

Semmelweis Egyetem Parodontológiai Klinika*
 SE Városmajori Szív- és Érsebészeti Klinika Érsebészeti Tanszék**
 Semmelweis Egyetem II. számú Patológiai Intézet***
 Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinika****

Wegener granulomatosiszal (Granulomatosis with polyangiitis GPA) társuló akut ínyhiperplázia (Strawberry Gingivitis)

Irodalmi összefoglaló és esetismertetés

DR. GERA ISTVÁN*, DR. BOGNÁR VERA LILI*, DR. KRISTÓF VERA**, DR. ISTÓK RÓBERT***, DR. JAKAB LÁSZLÓ****

A hirtelen kialakuló ínyhiperplázia aggodalomra adhat okot, mivel gyakran malignus vérképzőszervi megbetegedések első tünete, például akut mieloid, monociter vagy limfoid leukémiának. Cikkünk egy 35 éves nő páciens esetét mutatja be, aki két nap alatt kialakult „strawberry gingivitis” tüneteivel jelentkezett 2016 októberében. A különböző hematológiai és immunológiai vizsgálatok azonban kizárták a rosszindulatú vérképzőszervi betegség lehetőségét. Ezt követően helyi érzéstelenítésben hagyományos gingivektómiát végeztünk, majd a teljes eltávolított szövetet hisztológiai vizsgálatra küldtük. A szövettani diagnózis nem specifikus piogén granulóma volt. A beavatkozást követő gyógyulás zavartalan volt, három hét alatt teljes reepithelializáció következett be, recidiva pedig nem alakult ki. Azonban a páciens fizikai állapota tovább romlott és egyre több szerv vált érintetté. Kiegészítő vérvizsgálatok, immunológiai tesztek és egy EBV infekcióra pozitív teszt eredményeként a mononucleosis infectiosa lehetősége merült fel, amely több hétre hátráltatta az adekvát terápia kezdetét. Végül január közepén a klinikai tünetek (strawberry gingivitis, sinus- és fülfertőzés, nyeregorr, tüdőgyulladás, nyálmirigy duzzanat) alapján megszületett a Wegener granulomatosis diagnózisa, melyet az anti-neutrophil citoplazmatikus antitest (c-ANCA teszt) és a submandibularis nyálmirigyből vett pozitív biopszia igazolt. Ekkorra a páciens nagyon súlyos állapotban a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati Klinikájára került, ahol masszív kortikoszteroid és immunszuppresszív terápiában részesült. A GPA szokatlanul generalizált formát öltött, a legtöbb szervet és a láb nagy ereit is érintette, az alsó végtag véráramlása megszűnt. Végül a hatékony immunszuppresszív és vazodilatációs terápiának köszönhetően a páciens általános állapota és tüdőérintettsége javult, a láb vérkeringése helyreállt és a nyálmirigy-duzzanat megszűnt. Esetünkben többhetes késlekedést okozott a nem specifikus hisztológiai eredmény és a magas anti-EBV és anti-CMV antitest titer, mely felvetette a mononucleosis infectiosa lehetőségét. A GPA gyors progressziója, generalizálódása és potenciálisan halálos volta miatt létfontosságú, hogy a fogorvosok felismerjék a betegség tüneteit és a helyes diagnózis mielőbb megszülessen. Az ínyhiperplázia tehát egy szisztémás betegség első jele lehet, és az időben felállított helyes diagnózis lehetővé teszi az adekvát terápia mielőbbi elkezdését.

Kulcsszó: ínyhiperplázia, Wegener granulomatosis, Granulomatosis with Polyangiitis, anti-neutrofil citoplazmatikus antitest

Bevezetés

A plakk okozta akut vagy krónikus gingivitis egyik tünete a gyulladással járó ödéma és sejtes infiltráció miatt kialakult mérsékelt vagy súlyosabb lokalizált vagy generalizált ínymegnagyobbodás. Több páciensnél viszont az ínyduzzanat fokozott gingivális kötőszövet-termeléssel társul, fibrotikus ínyduzzanatot eredményezve. A fibrotikus ínymegnagyobbodás oka lehet pusztán egyéni, genetikai hajlam alapján kifejlődő, gyulladás okozta kötőszöveti túlbujánzás vagy szájlégzés okozta krónikus irritáció, amelynél elsősorban a felső frontfogak érintettek [19]. Sokszor az ínyhiperplázia hátterében szisztémás betegség áll. Egyik gyakori oka a terhesség, ahol a megemelkedett ösztrogén/progeszteron szint következtében a plakk okozta gyulladás kifejezett ödémával,

szöveti capillaris állomány felszaporodásával és jelentős sejtes infiltrációval jár [34]. Ennek jellegzetes képe az íny generalizált málnaszerű megvastagodása, vagy a lokális tumorszerű ínyduzzanat, amelyet terhességi epulisnak vagy piogén granulómának nevez az irodalom [19]. A középkorú és ennél idősebb lakosság körében az ínyhiperplázia leggyakoribb formája a gyógyszer okozta ínyelváltozás [40]. Több olyan gyógyszer család ismert, amely tartós szedése lassan kialakuló és néha extrém méreteket elérő ínyduzzanatot eredményez. Napjainkban a Ca-csatornablokkoló szerek [29] és a transzplantált betegek által szedett, a szerv kilökődését gátló speciális immunszuppresszív szerek, a cyclosporin származékok társulnak ínyduzzanattal [4].

Az ínymegnagyobbodás oka lehet örökletes, genetikai, ez azonban már fiatal korban a fogváltást követő

időben manifesztálódik, és klinikai formájában jól elkülönül a többi ínymegnagyobbodás klinikai képétől, amelyben a gingiva teljes állománya vastagodik meg, a szövet sejtben szegény, halvány színű és közel porckemény tapintatú [25].

Az eddig tárgyalt ínnyduzzanatok lassan, hónapok alatt alakulnak ki. Az ínymegnagyobbodás csupán kis százalékát alkotják az akut módon, néhány nap vagy hét alatt kialakuló generalizált ínnyduzzanatok, amelyek nem tévesztendő össze a lokalizált parodontális tályoggal [19]. A hirtelen kifejlődő generalizált ínymegnagyobbodás mindig komoly szisztémás háttérbetegségre utalhat, leggyakrabban malignus hematológiai kórképek gyanúját keltik [56]. Mivel gyakran az akut, akár limfoid, mieloid vagy monociter leukémia egyik korai tünete a hirtelen kifejlődő, sokszor extrém méretű, spontán ínnyvérzéssel társuló ínnyduzzanat, a páciens elsőnek fogorvoshoz fordul [49]. A fogorvos feladata, hogy felismerje a bajt és haladéktalanul a páciens belgyógyászati és hematológiai kivizsgálását kezdeményezze. Klinikai statisztikák szerint az akut leukémia 10–60%-ban társul ínnyhiperpláziával. Egy USA-beli közlemény szerint 1076 akut mieloblasztos leukémiás páciens vizsgálva 66,7%-ban találtak ínnyduzzanatot [12]. Akut mielomonocitás leukémiában az incidencia (18,5 %) volt, és akut mielocitás leukémiában ritkábban fordul elő ínnyduzzanat (3,7%) [7]. Krónikus leukémia is társulhat, bár ritkábban, masszív ínnyhiperpláziával, azonban az lassan fejlődik ki és többnyire a fogorvoshoz érkező páciens már tudatában van betegségének [19].

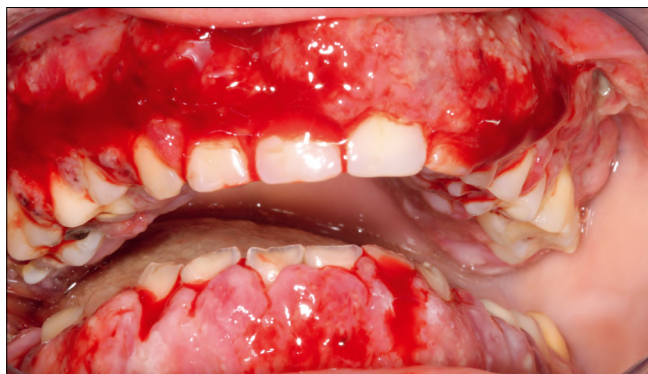
Bizonyos gasztrointesztinális kórképekkel, elsősorban a Crohn betegséggel, vagy colitis ulcerosával is társulhat ínnyduzzanat, amely az ún. piostomatitis vegetans tünetcsoport egyik része, amelyben az ínny megduzzad és milliáris pusztulák alakulnak ki a gingiva propriában. Klinikai képe jellegzetes, a laza szerkezetű vörös színű ínny szövet felszínét sok, gombostűfejnyi pusztula borítja [32].

