

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA)

Małgorzata Wiśłowska

Zapalenie naczyń

Niejednorodna grupa chorób, których wspólną cechą są zmiany zapalne w ścianach naczyń.

Klasyfikacja zapalenia naczyń opiera się na wielkości kalibru zajętych naczyń małych, średnich lub dużych

Zapalenie małych naczyń związane z ANCA (wg klasyfikacji 2012 Chapel Hill)

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera) (GPA) cANCA

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ChurgaStraussa)(EGPA) pANCA

Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) pANCA

Patogeneza

Etiologia i patogeneza GPA pozostaje nieznana, ale jak w innych chorobach autoimmunologicznych jest wieloczynnikowa, zależna od predyspozycji genetycznej, czynników środowiskowych i zaburzeń tolerancji immunologicznej

Badania wykazują genetyczne predyspozycje do GPA

Wykazano powiązania GPA z genami *HLA DPB1*04*, *SERPINA 1* i *PRTN3*
Gen *SERPINA 1* koduje alfa1antytrypsynę, która jest inhibitorem proteiny serynowej. *PRTN3* koduje PR3

(Lyons PA i wsp. N Engl J Med 2012; 367: 214-223)

Rola ANCA w patogenezie GPA

Głównymi antygenami są mieloperoksydaza (MPO) i proteinaza serynowa 3 (PR3), białkowe enzymy w ziarnistościach neutrofilii i lizosomach monocytów.

Przeciwciała LAMP2 (lysosomal-associated membrane protein2) towarzyszą przeciwciałom MPO i PR3.

Dysregulacja epigenetyczna prowadzi do zwiększonej ekspresji genów MPO i PR3 i koreluje z aktywnością choroby.

ANCA poprzez receptory Fc łączą się z MPO i PR3 a przez Fab2 z neutrofilami, prowadząc do ich aktywacji. Aktywowane neutrofile wydzielają NETs (neutrophil extracellular traps), uszkodzające komórki śródbłonna oraz czynniki aktywujące alternatywną drogę dopełniacza, która generuje C5a.

Hiao H i wsp. Kidney Dis 2015; 1: 205-215

Jennette JC i wsp. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20: 263-270

Patogeneza

Obecna hipoteza zapalenia naczyń podkreśla, że ANCA indukują w neutrofilach wybuch tlenowy i degranulację ziarnistości cytoplazmatycznych w czasie przylegania i diapedezy neutrofili do ścian naczyń prowadząc do wydzielania litycznych enzymów i toksycznych metabolitów tlenu, co powoduje uszkodzenie komórek śródbłonna.

Ostatnie badania sugerują, że komórki śródbłonna hamują wytwarzanie nadtlenu przez neutrofile aktywowane ANCA, a uszkodzenie komórek śródbłonna jest spowodowane proteinazą serynową.

Nachman P H i wsp. Sem Res Crit Care Med 2011; 32: 245-253

Patogeneza

HIPOTEZY:

1. Teoria molekularnej mimikry zakłada istnienie podobieństwa budowy LAMP-2 z bakteryjną adhezyną FimH. Powstanie krążących przeciwciał anti-FimH reagujących krzyżowo z LAMP2 i powoduje inicjację zapalenia naczyń
2. Teoria pierwotnej odpowiedzi immunologicznej na epitop bakteryjny np. Staphylococcus aureus, pierwotniaki i wirusy, która to następnie przełącza się na PR3.
3. Przetrwiała infekcja np. IZW (infakcyjne zapalenie wsierdza) wtórnie powoduje powstanie innych przeciwciał np. ANCA, ACA czy krioglobulin.
4. Propyltiouracyl, hydralazyna, D-penicylamina, minocyklina i anty-TNF indukują powstanie przeciwciał ANCA

Jennette JC i wsp. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20: 263-270

Patogeneza

PR3 jest 29 kDa proteazą serynową kodowaną przez gen znajdujący się na chromosomie 19p13.3. **Wzrost ekspresji PR3 manifestuje się jako rezultat aktywacji neutrofili. Jednak pierwotny mechanizm prowadzący do syntezy ANCA nie jest poznany.**

Kantari 2005

ANCA sprzyjają adhezji neutrofili do komórek śródbłonka oraz ich lizie i aktywują monocyty do produkcji reaktywnych form tlenu.

Jennette et al. 2011

Kallenberg 2011

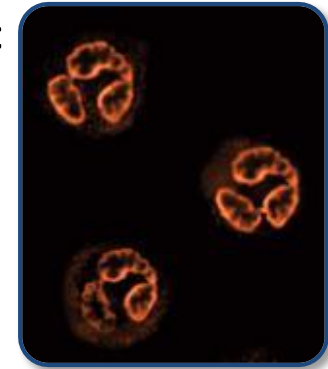
In vitro PR3 mogą indukować dojrzewanie komórek dendrytycznych, które stają się w pełni kompetentnymi komórkami prezentującymi antygen, produkującymi INF gamma i sprzyjają formacji ziarniniaków

Csernock i wsp.2006

Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA)

- U chorych na GPA oraz MPA stwierdza się często obecność przeciwciał ANCA wykrywanych metodą immunofluorescencji.
- Wyróżnia się dwa wzory immunofluorescencji przeciwciał w obrębie neutrofilów:¹
 - **Okołojądrowy (pANCA):** W 90% skierowane przeciwko mieloperoksydazie (MPO)
 - **Cytoplazmatyczny (cANCA):** W 90% skierowane przeciwko proteinazie 3 (PR3)
- Miano przeciwciał ANCA może ulegać wahaniom w czasie trwania choroby.²

pANCA



cANCA



Zapadalność roczna GPA od 2 do 12 na 1 000 000 populacji i częstość występowania od 24 do 157 na 1 000 000 populacji.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) charakteryzuje się występowaniem martwiczego zapalenia małych i średnich naczyń krwionośnych z powstawaniem ziarniniaków i obecnością w surowicy przeciwciał skierowanych przeciwko proteinazie 3. Zajęte są zwłaszcza górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki.

Wprowadzenie cyklofosfamidu w połączeniu z GKS do leczenia zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) zasadniczo zmieniło ich przebieg ze znaczącym zmniejszeniem śmiertelności (z 90 do 20% po dwóch latach). Poważnym problemem są częste nawroty choroby, duży odsetek przypadków opornych i toksyczność leczenia, która podobnie jak choroba podstawowa powoduje poważne powikłania i zwiększa ryzyko zgonu.

GPA

- Zapalenie naczyń może dotyczyć wszystkich układów
- Objawy zapalenia naczyń odzwierciedlają wpływ choroby na zajęty układ

KRYTERIA KLASYFIKACYJNE ZIARNINIAKA WEGENERA wg ACR z 1990 r

Leavitt RY et al. Arthritis Rheum 1990; 33: 1088-10934

1. ZAPALENIE W JAMIE USTNEJ lub NOSOWEJ

**Bolesne lub niebolesne owrzodzenie w jamie ustnej lub ropna
albo krwista wydzielina z nosa**

2. NIEPRAWIDŁOWY RTG KLATKI PIERSIOWEJ

Guzki, jamy, nacieki

3. OSAD MOCZU – KRWINKOMOCZ

**> 5 erytrocytów w polu widzenia lub obecność walczków
erytrocytowych**

4. ZAPALENIE ZIARNINIAKOWE W BADANIU HISTOLOGICZNYM

**w ścianie tętnicy lub w obszarze okołonaczyniowym lub
pozanaczyniowym**

**Spełnienie minimum 2 kryteriów pozwala na rozpoznanie
ziarniniaka Wegenera z czułością 88,2% i swoistością 92%**

POSTACIE KLINICZNE CHOROBY wg EUVAS

POSTAĆ MIEJSCOWA – Choroba górnych lub dolnych dróg oddechowych bez zajęcia układowego i objawów ogólnych

POSTAĆ WCZESNA UKŁADOWA – Choroba układowa bez zagrożenia czynności narządów i bez zagrożenia życia

POSTAĆ UOGÓLNIONA – Choroba przebiegająca z upośledzeniem czynności nerek lub innych narządów; stężenie kreatyniny $< 500 \mu\text{mol/l}$

POSTAĆ CIĘŻKA – Choroba przebiegająca z niewydolnością nerek lub innych narządów, stężenie kreatyniny $> 500 \mu\text{mol/l}$

POSTAĆ OPORNA – Choroba postępująca pomimo leczenia glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem

Zajęcie narządów w GPA – CZĘSTE:

- **Zatoki** (zapalenie zatok przynosowych – zmiany nadżerkowe błony śluzowej i destrukcje kostne)
- **Uszy** (zapalenie ucha środkowego i wewnętrznego powodujące destrukcję kostną, uszkodzenie nerwu przedsionkowo-ślimakowego i obwodowe porażenie lub niedowład nerwu twarzowego- powikłania: głuchota lub niedosłuch, szum w uszach, zaburzenia przedsionkowe jako zaburzenia równowagi, zawroty głowy, nudności, wymioty, oczopląs)
- **Nos** (zapalenie błony śluzowej nosa – ból krwawienia i ropna lub krwisto-ropna wydzielina z nosa, powstawanie nadżerek, owrzodzeń błony śluzowej i zmian destrukcyjnych, perforacji przegrody nosa z wytworzeniem nosa siodełkowego)
- **Krtań** (chrypka, kaszel, krwioplucie, ropna wydzielina)
- **Tchawica** (podgłośniowe zwężenie tchawicy z bliznowaceniem – ból, duszność wdechowa, stridor)
- **Płuca** (guzki od 1 do 9 cm z tendencją do tworzenia jam, nacieki płucne zwiewne, krwawienie pęcherzykowe objawiające się kaszlem, krwiopluciem, dusznością, bólem w klatce piersiowej)
- **Nerki** (kłębuszkowe zapalenie nerek – zmiany w moczu białkomocz, krwinkomocz, wałeczki erytrocytarne, podwyższone stężenie kreatyniny, krwimocz, nadciśnienie tętnicze, obrzęki obwodowe, niewydolność nerek, zespół nerczycowy)

