

Marta Lembicz, Halina Batura-Gabryel, Agata Nowicka

Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. H. Batura-Gabryel

Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń — obraz kliniczny i przegląd aktualnych opcji terapeutycznych

Granulomatosis with polyangiitis — clinical picture and review of current treatment options

Praca nie była finansowana

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a rare disease of unknown aetiology, characterized by necrotizing inflammation of small and medium-sized vessels and formation of granulomas. The disease typically involves the upper and lower respiratory tracts and the kidneys, but it can occur in many other locations, often giving a surprising clinical picture. The majority of patients have autoantibodies against cytoplasm of neutrophils (ANCA), of which a pathogenetic role is postulated. The disease affects mostly middle-aged and elderly people, with a predominance of Caucasians. Before the era of immunosuppressive therapy GPA was associated with high early mortality. Nowadays, we have a treatment that gives remission in the majority of patients. The decision about the method of treatment should be made depending on the clinical form of the disease (local or generalized, refractory). Standard remission induction therapy in the generalized disease is cyclophosphamide in combination with steroids. This therapy, however effective, is associated with a number of side effects. In addition, some patients are resistant to standard therapy, and half of them experience relapses. Therefore, there is need for further research for alternative treatment and maintenance therapy. Currently, hopes are raised by biological agents. Among them, the best studied so far is rituximab, which found a place in the current recommendations of EULAR as an alternative drug for patients with refractory disease. The article discusses the clinical picture of GPA, diagnosis and currently recommended treatment.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, ANCA, cyclophosphamide, rituximab, Wegener granulomatosis

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 81: 61–73

Streszczenie

Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (GPA) jest rzadką chorobą o nieznanym etiologii, cechującą się martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń oraz tworzeniem ziarniniaków. Choroba typowo zajmuje górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki, może jednak występować w wielu innych lokalizacjach narządowych, dając często zaskakujący obraz kliniczny. U większości pacjentów stwierdza się autoprzeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), którym przypisuje się rolę patogenetyczną. Choroba dotyczy najczęściej osób w średnim i starszym wieku, z przewagą rasy białej. Przed erą leczenia immunosupresyjnego GPA była chorobą o wysokiej wczesniej śmiertelności. Obecnie dysponujemy leczeniem, które pozwala na uzyskanie remisji u większości chorych. Decyzję co do sposobu leczenia podejmuje się w zależności od postaci klinicznej choroby (miejscowa, uogólniona, oporna). Standardem w leczeniu indukującym remisję w postaciach uogólnionych choroby jest cyklofosfamid w połączeniu ze steroidoterapią. Taka terapia, jakkolwiek skuteczna, obarczona jest wieloma działaniami niepożądanymi. Ponadto, część chorych wykazuje oporność na standardowe leczenie, a połowa z nich doświadcza nawrotów choroby. Dlatego poszukuje się alternatywnych metod leczenia indukującego remisję oraz skutecznego leczenia podtrzymującego po jej uzyskaniu. Obecnie duże nadzieje budzą wprowadzone od kilku lat do terapii GPA leki biologiczne. Wśród nich dotychczas najlepiej przebadanym preparatem jest

Adres do korespondencji: lek. med. Marta Lembicz, Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań, tel.: 600 94 36 49, faks: 61 841 70 61, e-mail: marta.lembicz7@wp.pl

10.5603/PiAP.2014.0010

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.01.2013 r.

Copyright © 2014 PTChP

ISSN 0867–7077

rytuksymab, który znalazł miejsce w zaleceniach EULAR, jako lek alternatywny dla chorych z postacią oporną GPA. W artykule omówiono obraz kliniczny GPA, zasady jej rozpoznawania oraz aktualnie zalecane postępowanie.

Słowa kluczowe: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, ANCA, cyklofosfamid, rytuksymab, ziarniniakowatość Wegenera

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 81: 61–73

Historia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń

Historia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA, *granulomatosis with polyangiitis*, dawniej ziarniniakowatość Wegenera) sięga 1931 roku, kiedy student medycyny Heine Klinger opisał przypadek choroby z tworzeniem ziarniniaków i układowym zapaleniem naczyń, uznając go za nietypową manifestację guzkowego zapalenia tętnic. W 1934 roku niemiecki patolog Friedrich Wegener zetknął się z przypadkiem pacjenta cierpiącego na niewyjaśnione owrzodzenia jamy ustnej i żołądka, u którego następnie rozwinęła się deformacja nosa, objawy ze strony dróg oddechowych przypominające zapalenie płuc, i w końcu niewydolność nerek. Na zmiany histopatologiczne w zajętych tkankach składały się martwicze ziarniniaki i cechy zapalenia naczyń. Napotkawszy w swojej dalszej pracy kolejne podobne przypadki, Wegener uznał, że zetknął się z nową jednostką chorobową. Studium jej trzech przypadków opublikował w 1936 r. w artykule „Über generalisierte septische Gefässerkrankungen” [1]. Eponim „ziarniniakowatość Wegenera” był powszechnie używany do 2011 roku, kiedy towarzystwa naukowe (*American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism, American Society of Nephrology*) zaleciły zaprzestanie używania tego terminu i zastąpiły go nazwą „ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (dawniej ziarniniakowatość Wegenera)”. Zmiana nazwy podyktowana była po części ogólnym trendem do zastępowania eponimów w medycynie nazwami mającymi odniesienie kliniczne, po części ujawnieniem niechlubnej nazistowskiej przeszłości Friedricha Wegenera [2, 3].

Definicja

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) jest martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń (tętnic i żył), przebiegającym z tworzeniem ziarniniaków, typowo zajmujących górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki [4].

Epidemiologia

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń to rzadka choroba. Zapadalność jest najwyższa

wśród rasy białej. W Europie roczna zapadalność wynosi około 2–10/mln, a chorobowość około 25–70/mln. Choroba może wystąpić w każdym wieku, częściej jednak dotyczy osób w wieku średnim i starszym. Jedynie około 15% przypadków dotyczy dzieci (głównie młodzieży). Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń występuje jednakowo często wśród mężczyzn i kobiet (istnieją jednak doniesienia o nieco innej dystrybucji poszczególnych postaci choroby wśród mężczyzn i kobiet — u tych ostatnich częściej stwierdza się postać ograniczoną choroby) [5–8].