Igen ritkán találkozunk olyan akut generalizált ínymegnagyobbodással, ahol a hagyományos rutin hematológiai vagy immunológiai kivizsgálás sem vezet korai diagnózishoz. Egy korábbi cikkünkben beszámoltunk egy fiatal nő esetéről, aki anamnézisében három éve fennálló trombocitopénia miatt nagyon sokszor, néha

havonta kapott vért vagy vérkészítményeket [9]. Az extrém méretű ínnyduzzanata néhány nap alatt fejlődött ki. Az elsődleges szövettani lelet nem specifikus piogén granulomát igazolt. A mind a két állcsontot elborító, spontán vérző szövetszaporulatot altatásban, hagyományos gingivectómiával a perioszteum szintjéig távolítottuk el, amely szépen gyógyult, de néhány nap múlva folyamatosan recidivált (1. ábra a, b). Végül a hematológussal történt konzultációt követően, szisztémás kortikoszteroid kezelést kezdtek el (32 mg Medrol/nap). A szteroid kezelés 7. napján a recidivált duzzanat teljesen eltűnt, panaszai megszűntek [9]. Azonban a páciens továbbra is kortikoszteroid kezelés alatt állt, és csak így maradt tünetmentes. A beteg hematológiai betegsége és anamnézise, valamint a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a feltételezett diagnózisunk a politranszfundált betegben kialakult autoimmun vasculitis volt, aminek háttérében feltételeztük a graft versus host reakciót [9, 38, 41, 50].

Az immunvasculitisekhez társuló ínnyhiperplázia ritka, de ha előfordul, nagyon jellegzetes klinikai képet ad, amely ilyenkor segít a súlyos háttérbetegség korai diagnosztikájában [6, 14, 39, 50].

Az antineutrofil citoplazmatikus antitesthez (ANCA) köthető autoimmun vasculitisek csoportjához több, hasonló patogenezisű ritka kórkép tartozik. Ide sorolható az antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides (AAV), microscopic polyangiitis (MPA), az eosinophil granulomatosis with polyangiitis (EGPA), valamint a granulomatosis with polyangiitis (GPA), szerzői nevén a Wegener granulomatosis [8]. A kórképet patológiai esetek feldolgozása után Wegener írta le 1939-ben [54, 55]. Pontos etiológiája és patomechanizmusa még ma sem tisztázott, de az tény, hogy immunvasculitisek közé sorolt, nekrotizáló, granulomatosis kísérgyulladás [8, 10, 18, 42]. A Wegener granulomatosis, amelyet az utóbbi időkben az angolszász irodalom „Granulomatosis with polyangiitis” (GPA) diagnózissal illet, nagyon ritka betegség. Európában a GPA prevalenciája 1–9/millió lakos között mozog [17, 36, 42, 53], a többi előbb felsorolt immun vasculitisek még ritkábbak [18]. Egy magyarországi statisztika szerint az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben harminc év alatt 15 Wegener granulomatosisban szenvedő esetet diagnosztizáltak [10].



1. ábra a), b) Az öt évvel korábban észlelt immunvasculitiszes betegünk kiindulási és a kezelés utáni képe

A GPA patogenezise nem pontosan tisztázott, valószínűsíthető, hogy bakteriális vagy vírusinfekció aktiválja a folyamatot, de több bizonyíték szól amellett is, hogy bizonyos örökletes genetikai hajlam vagy a gyuladással citokineket kódoló gének polimorfizmusa hajlamossá teheti a ritka betegségre [18, 37]. A GPA mindenképpen egy B-sejt mediált humorális immunreakció, amely nagy mennyiségben pro-inflammatorikus citokin expresszióhoz vezet (TNF- α és IFN- γ), amely azután az aktiválódott PMN leukociták felszínén speciális felszíni antigének expresszáldódását váltja ki. Ugyanakkor a patogenezisben érintett a celluláris immunrendszer és a komplement rendszer is [18]. Az autoantigének egyike a szerin-proteináz 3, az ún. antineutrofil citoplazmatikus antigén (ANCA), amely az antineutrofil citoplazmatikus antitestek (c-ANCA) target antigénje. A másik a PMN leukociták és monociták mieloperoxidáz enzime (MPO) ellen irányuló antitestek, a p-ANCA target antigénje. Ez a komplex 2-/3-as típusú immunreakció a PMN leukociták degranulációjához vezet, nagy mennyiségben szabadítva fel mátrix metalloproteináz enzimeket, valamint reaktív oxigéngyököket, amelyek a kiserek endothel sejteinek pusztulását okozzák, s ez végül a környező szövetek pusztulásához és krónikus gyulladásos granulomatózus szövetszaporulathoz vezet [10, 18, 26, 27, 45].

A GPA-nak újabban két típusát különböztetik el, az egyik a klasszikus, generalizált forma, amely régen halálos betegség volt. Ennek jellegzetes tünetegyüttese: nekrotizáló, granulomatosus érgyulladás a felső és alsó légutakban, valamint a vesékben zajló autoimmun glomeronephritis, valamint súlyos neurológiai panaszok. A lokalizált forma klinikai tünetei is változatosak, alapvetően a felső légutakat, az arctájékot érinti, és prognózisa jobb [5]. A szájtünetek viszonylag gyakran fordulnak elő, irodalmi adatok szerint a szájüreg érintettsége 10–62% között mozog [42, 50]. Gyakori orális tünete a nem specifikus szájnyálkahártya erózió, vagy aphtha szerű ulceráció, de előfordul faciális parézis is [16, 33]. Ritkán társulhat vele súlyos ínymeagnagyobbodás, annak egy jellegzetes, lágy, livid, eperszerű gingiva hiperplázia formája, amelyet az angolszász irodalom „strawberry gingivitis” névvel írt le [6, 14, 39, 50]. Klinikailag a gingiva diffúzan duzzadt, sötétvörös színű és apró, pusztulaszerű hólyagocskák és mikro bevérzések borítják. Az irodalomban több esettanulmányt találhatunk, melyek rámutatnak arra, hogy a „strawberry gingivitis” sokszor a GPA első klinikai jele lehet [2, 6, 14, 24, 35, 39, 47, 50, 51, 52]. Mivel a jellegzetes „hyperplasticus strawberry gingivitis” a Wegener granulomatosis egyik korai tünete és ezzel a beteg elsőnek fogorvoshoz/szájsebészhez fordulhat, fontos, hogy a fogorvos ismerje e kórképet, mert ezzel segíthet e potenciálisan letális kimenetű betegség korai felismerésében, pontos klinikai diagnosztikájában és az időben elkezdett adekvát kezelésben.

Nincsenek specifikus laboratóriumi eltérések, leírtak fokozott vörösvértest süllyedést, jelentősen megemel-

kedet akut fázisfehérje (CRP)-szintet, leukocitózist és ezzel társuló relatív és abszolút limfopéniát, mérsékelt anémiát, hématúriát, cilindriúriát, és proteinúriát [18].

A klinikai tünetek és rutin laboratóriumi leletek mellett pontos diagnosztikus értékkel a keringő, magas specifitású antineutrofil citoplazmatikus autoantitestek (c-ANCA) kimutatásának van döntő jelentősége [33, 48]. Ugyanakkor az érintett szerv szövettani vizsgálatával specifikus immunofluoreszcens technikával kimutatható a fehérvérsejtekben, a citoplazmában az ANCA jelenléte. A legtöbb ANCA vasculitisben a betegből vett biopsziás lelet, vagy a perinukleáris (p-ANCA) vagy a citoplazmatikus (c-ANCA) antitesttel ad pozitív reakciót. A GPA-ban elsősorban a c-ANCA a citoplazmában lévő cisteinproteináz-3 ellen termelődik, míg egyéb immunvasculitisben a p-ANCA a PMN leukocita és monocita primer (azurofil) granulumaiban raktározott mieloperoxidáz (MOP) enzim ellen irányul. GPA betegségben tipikus a szövettani c-ANCA pozitív szövettani lelet [1, 18, 48]. A rutin HE festés mellett a szövettani lelet sok esetben nem specifikus, mert elsősorban a felső légutakban és a szájüregben zajló másodlagos gyulladás módosítja a jellegzetes szövettani képet, és az innen vett biopsziás anyag nem mindig patognosztikus. A bőrben zajló angiitis szövettanilag aspecifikus, úgynevezett leukocytoclasticus angiitis, így a biopsziának nem túl nagy a diagnosztikus értéke [18].

