

V březnu 2022 u 58letého pacienta došlo k náhodnému rozlomení řezáku vpravo nahoře, ošetřen stomatologem, místo po extrakci se protrahované hojilo. Cca týden po zubním zákroku se začaly objevovat bolesti v krku s obtížným polykáním, doprovázeno zvýšenou teplotou do 38,0° Celsia, bez dalších celkových příznaků. Vyšetřen ORL lékařem s indikací k ATB terapii (PNC řady) avšak bez klinického efektu. Postupně se přidala nosní obstrukce, bolest hlavy ve frontální oblasti, rozvoj gingivitidy a pocitu suchosti v dutině ústní. Při návštěvě praktického lékaře předepsána další ATB (PNC řady) s topickou nosní terapií (lokální kortikoidy). Klinický stav progredoval, při ORL kontrole stav hodnocen jako protrahovaná akutní pansinusitida s doporučením podání dvojkombinační ATB terapie (fluorochinolony a linkosamidy), avšak nadále bez klinického efektu. V popředí dominovala slabost, únava, pro bolestivý zánět dásní omezil perorální příjem s váhovým úbytkem cca 15 kilogramů za poměrně krátké časové období. V druhé polovině dubna projevy oboustranné konjunktivitidy. Krev v moči nepozoroval, epistaxe nebo hemoptýza nepřítomna. Pro nelepšící se klinický stav přes opakovanou ATB terapii odeslán na vyšší pracoviště (ORL oddělení naší nemocnice) k dovyšetření.

### Obr. č. 1 CT vyšetření VDN

Popis: obraz pansinusitidy

Foto: zapůjčeno se souhlasem Radiologické pracoviště Nemocnice České Budějovice, a.s.



Z anamnestických údajů: očkování bez komplikací, atopický ekzém nepřítomen, v dětství nebyl zvýšený sklon k infektům/zánětům, v dospělosti od 35. roku života 1x za 2 roky nekomplikovaná infekce močových cest, 1x prodělal pravostrannou orchitidu, kolem puberty syndrom infekční mononukleózy (tonsilitis monocytaria, parenchymatózní léze jaterní). Stav po ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy) pro subrenální ureterolithiasu vlevo. Z alergické diatézy při konzumaci syrové mrkve a lískového ořechu se dostavuje pálení a stažení v oblasti oropharyngu (mohlo by se jednat o zkříženou potravinou alergii přes bet v1 homologii), léková a inhalační alergie nepřítomna. Exkurák cca 35 let, předtím nepravidelně, alkohol přítomně, pracující jako projektant. Žije v rodinném domě, jež suchý, bez plísní, chovající psa, kočku a králíky, při kontaktu bez alergických projevů. Z rodinné anamnesy otec zemřel v 76 letech na septický stav, matka na tumor mozku, sourozence nemá, děti dvě, bez zdravotních komplikací.

Za pobytu na ORL oddělení provedena následující vyšetření:

- zobrazovací- 1. rtg hrudníku: minimální nevdzdušnosti v dolních plicních polích oboustranně, plicní parenchym bez přesvědčivých čerstvých ložiskových a infiltrativních změn. Srdce nezvětšené, bez známek městnání v malém oběhu, horní mediastinum štíhlé. 2. USG břicha a pánve: v přehlednutelném rozsahu bez patologických změn, drobný žlučník (vs kontrahovaný), žlučovody nerozšířené, játra bez ložiskových změn. 3. USG krku a štítné

žlázy: štítná žláza bez ložiskových změn, nezvětšená, obvyklé echostruktury. Obě podčelistní žlázy mírně zvětšené se zhrubělou echostrukturou, bez ložiskových změn nebo nápadnější vaskularizace. Změny imponovaly jako pozánětlivé. Nad pravou podčelistní žlázou několik nápadnějších reaktivně zvětšených uzlin velikosti 18x8 mm s hilovou vaskularizací, bez kritérií malignity. Příušní žlázy byly bez pozoruhodností. 4. CT mozku a VDN (nativní): bez přítomnosti ložiskových změn intrakraniálně. Obliterace většiny paranasálních dutin. Ztenčená laterální stěna maxilárních sinusů, výrazná dekalcinace skeletu ethmoidů a nosního septa, nejspíše s osteoresorbci. (Obr. č. 1)

- mikrobiologické (stěr z nosu + hnisavý nosní sekret) - bez specifického kulturačního nálezu.