Etiologia i patogenez

Etiologia choroby nadal jest nieznana. Rozważa się rolę czynników genetycznych, środowiskowych i infekcyjnych. Za udziałem czynników genetycznych przemawia fakt, że choroba występuje zdecydowanie częściej u rasy białej. Rodzinne występowanie GPA obserwuje się jednak rzadko, co każe przypuszczać, że czynnik genetyczny nie jest jedynym odpowiedzialnym za powstanie choroby. Prawdopodobnie do rozwoju choroby dochodzi u osób predysponowanych genetycznie po kontakcie z dodatkowych czynnikami środowiskowym lub infekcyjnym.

Istnieją przypuszczenia co do możliwej roli patogenetycznej zakażeń (zjawisko mimikry molekularnej). Nosicielstwo *Staphylococcus aureus* w jamie nosowej wśród chorych z GPA jest trzykrotnie częstsze niż w populacji ogólnej. *In vitro* superantygeny *Staphylococcus aureus* działają immunostymulująco, powodują proliferację immunokompetentnych komórek, wydzielanie cytokin i przeciwciał. Biorąc pod uwagę, że u podłoża ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń leży nierównowaga immunologiczna, można podejrzewać że przewlekłe zakażenie może być czynnikiem inicjującym proces chorobowy. Zaobserwowano korelację pomiędzy kolonizacją górnych dróg oddechowych przez *Staphylococcus aureus* a zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby. Stwierdzono także skuteczność ko-trimoksazolu w podtrzymywaniu remisji GPA, co może mieć związek z zapobieganiem nadkażeniom zmienionych chorobowo górnych dróg oddechowych przez ten patogen [9].

Wśród czynników komórkowych biorących udział w patogenezie GPA wymienia się aktywowane limfocyty T i B. W zajętych tkankach obecne są plazmocyty i limfocyty B, które mogą odpowiadać za nawroty choroby [10]. Autoreaktywne limfocyty B są nie tylko prekursorami dla plazmocytów wytwarzających przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), ale również wpływają na aktywność limfocytów T poprzez prezentację antygenów oraz wytwarzanie cytokin prozapalnych, na przykład IL-6 (*interleukin 6*), TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*). Limfocyty T również są wykrywane w chorobowo zmienionych tkankach, gdzie powodują uszkodzenia poprzez bezpośredni efekt cytotoksyczny oraz aktywację makrofagów. Rola poszczególnych czynników komórkowych i humoralnych w patogenezie GPA nadal jest przedmiotem badań [11]. Zdecydowanie podkreśla się znaczenie patogenetyczne ANCA.

Rozważana jest również rola wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny, który skutkuje nadmierną aktywnością proteinaz (zwłaszcza proteinazy 3), co może sprzyjać powstawaniu autoprzeciwciał PR3 ANCA. Zaobserwowano częstsze występowanie głównych alleli deficytowych genu alfa-1 antytrypsyny PI*Z i PI*S w grupie chorych na GPA z obecnością cANCA [12].

Badania laboratoryjne

Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów

Przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych zostały po raz pierwszy opisane w 1982 roku. Stwierdzono wówczas ich obecność u pacjentów z układowym zapaleniem naczyń oraz towarzyszącym kłębuszkowym zapaleniem nerek. Początkowo wiązano ich powstawanie z zakażeniem arbowirusami. Następnie ANCA zostały zidentyfikowane jako marker serologiczny ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i zyskały dużą popularność jako narzędzie diagnostyczne pomocne zarówno w rozpoznaniu choroby, jak i w monitorowaniu jej aktywności [13]. Z czasem jednak obserwacje kliniczne przyniosły wiele wątpliwości co do możliwości podejmowania decyzji klinicznych na podstawie oznaczenia miana ANCA.

Obecnie uznaje się, że przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów biorą udział w patogenezie zapaleń naczyń związanych z ANCA, za czym przemawiają obserwacje z badań na modelach zwierzęcych [14]. Przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów *in vitro* wykazują zdolność aktywacji neutrofilów; przypuszczalnie następstwem tego *in vivo* jest uszkodzenie komórek śródbłonna,

z uwolnieniem czynnika tkankowego i aktywacją kaskady krzepnięcia. Ponadto, ze względu na obecność proteinazy 3 na komórkach śródbłonna, możliwe jest ich bezpośrednie uszkodzenie przez przeciwciała i powstawanie nacieku zapalnego w ścianie naczynia [15]. Dotychczas nie wiadomo jednak, dlaczego tylko niektóre naczynia są zajmowane przez proces zapalny. Ponadto, istnienie grupy chorych, u których nie stwierdza się ANCA, wskazuje na występowanie mechanizmów patogenetycznych niezależnych od tych autoprzeciwciał.

Przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów występują u większości chorych z GPA. U około 70–80% (w zależności od postaci choroby) występują c-ANCA (wykazujące w immunofluorescencji pośredniej typ świecenia cytoplazmatyczny). U około 10% pacjentów z GPA wykrywa się p-ANCA (o typie świecenia okołojądrowym) [15]. Przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów w teście ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay test*) reagują z wieloma antygenami; u chorych z GPA najczęściej identyfikowane są przeciwciała przeciwko proteinazie 3 (PR3), rzadziej przeciwko mieloperoksydazie (MPO) oraz innym białkom granulocytów (laktoferyna, elastaza, enolaza). Istnieje jednak niewielka grupa chorych z GPA, z postacią aktywną choroby, u których nie wykrywa się konwencjonalnie oznaczanych ANCA.

Istnieją dwie metody oznaczania ANCA. Zalecane jest w pierwszej kolejności oznaczanie miana ANCA metodą immunofluorescencji pośredniej. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku, kolejnym krokiem powinna być identyfikacja metodą ELISA antygenów z którymi przeciwciała te reagują (proteinaza 3 — PR3, mieloperoksydaza — MPO). Optymalne jest wykonanie obu oznaczeń u każdego nowo zdiagnozowanego pacjenta, ponieważ istnieje grupa chorych, u których wyniki tych testów nie pokrywają się [16]. Dla GPA czułość oznaczeń ANCA waha się od 34% do 92%, w zależności od postaci choroby (dla choroby aktywnej czułość wynosi średnio 91%, dla choroby nieaktywnej — 63%). Swoistość ANCA mieści się natomiast w zakresie 88–100% [16].

