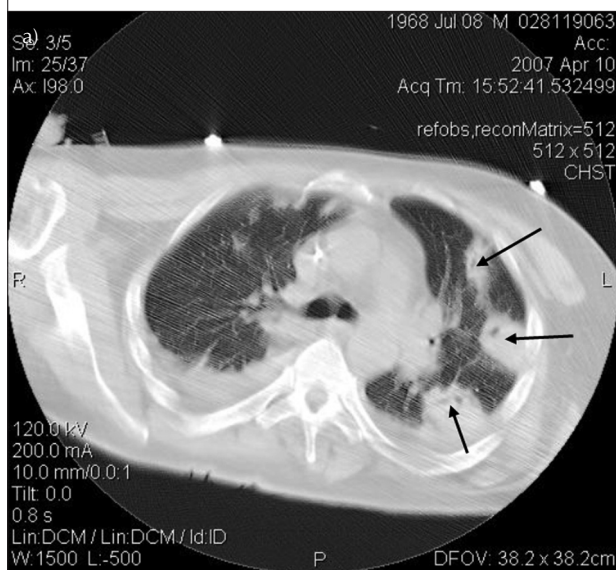
methotrexat-bázisterápia indult, a kezdeti dózist jól tolerálta, mellékhatás nem lépett fel, a szteroiddózist tovább lehetett csökkenteni (a szteroiddózis változásait a kezelés során az 5. ábrán összegeztük). A beteg a kezelés befejezésekor önállóan járóképessé vált.

2008. márciusban a kontrollmellkasröntgen alapján felmerült a Wegener-granulomatosis recidívája, ezért CT-vizsgálatot kértünk, amelyen a korábbiakban leírt granulomatosis elváltozások továbbra is kimutathatók voltak, bal oldalon az egyik kifejezett beolvadást mutatott. A jobb alsó lebeny légtartalma csökkent, és fokozott göccs, köteges rajzolatot és megvastagodott falú bronchuságakat mutatott. A klinikum, a CT-lelet, az emelkedett anti-PR3- és a c-ANCA-pozitivitás alapján az alapbetegség recidíváját véleményeztük, így 2008. áprilisban, mivel a methotrexat hatástalannak bizonyult és biológiai terápia indítására egyelőre nem volt lehetőség, cyclophosphamiddal szinkronizált plazmaferézis mellett döntöttünk. Három ülésben összesen 10 500 ml plazma eltávolítására és pótlására került sor, a kezeléseket után 200-200-

200 (összesen 600) mg cyclophosphamidot kapott. A kezelés során mellékhatást nem észleltünk, veseérintettségre utaló jel nem volt. A továbbiakban még két, hasonlóan szinkronizált plazmaferézis történt hathetenkénti időközökben. További három ciklus cyclophosphamidot pedig 2008. novemberig kapott meg havi rendszerességgel. Közben 2008. április 27-én munka közben baleset érte, a bal radius típusos helyén 30 fokban tengelyeltéréssel járó fractura igazolódott. 2008. július 28-án kontroll-mellkas-CT történt, ahol a radiológus a pulmonalis elváltozások számának és méretének csökkenését véleményezte. Rendszeresen ellenőriztük szakrendelésünkön, folyamatosan panaszmentes volt. A 2008. októberi mellkasröntgen az előző felvétellel összehasonlítva nem jelzett újdonságot. A 2008. októberben Szegeden elvégzett terheléses szívizomscan-vizsgálat során csökkent globális balkamra-funkciót, az elülső fal proximális harmadában régi infarktushoz megfelelő perfúziós deficitet írtak le, tranzitorikus ischaemiás eltérés nem volt. A tartós szteroidszedés miatt mindkét szemben cataracta alakult ki, amelyek műtéti megoldása 2008. decemberben és 2009. februárban történt meg. A 2008. decemberi mellkas-CT-n a pulmonalis laesiók mérete mérséklődött, hilusi lymphadenomegáliát már nem észleltek (4. b) ábra). 2009. februárban ismételt mellkas-CT történt, amely a korábbi statust rögzítette, a bal tüdő első-második szegmentumának medialis részén szegmentális atelectasia látszott, de üregárnyék nem, a korábbi felvételek-

4. ÁBRA

a) 2007. április elején készült mellkas-CT: a granulomás góciókban nincs változás, de néhány helyen beolvadás látható. b) 2008. decemberi mellkas-CT: a pulmonalis laesiók mérete mérséklődött, hilusi lymphadenomegalia már nem észlelhető



hez viszonyítva regresszió volt észlelhető. 2009. márciusra 6 mg-ra tudtuk csökkenteni a methylprednisolon adagját, emellett bázisterápiaként 150 mg/nap azathioprint indítottunk. 2009. júliusi és októberi kontrollja során panaszmentes volt. A c-ANCA mindkét kontroll során gyengén pozitív, az anti-PR3 júliusban kissé határérték felett (6,8 U/ml), októberben normáltartományon belül volt (6. ábra).