Kezelése tüneti. Korábban a betegség halálos volt, veseelégtelenség vagy súlyos tüdőkárosodás miatt légzési elégtelenségben haltak meg a betegek [1, 18]. Ma az immunszuppresszív kezeléssel a tünetek javíthatók és hosszas kezelés után remissziók érhetőek el. A szuverén gyógyszere a kortikoszteroid és a ciklofoszfamid. Idővel a tünetek újra fellángolhatnak, ezért nagyon fontos a betegek folyamatos monitorozása és a fenntartó terápia pontos beállítása [18, 21].

Esetismertetés

A következőkben a korábban közölt [9] esetünkhöz sokban hasonló páciensről számolunk be, akinél napok alatt fejlődött ki extrém méretű generalizált, pusztulózus ínyhiperplázia, és amelynek a kivizsgálása és a feltételezett okok kiderítése közel kéthónapos hematológiai, virológiai és immunológiai kivizsgálást igényelt, amely végül elvezetett a GPA klinikai diagnózisához és az adekvát terápiához.

Páciensünk, egy 35 éves nőbeteg 2016. október 12-én jelentkezett a Semmelweis Egyetem Parodontológiai Klinika ambulanciáján. A páciens fő panasza, hogy két nappal korábban a felső ínye, elsősorban a két szemfoga között hirtelen jelentős mértékben megduzzadt, fájdalmas lett, az ínyből rossz szagú gennyes váladék szivárgott. Nagyon rossz közérzete volt, és a nyaki nyirokcsomók is megduzzadtak. Általános állapotát illetően napok óta nagyon elesett, gyenge volt, nem tudott aludni, hőemelkedése volt. Erős fejfájás kínozza és a



2. ábra a), b) A páciens jelentkezésekor észlelt, a felső front és premoláris fogak területére lokalizálódó fellazult szerkeztű livid színű, apró, tűszúrásnyi sárgás sipolyokkal borított ínyduzzanata

fejbőrén furcsa bizsergő érzése volt, olyan, mintha bogarak szaladgáltak volna a hajában. Az orra eldugult, mindkét oldali arctájon nyomásra fájdalmat érzett. A végtagjai is fájtak és nagyon erőtlenekek voltak.

Anamnézisében komolyabb szisztémás betegség nem szerepelt. Két gyermek anyja, az egyik 12, a másik 15 éves. Mindkét terhessége zavartalan volt, a terhesség kapcsán nem tapasztalt súlyos ínygyulladás vagy ínyduzzanatot. Korábban csak ritkán volt beteg, amely többnyire a szokásos légúti betegség volt. Korábban gyógyszert nem szedett. Fogorvoshoz rendszeresen járt, de nem voltak különösebb fogászati panaszai, tud néhány letörött vagy szuvas fogaról, azonban az elmúlt hónapokban nem volt fogorvosnál. Most azonban azonnal felkereste a körzeti fogorvosát, aki a Parodontológiai Klinikára utalta.

Felvételkor a fiatal, közepesen fejlett és táplált nő extraorális vizsgálatokor duzzadt, nyomásra érzékeny submandibularis nyirokcsomókat tapintottunk, láztalan volt, az arcon egyéb kóros eltérést nem észleltünk. Intraorális vizsgálat során a felső fogsor mentén a gingiva propria a premolárisok közötti területen duzzadt, fellazult szerkeztű, ödémás, livid színű, melynek felszínén milliáris, apró, tűszúrásnyi sárgás sipolyok voltak láthatók, amelyekből enyhe nyomásra híg, sárgás váladék ürült (2. ábra a, b). A duzzadt ínyszél vonala helyenként több milliméterrel a zománc–cement-határtól koronálisabban húzódott. Szondázáskor a parodontális szonda ellenállás nélkül hatolt az ínyszél alatt az orralapig. Palatinálisan a gingiva nem mutatott kóros elváltozást, szorosan tapadt a fognyakon, tasak nem volt szondázható. A moláris régióban az íny állapota nem mutatott kóros eltérést, szondázáskor helyenként a gingiva pozitív BOP értéket produkált, de a PPD értékek 1–3 mm között mozogtak. Az alsó fogsor mentén a gingiva teljesen ép, nem mutatott gyulladásos jeleket. Az OP felvételen a felső moláris régióban több carieses fogat észleltünk, valamint inkomplett gyökértöméssel ellátott moláris fogakat előrehaladott periapicalis léziókkal [26, 27, 28, 48]. Az 14, 38, 36, 46, 47 fogak hiányoznak (3. ábra). Ugyanakkor a röntgenfelvétel szerint a felső frontfogak körül az alveoláris csont-



3. ábra: A páciens felvételekor készült OP felvételen a front régióban nem látszik jelentős approximális tapadásvesztés.

állomány megtartott, periapikális csontléziók ellenére interproximális csontpusztulással járó parodontális betegség nem volt diagnosztizálható.

A nagyon laza szerkeztű, livid színű ínyduzzanat és a rapid kialakulás miatt elsődleges feltételezett diagnózisunk hematológiai vagy immunológiai szisztémás állapothoz társuló gingivahiperplázia volt. Ennek értelmében a páciens azonnal *sürgősségi belgyógyászati kivizsgálásra és laboratóriumi vizsgálatra* küldtük akut leukémia-irány diagnózissal. A még aznap elvégzett vérképvizsgálat kizárta a malignus vérképzőrendszeri betegség gyanúját, ugyanakkor a laboreredmények igen magas CRP-értéket 93,5 mg/l (normál 0–5 mg/l) és mérsékelten emelkedett fehérvérsejtszámot 14,8 g/l (normál érték 4–9 g/l) mutattak. A következő napon a gingiva még duzzadtabb lett (4. ábra a). Ekkor helyi érzéstelenítésben és antibiotikus védelemben (2 g Clavunált Amoxicillin egy órával műtét előtt) subgingivális óvatos kürettálást végeztünk és két, viszonylag jobban megtartott ínypapillából biopsziás mintát vettünk szövettani vizsgálat céljából (4. ábra b). A sebet 06 monofil fonállal zártuk. A páciensnek naponta 2 × 1 tableta Augmentin duo szedését rendeltük és további hematológiai kivizsgálást kértünk. Két nap múlva a páciens általános állapota tovább romlott, az ínyduzzanat súlyosbodott és nyomásra a felszínéből még erősebb véres, sárgás váladék ürült (5. ábra a). Az *ismételten elvégzett laboratóriumi vizsgálati* eredmények több paraméterben igen



4. ábra: A gingivából az 5. napon biopsziás mintavétel



5. ábra: A hiperplasiás ínytömeg eltávolítása rádiófrekvenciás rádiósebészeti szikével:

a) az íny állapota műtét előtt, b) közvetlenül műtét után,

c) parodontális sebvédő pakolás a seben (CoePack), d) egy nappal a műtét után, a sebvédő pakolás eltávolítása után.

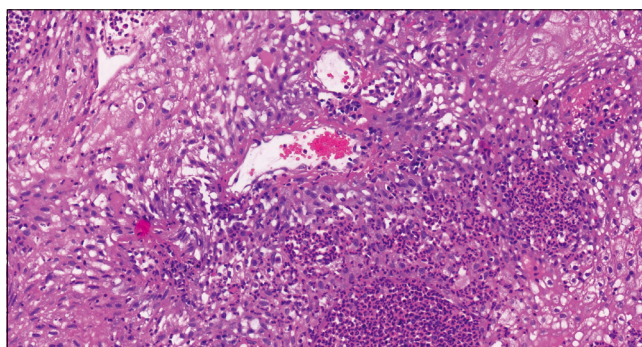
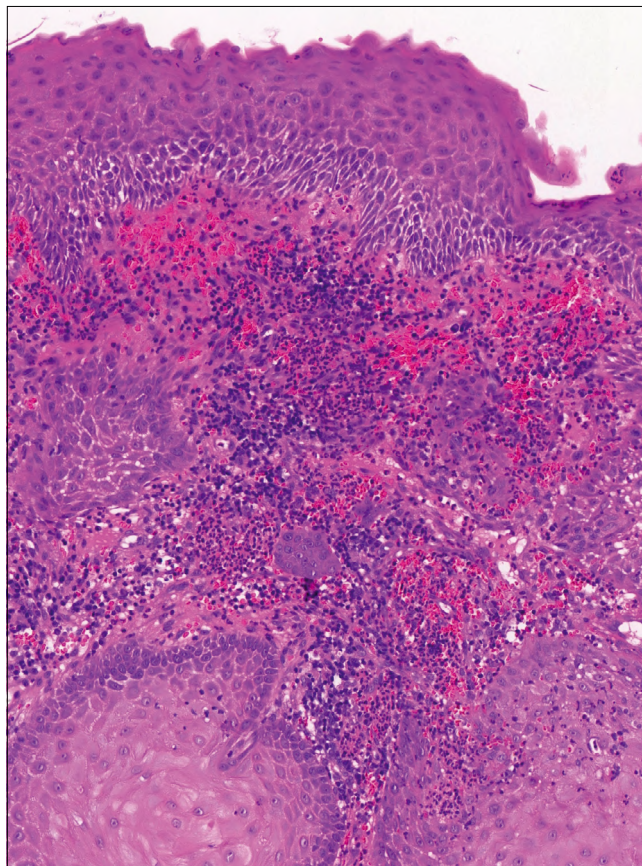
jelentős romlást mutattak (FVS 10,7 g/l, neutrofil 86,6 %, limfocita 9,9 %, monocita 3,5 %, süllyedés 75 mm/h, CRP 99,6 mg/l). Mivel a szérumbilirubin szintje igen magas eredményt adtak (összefehérje 92,2 g/l, GOT91 U/l, GPT 283 U/l), mely az immunológus szerint lehetett az Augmentin mellékhatása is, ezért az Augmentinről 3 x 300 mg clindamycin (DalacinC) alkalmazásra térünk át. A páciensünknek, okulva korábbi esetünkön, ahol a kortikoszteroid alkalmazása gyors javulást eredményezett, mi ekkor naponta 32 mg Medrolt rendeltünk. Bár ennek hatására általános állapota kicsit javult, de négy napos szedés után az öt vizsgáló immunológus ezt leállította, mivel még korántsem volt biztos a gyulladás okában és nem volt kizárható a mikrobiális ok. A beteg parodontális állapotát naponta ellenőriztük. Általános és parodontális állapota tovább romlott, az ínyduzzanat pedig jelentős mértékben fokozódott (5. ábra a).