- laboratorní - 1. zvýšené markery zánětu (CRP 170 mg/l, FW 77 mm/hod., leukocytóza  $12,5 \cdot 10^9/l$ , trombocytóza  $493 \cdot 10^9/l$ ). 2. parenchymatózní

#### Obr. č. 2 Protilátky proti c-ANCA

Nepřímá imunofluorescence

Substrát: lidské neutrofilny

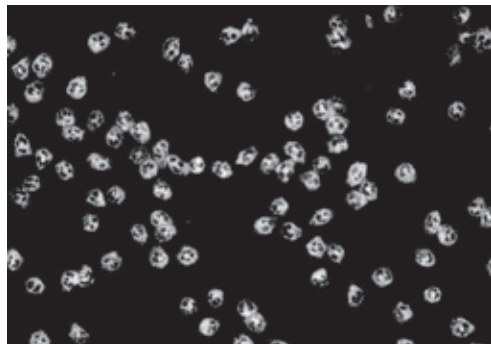
Zvětšení: 200x

Mikroskop: Olympus BX 41

Foto: RNDr. Zdeňka Vrajová, Pracoviště imunologie Nemocnice České Budějovice, a.s.

léze jaterní s převahou cholestázy (ALT 1,48 ukat/l, AST 1,46 ukat/l, GGT 5,88 ukat/l, ALP 10,69 ukat/l) při negativní serologii na infekční hepatitidy. 3. hypovitaminóza D (25-hydroxyvitamin D 7,8 ug/l). 4. v elektroforeogramu séra obraz aktivního chronického zánětu (albumin 32,5%, alfa-1 11,0%, alfa-2 17,0%, beta-1 6,0%, beta-2 8,8%, gama 24,7%), paraprotein nepřítomen. 5. chemicky v moči proteinurie (1 arb.j.) s hematurií (2 arb.j.), v sedimentu erytocyturie (103/ul) a hlen. 6. ze serologických testů (HIV, CMV, EBV, toxoplazmóza) přítomny pouze anamnestické protilátky proti EBV, ostatní negativní. 7. v hemogramu mírná normocytární normochromní anémie (Hb 121g/l), v diferenciálním rozpočtu lymfopénie ( $0,5 \cdot 10^9/l$ ) s neutrofilii ( $10,3 \cdot 10^9/l$ ).

Vzhledem k torpidnosti průběhu pansinusitidy nereagující na ATB terapii za hospitalizace (parenterálně aplikován cefotaxim- cefalosporin 3. generace), ORL lékařem zvažována v diferenciální dia-



#### Obr. č. 3 HRCT plic a mediastina

Popis: granulomatózní postižení v pravém plicním laloku v terénu dystrofického emfyzému

Foto: zapůjčeno se souhlasem Radiologické pracoviště Nemocnice České Budějovice, a.s.



gnostice vaskulitida s doporučením imunologické vyšetření.