Zajęcie narządów w GPA – **RZADKIE:**

- **Mózg** (*uszkodzenie nerwów czaszkowych, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, udar niedokrwienny mózgu, krwawienie wewnątrzczaszkowe i zmiany w istocie białej*)
- **Oczy** (*zapalenie twardówki, nadtwardówki, tęczówki, rogówki, spojówek, przewodów łzowych prowadzące do ich zamknięcia i „mokrych oczu”. Zmiany zagrażające utratą wzroku – guz rzekomy oczodołu, spowodowany gromadzeniem mas zapalnych pozagałkowo – ból oka, podwójne widzenie, wytrzeszcz, niedokrwienie n. wzrokowego – utrata wzroku. Martwicze zapalenie twardówki, wrzodziejące zapalenie rogówki z perforacją, zapalenie nerwu wzrokowego*).
- **Serce** (*zapalenie mięśnia sercowego, osierdzia, wsierdzia i dławicy piersiowej*)
- **Skóra** (*plamica uniesiona, guzki podskórne, zmiany pokrzywkowe, pęcherzowe, grudkowe, owrzodzenia, martwica palców i wybroczyny pod płytką paznokciową*)
- *Układ pokarmowy (ból brzucha, biegunki, krwawienia)*
- **Obwodowy układ nerwowy** (*mononeuropatia mnoga, obwodowa symetryczna polineuropatia*)
- **Układ moczowo-płciowy** (*zapalenie sutków, prostaty, jajników, jąder i najądrzy*)
- **Stawy** (*ból mięśni i stawów o charakterze wędrującym, zapalenie stawów*)

GPA – GRANULOMATOSIS with POLYANGIITIS

- Lung disease



GPA – GRANULOMATOSIS with POLYANGIITIS

- Ocular abnormalities



GPA – GRANULOMATOSIS with POLYANGIITIS

- Nasal deformity



Rozpoznanie GPA

Badania laboratoryjne:

- Oceniające czynność narządów, w tym czynność nerek¹
- Potwierdzające zapalenie naczyń związane z przeciwciałami ANCA¹
- PR3 sugeruje GPA
- Badania obrazowe - RTG klatki piersiowej, angiogram oraz tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT)²
- Biopsja tkanek w celu oceny patologii naczyniowej³:
 - Płuca
 - Nerki
 - Skóra objęta plamicą
 - Mięśnie
 - Nerwy

BVAS

(Birmingham Vasculitis Activity Score)

- BVAS podstawowe narzędzie aktywności choroby. Zawiera 66 objawów chorobowych, ujętych w 9 modułów dotyczących różnych narządów i układów:
 - **1. Objawy ogólne** (ból stawów, zapalenie stawów, gorączka pow.38 st.C)
 - **2. Skóra** (plamica, nadżerki, **martwica**)
 - **3. Błony śluzowe/ oczy** (nadżerki w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie nadtwardówki, pseudoguz oczodołu /wytrzeszcz, zapalenie błony naczyniowej oka, **zapalenie twardówki, wysięki/krwawienia na siatkówce**)

BVAS

(Birmingham Vasculitis Activity Score) c.d.

- **4. Uszy/nos/tchawica** (krwista wydzielina z nosa/ owrzodzenia/ ziarniniaki, zapalenie zatok przynosowych, obrzęk gruczołów ślinowych, podgłośniowe zapalenie, głuchota przewodzeniowa, **głuchota czuciowo-nerwowa**)
- **5. Objawy sercowo-naczyniowe** (zapalenie osierdzia)
- **6. Objawy brzuszne** (niedokrwienie krezki)
- **7. Objawy płucne** (zapalenie opłucnej, guzki, jamy, nacieki płucne, zapalenie oskrzeli, krwawienie do pęcherzyków płucnych, niewydolność oddechowa)
- **8. Nerki** (krwinkomocz >10 erytrocytów wpp, **wałeczki czerwone, wzrost kreatyniny powyżej 30% lub spadek klirensu kreatyniny > 25%**)
- **9. Układ nerwowy** (zapalenie opon mózgowych, uszkodzenie rdzenia kręgowego, udar, uszkodzenie nerwów czaszkowych, obwodowa neuropatia czuciowa, ruchowa mononeuropatia mnoga)

BVAS

(Birmingham Vasculitis Activity Score)

- Każdemu objawowi przyporządkowana jest określona wartość punktowa.
- Tekst źródłowy o BVAS www.vasculitis.org
- Aktywna choroba definiowana jako obecność co najmniej 1 dużego objawu: lub 3 małych objawów.
- Istotna jest klasyfikacja objawów jako nowe i przetrwałe.

BVAS

(Birmingham Vasculitis Activity Score)

- Określenie statusu choroby:
- **CIĘŻKA** - 1 nowy objaw duży
- **OGRANICZONA** – 1 nowy objaw mały
- **PRZETRWAŁA** – utrzymująca się
- **REMISJA** – nieaktywna choroba

Aktualne podejście do leczenia GPA: EULAR/EUVAS^{1,2}

Stopień zaawansowania wg kryteriów EUVAS ^{2,3}	Leczenie indukcyjne	Leczenie podtrzymujące
Postać miejscowa (ograniczona)	MTX + GKS	Małe dawki GKS + AZA lub LEF lub MTX (+ TMP-SMX w przypadku GPA)
Wczesna postać układowa	MTX lub CYC + GKS	Małe dawki GKS + AZA lub MTX
Postać uogólniona	CYC (lub RTX) + GKS	Małe dawki GKS + AZA
Ciężka postać uogólniona	CYC (lub RTX) + GKS + plazmafereza	Małe dawki GKS + AZA

- Postaci miejscowej i wczesnej postaci układowej nie leczy się zwykle za pomocą cyklofosfamidu.³
- Postać ciężka wymaga leczenia indukcyjnego za pomocą cyklofosfamidu oraz leczenia podtrzymującego z użyciem azatiopryny z uwagi na możliwość działania toksycznego cyklofosfamidu.⁴

AZA – azatiopryna; CYC – cyklofosfamid; LEF – leflunomid; MTX – metotreksat; RTX – rytuksymab; TMP-SMX – trimetoprim + sulfametoksazol

1. Hamour i wsp. 2010; 2. Mukhtyar i wsp. 2009; 3. Rasmussen i wsp. 1995; 4. Gómez-Puerta i wsp. 2009

Schematy leczenia zapaleń naczyń z ANCA

- **NIH (National Institutes of Health)**
- **INDUKCJA REMISJI**
- Cyclofosfamid 2 mg/kg/24 h + prednison 1 mg/kg/24 h przez 4 tygodnie następnie stopniowo redukowany
- **PODTRZYMYWANIE REMISJI**
- Cyclofosfamid 2 mg/kg/24 h przez minimum rok po uzyskaniu remisji, następnie stopniowo odstawiany + mała dawka prednisonu, stopniowo odstawiana
- *Działania niepożądane, ale dobra kontrola choroby*

Schematy leczenia zapaleń naczyń z ANCA

- **CYCLOPS**
- **INDUKCJA REMISJI**
- Cyclofosfamid dożylny 15 mg/kg/puls (maks. 1,2 g) co 2 tygodnie przez pierwsze 3 pulsy i następnie co 3 tygodnie (3 – 6 pulsów i.v.) + prednisolon 1 mg/kg/24h w tyg.0, 0,75 w tyg. 1, 0,5 w tyg 2, 0,4 w tyg 3, 0,33 w tyg 6, 0,25 w tyg 8, koniec mies. 3 - 12,5 mg/d, mies. 5 – 10 mg/d, mies 12-15 – 7,5 mg/d, mies 15 – 18 - 5 mg/d
- **PODTRZYMYWANIE REMISJI**
- Cyclofosfamid pulsy przez 3 mies, następnie azatiopryna 2 mg/kg/24 h do 18 miesięcy
- *Dobra kontrola choroby*

Schematy leczenia zapaleń naczyń z ANCA

- **RITUXIVAS i RAVE**
- **INDUKCJA REMISJI**
- Metylprednisolon 1000 mg przez 3 dni, następnie
- Rytuksymab 4 x 375 mg/m² co tydzień + prednisolon 1 mg/kg/24h w tyg.0-4, w tyg. 4 – 40 mg/d, w tyg 6 – 30, tyg 8 - 20, w 10 -15, w 12 – 10. w 14 – 7,5, w 16 – 5, w 18 – 2m5, w 20 – 0.
- *Rytuksymab skuteczniejszy niż cyklofosfamid w indukcji remisji*