A felvételt követő 10. napon megérkezett a biopsziás

szöveti lelet, amely nem specifikus diffúz ínygyulladás képét mutatta, malignus vérképzőrendszeri betegségre vagy tumorra utaló szövettani elváltozást azonban nem igazoltak, a szövettani diagnózis: *acut pyogen granulóma* volt. A biopsziás eredmény birtokában már vállalkoztunk invazívabb műtéti beavatkozásra, és így a felső frontfogak területén helyi érzéstelenítésben még aznap magas-frekvenciás rádiósebészeti műszerrel, a hiperplastikus íny szövetet premoláristól premolárisig eltávolítottuk (5. ábra b, c, d). A műtét során derült ki, hogy a gingiva tunica propria teljesen ép volt és a perioszteum szorosan tapadt az alveoláris csonton és lényegében az egész folyamat csupán a gingiva propria hámszövetében és a közvetlen alatta húzódnak a kötőszövetben zajlott (5. ábra b). Tehát valódi tasakképződésről nem volt szó, annak ellenére, hogy még preoperatíván is több mint 15 mm szondázási mélységet mértünk, és a parodontális szonda ellenállás nélkül hatolt be apicalisan

a mucogingivális határvonalon túl. Látva a tunica propria megtartott állapotát, a maradék granulációs szövetet Gracey kürettel távolítottuk el, minimális vérzés kíséretében (5. ábra b). A sebre parodontális sebvédő pakolást helyeztünk (CoePak) (5. ábra c). Postoperatíván a páciensnek chlorhexidines szájöblítést és szükség esetén Cataflam V fájdalomcsillapítót rendelünk. Egy nappal később, október 25-én a parodontális pakolóanyagot eltávolítottuk, hogy ellenőrizzük a gyógyulást. A gingiva propria gyógyulása már egy nap után megnyugtatónak tűnt (5. ábra d).

Közben tovább folyt a páciens *hematológiai-immunológiai* kivizsgálása, vérképét hetente kétszer ellenőrizték, és állandó kapcsolatot tartottunk fent a beteg orvosaival. Az újabb laboratóriumi vizsgálat szerint a páciens szérumfehérje értékei normalizálódtak, feltehetően az Augmentin elhagyása miatt, ugyanakkor vesefunkciós értékei romlottak, enyhén hiperglikémiás lett, a még mindig magas CRP 44,9 mg/l mellett, a leukocitózist továbbra is relatív limfopénia és a PMN leukocita magas aránya 83,9% jellemezte. A még októberben a gingivális lézióból vett bakteriológiai leoltás nem mutatott ki specifikus baktériumtörzset. Az október 27-i laboratóriumi eredmények további javulást mutattak, a CRP 7,6 mg/l értékre, a vérséjsüllyedés 29 mm/h értékre csökkent, továbbra is emelkedett fehérvérsejtszám mel-



6. ábra: A per secundam sebgyógyulás és az íny kezdődő epithelializációja



7. ábra: A gyógyuló maxilláris régió mellett az addig ép jobb oldali szemfog régióban lokalizált laza szerkezetű livid ínnyduzzanat

8. ábra: A második in toto eltávolított szövet szövettani eredménye: a gingivát masszívan infiltrált hám borítja, kitöltve granulocitákkal, a mélyebb rétegekben pedig abscessusszerű beolvadt területeket láthatók. Szövettani diagnózis: *gingivitis acuta abscedens*

lett. Közben a műtét után 10 nappal a gingiva sebfel-szín kezdett behámosodni és megkezdődött a gingiva propria keratinizációja, amelyet 1%-os ZnCl₂ adsztrigens ecseteléssel is elősegítettünk [19] (6. ábra a). Ugyanakkor az addig ép jobb oldali front régióban laza szerkezetű ínnyduzzanat alakult ki (7. ábra a, b). Megérkezett a második szövettani lelet, most már a teljes eltávolított ínyszövetet értékelve, továbbra sem állapítottak meg specifikus eltérést és a következő leírást adták: *a metszetekben látható gingiva részleteket masszívan infiltrált hám borítja, kitöltve granulocitákkal, a mélyebb rétegekben pedig abscessusszerű beolvadt területek láthatók. Szövettani diagnózis: gingivitis acuta*

abscedens (8. ábra a, b). A műtét után két héttel a felső frontrégióban a gingiva propria behámosodott, a jobb alsó szemfog körüli ínnyuzzanat spontán visszafejlődött. A páciens szuper puha fogkefével már tudott fogat mosni, azonban általános rossz közérzete nem javult és a jobb alsó szemfog környékén a gingiva minimális mértékben ismételten megduzzadt és vörhenyes színűvé vált (9. ábra a, b). A beteget kétnaponta ellenőriztük és figyeltük a felső gingiva sebgyógyulását és az alsó ínnyuzzanat alakulását. November 24. és december 8. közötti időben a gingiva hámlása teljesen megerősödött, a keratinizáció befejeződött, amit napi kétszeri 1%-os cinkklorid oldatos ecseteléssel is siettettük (9. ábra a, b, c, d). A november 21-i laboratóriumi leletei sem mutatnak további javulást. A fehérvérsejtszám 11,23 g/l, a neturofil arány 80%, a limfocita 11%. a vérséjtsüllyedés 33 mm/h és a CRP megint emelkedett 22,9 mg/l.

Bár december közepére a gingiva teljesen gyógyult, ugyanakkor általános állapota tovább romlott és új, addig nem észlelt tünetek jelentek meg. Továbbra is duzzadtak voltak a regionális nyirokcsomói, de már mindkét oldali arcürege fáj, az orra eldugult, és az orrnyergen szimmetrikus tömött tapintatú duzzanat jelent meg. Teljes arcmimikája megváltozott, az arcbőre kifeszült. Közben az immunológus és infektológus által elrendelt *virológiai vizsgálat* magas anti-CMV IgG szintet mutatott ki (51 UA/ml ELFA), amely az immunológusok szerint lezajlott primer CMV infekcióra utal, és az EBV elleni antitest titer is igen magas volt (EBNA IgG, IgM ELISA

pozitív). A vírus elleni magas antitest titer eredmények a CMV-EBV okozta mononucleosis infectiosa diagnózist valószínűsítették, amely súlyos akut abscedáló gingivahiperpláziával társulhatott.

December 22-i és a 2017. január 19-i klinikai vizsgálat szerint a gingiva teljesen gyógyult, a páciens jó szájhigiénéi tudott fenntartani, és minden orális panasa megszűnt (10. ábra a, b). Ugyanakkor január elején mellkasröntgen alapján kétoldali pneumóniát diagnosztizáltak a betegnél, melyre lakóhelyén 4 alkalommal kapott Rocephin injekciót intramuscularisan. Az újabb immunológiai vizsgálat szerint az immunpanel negatív volt (HIV-negatív, CMV IgM neg, IgG poz, EBV IgM neg, IgG poz).

