

## LAVORO ORIGINALE

# Granulomatosi di Wegener: descrizione di una casistica di 50 pazienti\*

## *Wegener's granulomatosis: an analysis of 50 patients*

G. Di Comite<sup>1</sup>, G. Bonavida<sup>1</sup>, E. Bozzolo<sup>1</sup>, S. Bianchi<sup>2</sup>, G. Ciboddo<sup>3</sup>, M. Tresoldi<sup>1</sup>,  
L. Praderio<sup>1</sup>, M.G. Sabbadini<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Medicina Interna a Indirizzo Immunologico; <sup>2</sup>Oftalmologia e Scienze della Visione, IRCCS H. San Raffaele, Milano;

<sup>3</sup>Divisione di Medicina Interna a Indirizzo Onco-Ematologico; <sup>4</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

### SUMMARY

**Objectives:** *Two evaluate the rate of different organs involvement in 50 patients with Wegener's Granulomatosis (GW), and to describe their clinical manifestations and their response to treatment.*

**Methods:** *We evaluated 50 consecutive patients with GW, come to our attention from January 1987 to May 2003. 43 patients met the 1990 American College of Rheumatology (ACR) criteria for classification of GW; 7 patients the 1993 ELK criteria.*

**Results:** *82% of patients presented Ear/Nose/Throat (ENT) involvement, which is the most common site of inflammation. 22% of our patients had ENT-restricted disease; in 78% of cases disease extended to other organs. Lungs were involved in 72% of cases; kidney in 36%; eye in 24%; nervous system (NS) in 14% (central NS in 10% and peripheral NS in 4%); skin in 10%; heart in 8%; testis in 4%. Arthritis was present in 10% of patients. We discuss treatment of all patients and response to therapy of those 28 whose follow-up is available.*

**Conclusions:** *Involvement of airways and kidney is by far the most common in GW, though potentially any other organ or system may be affected. The total rate of other organs involvement is 70%.*

Reumatismo, 2005; 57(3):187-192

Le vasculiti associate agli anticorpi verso il citoplasma dei granulociti neutrofili (ANCA) costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie, accomunate dalla flogosi a carico dei vasi di piccolo e medio calibro con necrosi fibrinoide. La granulomatosi di Wegener (GW) rappresenta la forma più frequente tra le vasculiti ANCA-associate, con una prevalenza stimata intorno a 3/100.000 abitanti negli Stati Uniti (1). L'esordio della malattia coinvolge sempre il tratto respiratorio, con una flogosi granulomatosa a carico delle alte vie aeree e, con una frequenza lievemente minore, delle basse vie aeree (2, 3). In alcuni casi, definiti "localizzati" o "limi-

tati", la malattia rimane confinata al solo tratto respiratorio (4), ma le lesioni granulomatose possono estendersi per contiguità all'orbita e al sistema nervoso centrale (SNC) (5). In altri soggetti, per motivi non ancora chiariti, la malattia tende ad evolvere, dopo un periodo variabile, in una forma "generalizzata" o "grave", in cui prevale un processo vasculitico pauci-immune sistemico sulla flogosi granulomatosa (6, 7). L'organo più frequentemente interessato in questi casi è il rene ma potenzialmente ogni altro apparato può essere coinvolto (2, 3, 7). Nelle forme di GW generalizzata l'associazione con gli ANCA è elevata (95%), in particolare con un pattern di distribuzione citoplasmatico (cANCA) all'immunofluorescenza indiretta (IFI) (4, 8). Nei casi localizzati è significativamente più elevata la frequenza di soggetti ANCA negativi e di soggetti pANCA positivi (pattern periferico all'IFI) (4, 9).

La prima descrizione clinica dettagliata di un'ampia casistica di pazienti con GW risale al 1983 (3), quan-

\*Lavoro premiato al XL Congresso SIR, Udine 2003

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Gabriele Di Comite  
Divisione di Medicina Interna  
IRCCS H. San Raffaele  
via Olgettina 60 - 20132 Milano  
E-mail: dicomite.gabriele@hsr.it

do Fauci et al riportarono le caratteristiche di quegli 85 pazienti sui cui era stato applicato, a partire dal 1973, il rivoluzionario schema di trattamento con ciclofosfamide (10). Nel 1992 lo stesso gruppo di autori pubblicò un lavoro che riportava i dettagli clinici relativi a quegli stessi pazienti e ai nuovi casi os-

*Estensione di malattia e coinvolgimento d'organo:*  
i dati relativi all'interessamento di ogni singolo organo o apparato sono riportati in figura 1 e in tabella II.