Schematy leczenia zapaleń naczyń z ANCA

- **CYCAZAREM**
- **INDUKCJA REMISJI**
- Cyklofosfamid doustny 2 mg/kg/d + prednison 1 mg/kg/d, dawka zmniejszana stopniowo do 0,25 mg/kg/d w ciągu 12 tygodni
- **PODTRZYMYWANIE REMISJI**
- Azatiopryna 2 mg/kg/d + prednison 10 mg/d do 12 mies, następnie azatiopryna 1,5 mg/kg/d + prednison 7,5 mg/d do 18 mies.
- *Dobre wyniki leczenia*

Schematy leczenia zapaleń naczyń z ANCA

- **WEGENT**
- **INDUKCJA REMISJI**
- Cyklofosfamid i.v. przez 6 – 12 mies + prednison 1 mg/kg/d, dawka zmniejszana stopniowo do 0,25 mg/kg/d w ciągu 12 tygodni
- **PODTRZYMYWANIE REMISJI**
- Metotreksat 25mg/tydz + prednison 10 mg/d do 12 mies
- *Dobre wyniki leczenia*

Schematy leczenia zapaleń naczyń z ANCA

- **MEPEX**
- **INDUKCJA REMISJI**
- Cyklofosfamid i.v. przez 6 – 12 mies + prednison 1 mg/kg/d, dawka zmniejszana stopniowo do 0,25 mg/kg/d w ciągu 12 tygodni + 7 zabiegów plazmaferezy (60 ml/kg) u chorych z ostrą niewydolnością nerek
- *Chorzy rzadziej wymagali dializ*

Schematy leczenia zapaleń naczyń z ANCA

- Jayne et al.
- **INDUKCJA REMISJI**
- Cyklofosfamid i.v. przez 6 – 12 mies + prednison 1 mg/kg/d, dawka zmniejszana stopniowo do 0,25 mg/kg/d w ciągu 12 tygodni + IVIG 0,4g/kg/d przez 5 dni
- *Krótkotrwała do 3 miesięcy poprawa następnie brak efektu leczniczego*

Schematy leczenia zapaleń naczyń z ANCA

- **NORAM**
- **INDUKCJA REMISJI**
- Metotreksat 20 - 25 mg/tydzień + prednison 1 mg/kg/d, dawka zmniejszana stopniowo do 0,25 mg/kg/d w ciągu 12 tygodni
- **PODTRZYMYWANIE REMISJI**
- Metotreksat 25mg/tydz + prednison 10 mg/d do 12 mies
- *Rzadziej remisja i częściej nawroty w porównaniu z cyklofosfamidem*

Dawki cyklofosfamidu

Wiek	Kreatynina < 300 umol/l	Kreatynina 300 – 500 umol/l
< 60	15 mg/kg/puls	12,5 mg/kg/puls
60 – 70	12,5 mg/kg/puls	10 mg/kg/puls
> 70	10 mg/kg/puls	7,5 mg/kg/puls

Toksyczność związana z leczeniem

- Toksyczność cyklofosfamidu
 - mielosupresja
 - uszkodzenie pęcherza moczowego
 - bezpłodność
 - choroby mieloproliferacyjne
 - rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego
- Dawkowanie cyklofosfamidu należy dostosować do wieku, masy ciała oraz stanu czynności nerek pacjenta.
- Opcje postępowania w razie wystąpienia działania toksycznego cyklofosfamidu
 - dalsze dostosowanie dawki
 - zakończenie podawania cyklofosfamidu
 - przejście na inny lek
- Obecne standardy leczenia zmniejszają występowanie działania toksycznego cyklofosfamidu poprzez przestawienie pacjentów z ciężką postacią choroby na azatioprynę po zakończeniu leczenia indukcyjnego.
- Przed włączeniem azatiopryny należy przeprowadzić badania przesiewowe aktywności metylotransferazy tiopuryny w celu wykrycia chorych narażonych na duże ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności hematologicznej i hepatotoksyczności.¹
- U chorych z ciężką niewydolnością nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego < 50 ml/min) nie należy stosować metotreksatu.
- Toksyczność związana z długotrwałym stosowaniem GCS
 - nadciśnienie
 - otyłość
 - hiperglikemia
 - zaćma
 - osteoporoza

Leczenie biologiczne

Wprowadzenie rytuksymabu w ciągu ostatniej dekady jako nowej terapii do leczenia zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) jest kolejnym krokiem milowym w leczeniu od czasu wprowadzenia cyklofosfamidu przed 40 laty.

Badanie RAVE

- Badanie RAVE¹ to wielośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowane, kontrolowane placebo badanie oceniające, czy stosowanie rytuksymabu u chorych na GPA lub MPA w okresie 6 miesięcy w celu indukcji remisji choroby jest nie mniej skuteczne niż stosowanie w tych samych warunkach standardowego leczenia.

Główny punkt końcowy¹

- Odsetek pacjentów, u których po 6 miesiącach wystąpiła całkowita remisja określana jako:
 - BVAS/WG = 0
 - Zakończona faza zmniejszania dawki GKS (prednizolon) do 0 mg

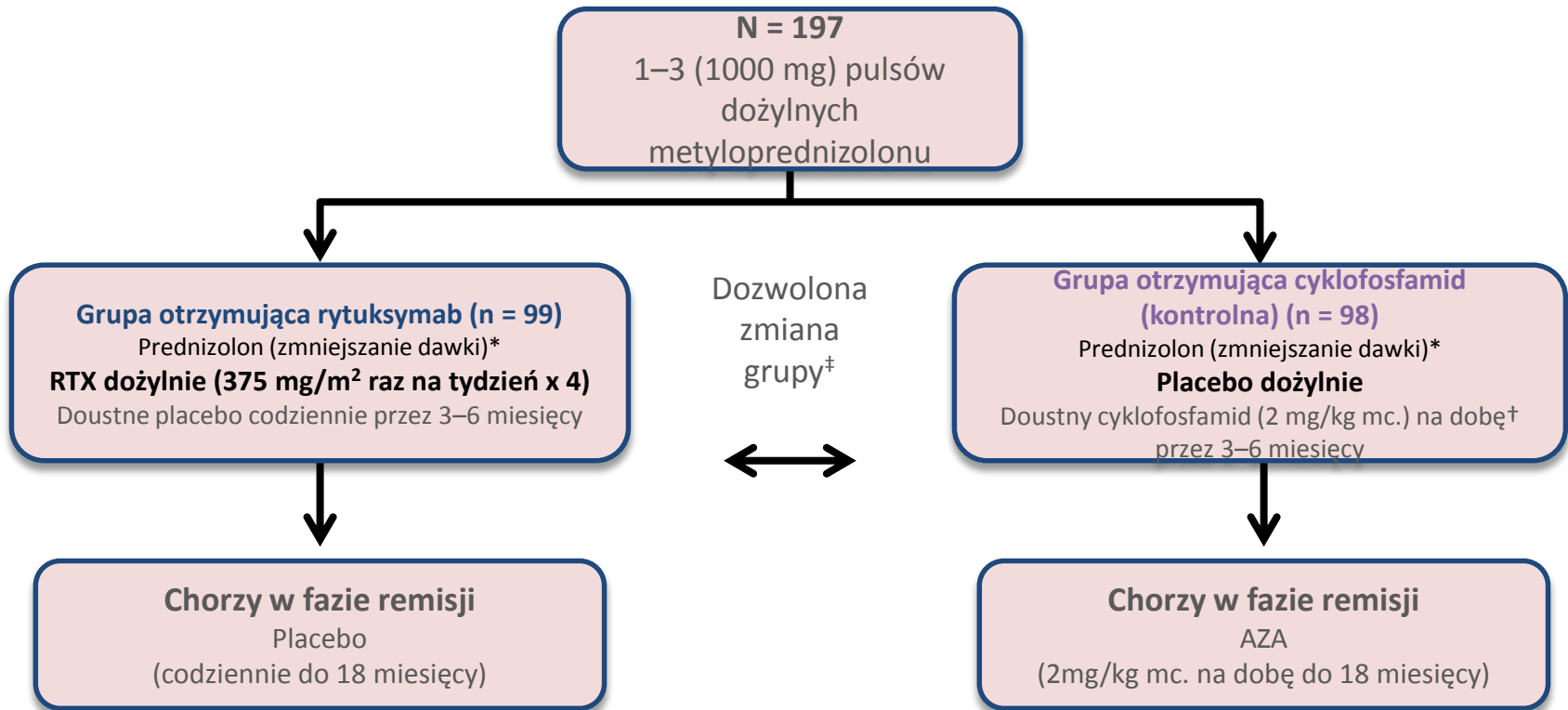
Dodatkowe punkty końcowe

- Przedłużona obserwacja (do zakończenia wspólnego okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy*) mająca na celu ocenę:²
 - czasu trwania remisji wywołanej stosowaniem rytuksymabu
 - wpływu niedoboru limfocytów B na tolerancję immunologiczną

*Wszystkich pacjentów poddawano obserwacji do momentu, kiedy ostatni włączony pacjent zakończył 18. miesiąc udziału.