Megbeszélés

A Wegener-granulomatosis legjellegzetesebb szisztémás tünetei közé tartoznak a nekrotizáló granulomák,

a kiserek falának gyulladása az alsó és felső légutakban és a fokális nekrotizáló glomerulonephritis. A központi idegrendszeri érintettség igen ritka. Az intracerebrális vérzéses szövödmény háttérében az ANCA-citokin rendszer állhat. A citokinek aktiválják a polimorfonukleáris neutrofil (PMN) sejtekben intracitoplazmatikusan található PR3-at, amelyek a sejt felszínre helyeződnek át, így az ellenük termelt ANCA számára elérhetővé válnak (4, 10). A citokinek egyéb adhéziós molekulák expresszióját is indukálják, így a leukocytafunkció-asszociált antigén-1-et (LFA-1) és az intracelluláris adhéziós molekula-1-et (ICAM-1). Ezek az adhéziós molekulák alakítanak ki szoros kontaktust a polimorfonukleáris sejt és az endothelium között (11). Az ANCA és a PR3 közötti interakció indukálja a PMN-sejtek aktivációját, degranulációját, amely az endothel károsodását okozza. Egyes nemzetközi vizsgálatokban azt igazolták, hogy in vitro a PR3 az endothelsejtek apoptózisát indukálja. A PMN-sejtek a PR3-on kívül a myeloperoxidáz (MPO) és a humán leukocytaelasztáz (HLE) lysosomális enzimeket is expresszálják a sejt felszínükön (12). A HLE-ről már ismert, hogy károsítja az elasztint (13). Az előbbieken felsorolt mechanizmusok járulnak hozzá az érfal károsodásához és vezetnek érfalruptura által vérzéses szövödményekhez, így esetünkben is a mechanizmus által okozott érfalkárosodás állhatott a vérzéses szövödmény háttérében.

Az ismertetett eset érdekessége abban rejlik, hogy igen ritka az, hogy Wegener-granulomatosis központi idegrendszeri vérzéssel szövődik és még ritkább, hogy a beteg túléli és maradványtünetek nélkül gyógyul. Wegener-granulomatosisban leginkább a perifériás idegrendszert érintő (szimmetrikus vagy aszimmetrikus polyneuropathia, mononeuropathia) szövödmények jellemzőek (14). Az általunk bemutatott eseten kívül a nemzetközi irodalomban 18 esetet közöltek, a férfi:nő arány 5:1 volt. Az esetek nagy részében boncolás során derült fény a vérzéses szövödményre, ugyanis a betegek többségében a cerebrális angiográfia nem mutatott eltérést. A negatív angiográfiai leletek is azt támasztják alá, hogy a Wegener-granulomatosisban jelentkező vérzéses szövödmények háttérében a kiserek gyulladós folyamatai, valamint a granulomatosis infiltráció állhat.

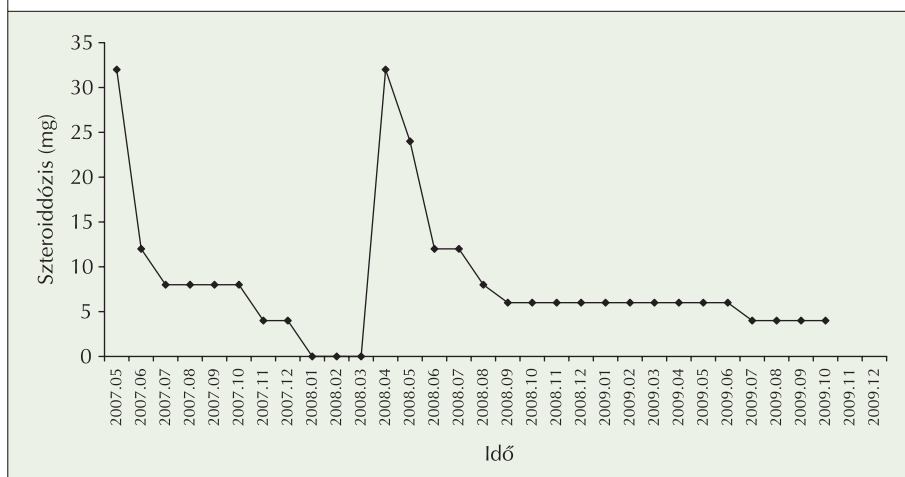
A Wegener-granulomatosis patomechanizmusában bizonyított az antineutrofil citoplazmatikus antitestek szerepe.

Igen ritka, hogy a Wegener-granulomatosis központi idegrendszeri vérzéssel szövődik.

A vérzéses szövödmények háttérében a kiserek gyulladós folyamatai, valamint a granulomatosis infiltráció állhat.