Nel 22% (11/50) dei pazienti la malattia era confinata al solo tratto otorinolaringeo, mentre nel 78% (39/50) dei casi era diffusa in modo sistemico.

la malattia era diffusa a livello meningeo. Entrambi i pazienti con localizzazione meningeale sono stati sottoposti ad accertamento biptico: in entrambi i casi è stato riscontrato un infiltrato linfocitario T perivascolare, in 1 caso accompagnato da cellule giganti multinucleate e aree di necrosi. In entrambi questi pazienti l'infiltrazione meningeale si è verificata mentre un trattamento era già in corso: steroide e cotrimoxazolo in un caso; steroide e azatioprina nell'altro caso.

Il sistema nervoso periferico è stato coinvolto in solo 2 pazienti (4%), sotto forma di mononevrite multipla, documentata all'elettromiografia.

Le manifestazioni cutanee (porpora o eritema diffuso) sono state riscontrate in 5 pazienti (10%), di cui 4 sottoposti a biopsia, ed anche l'artrite è stata descritta in 5 pazienti.

Il coinvolgimento cardiaco era presente in 4 pazienti (8%), di cui 2 con pericardite; 1 con vasculite coronarica; 1 con miocardite.

Infine in 2 pazienti è stata osservata un'epididimite, in 1 caso accertato all'indagine autoptica.

Gli ANCA sono stati testati in 46/50 pazienti e sono risultati positivi in 35 (22 cANCA, 7 pANCA, 2 con doppio pattern di distribuzione, 4 con pattern non definito).

*Trattamento e follow-up:* tutti i pazienti sono stati trattati con terapia steroidea per os, a una dose iniziale variabile tra 0,5 e 1 mg/Kg di prednisone, a seconda della gravità e dell'estensione di malattia. Nei casi più gravi, in particolare con interessamento renale, è stata praticata la somministrazione endovenosa di metilprednisolone 1 g per 3 giorni.

In 21/50 (42%) pazienti, con importante interessamento naso-sinusale, è stato associato cotrimoxazolo per os.

37 pazienti (74%) hanno ricevuto una terapia immunosoppressiva associata alla terapia corticosteroidea al momento della diagnosi. In 32 pazienti, per la presenza di grave coinvolgimento di organi vitali (rene, cuore, esteso interessamento polmonare), è stata iniziata ciclofosfamide per os (1,5-2 mg/Kg). Il trattamento per os sembra consentire, rispetto ai boli mensili, una miglior risposta clinica, verosimilmente per la maggior dose cumulativa che comporta. Nei restanti 5 casi è stato intrapreso trattamento con azatioprina (2-3 mg/Kg).

1 paziente è deceduto per un grave coinvolgimento renale e polmonare entro 1 mese dalla diagnosi. 28 pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 51,6 mesi (range 9-204).

Di questi 28 pazienti, 16 presentavano una forma

generalizzata (10 con interessamento renale, 4 del SNC, 1 del SNP ed 1 cardiaco) e sono stati tutti sottoposti a trattamento con ciclofosfamide per os.

1 paziente è rapidamente progredito sino all'insufficienza renale terminale nonostante la terapia immunosoppressiva ed è attualmente in trattamento dialitico e con ciclofosfamide ed in attesa di trapianto. 1 paziente non ha mai ottenuto una remissione stabile di malattia durante i 60 mesi di follow-up, malgrado il trattamento con ciclofosfamide.

I restanti 14 pazienti hanno raggiunto la remissione di malattia. In 5 casi la terapia immunosoppressiva ha potuto essere sospesa completamente, senza che si verificassero recidive a un follow-up medio di 99,6 mesi (range 50-180). In 4 pazienti è stato necessario proseguire il trattamento con ciclofosfamide. In uno di questi pazienti, dopo 60 mesi di trattamento per os, è stato tentato un passaggio alla somministrazione di ciclofosfamide in boli mensili, nonostante una parziale attività residua di malattia, per ridurre la dose cumulativa e quindi la tossicità. Dopo 4 infusioni si è assistito ad una recidiva di malattia per cui è stato reinstaurato trattamento per os. Diversamente, in un altro paziente, 6 mesi di trattamento per os hanno consentito di raggiungere una pronta remissione. Per ridurre la tossicità si è passati alla somministrazione in boli per 3 mesi e poi al trattamento con azatioprina, con successo. In altri 4 pazienti è stato possibile passare dalla ciclofosfamide ad un altro immunosoppressore (azatioprina in 2 casi e metotrexate in 2 casi), per consolidare la remissione o per una riaccensione di malattia alla sospensione di ciclofosfamide (2 casi).