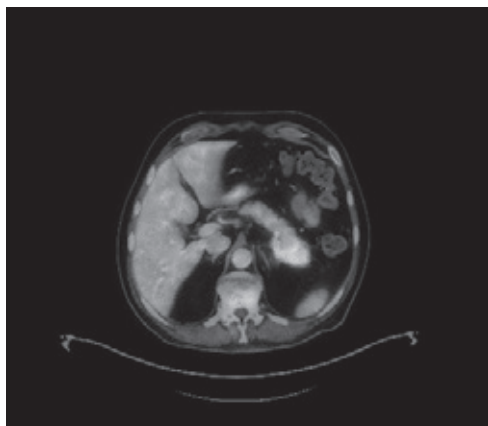
Při fyzikálním vyšetření (u lůžka) pacient bledého koloritu, přítomna smíšená ciliární injekce v laterálních oblastech, maximum vlevo. V pravém nosním vestibulu sekrece s příměsí krve, v dutině ústní mandle hypertrofické s povlakem, gingivitida s vs granulacemi. Palpačně zvětšené submandibulární uzliny oboustranně, více vpravo. Dolní končetiny s prosáknutím dolní třetiny bérků. Kůže bez výsevu. Po prostudování zdravotnické dokumentace a dle doplněných imunologických laboratorních testů (( zvýšené hodnoty cirkulujících imunokomplexů (CIK 82 arb.j.), elevace hladiny IgG4 (3,14

g/l), hraniční pozitivita antinukleárních protilátek (ANA IgG NIF) v nízkém titru 1:80 při negativitě anti-dsDNA a ENA screeningu, významná pozitivita protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (jasná granulární, centrálně akcentovaná cytoplazmatická fluorescence, c-ANCA, obr. č. 2) a terčovému antigenu PR3 (100 kU/l); v buněčné složce regulačně-reaktivní změny; antifosfolipidové auto protilátky a panel autoimunitních hepatitid s negativitou)) se nabízela pracovní diagnóza granulomatóza s polyangiitidou. Po domluvě s revmatologem přeložen na interní-JIP k podání pulzů kortikoidů s následným převedením na perorální formu a doplnění dalších vyšetření.

#### Obr. č. 4 (a, b) PET/CT vyšetření

Popis: expanze kaudy pankreatu se zvýšenou metabolickou aktivitou FDG

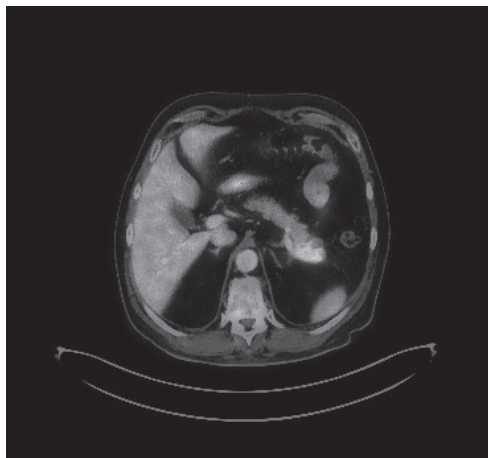
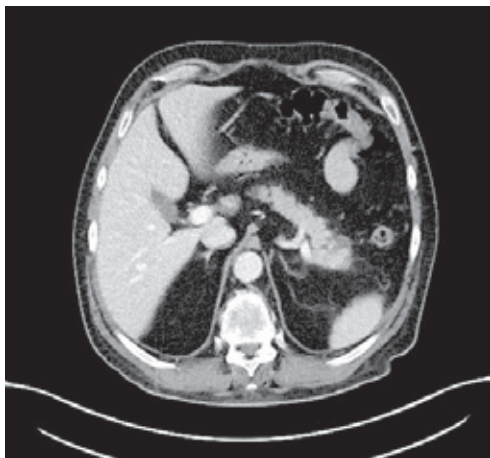
Foto: zapůjčeno se souhlasem Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice, a.s.



#### Obr. č. 5 (a, b) PET/CT vyšetření

Popis: vymizení expanze kaudy pankreatu s poklesem metabolické aktivity FDG

Foto: zapůjčeno se souhlasem Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice, a.s.