1. Stone i wsp. 2010; 2. Specks i wsp. 2011b

Badanie RAVE: Schemat badania^{1,2}



*Dawkę zmniejszono do 0 mg/kg w ciągu 5 miesięcy u pacjentów w fazie remisji bez cech nawrotu choroby

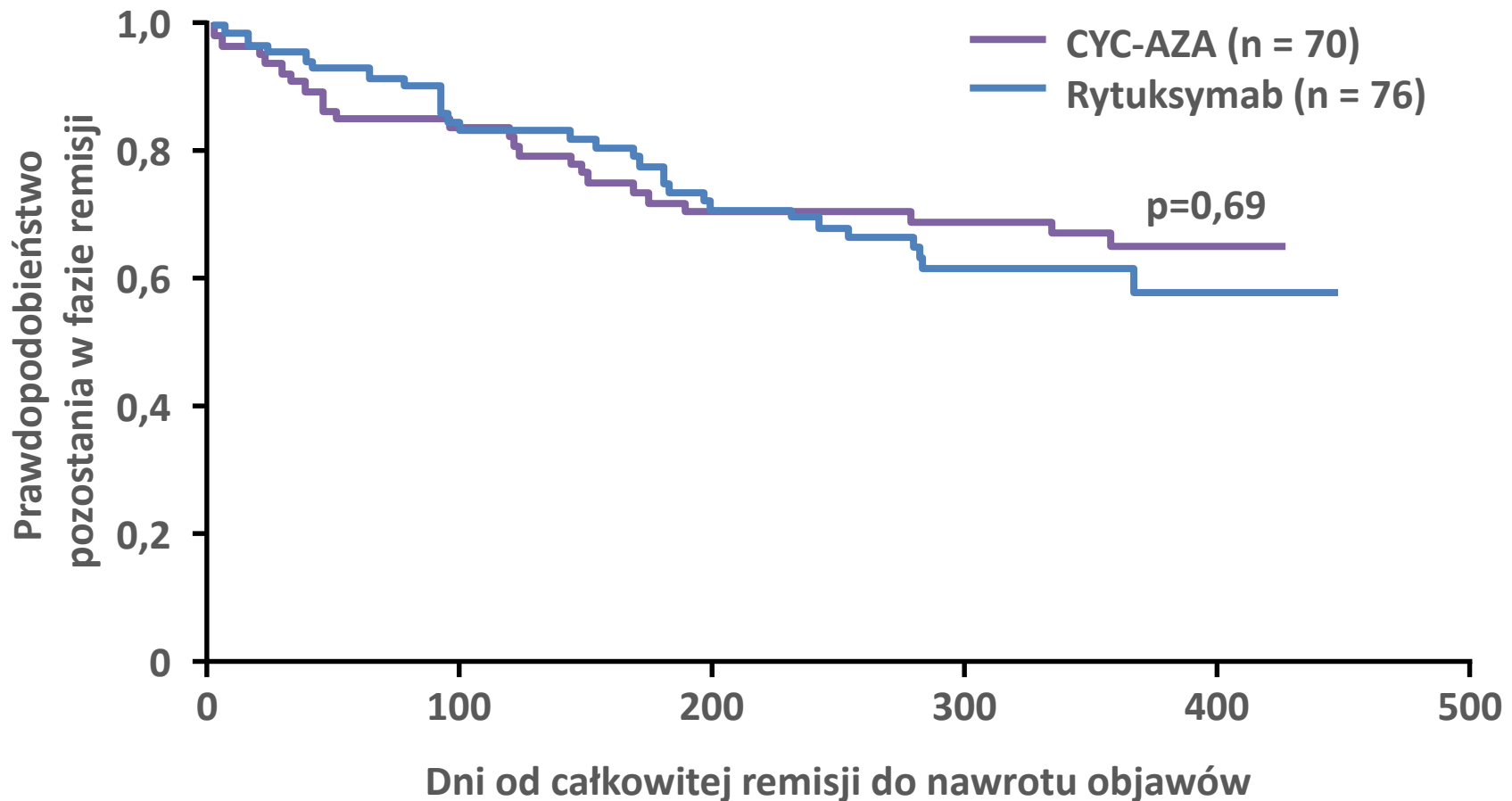
†Dostosowano w przypadku chorych z niewydolnością nerek

‡Chorzy, u których w okresie < 6 miesięcy wystąpił nawrót objawów ciężkiej choroby, mogli przejść do grupy otrzymującej inne leczenie.

AZA = azatiopryna; CYC = cyklofosfamid; RTX = rytuksymab

1. Stone i wsp. 2010; 2. Specks i wsp. 2011b

Badanie RAVE: czas trwania całkowitej remisji wg grupy otrzymującej leczenie



Badanie RAVE: Wnioski końcowe

- Rytuksymab jest skuteczny w indukowaniu całkowitej remisji u chorych z ciężką postacią GPA i MPA.^{1,2}
- Rytuksymab jest nie mniej skuteczny niż standardowe leczenie (cyklofosfamid, a następnie azatiopryna) przy okresie stosowania do 18 miesięcy.¹⁻³
- Nawroty objawów występują częściej u chorych z:
 - PR3-ANCA
 - GPA
 - wyjściową chorobą nawrotową.³
- Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w leczeniu GPA i MPA jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa rytuksymabu oraz chorób podstawowych.^{1,2}

Badanie RITUXVAS

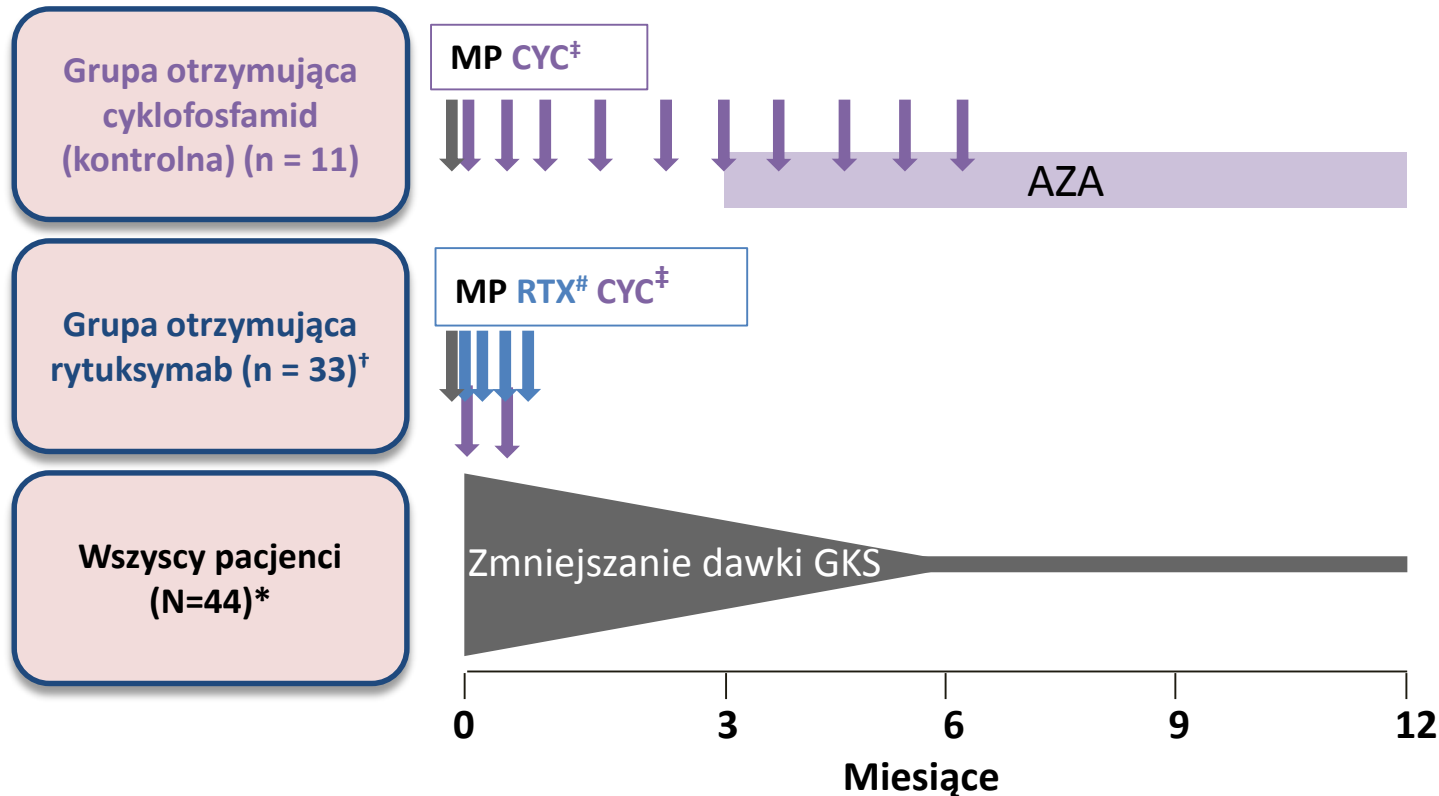
- RITUXVAS to wieloośrodkowe badanie prowadzone metodą otwartej próby w dwóch grupach w układzie równoległym, w którym pacjenci z noworozpoznany zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami ANCA* z objawami ze strony nerek otrzymywali schemat leczenia oparty na rytuksymabie lub cyklofosfamidzie.