Gli altri 12 pazienti di cui è disponibile il follow-up presentavano una forma "limitata". In 6 casi era presente il coinvolgimento polmonare ed in 6 casi la malattia era confinata al solo tratto ORL. Tutti questi pazienti hanno raggiunto la remissione clinica: in 3 casi con solo trattamento steroideo; in 3 casi con associata azatioprina; in 6 casi con ciclofosfamide. 5 dei 6 pazienti trattati con ciclofosfamide sono rimasti in remissione per tutto il follow-up (media 29,2 mesi). L'altro paziente ha manifestato una riaccensione in seguito alla sospensione volontaria di ciclofosfamide, dopo 12 mesi di remissione.

I 6 pazienti con forma limitata al tratto ORL sono stati inizialmente trattati con terapia steroidea ma in solo 2 casi questa è stata sufficiente per mantenere la remissione. 1 ha manifestato un'importante riacutizzazione locale per cui si è reso necessa-

rio associare azatioprina; in 2 pazienti si è verificata un'estensione per contiguità alle meningi ed in 1 caso un'estensione all'orbita delle lesioni granulomatose parasinusali. A questi ultimi 3 pazienti è stata associata ciclofosfamide, che ha consentito di raggiungere e mantenere ad oggi la remissione clinica.

In 2 pazienti, con malattia generalizzata, il trattamento prolungato con ciclofosfamide per os ha provocato l'insorgenza di una cistite emorragica che ha reso necessario la sospensione del farmaco. In 2 pazienti, con malattia generalizzata, il trattamento con ciclofosfamide ha causato un grave quadro di sepsi. Infine un paziente infine ha sviluppato una leucopenia da ciclofosfamide, risoltasi con la riduzione della posologia del farmaco. Non sono state documentate reazioni avverse all'assunzione di metotrexate o azatioprina.

## DISCUSSIONE

La GW è una vasculite dei vasi di piccolo e medio calibro, caratterizzata da una flogosi granulomatosa necrotizzante a carico delle alte e basse vie aeree, da una glomerulonefrite rapidamente progressiva (proliferativa extracapillare pauci-immune) e dall'associazione con gli ANCA, prevalentemente con pattern di distribuzione citoplasmatico. Lo scopo del nostro lavoro era quello di descrivere le caratteristiche cliniche e la risposta alla terapia di una coorte di 50 pazienti con GW, seguiti presso il nostro istituto. Sulla base dei dati rilevati mediante ricerca in medline, questa rappresenta la più ampia casistica italiana descritta in letteratura.

I nostri dati confermano la marcata prevalenza dell'interessamento delle vie aeree e del rene, con una frequenza sostanzialmente sovrapponibile ai dati forniti dai lavori storici. L'interessamento del SNC è apparso più frequente rispetto all' atteso (10%). In particolare abbiamo osservato 2 casi di estensione di malattia a livello meningeo. Abbiamo effettuato una meta-analisi della letteratura in lingua inglese e abbiamo riscontrato solo 46 casi precedentemente segnalati di questa rara condizione.

Anche l'interessamento cardiaco e quello testicolare si sono dimostrati più frequenti nella nostra casistica rispetto all' atteso (8% e 4% rispettivamente).

Il trattamento utilizzato non ha seguito un protocollo specifico ma si è basato sulle evidenze fornite dalla letteratura medica per questo tipo di ma-

lattie (2, 3, 14) ed è pertanto stato modificato a seconda delle esigenze cliniche a giudizio del curante. Ci è sembrato tuttavia interessante riferire i dati relativi alla risposta al trattamento per i pazienti dei quali è disponibile un follow-up di almeno 9 mesi (28 casi). La terapia con ciclofosfamide in particolare è stata associata a quella corticosteroidea fin dall'inizio in tutti i casi di malattia generalizzata (16 casi) e nella metà dei casi con forma limitata (6/12), o per la presenza di un'importante attività locale di malattia o in seguito alla diffusione per contiguità di lesioni parasinusali ad altre strutture (meningi, spazio retrobulbare, ipofisi).