Za pobytu na interním oddělení provedeno HRCT plic a mediastina, kde popsáno granulomatózní postižení v pravém plicním laloku v terénu dystrofického emfyzému (obr. č. 3), echokardiografické vyšetření srdce s dobrou funkcí nezvětšené levé komory, nevýznamná mitrální a trikuspidální regurgitace, normální pravostranné oddíly, bez přítomnosti plicní hypertenze. Při bronchoskopickém vyšetření patrné slizniční granulace v odstupu pravého hlavního bronchu, difúzně známky chronické bronchitidy, sliznice křehké. Cytospin broncho-alveolární tekutiny bez patologického nálezu (normální poměry jednotlivých buněk). Mikrobiologické, mykologické a PCR vyšetření bez nálezu specifického patogena, mikroskopické vyšetření na pneumocystózu fluorescenční metodou tak jako barvení na acidorezistentní tyče s negativitou. Průtoková cytometrie BALu provedena na cca 900 lymfocytů z 8600 leukocytů, 80% tvořily CD14+ buňky monocyto-makrofágové populace, 11% tvořily lymfoidní populace s převahou cytotoxických CD8+ T lymfocytů bez známek aktivace. Při očním vyšetření bez známek AION/PION (anterior/posterior ischaemic optic neuropathy).

Kortikoidní terapie s velmi dobrým klinickým efektem, v laboratorních testech docházelo k poklesu markerů zánětu (CRP 12,0 mg/l). Nicméně pro přetrvávající elevaci obstrukčních enzymů doplněno kontrolní usg břicha s nálezem nehomogenního ložiska v oblasti kaudy pankreatu. V plánu PET/CT vyšetření, do výsledku zobrazovacího vyšetření ponechán na monoterapii kortikoidy, kde nález heterogenní expanze kaudy pankreatu se zvýšenou metabolickou aktivitou (obr. č. 4 a, b). Jako vedlejší nálezy byly nezvětšená slezina s četnými drobnými ložisky a zvýšenou akumulací FDG, významná strukturální regrese sledované plicní léze v dolním laloku pravé plíce v komparaci s HRCT vyšetřením.

Pro nález ve slinivce břišní indikováno endoso-

nografické vyšetření pankreatu, kde již však bez nálezu expanze, punkce neprovedena, zvažován vliv kortikoterapie. V časovém odstupu tří měsíců provedeno kontrolní PET/CT vyšetření bez nálezu expanze v pankreatu, metabolická aktivita s poklesem (obr. č. 5 a, b), ložiskové změny v pravé plíci kompletně vymizely, tak jako hypermetabolická ložiska ve slezině. V diferenciální diagnostice by bylo možno uvažovat o koincidenci s IgG4 related disease (IgG4 RD) pankreatu vzhledem k efektu kortikoterapie a zvýšené hladině podtřídy IgG4 v séru, nicméně IgG4 protilátky mají v porovnání s dalšími třídami a podtřídami imunoglobulinů unikátní imunobiologické charakteristiky. Může se jednat o epifenomén provázející danou formu poškozujícího zánětu, v jiných situacích je můžeme považovat za integrální součást poškozujícího zánětu nebo jejich přítomnost je možné interpretovat i jako snahu těla o regulaci poškozujícího zánětu. A proto nelze vyloučit i „pouhé“ vaskulitické postižení pankreatu v rámci základní diagnózy. I kdyby se jednalo o souběh dvou onemocnění, strategie léčby by byla bez změny. Dále doplněno MRCP (MR cholangiopankreatikografie) vyšetření žlučového stromu bez průkazu stenóz intrahepatických žlučovodů. Malignita neprokázána.

Pro přetrvávající pozitivitu protilátek proti PR-3 akcentována imunosupresivní léčba, indikován k zahájení podání cyklofosfamidu dle režimu CYCLOPS v cloně uromixetanu (detoxifikační látka, resp. prevence urotoxických nežádoucích účinků oxazafosforinů) a kotrimoxazolu (jako prevence pneumocystové infekce), tak aby mohla být zahájena detrakce kortikoterapie. Po absolvování režimu CYCLOPS bude zvažováno do kombinované imunosupresivní terapie přidání azathioprinu.

Závěrem bych chtěl poděkovat všem zúčastněným kolegům z pracovišť ORL, interní, radiologické a nukleární medicíny.