Główne punkty końcowe¹

- Trwała remisja
 - BVAS = 0 po 6 miesiącach, trwała remisja w ciągu 6 miesięcy
- Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych
 - CTCAE (stopień ≥ 3) po 2 latach

*Wskazanie do stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci GPA i MPA złożono do zatwierdzenia przez EMA w kwietniu 2012 r.

RITUXVAS: Schemat badania



*Dawkę doustnego GKS zmniejszono z 1 mg/kg mc. do 5 mg/kg mc. w ciągu 6 miesięcy u pacjentów w fazie remisji bez cech nawrotu choroby.

#Podanie dożylnie w dawce 375 mg/m² raz na tydzień przez 4 tygodnie

†Chorzy, u których w ciągu pierwszych 6 miesięcy wystąpiła progresja choroby, mogli otrzymać trzecią dawkę cyklofosfamidu podawanego dożylnie. Podanie dożylnie w dawce 15 mg/kg mc.

Nawroty choroby przed upływem okresu 6 miesięcy trwałej remisji klasyfikowano jako przypadki niepowodzenia leczenia.

Jones i wsp. 2010a

Długoterminowe wyniki stosowania rytuksymabu

- Rytuksymab jest skuteczny w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami ANCA*
- Odpowiedź na leczenie utrzymuje się długo, często powyżej 24 tygodni, i trwa dłużej u chorych wykazujących całkowitą odpowiedź kliniczną.
- Decyzje dotyczące czasu ponownego leczenia rytuksymabem należy opierać na czasie trwania odpowiedzi po zastosowaniu pierwszego cyklu leczenia.
- Nie zidentyfikowano biomarkera pozwalającego przewidzieć odpowiedź na leczenie i wystąpienie nawrotu choroby.

*Wskazanie do stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci GPA i MPA

Dass i wsp. 2011

REJESTR POLVAS w Polsce

Obecnie prowadzone jest badanie **POLVAS** pod przewodnictwem
prof. Jacka Musiała

które ma na celu ewidencję pacjentów z GPA i innymi zapaleniami naczyń oraz
prowadzenie badań naukowych w powiązaniu z rejestrami innych krajów.

PRZYPADKI KLINICZNE

Chory lat 53 z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń rozpoznaną we wrześniu 2014 r.

W wywiadzie **stany gorączkowe, osłabienie, zapalenie ucha środkowego z wyciekami treści surowiczej, bóle grzbietu, obręczy barkowej, głowy, guzki podskórne na skórze tułowia i na kończynach dolnych.**

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie parametry stanu zapalnego – OB., CRP, niedokrwistość oraz obecność przeciwciał c-ANCA.

Chorobę potwierdzono w badaniu hist-pat zmian skórnych, w którym stwierdzono martwicze zapalenia naczyń.

W badaniu MRI – zmiany zapalne w obrębie ucha środkowego, piramid i wyrostka sutkowatego prawego.

W badaniu TK klatki piersiowej bez zmian mięszowych w płucach.

Kreatynina – 0,8 mg/dl, GFR > 60 ml/min, mocz bzm

Pacjent z chorobą niedokrwinną serca, po przebytych dwóch zawałach serca, wielokrotnych zabiegach angioplastyki.

W sierpniu 2015 wystąpiło zaostrzenie pod postacią uogólnionych bólów mięśni i stawów, krwioplucie wraz z towarzyszącymi bólami w klatce piersiowej.

CT klatki piersiowej 21.08.2015 – W segmencie 6, w tylnej części segmentu 1, 2 i 3 płuca lewego obszary typu mleczej szyby odpowiadające krwawieniu do pęcherzyków płucnych. zmiana przykręgosłupowa płuca prawego wymiar 31 mm w segmencie 2 płuca lewego masa guzowata wymiar 30x29mm

W badaniach laboratoryjnych wysokie markery stanu zapalnego: CRP 50 mg/l, OB. – 70 mm/h, dodatkowo przeciwciała c-ANCA -11,3 U/ml

Z uwagi na powyższe obciążenia kardiologiczne leczony GKS prednisonem w dawce 1 mg/kg masy ciała i mykofenolanem mofetilu w dawce 2g/dobę (09.2014 do 20.05.2015)

Rozpoczęto leczenie cyklofosfamidem

leczenie poprzedzone pulsami z Solu-Medrolu przez 3 kolejne dni po 1000 mg, następnie prednison 60 mg/dobę ze stopniową redukcją dawki do 25 mg/dobę.

1 dawka cyklofosfamidu 1000 mg - 24.08.2015,

2 dawka cyklofosfamidu 1000 mg – 16.09.2015

3 dawka cyklofosfamidu 1000 mg – 8.10.2015

4 dawka cyklofosfamidu 1000 mg – 8.11.2015

Pomimo leczenia od 6 grudnia 2015 (przed 5 dawką cyklofosfamid) przy dawce prednisonu 25 mg/dobę wystąpiło ponowne **zaostrenie objawów początkowo pod postacią wysięku i bólu prawego ucha, ze wzrostem parametrów stanu zapalnego: OB. 54mm/h, CRP 128 mg/l, c-ANCA 26,5 IU/l, następnie dołączyły się silne bóle kostno-stawowe oraz kolejny epizod krwioplucia z dusznością.**

Quantiferon 14.12.2015 – wynik ujemny

RTG klatki piersiowej z dnia 09.12.2015 – Skonsolidowany obszar przykręgosłupowo po stronie prawej odpychający wnękę prawą bocznie. Owalne niejednorodne zacinienie w przyśrodkowej części pola górnego płuca lewego oraz przysercowo po stronie lewej (zmiany opisane w CT jak w dniu 21.08.2015).

CT piramid skroniowych – zmiany zapalne w uchu środkowym z zajęciem komórek wyrostka sutkowatego

CT zatok obocznych nosa – przyścienne linijne i polipowate zgrubienie śluzówki w zatokach szczękowych i klinowej.

21 Aug, 2015 / 14:08:25.0 Date of Birth (Age) :

Sex :

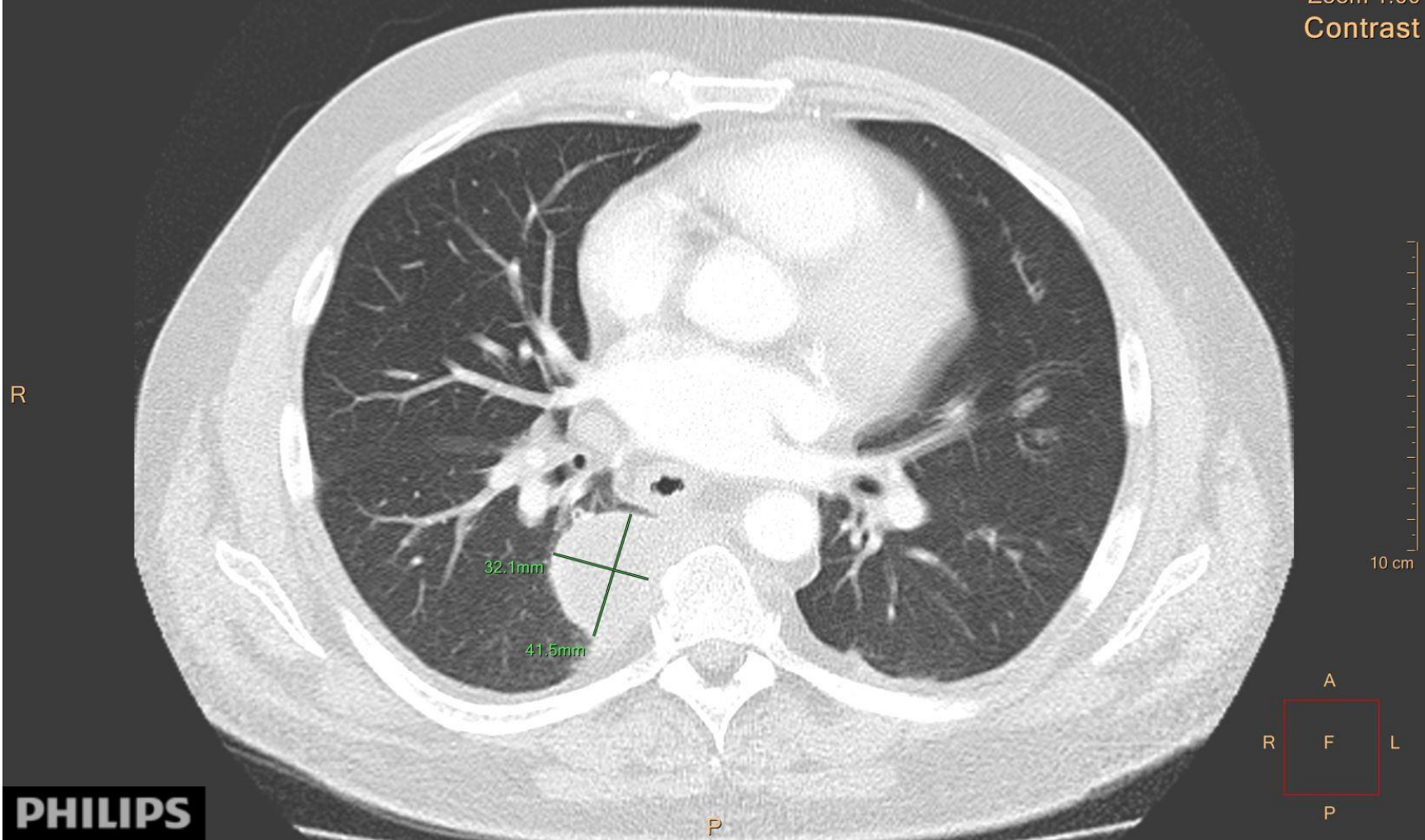
CSK MSW Warszawa

Series 4

TOSHIBA, Aquilion

Zoom 1.00

Contrast



PHILIPS

11 Dec, 2015 / 7:51:35.00 Date of Birth (Age) :

Sex :

CSK MSWiA w Warszawie

Series 6

GE MEDICAL SYSTEMS, BrightSpeed

Zoom 1.00



R

2 cm

PHILIPS

P

Participant ID

M.C.53

Mark only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis. Mark "Persistent" or "New/Worse" depending upon if the abnormality is persistent disease activity since the last assessment and not worse within the previous 28 days or if the abnormality is newly present or worse within the previous 28 days correspondingly. If no items are present in any section, tick "none". Major items are in bold and marked with *. All WG-related clinical features need to be documented on this form if they are related to active diseases. Use "OTHER" category as needed.