A felvételt követő 60. napon (január 10.) körül a submandibularis és sublingualis nyálmirigyek megduzzadtak, az egész szájfenék deszkakemény lett, a betegnek komoly nyelési és szájnyitási akadályt okozva (11. ábra). A nyálmirigyduzzanat még mindig magyarázható lett volna a CMV-EBV infekcióval, de január második hetében olyan, elsősorban az alsó végtagokra lokalizálódó panaszai alakultak ki, amely miatt járni alig tudott, teljesen erőtlen volt és nagy fájdalmai voltak. Ekkor jelent meg ismételten a Parodontológiai Klinikán kontroll vizsgálatra. Ekkor a 48 fog körül akut periapicalis periodontitis alakult ki, ami miatt ez a fog eltávolításra került. Parodontálisan teljesen rendben volt, azonban a beteget nagymértékben romlott általános állapota és végtagpanaszai miatt január 19-én sürgősséggel be-



9. ábra: A gingiva állapotának változása november közepe és december eleje között



10. ábra: December végére az íny közel teljesen begyógyult és újabb recidíva nem alakult ki.

utaltuk a SE III. sz. Belgyógyászati Klinika Immunológiai osztályára. Felvételkor elvégzett laboratóriumi vizsgálatok eredménye: Fvs. 12000, Sű: 83 mm/h Kreatinin 52 $\mu\text{mol/l}$, CRP: 125–165 mg/l, Vizeletüledék: ismétel-

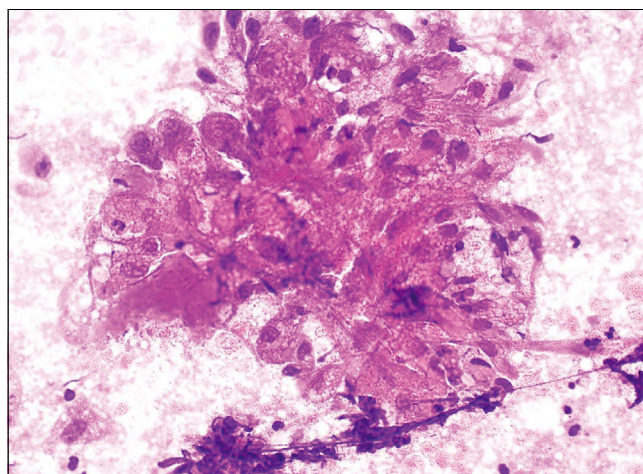
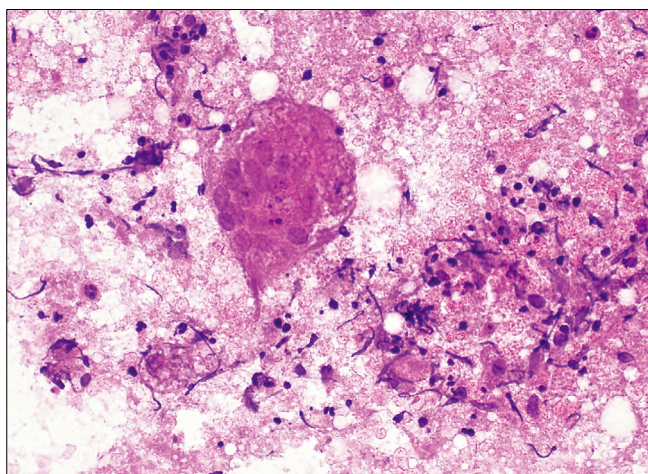
ten 25–30 vvt. 24 órás vizelet fehérje: 252 mg (norm. 0–120) Vér Quantiferon TB teszt: negatív.

Az immunológiai laboratóriumi vizsgálat ANCA szűrőteszt, IIF: c-ANCA erősen poz. 1:40 és az Anti-Proteináz-3 at. EIA/CIA 416 U (norm. 0–20). Közben a kemény, tömött nyálmirigyből tűbiopsziás mintavétel is történt. A mindkét oldali megnagyobbodott inhomogén echoszegény submandibularis nyálmirigyből vett ultrahangvezérelt vékonytű biopsziás anyag HE citológia lelet nagy mennyiségű granulomatózus histiociter sejtcsoportokat, több többmagvú histiociter óriássejtet és nagyszámú PMN leukocitát mutatott ki. A vizsgálat nekrotizáló granulomatózus gyulladást mutatott ki (12. ábra a, b), amely a c-ANCA pozitív lelet birtokában megerősítette a Wegener granulomatózis diagnózisát.

A most már biztos diagnózis birtokában megkezdődött a beteg lege artis immunszuppresszív kezelése (80 mg Sulo-Medrol iv, Pantopropazole 2 \times 20 mg). A terápia ellenére a hospitalizáció első hetében (január 20–26.) általános állapota tovább romlott, a folyamat még inkább generalizálódott, egyre súlyosbodó pulmonális tünetei voltak, és a többször megismételt pulmonológiai képalkotó vizsgálatok eredménye és a pulmonológiai kon-



11. ábra a) Az gingiva állapota január 10-én, b) ugyanakkor súlyos kétoldali submandibuláris kemény duzzanat fejlődött ki.

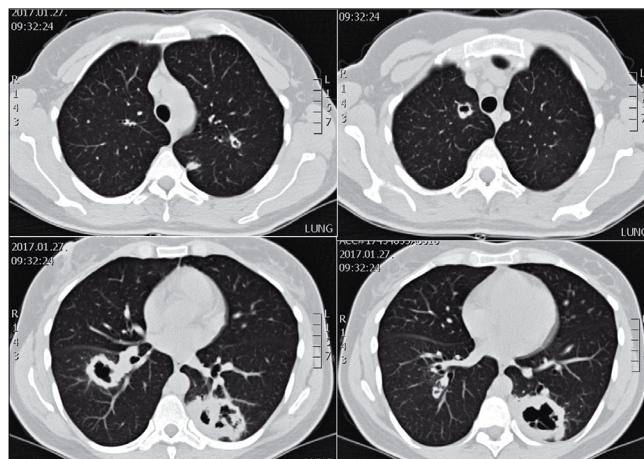
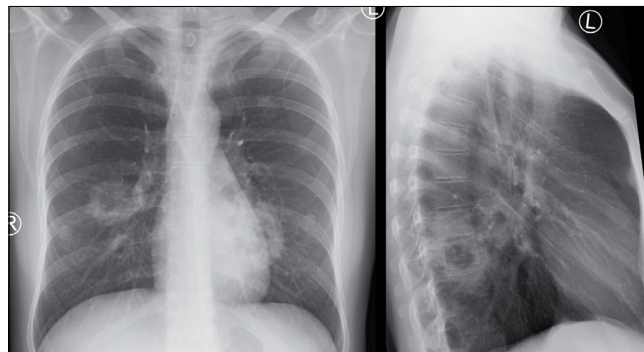


12. ábra a), b) A submandibuláris nyálmirigyből vett ultrahang-vezérelt vékonytű biopsziás anyag histológiai vizsgálat nekrotizáló granulomatózus gyulladást mutatott ki, amely megerősítette GPA diagnózisát.

zélium is megerősítette a GPA diagnózist. A mellkasi röntgenfelvétel szerint dorsalisán a 6-os segmentumban bal oldalon a hilus alsó pólusa alatt egy kb. 5 cm átmérőjű, jobb oldalon cranialisabban és ventrálisabban egy kb. 4,7 × 3 cm-es gyűrűárnyék figyelhető meg. A CT- vizsgálat bal oldalon dorsobasalisán egy kb. 58 × 40 mm-es, vaskos fallal körülvelt, cavitálódó képletet azonosított. Jobb oldalon parahilárisan egy 33 × 28 mm-es hasonló képlet volt azonosítható. Mindkét oldalon elszórtan további néhány cavitálódó képlet látható 6–15 mm átmérővel. Radiológiai diagnózis: a látott kép Wegener granulomatosisnak megfelelhet. (13. ábra a, b).