Pomimo wysokiej swoistości ANCA dla GPA, należy pamiętać że istnieje wiele chorób i sytuacji klinicznych, w których oznaczenie to może dawać wyniki fałszywie dodatnie. Wśród nich wymienia się gruźlicę, chłoniaka Hodgkina, zakażenie HIV, gammapatie monoklonalne, perforację przegrody nosa z innych przyczyn niż GPA; opisano również powstawanie ANCA na skutek przyjmowania niektórych leków [17]. Dlatego sam dodatni wynik oznaczenia przeciwciał, u pacjenta bez objawów klinicznych, nie upoważnia do rozpoznania GPA.

Miano c-ANCA wykazuje korelację z aktywnością procesu chorobowego, jednak nie z rozległością zmian narządowych. Podobnie, stężenie tych auto przeciwciał i dynamika jego zmian w przebiegu leczenia kształtują się różnie u poszczególnych pacjentów i nie powinno się ich porównywać. Wzrost miana ANCA może poprzedzać nawrót choroby o kilka tygodni i w takiej sytuacji pacjent powinien podlegać ściślejszemu monitorowaniu. Nie stanowi to jednak wystarczającej przesłanki do intensyfikacji lub ponownego włączenia leczenia immunosupresyjnego. Z drugiej strony, zmniejszanie się miana c-ANCA w trakcie leczenia u niektórych pacjentów może być predyktorem dobrej odpowiedzi na leczenie. Jednak podobnie jak w przypadku wzrostu miana nie jest to wystarczający argument dla zmniejszenia intensywności leczenia. Pacjenci z utrzymującym się pomimo klinicznej remisji wysokim mianem c-ANCA mają większe prawdopodobieństwo nawrotu choroby, niż ci, u których doszło do negatywizacji miana ANCA po leczeniu. Stężenie p-ANCA zazwyczaj nie zmienia się w toku leczenia. Oznaczenie miana ANCA zawsze powinno być interpretowane w kontekście objawów klinicznych oraz wyników innych badań diagnostycznych (obrazowych, histopatologicznych). Jakkolwiek postuluje się w niektórych przypadkach możliwość włączenia leczenia immunosupresyjnego na podstawie dodatniego wyniku oznaczenia ANCA u pacjenta z obrazem klinicznym typowym dla GPA, to zdecydowanie odradza się rozpoznawanie choroby oraz podejmowanie decyzji co do leczenia na podstawie jedynie o dodatniego wyniku oznaczenia ANCA [18–21].

Inne odchylenia w badaniach laboratoryjnych

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się wykładniki przewlekłego procesu zapalnego: podwyższone stężenie (CRP, *C-reactive protein*) i OB, leukocytozę, nadpłytkowość. Może występować niedokrwistość normocytarna. Ważne jest monitorowanie parametrów czynności nerek (stężenie kreatyniny, eGFR [*estimated glomerular filtration rate*]) oraz okresowa kontrola badania ogólnego moczu (tzw. „aktywny” osad moczu z występowaniem krwinkomoczu lub wałeczków erytrocytarnych oraz białkomoczu mogący być pierwszym objawem zajęcia nerek). U połowy chorych wykrywany jest czynnik reumatoidalny (RF, *rheumatoid factor*).

Manifestacje kliniczne choroby

Najczęstszą i typową lokalizacją zmian w ziarniniakowości z zapaleniem naczyń są gór-

ne i dolne drogi oddechowe oraz nerki (70–80% przypadków) [4]. Choroba może jednak zajmować wszystkie narządy i układy, dając częstokroć nietypowe i zaskakujące objawy kliniczne.

Objawy ogólne (gorączka, osłabienie, utrata masy ciała) w przebiegu GPA obserwowane są u około połowy chorych i mogą poprzedzać pojawienie się zmian narządowych.

Górne drogi oddechowe

U ponad 90% pacjentów z GPA występują zmiany chorobowe w obrębie górnych dróg oddechowych oraz jamy ustnej. Dominują objawy zapalenia błony śluzowej nosa, z ropną wydzieliną, krwawieniami, zatknięciem nosa oraz przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, z towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi o różnym nasileniu. U części chorych dochodzi do perforacji przegrody nosa i zapadnięcia grzbietu nosa z wytworzeniem nosa siodełkowatego. Mogą powstawać owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i dziąseł oraz języka [22].

Ucho środkowe i wewnętrzne

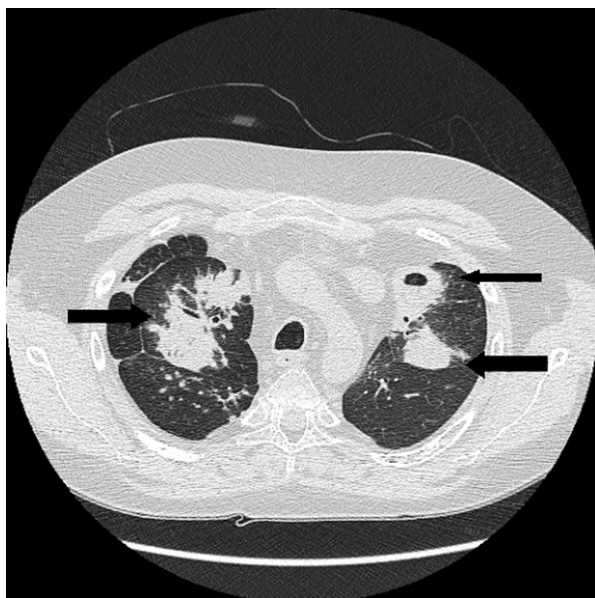
W obrębie ucha przewlekły proces zapalny (w postaci surowiczego lub przewlekłego zapalenia ucha środkowego), może prowadzić do destrukcji kostnej oraz uszkodzenia struktur nerwowych (nerwu przedsionkowo-ślimakowego, nerwu twarzowego). Skutkuje to bólami, głuchotą lub niedosłuchem, szumami usznymi, zaburzeniami równowagi, zawrotami głowy lub porażeniem nerwu twarzowego [23].

Krtani i tchawica

Zmiany w obrębie krtani i tchawicy mogą być początkowo bezobjawowe, jednak z czasem rozwija podgłośniowe zwężenie tchawicy, objaw potencjalnie zagrażający życiu. Objawy zajęcia krtani i tchawicy obejmują chrypkę, kaszel, krwioplucie, stridor [24].