	Persistent	New/Worse	None		Persistent	New/Worse	None
1. GENERAL			<input type="checkbox"/>	8. RENAL			<input type="checkbox"/>
a. arthralgia/arthritis	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>		a. hematuria (no RBC casts)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
b. fever (≥ 38 degrees C)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		(≥ 1 + or ≥ 10 RBC/hpf)			
2. CUTANEOUS			<input type="checkbox"/>	b. *RBC casts	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
a. purpura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		c. *rise in creatinine $> 30\%$ or fall	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
b. skin ulcer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		in creatinine clearance $> 25\%$			
c. *gangrene	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).			
3. MUCOUS MEMBRANES/EYES			<input type="checkbox"/>	9. NERVOUS SYSTEM			<input type="checkbox"/>
a. mouth ulcers	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		a. *meningitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
b. conjunctivitis/episcleritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		b. *cord lesion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
c. retro-orbital mass/proptosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		c. *stroke	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
d. uveitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		d. *cranial nerve palsy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
e. *scleritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		e. *sensory peripheral neuropathy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
f. *retinal exudates/haemorrhage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		f. *motor mononeuritis multiplex	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. EAR, NOSE & THROAT			<input type="checkbox"/>	10. OTHER (describe all items and * items deemed major)			<input type="checkbox"/>
a. bloody nasal discharge / nasal crusting / ulcer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		Major			
b. sinus involvement	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="checkbox"/> _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
c. swollen salivary gland	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="checkbox"/> _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
d. subglottic inflammation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="checkbox"/> _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
e. conductive deafness	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>		<input type="checkbox"/> _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
f. *sensorineural deafness	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
5. CARDIOVASCULAR			<input type="checkbox"/>	11. TOTAL NUMBER OF ITEMS:			<input type="checkbox"/>
a. pericarditis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		a. <u>1</u>	b. <u>2</u>	c. <u>0</u>	d. <u>1</u>
6. GASTROINTESTINAL			<input type="checkbox"/>	Major	Minor	Major	Minor
a. *mesenteric ischemia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		New / Worse	New / Worse	Persistent	Persistent
7. PULMONARY			<input type="checkbox"/>				
a. pleurisy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
b. nodules or cavities	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
c. other infiltrate secondary to WG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
d. endobronchial involvement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
e. *alveolar hemorrhage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
f. *respiratory failure	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>					
DETERMINING DISEASE STATUS:				12. CURRENT DISEASE STATUS (check only one)			
Severe Disease / Flare: ≥ 1 new/worse Major item				Severe Disease/Flare	<input checked="" type="checkbox"/>		
Limited Disease / Flare: ≥ 1 new/worse Minor item				Limited Disease/Flare	<input type="checkbox"/>		
Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity				Persistent Disease	<input type="checkbox"/>		
Remission: No active disease, including either new /worse or persistent items				Remission	<input type="checkbox"/>		

13. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)

Mark to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the previous 28 days:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Remission	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Maximum activity

KIEROWNIK
M. Wistewka
prof. dr hab. n. med. Malgorzata Wislowska
28.01.2016

U chorego pomimo leczenia cyklofosfamidem stwierdzono wysoką aktywność choroby:

4 punkty wg skali BVAS/WG w tym 1 objaw duży aktywnej choroby

1. Ogólne – artralgia

4. Uszy, nos, gardło

- zatoki zajęte

- upośledzenie słuchu

7. Płuca – niewydolność oddechowa

Wobec nieskuteczności terapii standardowej – jako brak poprawy – brak zmniejszenia aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowej terapii cyklofosfamidem, a także udokumentowane działania niepożądane cyklofosfamidu wystąpiono o leczenie

RYTUKSYMABEM

**W ramach programu lekowego
chory otrzymał 4 wlewy z Rytuksymabu po 500 mg**

- I – 9.03.2016 – 500 mg**
- II – 16.03.2016 – 500 mg**
- III – 23.03.2016 – 500 mg**
- IV – 30.03.2016 – 500 mg**

Obecnie – samopoczucie dobre, nie gorączkuje, bez kaszlu, krwawień, bólów stawów, innych skarg w tym duszności spoczynkowej i bólów w klatce piersiowej.
Przedmiotowo – sylwetka cushingoidalna, na skórze ramion i podudzia lewego tatuaże, gardło bzm, śluzówki czyste, RR 114/70 mm Hg, HR 78/min miarowa, nad polami płucnymi odgłos opukowy jawny, szmer oddechowy pęcherzykowy prawidłowy, ściszony u podstawy obu płuc, brzuch miękki, niebolesny, z zachowaną perystaltyką, bez obrzęków podudzi, stawy o zachowanej ruchomości biernej i czynnej, bez obrzęków.

Hb- 14,2 g/dl, E – 4,77 mln/ul, L – 10,6 tys/ul, P- 304 tys/ul,

Mocz – bzm, kreatynina 0,91 mg/dl, eGFR – 87 ml/min,

ALT – 20 IU/l, ASP – 18 IU/l

CT klatki piersiowej 7.08.2017 – Opisywane poprzednio zmiany uległy regresji: resorpcja jamy w segmencie 1 i 2 płuca lewego, obecnie w jej miejscu pasmowate zmiany bliznowate, przykręgosłupowo po stronie prawej miękotkankowe pasmo dł 87 mm, grubości 9 mm.

Chora lat 66 z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń rozpoznaną 09. 2017 r.
W wywiadzie **od 2014 r. nawracające zapalenia zatok i krwawienia z nosa, guzy zapalne z rozpadem i ze zmianami zgorzelinowymi w obu sutkach oraz owrzodzenia na przedramieniu lewym i podudziu lewym.**

Wykonano mastektomię obustronną w 04. 2016 r. w bad. hist.-pat. Rozległe ogniska zapalne, ogniskowo tworzenie ropni oraz grudek chłonnych, ogniska ziarniniakowania i włóknienia podścieliska.

W 09.2016 r. stwierdzono naciek zapalny kąta przyśrodkowego oka lewego, gałki ocznej z powieką dolną i worka spojówkowego. Utrata masy ciała 30 kg w ciągu 2 lat.

**W badaniach laboratoryjnych wysokie parametry stanu zapalnego – OB., CRP, niedokrwistość oraz obecność przeciwciał c-ANCA (653,1 CU).
W badaniu hist-pat zmian skórnych stwierdzono ponadto obraz charakterystyczny dla piodermii zgorzelinowej.**

W badaniu TK klatki piersiowej obustronnie w górnych płatach płuc guzki do 6 mm i pogrubienie zrębu obwodowych partii płuc TK głowy – częściowa destrukcja kostna przyśrodkowej ściany lewego oczodołu, miękkotkankowa zmiana w lewej zatoce szczękowej, zatoce klinowej, w komórkach siłwia oraz migrująca przez ubytek w ścianie oczodołu lewego.

**Kreatynina – 0,8 mg/dl, GFR > 60 ml/min, mocz bzm
Pacjentka z nadciśnieniem tętniczym, niedoczynnością tarczycy, po strumektomii z powodu wola guzowatego.**

Rozpoczęto leczenie cyklofosfamidem łącznie otrzymała 4400 mg

1 dawka cyklofosfamidu 800 mg - 19.09.2016

2 dawka cyklofosfamidu – 800 mg 4.10.2016

3 dawka cyklofosfamidu – 800 mg – 3.11.2016

4 dawka cyklofosfamidu – 1000 mg – 17.12.2016

5 dawka cyklofosfamidu – 1000 mg - 15.02.2017

1 dawka poprzedzona pulsami z Solu-Medrolu przez 3 kolejne dni po 1000 mg, następnie prednison 60 mg/dobę ze stopniową redukcją dawki – obecnie 15 mg/dobę.

Jako leczenie podtrzymujące remisję od 15.03.2017 MTX 25 mg/ tydzień







Obecnie – samopoczucie dobre, nie gorączkuje, bez kaszlu, krwawień, bólów stawów, innych skarg w tym duszności spoczynkowej i bólów w klatce piersiowej.