Az alsó végtagi keringési elégtelenségre mutató alsó végtagi fájdalom és a lábujjak livid elszíneződése miatt páciensünk a SE Kardiológiai Központ Érsebészeti osztályára került. A hospitalizáció 10. napján a bal talpán zsibbadásérzésre panaszkodott, és a bal nagy lábujj körmétől laterálisán foltozott lividitás jelent meg. Fizikális vizsgálat során a bal oldali artéria dorsalis pedisben (ADP) és az artéria tibialis anteriorban (ATP) pulzáció nem volt tapintható. Az elvégzett lézer doppler és angiográfiás vizsgálatok jelentős érelzáródást mutattak ki a bal oldali lábszárban. A Doppler-vizsgálat eredménye: RR: 100/60 Hgmm, jobb oldali: 80, ATP: 80, bal oldali ADP: nem detektálható, bal oldali ATP: nem detektálható. Kapillármikroszkópia eredménye: a kapilláris vérteltség alacsony, több kóros morfológiájú, gomolyagszerű kapilláris látható. Az elvégzett angiográfiás vizsgálat eredménye: az aorta bifurkáció és az artéria poplitea oszlás között ép érrendszer ábrázolódt meglassult áramlással. A panaszosabb bal oldalon a. peronea követhető a lábszár középső harmadáig, itt azonban elzáródott. Ettől distalisán csak gyér kollaterálisok telődnek. A másik két ér teljesen elzáródott. Sem az a. dorsalis pedis, sem a talpi artériák nem telődnek. Jobb oldalon az a. tibialis anterior és a peronea telődik, a posterior elzáródott. A bal arteria brachialis lumene megtartott. Az a. radialis és a. ulnaris telődése megtartott, a tenyéri ív átjárható. Az érsebész a műtéti vagy egyéb invazív intervenció beavatkozására nem látott esélyt. Terápiás dózisz LMWH (heparin), napi 100 mg ASA, 21 napos, napi 20 mikrogrammos Alprestil infúziós kúra javasolt. Néhány nap alatt a Wegener granulomatózisra szintén jellemző nyeregorr alakult ki (14. ábra).

Az agresszív immunszuppresszív terápia és az alsó végtag keringését javító gyógyszeres kezelés hatására állapota fokozatosan javult. A február közepén elvégzett mellkasi röntgen kontrollfelvétel szerint a tüdőstátusz javult. Jobb oldalon dorsalisán már csak kb. 36 mm-es vékony falú gyűrűárnyék, bal oldalon a hilus alsó pólusánál kb. 30 mm-es, szintén vékony falú gyűrűárnyék volt látható (15. ábra). Hasonlóan javultak az alsó végtagok keringési paraméterei is. A február végén elvégzett lézerdoppler vizsgálat szerint a jobb lábban a keringés teljesen helyreállt, a bal lábban jelentős javulást mutatott. Elbocsátáskor a kétoldali submandibuláris nyálmirigyduzzanat spontán remisszióba ment át és már nem volt tapintható. A páciens 2017. február 24-én hagy-

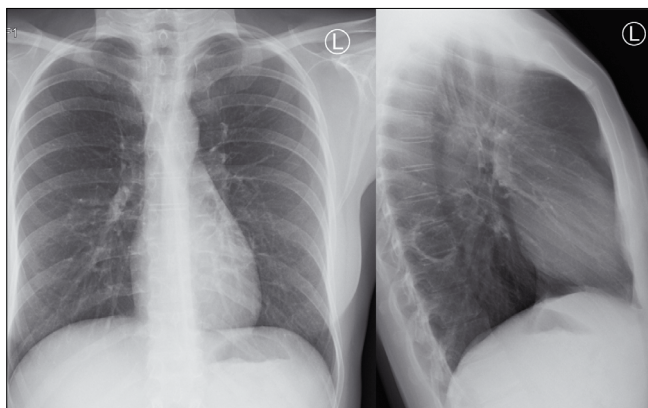


13. ábra a), b) pulmonológiai képalkotó vizsgálatok eredménye: a) A mellkasi röntgenfelvétel: dorsalisán a 6-os segmentumban bal oldalon a hilus alsó pólusa alatt egy kb. 5 cm átmérőjű, jobb oldalon cranialisabban és ventrálisabban egy kb. 4,7 × 3 cm-es gyűrűárnyék figyelhető meg. b) A CT-vizsgálat: Bal oldalon dorsobasalisán egy kb. 58 × 40 mm-es, vaskos fallal körülvelt, cavitálódó képletet azonosított. Jobb oldalon parahilárisan egy 33 × 28 mm-es hasonló képlet volt azonosítható.



14. ábra: január végére néhány nap alatt a Wegener granulomatózisra szintén jellemző nyeregorr alakult ki.

ta el a kórházi ágyat. Otthonában a következő fenn tartó gyógyszeres kezelésben részesül: napi 32 mg Medrol, 2 × 100 mg Noclaud, 100 mg Aspirin protect,



15. ábra: A február közepén elvégzett röntgenkontroll eredménye szerint a tüdőstatus javult. Jobb oldalon dorsalisán kb. 36 mm-es vékony falú gyűrűárnyék van. Bal oldalon a hilus alsó pólusánál kb. 30 mm-es, szintén vékony falú gyűrűárnyék látható.



2 mg Syncumar mite, reggel 2,5 mg Concor és 2 × 40 mg Pantoprazol. A cyclophosphamid kezelés havonta egy alkalommal folyik tovább. A páciens március 14-én jelent meg parodontális kontrollvizsgálaton. Orális állapota kielégítő, a gingiva teljesen ép, a nyaki és submandibularis fizikális tapintási lelete negatív. Az egyedüli maxillofaciális eltérést a jelentős mértékben besüppedt orrnyereg jelenti, amelynek későbbi plasztikai korrekciója szóba jöhet (16. ábra a, b). Egyébként a páciens fájdalmai megszűntek, járása jó, kedélyállapota vidám és bizakodó. Úgy tűnik, hogy a négyhónapos, nagyon súlyos és kritikus betegség nyugvópontra került, azonban páciensünk legalább kétéves utókezelésre és tartós fenntartó gyógyszeres kezelésre szorul, és a remisszió veszélye bármikor fennáll.

Megbeszélés

Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) az oka, de legalábbis társul számos különböző típusú vasculitisszel, amely számos szervet érinthet. Bár a primer „target organ” a leukociták antigénjei és ennek révén a kis erek hálózata, azonban az ANCA okozta vasculitis (ANCA-associated vasculitis (AAV) kiterjedhet a nagy erekre, károsíthatja az arteriákat, arteriolákat, vénákat és vénulákat is [18, 48]. Az ANCA-asszociált vasculitis extravaszkuláris károsodásokat okoz, amely leggyakrabban a felső vagy alsó légutakat érinti, valamint a vesét, a bőrt és a periférikus idegrendszert. A vasculitisben szenvedő páciensek esetében a két legjobban dokumentált autoantigén a PMN leukocita mieloperoxidáz (MPO) és a proteináz 3 (PR3). A kifejlődése időpontjában az AAV korlátozódhat csak egy szervre (pl. tüdő vagy vesekárosodás) de lehet sokkal kiterjedtebb, generalizált forma is. Esetünkben olyan generalizált formával találkoztunk, amely a szájüregben a gingiva gyuladásával kezdődött és végighaladt az egész szervezeten a veséket kivéve, érintve a legtöbb klasszikus

16. ábra a), b) A páciens emittálásakor a submandibuláris nyálmirigy duzzanat spontán visszafejlődött, az íny állapota stabil volt, azonban az orr deformitása (nyeregorr) még tovább romlott.

target szövetet (orrmelléküreg, nyálmirigyek, tüdő, idegrendszer). Bár a GPA elsősorban a kis erek autoimmun betegsége, de esetünkben jelentősen károsodott több nagy artéria is, veszélyeztetve a végtagok teljes vérellátását. Az a. tibialis anterior, a. dorsalis pedis obliterációja következtében gyakorlatilag a bal alsó lábszár keringése teljesen leállt, a jobb jelentősen korlátozódott.

GPA betegségben a nagy erek érintettsége igen ritka, csak elvétve találkozhatunk az irodalomban olyan esettanulmányokkal, ahol a mi esetünkhöz hasonlóan Wegener granulomatosis végtaggangrénával társult [3, 22, 28, 30].

Esetünkben a GPA rapid módon kifejlődő, kezdetben fájdalommentlen ínyhiperpláziával kezdődött, amelyet lépésről lépésre következtek az egyre súlyosbodó általános tünetek és más szervek érintettsége. A Wegener granulomatosis irodalmában csak néhány közlemény számol be az ún. „strawberry gingivitisről”, mint az immunvasculitis egyik iniciális jellegzetes orális tünetéről. Eddig összesen 10-12 olyan esetről olvashattunk a nemzetközi irodalomban, ahol az ínyhiperplázia (*strawberry gingivitis*) az immun vasculitis egyik legelső tünete volt [2, 6, 14, 47, 52]. Egy közleményben olyan esetről számoltak be, ahol egy hat éve WG miatt kezelt, tartós kortikoszteroid fenntartó kezelés alatt álló betegben a folyamat fellángolásával párhuzamosan fejlődött ki a „strawberry gingivitis” [23]. Egy negyven WG esetet feldolgozó közleményben két esetben találtak orális tüneteket és kétben fordult elő orális és bőr lézió, ebből egy esetben fordult elő gingivahiperplázia [43]. Csiszér és munkatársai 30 évet felölő statisztikájában a 15 esetből egyik betegnek sem volt orális elváltozása [10].