Dolne drogi oddechowe

Zajęcie płuc w przebiegu GPA dotyczy 50% pacjentów w momencie rozpoznania, a ostatecznie 90%. Spektrum kliniczne zmian w dolnych drogach oddechowych w przebiegu ziarniniakowości z zapaleniem naczyń jest szerokie: od bezobjawowych nieprawidłowości, stwierdzanych jedynie w badaniach radiologicznych (30%), po zagrażające życiu manifestacje choroby, takie jak krwawienie pęcherzykowe.

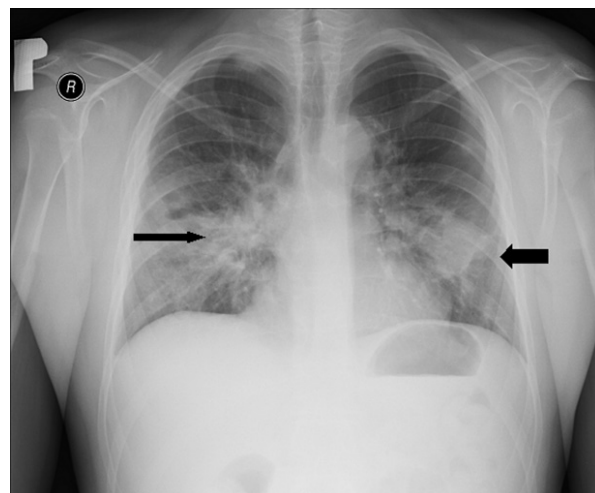


Rycina 1. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości. Obustronnie odwnękowo zmiany naciekowe (strzałki grube). W obu płucach widoczne różnej wielkości guzki; podopłucnowo i przyśródpiersiowo widoczne zmiany z rozpadem (strzałka cienka). Ze zbiorów Kliniki Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM w Poznaniu

Figure 1. Granulomatosis with polyangiitis. High definition computed tomography (HRCT). In both lungs perihilar infiltrations (thick arrows). In both lungs visible nodules of various sizes; near mediastinum one lesion with cavity (thin arrow). (from the collection of the Department of Pulmonology, Allergology and Respiratory Oncology, University of Medical Sciences, Poznan)

Objawy mogą mieć różne nasilenie: kaszel, niekiedy z odkrztuszaniem ropnej wydzieliny, krwioplucie, duszność, ból w klatce piersiowej. Zmiany ziarniniakowe mogą powodować deformację i zwężenia oskrzeli, prowadzące do nawracających zapaleń płuc w tej lokalizacji. Krwawienie pęcherzykowe na skutek zajęcia drobnych naczyń płucnych występuje u około 5% chorych i związane jest z około 50-procentową śmiertelnością [25].

W badaniach obrazowych typowo stwierdza się guzki (40–70%), najczęściej mnogie, obustronne, bez wyraźnej predylekcji (ryc. 1). Mogą mieć one różne wymiary, od kilku milimetrów do kilku centymetrów, i wykazują tendencję do rozpadu, co sprzyja nadkażeniom bakteryjnym i grzybiczym. Występować mogą także zmiany o typie zwiewnych nacieków płucnych, związane ze zmianami typu *capillaritis* (ryc. 2) oraz u około 12% pacjentów występuje wysięk opłucnowy. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości ma większą czułość niż konwencjonalne radiogramy w wykrywaniu zmian chorobowych w przebiegu GPA [26, 27].



Rycina 2. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń. RTG klatki piersiowej p-a. Obustronne zmiany śródmiąższowe w postaci odwnękowych nacieków (strzałka cienka). W lewym polu płucnym widoczny dobrze wysycony owalny cień (strzałka gruba). Ze zbiorów Kliniki Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM w Poznaniu

Figure 2. Granulomatosis with polyangiitis. Chest X-ray. Bilateral interstitial perihilar infiltrates (thin arrow). In the left pulmonary field well-saturated round consolidation (thick arrow). (From the collection of the Department of Pulmonology, Allergology and Respiratory Oncology, University of Medical Sciences, Poznan)

Nerki

Zajęcie nerek w przebiegu GPA dotyczy około 20% chorych w momencie rozpoznania i odsetek ten wzrasta do ponad 75% w dalszym przebiegu choroby. Często jest bezobjawowe, a o uszkodzeniu nerek świadczą jedynie nieprawidłowości w badaniu ogólnym moczu (krwinkomocz, obecność wałeczków erytrocytarnych, białkomocz o różnym nasileniu). Histopatologiczny obraz kłębuszkowego zapalenia nerek w przebiegu GPA może być zróżnicowany: od ogniskowej i segmentalnej martwicy włókniakowatej do rozlanego zapalenia z półksiężycami komórkowymi. W sporadycznych przypadkach choroba przyjmuje postać gwałtownie postępującego zapalenia nerek. Część chorych wymaga czasowego lub długotrwałego leczenia nerkozastępczego. Zmiany mogą nawracać w nerce przeszczepionej [5, 28].

Serce

Zajęcie serca występuje u 6–44% chorych z GPA, częściej w przebiegu uogólnionych postaci choroby. Zazwyczaj przebieg jest subkliniczny, sporadycznie jednak mogą występować ciężkie zaburzenia zagrażające życiu chorego. Zmiany mogą się zlokalizować w osierdziu (ziarniniaki, wysięk,

rzadko ciężki przebieg z tamponadą serca lub zaciskającym zapaleniem osierdzia); naczyńach wieńcowych (zwiększone ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca oraz ostrego zespołu wieńcowego); w mięśniu sercowym (zastoinowa niewydolność serca i kardiomiopatia rozstrzeniowa u 1–2% chorych); na zastawkach serca. Rzadko w przebiegu GPA obserwowane są zaburzenia rytmu i przewodzenia (bloki przedsionkowo-komorowe, arytmie nadkomorowe); zaburzenia te zazwyczaj ustępują po leczeniu immunosupresyjnym [29, 30].

Układ nerwowy

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń może powodować zmiany w obwodowym i, rzadziej, ośrodkowym układzie nerwowym u około 30% chorych, zazwyczaj w późnych stadiach choroby. Zajęcie obwodowego układu nerwowego najczęściej przebiega pod postacią mononeuropatii mnogich lub obwodowej symetrycznej polineuropatii. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) mogą obejmować nacieki opony twardej i zajęcie nerwów czaszkowych oraz krwawienia do OUN [31].