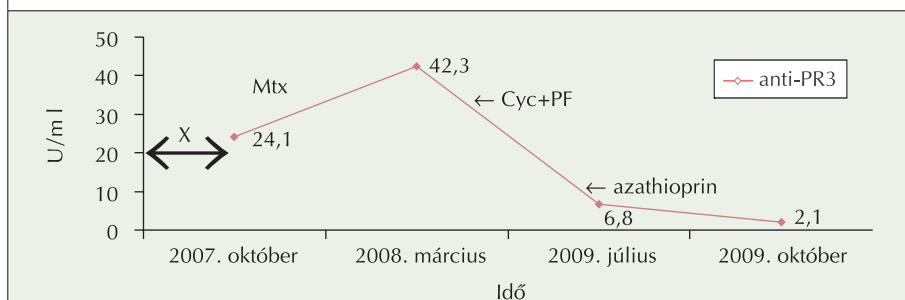
5. ÁBRA

A szteroiddózis változása a kezelés során



6. ÁBRA

Az anti-PR3-szint változása a kezelés során



MTX: methotrexat; Cyc: cyclophosphamid; PF: plazmaferézis; X: ezen időszak alatt anti-PR3-vizsgálat ELISA-módszerekkel nem történt

lományvérzés, hanem subarachnoideális vérzéses szövődmény zajlott. Ezek alapján elmondható, hogy a központi idegrendszeri állományvérzés ritka, potenciálisan fatális szövődmény, és ha a beteg életben is marad,

eset található, ahol rituximabot alkalmaztak központi idegrendszeri vérzéses szövődménnyel járó Wegener-granulomatosisban, és kifejezetten hatékonynak bizonyult (17).

súlyos maradványtünetekre kell számítani. A Wegener-granulomatosis kezelése a mai napig nem egységes, hiszen a háttérben számos feltérképezetlen immunológiai folyamat áll. Azonban a felismert mechanizmusok egyre nagyobb hányada befolyásolható a különböző, folyamatosan bővülő terápiás eszközökkel.

Esetünkben is igazolódott, hogy az időben elkezdett definitív és maximális szupportív terápia mellett a központi idegrendszeri vérzéses szövődmény után maradványtünetek nélküli, gyógyult állapot érhető el, de a beteg további gondos és rendszeres ellenőrzése szükséges, hiszen az alapbetegség csupán egyetlen szövődményéből épült fel betegünk. Fontos az esetleges aktivitási tünetek felismerése, amelynek követésére a Birminghamben kidolgozott vasculitis aktivitási pontszám (Birmingham vasculitis activity score, BVAS) lehet segítségünkre. Aktivitási tünetek esetén szükséges a kezelés mihamarabbi megkezdése a súlyos szövődmények elkerülése érdekében. Ez felveti a kérdést, hogy milyen új terápiás lehetőségek lesznek elérhetőek a jövőben, ha az eddigiek nem vezetnek eredményhez, így például felveti a biológiai terápiák (elsősorban anti-CD20, kevésbé az anti-TNF-alfa) létjogosultságát a Wegener-granulomatosis terápiás protokolljában. A nemzetközi irodalomban mindössze egy olyan

IRODALOM

1. Wegener F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1936;29:202-10.
2. Kallenberg CG. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. *Journal of Autoimmunity* 2008;30:29-36.
3. Zeher M, Husz S, Varjú C, Csépany T. Szisztémás vasculitisek. In: Czirják L. Klinikai immunológia. Budapest: Medicina; 2006. p. 156-61, 225-48.
4. Zeher M. A Wegener-granulomatosis immunológiai vonatkozásai. *MOTESZ* 2006;1:44-6.
5. Zeher M. A vasculitisek immunpatogenezeise. *LAM* 2005;15:117-22.
6. Leavitt RY, Fauci LS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
7. Sorensen SF, Slot O, Tvede N, Peterson J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel-Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000;59:478-82.
8. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides end polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222-7.
9. Zeher M. A primer vasculitisek klasszifikációs nehézségei. *Focus Medicinæ* 2008;10:17-9.
10. Csernok E, Ernst M, Schmitt W, Bainton DF, Gross WL. Activated neutrophils express proteinase 3 on their plasma membrane in vitro and in vivo. *Clin Exp Immunol* 1994;95:244-50.
11. Müller GA, Markovic-Lipkovski J, Müller CA. Intercellular adhesion molecule-1 expression in human kidneys with glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1991;36:203-8.
12. Bouwer E, Huitema MG, Mulder AH, Heeringa P, van Gor H, Tervaert JW, et al. Neutrophil activation in vitro and in vivo in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 1994;45:1120-31.
13. Boudier C, Godeau G, Hornebeck W, Robert L, Bieth JG. The elastolytic activity of cathepsin G: an ex vivo study with dermal elastin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;4:497-503.
14. Nardone R, Lochner P, Tezzon F. Wegener's granulomatosis presenting with intracerebral hemorrhages. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:81-2.
15. Cruz DN, Segal AS. A patient with Wegener's granulomatosis presenting with a sunarachnoid hemorrhage: case report and review of CNS disease associated with Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol* 1997;17:181-6.
16. Kishimoto M, Arakawa KC. A patient with Wegener granulomatosis and intraventricular Hemorrhage. *J Clin Rheumatol* 2003; 9:354-8.
17. Memet B, Rudinskaya A, Krebs T, Oelberg D. Wegener granulomatosis with massive intracerebral hemorrhage: remission of disease in response to rituximab. *J Clin Rheumatol* 2005;11:314-8.