Minden szerző kiemeli a korai diagnózis és az időben megkezdett adekvát immunuszuppresszív kezelés fontosságát. Jelen esetünkben, miután az azonnal elvégzett hematológiai vizsgálatok kizárták a leukémia gyanúját, okulva előző esetünkhöz és a nagyfokú klinikai hasonlóságon, a betegünknek napi 2×32 mg Medrolt rendeltünk. Ezt a beteg egyik immunológus orvosa leálította, arra hivatkozva, hogy nem kizárható a mikrobiális infekció. Ezt igazolni látszott a később kapott immunvirologiai lelet is, miszerint a december elején elvégzett szerovirologiai vizsgálatok igen magas anti-citomegalovírus CMV és anti-Epstein-Barr vírus EBV ellenanyag titerrel mutattak ki betegünkben, amely valószínűsítette a mononucleosis infectiosa diagnózisát [13]. A különleges ínyduzzanatot leszámítva a páciens összes jellemző tünete elvileg mind megfelelhettek a súlyos mononucleosis infectiosa tüneteinek (nagyon fájdalmas torokgyulladás, cervicalis limfadenopátia, láz, elesettség, abdominális fájdalom, nausea, orális petechiák, periorbitalis ödéma, és bőrpír [13]. Sajnálatos módon ez a szerovirologiai lelet elterelte a figyelmet az elsőnek feltételezett autoimmun folyamatról, és ezzel sajnálatos módon adekvát terápia hiányában a betegség december–január fordulóján tovább súlyosbodott és generalizálódott. 2017 januárjában tüdőgyulladást diagnosztizáltak betegünkénél, és a submandibuláris és sublingualis nyálmirigyduzzanat olyan mértéket ért el, hogy ez már táplálkozási nehézséget okozott. A beteg olyan gyenge volt, hogy már járni sem volt képes. Ekkor került betegünk a III. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Osztályára, ahol kimutatták a c-ANCA jelenlétét és az elvégzett nyálmirigy tübiopszia is alátámasztotta a Wegener granulomatosis diagnózisát. A hospitalizáció

első hetében megkezdett szteroid (130 mg/nap) és cyclophosphamid kezelés ellenére alakult ki az alsó végtag ereiben a súlyos obliteráló vasculitis, amely csak nagyon határozott és célzott immunuszuppresszív és vazodilatációs kezeléssel lassan helyreállította az alsó végtagok keringését, és végül ez mentette meg a fiatal asszony lábait. Csak napokon múltott, hogy nem került sor amputációra. Február végére a beteg állapota lassan rendeződött, március elején állapota rohamosan javult, spontán gyógyult a nyálmirigyduzzanat és jelentősen javult a pulmonális állapot is. Fájdalmi megszüntek, azonban a Wegener granulomatosisra jellemző késői tünet, a „nyereg orr” képe megmaradt (16. ábra). Ennek plasztikai korrekciója szóba jöhet az általános tünetek stabilizálódása után [15].

Tanulmányul kell megjegyezni, hogy mindkét biopsziás lelet eredménye nem specifikus piogén granulóma volt a szövettanász szerint. Irodalmi adatok is alátámasztják, hogy a bőrből vagy gingivából vett szövettani minta diagnosztikus értéke csekély, mivel a felszínes szövetekben zajló gyulladásos jelek elfedik az immun vasculitis jellegzetes szövettani képét [18, 42]. Esetünkben a nyálmirigy-biopszia volt diagnosztikus értékű, amely a pozitív c-ANCA lelet birtokában megerősítette a Wegener granulomatózist. Sajnálatos módon az iniciális „strawberry gingivitis” megjelenése után több mint két hónapnak kellett eltelnie, amíg a pontos diagnózis megszületett és a beteg adekvát immunuszuppresszív kezelésben részesülhetett, annak ellenére, hogy nagyon sok immunológus, hematológus és infektológus látta ez idő alatt. A páciens általános állapotának stabilizálásával teljeskörű fogászati szanálásra szorul, terveink szerint a 28 fog extrakciója, több gyökértömés revíziója lesz szükséges.

Irodalom

- BAJEMA IM: Pathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 2011; 164 (1): 14–16.
- BHATT V, HALL TJ: Strawberry gingival enlargement as only manifestation of Wegener's granulomatosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47: 500.
- BINDER C et al: Severe toe gangrene as an early manifestation of Wegener granulomatosis in a young patient. *Z Rheumatol* 1998; 57: 227–230.
- CALNE RY: Cyclosporin-A in clinical organ grafting. *Transpl Proc* 1981; 13: 349–358.
- CARRINGTON CB, LIEBOW AA: Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Amer J Med* 1966; 41: 497–527.
- COHEN RE, CARDOZA TT, DRINNAN AJ, AQUIRRE A, NEIDERS ME: Gingival manifestations of Wegener's granulomatosis. *J Periodontol* 1990; 61: 705–709.
- COOPER CL, LOEWEN R, SHORE T: Gingival hyperplasia complicating acute myelomonocytic leukemia. *J Can Dent Assoc* 2000; 66: 78–79.
- CORNEC D, CORNEC-LE GALL E, SPECKS U: Clinical trials in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: what we have learnt so far, and what we still have to learn. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 37–47.
- CSIFÓ-NAGY B, HULIK E, ZSOLDOS GM, GERA I: Extrém méretű iatro-