Zmiany oczne

Nawet u 50–60% chorych z GPA występują zmiany w narządzie wzroku, które mogą dotyczyć wszystkich struktur oka (zapalenie twardówki, nadtwardówki, tęczówki, rogówki, spojówek i przewodów łzowych). Wtórnie do zmian w obrębie jamy nosowej i zapalenia przewodów nosowo-łzowych powstaje niespotykany w innych chorobach reumatycznych obraz „mokrych oczu” (łzawienie). U części pacjentów mogą wystąpić poważne zmiany, zagrażające utratą wzroku: pseudoguzę oczodołu, wrzodziejące zapalenie rogówki z jej perforacją, zapalenie nerwu wzrokowego [32].

W przebiegu GPA może dochodzić również do zajęcia skóry, układu ruchu, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego. Do rzadkich manifestacji choroby należą zespoły neuroendokrynne, między innymi niedoczynność przysadki, moczówka prosta. Chorzy z GPA wykazują także zaburzenia koagulologiczne (tendencja do zakrzepicy żyłnej).

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie GPA opiera się na obrazie klinicznym i histopatologicznym. Oznaczenie ANCA ma znaczenie pomocnicze. Dotychczas nie ma

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne według American College of Rheumatology (1990 r.)

Table 1. Classification criteria (American College of Rheumatology 1990)

- | | |
|---|---|
| 1 | „Aktywny” osad moczu — obecność wałeczków erycytarnych lub krwinkomocz (> 5 erycytów w polu widzenia) |
| 2 | Zmiany radiologiczne w płucach (guzki, jamy, nacieki) |
| 3 | Zajęcie górnych dróg oddechowych — owrzodzenia jamy ustnej, ropna wydzieliną z nosa |
| 4 | Typowe zmiany histopatologiczne w materiale biopsyjnym z zajętych narządów |

Stwierdzenie 2 lub więcej z powyższych kryteriów przemawia za rozpoznaniem ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń

kryteriów diagnostycznych służących rozpoznaniu GPA. Kryteria klasyfikacyjne zaproponowane przez *American College of Rheumatology* (tab. 1) zostały sformułowane w celu różnicowania zapaleń naczyń i ich przydatność jako kryteriów diagnostycznych jest krytykowana [33, 34].

Na typową triadę zmian w badaniu histopatologicznym składają się: obecność ziarniniaków, martwica oraz zapalenie naczyń. Wykazanie triady patologicznej Wegenera jednak nie zawsze jest możliwe, a obraz histopatologiczny bywa zróżnicowany [35]. W biopsji nerki zazwyczaj obserwuje się segmentalne martwicze kłębuszkowe zapalenie nerek, typowo z nielicznymi tylko złogami immunologicznymi w badaniu immunofluorescencyjnym (*pauci-immune glomerulonephritis*). Najbardziej mylący może być obraz histopatologiczny wycinków z górnych dróg oddechowych, ponieważ typowe zmiany spotyka się jedynie u 15% pacjentów; w pozostałych przypadkach stwierdza się jedynie wykładniki przewlekłego stanu zapalnego [36].

Postacie kliniczne choroby

European Vasculitis Study Group (EUVAS) zaproponowała podział postaci choroby w zależności od rozległości zmian i przebiegu klinicznego choroby. Definicje poszczególnych postaci przedstawiono w tabeli 2. Podział ten implikuje decyzje terapeutyczne [37].

Leczenie choroby

Leczenie postaci uogólnionych

Leczenie indukujące remisję

Pacjenci, u których rozpoznano postać uogólnioną GPA wymagają niezwłocznego wdrożenia

Tabela 2. Postacie kliniczne ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń**Table 2. Clinical forms of granulomatosis with polyangiitis**

Postacie kliniczne choroby wg <i>European Vasculitis Study Group</i>	
Postać choroby	Definicja
Miejscowa	Choroba ograniczona do górnych lub dolnych dróg oddechowych, bez objawów ogólnych
Wczesna układowa	Choroba układowa bez zagrożenia czynności narządów, nie zagrażająca życiu chorego
Uogólniona	Choroba przebiegająca z pogorszeniem czynności nerek (lub innego narządu); stężenie kreatyniny < 500 umol/l
Uogólniona ciężka	Choroba przebiegająca z pogorszeniem czynności nerek (lub innego narządu); stężenie kreatyniny < 500 umol/l
Oporna	Choroba postępująca pomimo leczenia cyklofosfamidem i glikokortykosteroidami

leczenia indukującego remisję. Od 40 lat standardem postępowania pozostaje cyklofosfamid w połączeniu w wysokimi dawkami glikokortykosteroidów (GKS). Schemat leczenia w tym czasie podlegał modyfikacjom, tak aby osiągnąć największą skuteczność przy możliwie największej redukcji toksyczności cyklofosfamidu (terapia przerywana, wykorzystanie alternatywnych leków w leczeniu podtrzymującym i w indukcji remisji w postaciach choroby nie zagrażających życiu). Cyklofosfamid w połączeniu z GKS pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u 75% pacjentów, a częściowej u 90%, nadal jednak takie leczenie wiąże się z wysokim odsetkiem działań niepożądanych (cytopenie, zakażenia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, wtórne nowotwory —głównie pęcherza moczowego oraz układu krwiotwórczego, niepłodność). Ponadto cyklofosfamid nie zabezpiecza przed nawrotem choroby (występuje u 50% pacjentów w ciągu 5 lat). Aktualnie stosowane są następujące schematy podawania cyklofosfamidu: schemat NIH (doustny cyklofosfamid podawany codziennie w dawce 2 mg/kg, maksymalnie 200 mg/d.) oraz schemat podawania dożylnego 15 mg/kg (maksymalnie 1,2 g) 3 pulsy co 2 tygodnie i następnie 3–6 pulsów co 3 tygodnie [37, 38]. Dożylnie przerywane podawanie cyklofosfamidu jest tak samo skuteczne w indukcji remisji jak codzienne podawanie doustne; wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych, jednak odsetek nawrotów choroby jest nieco większy (badanie CYCLOPS) [39, 40]. U starszych chorych oraz u osób z upośledzoną czynnością nerek dawki powinny być zmniejszone [39]. Ze względu na toksyczność cyklofosfamidu ważne jest monitorowanie pacjentów pod kątem działań niepożądanych. Zaleca się częste kontrole morfologii krwi obwodowej (co tydzień u chorych leczonych doustnym cyklofosfamidem, u chorych otrzymujących pulsy dożylnie w 10.–14. dobie po podaniu leku oraz przed podaniem kolejnej dawki). Zalecane jest

również dostosowanie dawki cyklofosfamidu tak, aby liczba leukocytów utrzymywała się powyżej 3500/mm³. Badanie ogólne moczu powinno być wykonywane co 4 tygodnie, a badanie cytologiczne moczu raz na 6–12 miesięcy. U chorych z nieprawidłowym osadem moczu wskazane jest wykonanie cystoskopii. Pacjent powinien być świadomy, że badania kontrolne w celu wczesnego wykrycia nowotworu pęcherza moczowego obowiązują go do końca życia [38].