Przedmiotowo – sylwetka cushingoidalna, na skórze twarzy, tułowia i kończyn blizny wygojone, gardło bzm, śluzówki czyste, RR 120/70 mm Hg, HR 70/min miarowa, nad polami płucnymi odgłos opukowy jawny, szmer oddechowy pęcherzykowy prawidłowy, brzuch miękki, niebolesny, z zachowaną perystaltyką, bez obrzęków podudzi, stawy o zachowanej ruchomości biernej i czynnej, bez obrzęków.

Hb- 13,1 g/dl, E – 4,99 mln/ul, L – 8,08 tys/ul, P- 220 tys/ul,

Mocz – bzm, kreatynina 0,69 mg/dl, eGFR – 85 ml/min,

ALT – 24 IU/l, ASP – 19 IU/l, c-ANCA – 72 CU

CT klatki piersiowej 7.08.2017 – obraz stabilny w stosunku do badania z 2016 r.

Wegener's granulomatosis – observation of cases

Ziarniniak Wegenera – obserwacja przypadków

Małgorzata Wisłowska¹, Jolanta Gozdowska²

¹Department of Rheumatology, CSK MSWiA, Warsaw, Poland, Head of Department Małgorzata Wisłowska, MD, PhD

²Department of Nephrology, CSK MSWiA, Warsaw, Poland, Head of Department Andrzej Rydzewski MD, PhD

Key words: Wegener's granulomatosis (WG), upper airway involvement, lower airway involvement, renal involvement, ocular signs.

Słowa kluczowe: ziarniniak Wegenera (ZW), zajęcie górnych dróg oddechowych, zajęcie dolnych dróg oddechowych, zajęcie nerek, zmiany oczne.

Summary

Wegener's granulomatosis (WG) belongs to the group of necrotising granulomatous vasculitides. It affects primarily small and medium size arteries, although the involvement of capillaries and veins is frequent as well. Epidemiological data show increased incidence of Wegener's granulomatosis, particularly in northern Europe during recent years. Early diagnosis of WG is difficult.

We present a retrospective analysis of 7 patients diagnosed with WG and treated at the Central Clinical Hospital in Warsaw in the years 1998–2006. The period of observation was 1–9 years. Changes resolved quickly under standard treatment.

In all patients general symptoms of fever, weight loss and progressive weakness were present. In 4 persons the disease began with arthralgias or arthritis, in 4 with cough or haemoptysis, and in 1 with ocular signs. In our patients upper airway involvement was present in 5 cases (75%) and lower airway involvement in 5 (75%).

All WG cases observed by us were of severe course with renal involvement. Apart from standard treatment in 1 patient with rapidly progressive renal failure dialyses were applied for 2.5 years and kidney transplantation was performed in the 3rd year from diagnosis. Two patients died in the course of observation: 1 from cardiac arrest due to terminal renal failure and 1 from subarachnoid haemorrhage penetrating to brain chambers (III and IV and occipital horns of both lateral chambers). The duration of remission was between 1 and 9 years. Relapses occurred in 3 patients. The prevalence of WG in proportion to all administrations to our hospital, which is a full-scale clinical unit, was 7 cases per 232 591 patients during 9 years.

Streszczenie

Ziarniniak Wegenera (ZW) to choroba systemowa należąca do grupy martwiczych ziarniniakowych zapaleń naczyń. Zajmuje głównie naczynia tętnicze małego i średniego kalibru, nie omija jednak żył i naczyń włosowatych. Badania epidemiologiczne ostatnich lat sugerują wzrost zachorowań na tę chorobę zwłaszcza w krajach Europy Północnej.

W niniejszej pracy autorki przedstawiły retrospektywną analizę 7 pacjentów z ziarniniakami Wegenera, leczonych w Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w latach 1998–2006. Czas obserwacji wynosił od roku do 9 lat.

U wszystkich obserwowanych chorych występowały objawy ogólne w postaci stanów gorączkowych, utraty masy ciała i narastającego osłabienia. U 4 osób choroba rozpoczęła się bólami i obrzękami stawów, u 2 kaszlem i krwiotłuciem, a u 1 osoby zmianami ocznymi. Zajęcie górnych dróg oddechowych było obecne w 5 przypadkach (75%), zajęcie dolnych dróg oddechowych również w 5 (75%). Zmiany ustąpiły szybko po standardowym leczeniu.

Wszystkie obserwowane przez autorki przypadki ziarniniaka Wegenera charakteryzowały się ciężkim przebiegiem z zajęciem nerek. Oprócz standardowego leczenia u 1 chorej z szybko postępującą niewydolnością nerek przez 2,5 roku stosowano leczenie nerkozastępcze w postaci dializ i po 3 latach wykonano przeszczepienie nerki. Dwóch chorych zmarło w trakcie obserwacji – pierwsza osoba z powodu zatrzymania akcji serca w schyłkowej niewydolności nerek, druga – z powodu krwawienia podjączyniowego z przebiegiem do układu komorowego (komora III, IV i rogi potyliczne obu komór bocznych). Czas remisji wynosił 1–9 lat. Nawroty wystąpiły u 3 chorych. Występowanie przypadków zespołu Wegenera w stosunku do

Correspondence address:

Małgorzata Wisłowska, MD, PhD, Department of Rheumatology, CSK MSWiA, Wołoska 137, 02-507 Warsaw

Submitted: 7.01.2008

In all patients general symptoms of fever, weight loss and progressive weakness were present. Accelerated ESR (often to a 3-digit number), high CRP, normochromic anaemia, proteinuria, erythrocyturia, cylindruria and azotemia (increase in serum creatinine and urea) were noted in each case. All patients were c-ANCA positive.

Two patients died in the course of observation: 1 from cardiac arrest due to terminal renal failure and 1 from subarachnoid haemorrhage penetrating to brain chambers (III and IV and occipital horns of both lateral chambers). The haemorrhage was caused by aneurysm disruption, yet it is uncertain whether the aneurysm was a result of vasculitis or congenital vasculopathy.

The prevalence of WG in proportion to all admissions to our hospital, which is a full-scale clinical unit, was 7 cases per 232 591 patients during 9 years.

First symptoms of the disease developed in 1 case in spring, 4 cases in autumn and in 2 cases in winter.

The duration of remissions lasted from 1 to 9 years. Relapses occurred in 3 patients (Tab. I).

Discussion

Wegener's granulomatosis can affect any organ and its course is unpredictable. Clinical remissions induced by aggressive treatment, suddenly interrupted by severe flares, not infrequently fatal, are typical for

the disease. Relapses can occur at any time of even a long-standing remission and are often due to infection or cessation of treatment.

The disease most frequently affects upper and lower airways and kidneys. Head and neck structures are involved in up to 95%, and the lower airways in 85–100% of patients [11].

In our patients upper airway involvement was present in 5 cases (75%) and lower airway involvement in 5 (75%). The changes resolved quickly under standard treatment.

The clinical picture of lung involvement is miscellaneous. Patients often complain of dyspnoea and haemoptysis. In CT [12] and the less sensitive chest X-ray asymptomatic nodules, interstitial infiltrations, circular shadows prone to lysis, often complicated by bacterial or fungal infection [13], hilar and sometimes mediastinal adenopathy [14] or alveolitis caused by small vessel inflammation can be seen. Pleural effusions occur sometimes as well. Lung disease in Wegener's granulomatosis must be differentiated from lung neoplasms, lymphomas (e.g. midline lymphoma), Hodgkin's disease, Castleman's disease, tuberculosis and tuberculoma, sarcoidosis, actinomycosis, borreliosis, recurrent chondritis and alveolar haemorrhage in different forms of primary systemic vasculitis [15, 16].

Table I. Data of patients with Wegener's granulomatosis

Tabela I. Dane chorych z zianiniakiem Wegenera

Gender and age	Organ involvement	c-ANCA	Histopathology	Time to diagnosis	Time remission (years)	Relapse	Treatment Outcome
F, 59	right orbital cavity, sinuses, kidneys	1:320	OB granuloma vasculitis	1 year	6	no	M+C cotrimoxazole CR
F, 33	lungs (haemorrhage, PI), kidneys (RPGN)	1:320	RB vasculitis CG	4 months	2,5	yes	M+C dialysis renal transplant CR
F, 76	lungs (PI), orbit, kidneys (RPGN)	1:320	RB vasculitis CG	3 months	4	no	M+C cotrimoxazole CR
F, 49	ethmoid sinuses, M.P., middle ear, kidneys	1:320	RB focal segmental glomerulonephritis	6 months	3	no	M+C plasmapheresis 7x CR
M, 68	nose, throat, lungs (PI, pleuritis), kidneys	1:160	RB focal segmental glomerulonephritis	1 year	4	yes	M+C cotrimoxazole Death
F, 78	sinuses, lungs (PI), kidneys	1:160	RB focal segmental glomerulonephritis	2 months	9	no	M+C cotrimoxazole CR
M, 59	ear, sinuses, lungs (PI), kidneys (RPGN)	1:320	RB Vasculitis CG	2 months	2	yes	M+C cotrimoxazole Death

PI – parenchymal infiltrations; MP – mastoid processes; OB – orbital biopsy; RB – renal biopsy; RPGN – rapidly progressive glomerulonephritis; M+C – pulse methylprednisolone and cyclophosphamide; CR – clinical remission; CG – crescentic glomerulonephritis

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGITIS – OBSERVATION OF CASES AND SEASONAL FLUCTUATIONS IN ITS INCIDENCE