È interessante notare come il coinvolgimento oculare e quello del SNC, presenti rispettivamente nel 24% e nel 10% dei casi, presenti alcune peculiarità di comportamento. L'interessamento retrobulbare, dovuto alla localizzazione in sede di lesioni granulomatose, era presente in 4 casi ed è sempre insorto nell'ambito di una malattia localizzata alle vie aeree, in cui non erano presenti segni di vasculite sistemica.

L'interessamento del globo oculare (cheratite, retinite, sclerite necrotizzante, uveite), è stato soprattutto osservato in pazienti con una forma generalizzata di malattia. Analogamente, dei 5 pazienti con interessamento del SNC, i 2 casi di meningite e i 2 di diabete insipido (condizioni entrambe causate da infiltrazione granulomatosa), si sono manifestati quando la malattia era ancora confinata al tratto ORL.

L'altro paziente con interessamento del SNC ha sviluppato delle lesioni lacunari della sostanza bianca ed un evento ischemico maggiore; condizione che suggerisce invece la presenza di un processo vasculitico in corso e pertanto la presenza di una malattia già sistemicamente diffusa.

Questi dati ci sembrano in accordo con l'ipotesi secondo cui la granulomatosi di Wegener sia una malattia che ha origine da una reazione granulomatosa a carico delle vie aeree in risposta ad un agente patogeno inalato (6).

In una prima fase di malattia le lesioni rimangono confinate al solo tratto respiratorio ed eventualmente diffondono per contiguità a strutture adiacenti (meningi, spazio retrobulbare, ipofisi). In alcuni pazienti, dopo un periodo variabile da mesi a anni, interviene qualche fattore che determina l'instaurarsi di un processo vasculitico necrotizzante, capace di coinvolgere sistemicamente ogni altro organo o apparato, compreso l'occhio ed il SNC (15).

**RIASSUNTO**

La nostra analisi retrospettiva di 50 pazienti con granulomatosi di Wegener rappresenta la descrizione della più ampia casistica italiana disponibile in letteratura. I dati epidemiologici e clinici appaiono sostanzialmente sovrapponibili a quelli della letteratura medica internazionale. In particolare si conferma la chiara prevalenza dell'interessamento delle alte e basse vie aeree e del rene. Gli altri organi o apparati sono singolarmente coinvolti con una frequenza minore, anche se nel complesso rappresentano una fonte frequente di morbilità (70%). È risultato particolarmente elevato l'interessamento del SNC. È stato necessario associare un trattamento immunosoppressivo a quello corticosteroido nel 72% dei casi.

**Parole chiave** - Granulomatosi di Wegener, vasculiti, ANCA.

**Key words** - *Wegener's granulomatosis, vasculitis, ANCA.*

**BIBLIOGRAFIA**

- Langford CA, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1999; 54: 629-37.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener's Granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's Granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- Stone JH. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research group. Limited versus severe Wegener's Granulomatosis. Baseline data on patients in the Wegener's Etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2299-309.
- Drachman DD. Neurological complications of Wegener's Granulomatosis. *Arch Neurol* 1963; 8: 145-155.
- Cockwell P, Savage COS. Wegener's Granulomatosis: pathogenesis. In Hoffman GS and Weyand CM (Eds): *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*, New York, Marcel Dekker Inc., 2002.
- Bajema IM, Hagen EC, Ferrario F, Waldherr R, Noel LH, Hermans J, et al. Renal granulomas in systemic vasculitis. EC/BCR project for ANCA-assay standardization. *Clin Nephrol* 1998; 48: 16-21.
- Bartunkova J, Tesar V, Sediva A. Diagnostic and pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Clin Immunol* 2003; 106: 73-82.
- Reinhold-Keller E, de Groot K, Holl-Ulrich K, Arlt AC, Heller M, Feller AC, et al. Severe CNS manifestations as the clinical hallmark in generalized Wegener's Granulomatosis consistently negative per antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report of 3 cases and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 541-9.
- Fauci AS, Wolff SM. Wegener's Granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52: 535-61.
- Leavitt RY, Fauci AS, 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.
- DeRemee RA, McDonald TJ, Harrison EG Jr, Coles DT. Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 777-81.
- DeRemee RA. The nosology of Wegener's granulomatosis utilizing the elk format augmented by c-ANCA. *Adv Exp Med Biol* 1993; 336: 209-15.
- Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2000; 39: 585-95.
- Mueller A, Holl-Ulrich K, Feller AC, Gross WL, Lamprecht P. Immune phenomena in localized and generalized Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 32): S49-54.