Pozycja GKS w leczeniu GPA pozostaje niepodważalna. Glikokortykosteroidy były pierwszą grupą leków, która nieco poprawiła rokowanie pacjentów z GPA. Jakkolwiek nieskuteczne w monoterapii, wydają się odgrywać ważną rolę w uzyskaniu i utrzymaniu remisji choroby. Zaobserwowano, że zbyt szybkie zmniejszanie dawki GKS lub ich przedwczesne odstawienie skutkuje nawrotem choroby. W indukcji remisji w postaciach uogólnionych choroby stosuje się wysokie dawki steroidów. Początkowo podaje się prednizon 1 mg/kg/dobę przez miesiąc; następnie dawkę stopniowo się redukuje, nie należy jednak zmniejszać jej poniżej 15 mg prednizonu na dobę przed upływem 3 miesięcy leczenia. Zwyczajowo w ciężkich przypadkach stosuje się również dożylnie pulsy metyloprednizolonu 15 mg/kg mc. przez 1–3 doby z następową kontynuacją doustnym prednizonem, jednak nie ma dowodów na skuteczność takiego postępowania.

U chorych z ostrą niewydolnością nerek lub gwałtownie postępującą chorobą nerek można rozważyć zastosowanie plazmaferez łącznie ze standardowym leczeniem. Takie postępowanie zmniejsza wczesną śmiertelność i poprawia funkcję nerek, zwłaszcza u chorych z wysokimi mianami przeciwciał ANCA lub z obecnością przeciwciał anti-GBM. W badaniu o akronimie MEPEX wykazano, że chorzy leczeni plazmaferezą rzadziej wymagają doraźnego i przedłużonego leczenia nerkozastępczego w porównaniu z pacjentami otrzymującymi pulsy dożylnie metylo-

prednizolonu (oprócz standardowego leczenia cyklofosfamidem i GKS) [41]. Plazmafereza bywa też wymieniana wśród możliwości terapeutycznych dla chorych z krwawieniem pęcherzykowym (ze względu na podobieństwo patofizjologiczne tego powikłania oraz gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek w przebiegu GPA), nie ma jednak dowodów na jej skuteczność w tym wskazaniu [37, 42].

Od kilku lat duże zainteresowanie wzbudzają leki biologiczne jako nowoczesna alternatywa dla dotychczas stosowanych schematów leczenia, które, chociaż w większości przypadków skuteczne, wiążą się ze znaczną toksycnością, opornością pewnej grupy chorych na leczenie oraz nawrotami choroby.

Obecnie spośród leków biologicznych najlepiej przebadany pod kątem zastosowania w GPA jest rytuksymab. Jest to ludzko-mysie chimeryczne przeciwciało monoklonalne, reagujące z antygenem CD20, który występuje na limfocytach B i pre-B. Rytuksymab wykazuje efekt cytotoksyczny w stosunku do komórek posiadających antygen powierzchniowy CD20. W przeciągu miesiąca od podania leku obserwuje się zanik krążących limfocytów B CD20+. Ponieważ jednak komórki macierzyste limfocytów B nie posiadają tego antygeny, możliwa jest odbudowa populacji limfocytów B po pewnym czasie od zakończenia terapii (zazwyczaj po 6–12 miesiącach) [42]. Działanie leku prawdopodobnie nie ogranicza się jednak do hamowania produkcji ANCA. Lek jest skuteczny także u pacjentów z ujemnymi oznaczeniami ANCA, co wskazuje na jego wpływ na interakcję pomiędzy limfocytami B i T.

Początkowo, wobec dostępnego leczenia o wysokiej, bo 90-procentowej skuteczności, przeprowadzanie randomizowanych badań porównujących cyklofosfamid i leki biologiczne uznawano za nieetyczne. Rosnąca liczba doniesień o przypadkach skutecznego zastosowania rytuksymabu u pacjentów z zapaleniami naczyń związanymi z ANCA pozwoliła jednak na skonstruowanie dwóch randomizowanych badań, które dały podstawę do umieszczenia tego leku wśród innych zalecanych w indukcji remisji GPA. W badaniach o akronimach RITUXVAS i RAVE porównywano skuteczność rytuksymabu i cyklofosfamidu w indukcji remisji w postaciach uogólnionych GPA [43, 44]. Wyniki tych badań okazały się zachęcające; rytuksymab był równie skuteczny jak cyklofosfamid. W badaniu o akronimie RAVE zaobserwowano ponadto przewagę rytuksymabu w grupie pacjentów z chorobą oporną i nawracającą [44]. Odsetek poważnych działań

niepożądanych był podobny, co może przemawiać za tym, że aktualnie stosowane schematy podawania cyklofosfamidu są związane zmniejszą toksycnością niż wysokodawkowe schematy stosowane dawniej oraz że znaczna część działań niepożądanych leczenia wynika z dużych dawek GKS towarzyszących indukcji remisji. Rytuksymab wykazywał większą skuteczność w odniesieniu do zmian typu *vasculitis* niż do zmian ziarniniakowych; zwłaszcza zmiany typu pseudoguza oczodołu okazały się odporne na ten lek. Pomimo tych ograniczeń, rytuksymab znalazł miejsce wśród leków zalecanych w postaciach opornych GPA. Schemat dawkowania stosowany w wymienionych badaniach to 375 mg/m² powierzchni ciała dożylnie raz w tygodniu, przez 4 tygodnie [43, 44]. Równolegle stosuje się GKS w standardowej dawce.