- gén eredetű ínyhyperpláziák sebészi korrekciója (esetsorozat). *Fogorvosi Szemle*. 2013; 106: 61–70.
10. CSISZÉR E, SOLTÉS I, FÜZESI K: Wegener-granulomatosis – Diagnosztikai kérdések 15 beteg kapcsán. *LAM* 2001; 11 (8–9): 566–572.
 11. DEMIRER S, OZDEMIR H, SENCAN M, MARAKOGLU I: Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia: a case report. *Eur J Dent* 2007; 1: 111–114.
 12. DREIZEN S, MCCREDIE KB, KEATING MJ, LUNA MA: Malignant gingival and skin „infiltrates” in adult leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55: 572–579.
 13. DUNMIRE SK, HOGQUIST KKA, BALFOUR HH: Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 390: 211–240.
 14. EUFINGER H, MACHTENS E, AKUAMOA-BOATENG E: Oral manifestations of Wegener’s granulomatosis. Review of the literature and report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21: 50–53.
 15. EZZAT WH, COMPTON RA, BASA KC, LEVI J: Reconstructive Techniques for the Saddle Nose Deformity in Granulomatosis With Polyangiitis: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016 Dec 15.
 16. FERRI E, ARMATO E, CAPUZZO P, CAVALERI S, IANNIELLO F: Early diagnosis of Wegener’s granulomatosis presenting with bilateral facial paralysis and bilateral serous otitis media. *Auris Nasus Larynx* 2007; 34 (3): 379–382.
 17. FUJIMOTO S, WATTS RA, KOBAYASHI S, SUZUKI K, JAYNE DR, SCOTT DG, et al: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U. K. *Rheumatology* (Oxford, England) 2011; 50 (10): 1916–1920.
 18. GADÓ K, Z SZABÓ L, CSÁKÓ L, DOMJÁN GY: Wegener-granulomatosis. *Orv. Hetil* 2013; 154: 1083–1095.
 19. GERA I és mtsai: Parodontológia tankönyv, Semmelweis Kiadó 2009; 5. fejezet: 79–111. 7. fejezet: 158–161. 12. fejezet: 335–336. 13. fejezet 302. oldal.
 20. GILLETTE WB: Oral manifestations of acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the classification of leukemias. Wu J, Fantasia Je, Kaplan R. *J Periodontol* 2002; 73: 664–668.
 21. GUILLEVIN L, GIRARD T, MAHR A, NOËL LH, CORDIER JF, LESAVRE P, ANDRÉ MH: Are antineutrophil cytoplasmic antibodies a marker predictive of relapse in Wegener’s granulomatosis? A prospective study. *Rheumatology* (Oxford, England) 2001; 40: 147–151.
 22. HANDA R, et al: Wegener’s granulomatosis with gangrene of toes Scand. *J. Rheumatol* 1996; 25: 103–104.
 23. HANISCH M, FRÖHLICH LF, KLEINHEINZ J: Gingival hyperplasia as first sign of recurrence of granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s granulomatosis): case report and review of the literature. *BMC Oral Health* 2016; 17: 33–37.
 24. HERNÁNDEZ G, SERRANO C, PORRAS L, LOPEZ-PINTOR R, RUBIO L, YANES J: Strawberry-like gingival tumor as the first clinical sign of Wegener’s granulomatosis. *J Periodontol* 2008; 79: 1297–1303.
 25. HORNING GM, FISCHER JG, BARKER F, KILLOY WJ, LOWE JW: Gingival fibromatosis with hypertrichosis. *J Periodontol* 1985; 56: 344–347.
 26. JENNETTE JC, FALK RJ, GASIM AH: Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 263–270.
 27. KALLENBERG CG: Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis, an update. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41: 224–231.
 28. KARJALAINEN A, et al: Still another case of Wegener’s granulomatosis with digital gangrene Scand. *J Rheumatol* 1996; 25: 339–342.
 29. KEGLEVICH T, BENEDEK E, GERA I: A kálciumcsatorna-blokkoló okozta ínyhyperplasia. *Lege Artis Med* 1999; 9: 164–168.
 30. LA CIVITA L et al: Wegener’s granulomatosis of the elderly: a case report of uncommon severe gangrene of the feet. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 328.
 31. LEDERMAN D, LUMERMAN H, REUBEN S, FREADMAN PD: Gingival hyperplasia associated with nifedipin therapy. *Oral Surg* 1984; 54: 620–622.
 32. LEON G, CLARK, BAA, STANISLAV N, TOLKACHJOV, MDB, ALINA G, BRIDGES, DOB, C, MICHAEL J. camilleri, mdb: Pyostomatitis vegetans (PSV)-pyodermitis vegetans (PDV): A clinicopathologic study of 7 cases at a tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 578–584.
 33. LILLY J, JUHLIN T, LEW D, VINCENT D, LILLY G: Wegener’s granulomatosis presenting oral lesions. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998; 85: 153–157.
 34. LUNDGREN D, MAGNUSSEN B, LINDHE J: Connective tissue alterations in gingiva of rats treated with oestrogens and progesteron. *Odontological Rev* 1973; 24: 49–58.
 35. MANCHANDA Y, TEJASVI T, HANDA R, RAMAM M: Strawberry gingiva: a distinctive sign in Wegener’s granulomatosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 335–337.
 36. MOHAMMAD AJ, JACOBSSON LT, WESTMAN KW, STURFELT G, SEGELMARK M: Incidence and survival rates in Wegener’s granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology* (Oxford, England) 2009; 48: 1560–1565.
 37. MOOSIG, F, LAMPRECHT P, GROSS WL: Wegener’s granulomatosis: the current view. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 35: 19–21.
 38. NAKAMURA S, HIROKI A, SHINOHARA M, et al: Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 556–563.
 39. NAPIER SS, ALLEN JA, IRWIN CR, MCCLUSKEY DR: ‘Strawberry gums’ – a case of Wegener’s granulomatosis. *Br Dent J* 1993; 175: 327–329.
 40. NISHIKAWA S, TODA H, HAMASAKI A, KASAHORA S, et al: Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and in vitro study. *J Periodontol* 1991; 62: 30.
 41. NOCE CW, GOMES A, COPELLO A, BARBOSA RD, et al: Oral involvement of chronic graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Gen Dent* 2011; 59: 458–462.
 42. PAGNOUX C: Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016; 3: 122–133.
 43. PATTEN SF, TOMECKI KJ: Wegener’s granulomatosis: cutaneous and oral mucosal disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 710–718.
 44. PHILIPS RW, et al: Wegener’s granulomatosis and gangrene in the feet. *Ann Intern Med* 1983; 99: 571–575.
 45. REUMAUX D, DUTHILLEUL P, ROOS D: Pathogenesis of diseases associated with antineutrophil cytoplasm autoantibodies. *Hum Immunol* 2004; 65: 1–12. ROSTOCK MH, FRY HR, TURNER JE: Severe gingival overgrowth associated with cyclosporin therapy. *J Periodontol* 1986; 57: 294–299.
 46. RUOKONEN H, HELVE T, AROLA J, HIETANEN J, LINDQVIST C, HOGSTROM J: „Strawberry gingivitis” being the first sign of Wegener’s granulomatosis. *Eur J Int Med* 2009; 20: 651–653.
 47. SAVIGE J, DAVIES D, FALK RJ, JENNETTE JC, WIIK A: „Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features”. *Kidney International* 2000; 57: 846–862.
 48. SEPÚLVEDA E, BRETHAUER U, FERNÁNDEZ E, CORTÉS G, MARDONES C: Oral manifestations as first clinical sign of acute myeloid leukemia: report of a case. *Pediatr Dent* 2012; 34: 418–421.
 49. SHIBOSKI CH, REGEZI JA, SANCHEZ HC, SILVERMAN S JR: Oral lesions as the first clinical sign of microscopic polyangiitis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 707–711.
 50. SIAR CH, YEO KB, NAKANO K, NAGATSUKA H, TSUJIGIWA H, TOMIDA M, NG KH, KAWAKAMI T: Strawberry gingivitis as the first presenting sign of Wegener’s granulomatosis: report of a case. *Eur J Med Res*. 2011; 16: 331–334.
 51. STEWARD C, COHEN D, BHATTACHARYYA I, SCHEITLER L, RILEY S, CALAMIA K, MIGLIORATI C, BAUGHMAN R, LANGFORD P, KATZ J: Oral manifestations of Wegener’s granulomatosis: a report of three cases and a literature review. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 338–348.
 52. WATTS RA, MOONEY J, SKINNER J, SCOTT DG, MACGREGOR AJ: The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology* (Oxford, England) 2012; 51: 926–931.

53. WEGENER F: Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verh Dtsch Pathol Ges* 1936; 29: 202–209.
54. WEGENER F: Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Path Anat* 1939; 102: 36–38.
55. WU J, FANTASIA JE, KAPLAN R: Oral manifestations of acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the classification of leukemias. *J Periodontol* 2002; 73: 664–668.

GERA I, BOGNÁR VL, KRISTÓF V, ISTÓK R, JAKAB L

A rare case of (Strawberry Gingivitis) associated with Wegener granulomatosis (Granulomatosis with polyangiitis GPA)

Review of the literature and case presentation

Rapidly developing gingival hyperplasia is always an alarming periodontal condition because of being the first clinical sign of several malignant hematological diseases: notably acute myeloid, monocyter and lymphoid leukemia. This paper describes a 35-year-old female patient's case who presented the typical form of the so called "strawberry gingivitis" that developed within two days in mid October 2016. After several detailed medical and immunological examinations the possibility of any malignant hematological diseases was excluded and therefore conventional gingivectomy was performed under local anaesthesia. The total excised tissue was sent to histology. The histology resulted in the diagnosis of a non-specific pyogenic granuloma. After gingivectomy the gingival healing was very uneventful leading to total re-epithelialization of the gum in three weeks, and no recurrence occurred afterwards. Nevertheless, patient's general physical condition further deteriorated and more and more organs were involved in the process. After several additional blood tests, immunological examinations and a positive test for EBV-infection a tentative diagnosis of infective mononucleosis was set up that lead to several weeks of delay in the indication of appropriate therapy. Finally, in mid January it was diagnosed as GPA (Wegener's granulomatosis) on the basis of the plethora of characteristic clinical symptoms (strawberry gingivitis, sinus and ear infection, saddle nose, pneumonia and salivary gland swelling) but finally verified by the presence of the anti-neutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA test) and a positive biopsy from the submandibular salivary gland. Then the patient in very serious physical condition was admitted to the Clinic of Internal Medicine, Semmelweis University and subsequently placed on a massive corticosteroid and immunosuppressive regiments of therapy. The GPA showed an unusual generalization pattern affecting practically all tissues and also the major blood vessel in the lower extremities, leading to the halt of circulation. Due to an effective immuno-suppressive therapy combined with vasodilatation patient's general physical condition improved, the circulation was restored in her legs, the pulmonary involvement improved and the salivary gland hyperplasia receded.

The early diagnosis is crucial in this potentially fatal disease to apply an adequate therapy and control the rapid progression and the generalization of disease. In our case there have been several weeks of delay because of the non specific histological results from the gingival biopsy and the very high circulating anti-EBV and CMV antibody titer, that predicted the possibility of infectious mononucleosis. Because of GPA's rapid progression and potentially fatal outcome, an early diagnosis of GPA is vital and very important. Therefore, dentists should be aware of the oral signs, notably the very rare but very characteristic strawberry gingivitis and the complex symptoms of such systemic immune vasculitis. This case report shows that the gingival hyperplasia may represent an initial manifestation of an underlying systemic disease and if it properly recognized can accelerate the final diagnosis and the administration of proper therapy.

Keywords: gingival hyperplasia, Wegener's granulomatosis, Granulomatosis with Polyangiitis, the anti-neutrophil cytoplasmic antibody