MAŁGORZATA WISŁOWSKA¹, ANDRZEJ RYDZEWSKI², MAGDALENA MATRYCA¹, KRZYSZTOF KANECKI³

1. Department of Rheumatology, and Internal Medicine, Central Clinical Hospital of the Ministry of the Interior, Warsaw, Poland
2. Department of Nephrology, and Internal Medicine, Central Clinical Hospital of the Ministry of the Interior, Warsaw, Poland
3. Department of Health Care, Medical University of Warsaw, Poland

Accepted for publication 14.02.2014
Medical Problems 2014; Vol.: 50; s. 55-59

Corresponding author:

Internal Medicine and Rheumatology
Clinic, Central Clinical Hospital of the
Ministry of the Interior, Warsaw
ul. Woloska 137, 02-507 Warsaw, Poland
Tel: 022 508 1524
E-mail: malgorzata.wislowska@ckskmswia.pl

Abstract:

Granulomatosis with polyangitis (GWP), formerly known as Wegener's granulomatosis, is a systemic necrotising vasculitis, predominantly affecting small and medium size arteries of airways and kidneys. c-ANCA (anti-proteinase 3) antibodies are to a high extent pathognomonic and pathogenetic in this disease. GWP's main clinical characteristic is the formation of invasive granulomas that infiltrate and destruct upper airways and the neighbouring structures, potentially harming the ear, eye and the nervous system. After months or years this phase can be followed by small vessels' inflammation resulting in diffused lung and kidney damage and acute renal and pulmonary failure. The disease onset can be mild, nonspecific and misdiagnosed for years, but in its fully developed clinical picture GWP usually takes a severe, often fatal clinical course. Diagnostic methods and treatment have improved in recent decades and are efficient enough to obtain remission in most cases. The relapses are frequent, however, and the disease course and outcome remain unpredictable.

The aim of the present study was to retrospectively analyse 24 GWP cases with severe disease course (11 women and 6 men, 30-78 years old, 53.3±SD on average: 52.4 in women and 60.0 in men) treated at the Department of Rheumatology and Department of Nephrology of the Central Clinical Hospital in Warsaw in the years 2003-2013, and to assess seasonal fluctuations in its incidence. The patients were followed up for 1 month to 3 years from the time of diagnosis. All presented general symptoms. 13 (76,4%) developed upper airways involvement, in 5 (29,4%) the disease began from chronic sinusitis or otitis media. 1 person experienced nasal septum destruction with "saddle nose" formation. In 3 (17,4%) patients ocular signs occurred. Lower airways were affected in 11 (64,7%) people, 2 (11,7%) of them experienced lung haemorrhage. Severe disease course with renal involvement was observed in 12 (70,5%) cases. In 7 (41,1%) rapidly progressive glomerulonephritis developed. 1 (5,8%) subject in this group required dialysis, and 1 (5,8%) needed renal transplant. Elevated c-ANCA titre was observed in 13 (76,4%) people. The diagnosis was confirmed by upper airways' biopsy in 5 patients, periorbital biopsy in 1 and renal biopsy in 11 cases. All patients received standard treatment with high-dose corticosteroids and cyclophosphamide (CYC), which resulted in a 3 month – 9 year clinical remission. Relapse occurred in 4 (23,5%) cases, 2 (11,7%) people died during the observation period – 1 (5,8%) from heart insufficiency and 1 from subarachnoid haemorrhage penetrating to brain chambers (III and IV and occipital horns of both lateral chambers).

The onset of disease started 12 patients in spring and in 5 autumn. We highlight the importance of diagnostic alert in cases suggestive of the illness and the necessity of further improvement in treatment methods to minimize the risk of severe complications and relapse.

Keywords:

Wegener's granulomatosis (WG), upper airways involvement, lower airways involvement, renal involvement

Clinical entity relevant to granulomatosis with polyangitis (GPW) was first described by Klinger in 1931 in a patient suffering from chronic feverish sinusitis, subsequent nasal septum destruction, "saddle nose" deformity, exophthalmus, laryngo-tracheal ulcerations, nephritis and eventually fatal bronchopulmonary inflammation. In 1936 and 1939 Friedrich Wegener reported further cases and pointed to the presence of specific granulomas in upper and lower airways, renal involvement and arteritis [1]. The disease was given its first name after the investigator Wegener's granulomatosis. The name persisted in literature, only now being replaced by a more specifically descriptive term: granulomatosis with polyangitis [2].

The disease usually begins from aseptic inflammation of the upper airways, without symptoms of generalized vasculitis. This causes diagnostic pitfalls, as frequently for months or years the patient is being treated for protracted infections or allergy. The inflammatory granuloma destructs upper airways, which results in bleeding and "saddle nose" formation and infiltrates neighbouring structures, which can cause exophthalmus, optic nerve damage, otitis or facial nerve paralysis. Granulomas may invade cranial basis or develop de novo in the CNS and result in cranial nerves' damage, meningitis, diabetes insipidus or other neurological symptoms. Granular infiltrations in larynx can lead to its subglottic stenosis, which requires tracheostomy.

TABLE I. CLINICAL AND BIOCHEMICAL DATA OF PATIENTS WITH GWP

Sex and age	Organ involvement	c-ANCA titre	Histopathology	Time to diagnosis	Duration of remission	Relapse	Treatment/Outcome
1. F,59	Right orbital cavity, sinuses, kidneys	1:320	OB granuloma vasculitis	1 year	6 years	No	M+C Cotrimoxazole CR
2. F,33	Lungs (haemorrhage, PI), kidneys (RPGN)	1:320	RB PICG	4 months	2.5 years	Yes	M+C Dialysis, renal transplant /CR
3. F,76	Lungs(PI), orbital cavity, kidneys (RPGN)	1:320	RB PICG	3 months	4 years	No	M+C Cotrimoxazole CR
4. F,49	Sinuses, MP, ear, kidneys	1:320	RB focal segmental glomerulonephritis	6 months	3 years	No	M+C Plasmapheresis CR
5. M,68	Nose, throat, lungs (PI), kidneys, Arthritis	1:160	RB focal segmental glomerulonephritis	1 year	4 years	Yes	M+C Cotrimoxazole Death
6. F,78	Sinuses, lungs (PI) Kidneys	1:160	RB focal segmental glomerulonephritis	2 months	9 years	No	M+C Cotrimoxazole CR
7. M,59	Ear, sinuses, lungs (PI) kidneys (RPGN)	1:320	RB PICG	2 months	2 years	Yes	M+C Cotrimoxazole Death
8. F,60	Lungs, sinuses, Ear, arthralgia	1:320	Sinuses granuloma vasculitis	4 months	5 years	No	P+C Cotrimoxazole CR
9. F,50	Left orbital cavity, sinuses, arthritis	Negative	Sinuses granuloma vasculitis	1 year	9 years	Yes	M+C => Mtx Cotrimoxazole CR
10. F,32	Sinuses, nose, ear	Negative	Sinuses granuloma vasculitis	3 years	3 months	No	P+C => AZA Cotrimoxazole CR
11. M,59	Lungs, kidneys (RPGN)	Negative	RB (PICG)	1 year	6 years	No	M+C, AZA CR
12. F,33	Kidneys (RPGN), lungs (haemorrhage)	Negative	RB (PICG)	6 months	8 years	No	M+C, CR
13. M,30	Kidneys, nose	1:80	RB (PICG)	4 months	1 year	No	M+C, Cotrimoxazole CR
14. F,52	Lungs, kidney, nose, ear, sinuses	1:100	RB (PICG) (RPGM)	1 month	3 month	No	M+C, Cotrimoxazole, CR
15. M,63	Kidney, arthralgia, sinuses	1:100	RB (PICG) (RPGN)	2 month	3 month	No	M+C, Cotrimoxazole, CR
16. M,51	Lungs, nose, sinuses	259 Ru/ml	Nose mucosal biopsy (granuloma vasculitis)	1 month	6 years	no	M+C, Cotrimoxazole, CR
17. F,55	Lungs, sinuses	1:640	Nose mucosal biopsy (granuloma vasculitis)	6 months	8 years	no	M+C, Cotrimoxazole, CR

PI – parenchymal infiltrations, MP – mastoid processes, CR – clinical remission, OB – orbital biopsy, RB – renal biopsy, Mtx – Metotrexat, AZA – Azathioprine, RPGN – rapidly progressive glomerulonephritis, CG – crescentic glomerulonephritis, PICG – pauci-immune crescentic glomerulonephritis, M+C – pulse methylprednisolone and cyclophosphamide

saddle nose deformity. Orbital involvement occurred in 3 and ear involvement in 4 cases. The observations are presented in Table I. Altogether upper airways were affected in 13 (76,4%) patients. The involvement of lower airways occurred in 11 (64,7%) people, as well 4 (23,5%) of them experienced cough or haemoptysis and 2 (11,7%) developed lung haemorrhage. Renal involvement was observed in 12 (70,6%) cases and in

7 (41,1%) it took the ultimately severe course of a rapidly progressive glomerulonephritis and acute renal failure. Despite intensive standard treatment 1 (5,8%) of these patients required dialysis and 1 (5,8%) eventually needed renal transplant.

Mucosal biopsy of upper airways performed in 5 patients revealed granuloma vasculitis. Renal biopsy of 11 (64,7%) cases showed pauci-immune crescentic glomerulonephritis