U pacjentów, u których przeciwwskazane jest zastosowanie cyklofosfamidu, można również rozważyć zastosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF, *mycophenolate mofetil*) w dawce 2 g dziennie. Wyniki badań w grupie pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA (w tym GPA) nietolerujących cyklofosfamidu oraz u pacjentów z mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA, *microscopic polyangiitis*) wykazały skuteczność MMF w indukcji remisji i dobrą tolerancję terapii [45, 46].

Leczenie postaci opornych choroby

Oporność na standardowe leczenie indukujące remisję dotyczy 10–30% chorych [47]. Nawroty choroby występują u około 50% chorych w ciągu 5 lat po leczeniu [47]. Największy odsetek nawrotów występuje w ciągu roku po odstawieniu leków immunosupresyjnych. Łącznie daje to dużą grupę pacjentów, wymagających ponownego intensywnego leczenia lub modyfikacji dotychczasowej terapii. Dotychczas oferta terapeutyczna dla tej grupy chorych była ograniczona. Wprowadzenie leków biologicznych stworzyło nowe możliwości leczenia, aczkolwiek dotychczas brakuje obserwacji co do długoterminowej skuteczności tych leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. Najszerzej udokumentowane są korzyści z zastosowania rytuksymabu. Śladem badania RAVE, rytuksymab jest obecnie lekiem preferowanym w postaci opornej i nawrotowej GPA [44]. Również w przypadku nawrotu po leczeniu indukcyjnym rytuksymabem, jego ponowne zastosowanie zazwyczaj jest skuteczne [48].

Dożylnie preparaty immunoglobulin mogą być stosowane u chorych nieodpowiadających na leczenie immunosupresyjne. Stosuje się duże dawki (0,4 g/kg/d. przez 5 dni). Efekt działania

pojedynczego podania nie przekracza jednak 3 miesięcy. Jest to opcja do rozważenia szczególnie dla pacjentów z ciężkimi zakażeniami lub dla kobiet ciężarnych, u których standardowe leczenie jest przeciwwskazane [49].

Spośród leków o aktywności anty-TNF (*tumor necrosis factor*) przedmiotem badań nad zastosowaniem w GPA były etanercept, infliximab i adalimumab. Etanercept okazał się nieskuteczny [47]. Infliximab i adalimumab były stosowane w niewielkich grupach chorych i wykazano pewne korzyści. Dużą skutecznością w leczeniu GPA wykazał się infliximab, a adalimumab charakteryzował się efektem „oszczędzania steroidów” [51, 52]. Również alemtuzumab, przeciwciałem monoklonalnym anty-CD52 może być obiecującym lekiem w opornej postaci GPA [50]. Leki te jednak wymagają przeprowadzenia dalszych badań w celu oceny ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Wśród innych możliwości terapeutycznych wymienia się globulinę antytymocytową, gusperimus (dawniej 15-deoksypergualina), etopozyd, a także autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych [37, 47].

Leczenie podtrzymujące remisję

Po uzyskaniu remisji choroby, zazwyczaj po 3–6 miesiącach leczenia, zaleca się kontynuację leczenia podtrzymującego remisję przez 18–24 miesiące [37, 54]. Dawniej stosowano przedłużone leczenie cyklofosfamidem, który wykazywał dużą skuteczność w podtrzymywaniu remisji choroby, obarczony był jednak znaczną toksycznością. Dlatego obecnie uważa się, że po uzyskaniu remisji choroby należy zastąpić cyklofosfamid innym lekiem immunosupresyjnym w połączeniu z GKS. Zalecana długość leczenia podtrzymującego remisję została ustalona empirycznie; nie ma danych z kontrolowanych badań, które wskazywałyby na optymalny czas trwania takiej terapii; podobnie, nie zostało ustalone czy leczenie takie jest konieczne u wszystkich pacjentów, czy też istnieje grupa chorych, u których można by odstąpić od przedłużonej immunosupresji.

W leczeniu podtrzymującym remisję stosuje się wiele leków: AZA (*azathioprine*), MTX (*methotrexate*), leflunomid, ko-trimoksazol [37, 47]. Leki te powinny być stosowane w połączeniu z małą dawką GKS, zwykle 10 mg prednizonu na dobę doustnie, GKS można stopniowo odstawić u chorych z utrzymującą się remisją po 6–18 miesiącach leczenia [37]. Wcześniejsze odstawienie GKS wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby. Odstawienie leku immuno-

supresyjnego można rozważyć pod warunkiem utrzymywania się remisji po wcześniejszym odstawieniu GKS [36].

Metotreksat jest zalecany przez EUVAS jako lek podtrzymujący remisję dla pacjentów z prawidłową lub nieznacznie upośledzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny < 1,5 mg/dl). Stosuje się dawki 20–25 mg/tydzień. Zalecana jest suplementacja kwasu foliowego oraz profilaktyka zakażenia *Pneumocystis jiroveci* w trakcie leczenia (ko-trimoksazol 960 mg 3 × w tyg.). Konieczne jest monitorowanie morfologii krwi, czynności nerek oraz stężenia aminotransferaz [54].

Azatiopryna jest alternatywą dla MTX zwłaszcza w grupie chorych z upośledzoną czynnością nerek. Stosuje się dawkę 2 mg/kg/dobę. Jest ona równie skuteczna jak cyklofosfamid w leczeniu podtrzymującym remisję, a także znacznie mniej toksyczna (badanie o akronimie CYCAZAREM) [52]. W badaniu o akronimie WEGENT porównywano skuteczność MTX i AZA w leczeniu podtrzymującym po skutecznej indukcji remisji cyklofosfamidem. Oba leki cechowały się podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa, również odsetek nawrotów choroby w obu grupach był podobny. W przeciwieństwie do MTX, AZA może być stosowana łącznie z dużymi dawkami ko-trimoksazolu [56].

Wśród opcji terapeutycznych leczenia podtrzymującego wymienia się leflunomid, lek należący do grupy DMARD (*disease modifying antirheumatic drugs*), wykazujący działanie antyproliferacyjne względem limfocytów T. W badaniu porównawczym z MTX w leczeniu podtrzymującym GPA stwierdzono większą skuteczność leflunomidu w zapobieganiu nawrotom choroby, jednak kosztem istotnie wyższego ryzyka poważnych działań niepożądanych. Tak więc pozycja leflunomidu w leczeniu podtrzymującym GPA nadal pozostaje niejasna [57].

Rozważana była także możliwość wykorzystania MMF jako leku alternatywnego wobec AZA (badanie IMPROVE). Zaobserwowano jednak wyższe ryzyko nawrotu choroby i krótszy czas trwania remisji w grupie chorych otrzymujących MMF. Z tego powodu nie powinien on być zalecany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu podtrzymującym remisję, pozostaje jednak opcją dla pacjentów nietolerujących AZA lub z przeciwwskazaniami do MTX [58].

Ko-trimoksazol w leczeniu podtrzymującym nie powinien być stosowany w monoterapii. Istnieją jednak dane wskazujące na jego skuteczność w zmniejszaniu częstości nawrotów choroby dotyczących górnych i dolnych dróg oddechowych

(nie ma wpływu na inne manifestacje choroby). Można zatem rozważyć jego zastosowanie łącznie z innym lekiem immunosupresyjnym. Zalecana dawka wynosi 960 mg 2 razy na dobę. Taka dawka ko-trimoksazolu nie powinna być jednak stosowana w połączeniu z MTX ze względu na duże ryzyko mielotoksyczności. Można natomiast u pacjentów leczonych metotreksatem bezpiecznie dołączyć ko-trimoksazol jako profilaktykę zakażenia *Pneumocystis jiroveci* (960 mg 3 × w tyg.).

Obecnie rozważana jest możliwość zastosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym u chorych po skutecznej indukcji remisji tym lekiem. Dotychczasowe doniesienia są obiecujące. Rytuksymab wydaje się skutecznie zmniejszać odsetek nawrotów choroby. Proponowane schematy leczenia to 1 g co 4 lub co 6 miesięcy [59]. Dotychczas nie określono, jakie biomarkery powinny być stosowane do monitorowania przebiegu leczenia i do podejmowania decyzji o terminie podania dawki podtrzymującej rytuksymabu. Indywidualna wrażliwość na leczenie, oceniana na podstawie zmniejszenia liczby komórek CD20+ w cytometrii przepływowej, wykazuje duże zróżnicowanie [60, 61]. Nie wiadomo także, czy przedłużone leczenie rytuksymabem prowadzi do trwalszej remisji po zakończeniu leczenia oraz jak długo należy takie leczenie prowadzić. Aktualnie prowadzone jest badanie, którego wynik ma udzielić odpowiedzi na te pytania (MAINRITSAN Clinical-Trials.gov NCT00748644) [59].

Leczenie postaci ograniczonych GPA

Opcje terapeutyczne w postaciach ograniczonych i wczesnych układowych GPA przedstawiono w tabeli 3.

Leczenie miejscowe

Zmiany chorobowe w obrębie nosa, zatok i tchawicy nie zawsze ustępują pod wpływem leczenia immunosupresyjnego. Zwłaszcza w przypadku podgłośniowego zwężenia tchawicy może dochodzić do progresji lub nawrotu zmian niezależnie od aktywności innych zmian chorobowych. Częstość występowania tego powikłania u pacjentów z GPA może wynosić około 11%. Możliwe jest leczenie chirurgiczne lub endoskopowe mechaniczne poszerzanie takiego zwężenia; skuteczność zabiegu zwiększa miejscowe ostrzykiwanie zmian długodziałającym glikokortykosteroidem. Często nie jest konieczne jednoczesne stosowanie immunosupresji, o ile zmiany w tchawicy są izolowanym objawem choroby [22].

Przebieg choroby i rokowanie

Przed erą leczenia cyklofosfamidem GPA była chorobą o wysokiej wczesnej śmiertelności; chorzy przeżywali średnio 5 miesięcy od momentu rozpoznania [62]. Zastosowanie GKS pozwoliło nieco poprawić przeżywalność (średnio do około roku), nie zmieniło jednak w żaden sposób odległego rokowania. Dopiero wprowadzenie do terapii GPA cyklofosfamidu stało się momentem przełomowym, pozwalając na uzyskanie remisji choroby u około 90% pacjentów, i tym samym zmieniając oblicze tej choroby [37, 62]. Dotychczas śmiertelna choroba stała się schorzeniem przewlekłym, związanym z długotrwałym leczeniem, okresami remisji i zaostrzeń oraz w wielu wypadkach postępującą niesprawnością. Przewlekłe powikłania choroby dotyczą 80–90% chorych,

Tabela 3. Leczenie postaci ograniczonych i wczesnych układowych ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń

Table 3. Treatment of limited and early systemic granulomatosis with polyangiitis

Leczenie postaci ograniczonych i wczesnych układowych ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń		
Lek	Dawkowanie	Komentarz
Metotreksat + glikokortykosteroidy ^{1,2}	Początkowo 15 mg/tyg., dawka stopniowo zwiększana w ciągu 1–2 miesięcy do 20–25 mg/tydz. (doustnie, domięśniowo, podskórnie)	Lek z wyboru u chorych z prawidłową lub nieznacznie upośledzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny < 2 mg/dl) Czas do uzyskania remisji dłuższy niż u leczonych cyklofosfamidem Tendencja do wcześniejszych nawrotów
Cyklofosfamid + glikokortykosteroidy ¹	Jak w postaci uogólnionej	Skuteczniejszy niż metotreksat u chorych ze zmianami w płucach [51]
Ko-trimoksazol	2 × 960 mg dziennie doustnie	Nieskuteczny w monoterapii W połączeniu z innymi lekami zmniejsza częstość nawrotów u chorych z dominującym zajęciem górnych dróg oddechowych [51]
Azatiopryna + glikokortykosteroidy ^{1,2}	2 mg/kg/d.	Skuteczność niepotwierdzona

¹w średnich lub dużych dawkach

²wyjątkiem jest izolowane zajęcie gałki ocznej

wśród nich wymienia się niewydolność nerek, w tym wymagającą dializoterapii, deformację nosa, głuchotę, zwężenie tchawicy. Obecnie ponad 70% pacjentów z GPA przeżywa 5 lat [62].

Często dyskutowany jest temat działań niepożądanych stosowanego leczenia oraz ich udziału w ogólnej śmiertelności związanej z GPA. Wśród głównych przyczyn zgonu chorych na GPA w pierwszym roku po rozpoznaniu choroby wymienia się zakażenia i aktywne zapalenie naczyń [63]. Może to być związane po części z wysoką aktywnością choroby w momencie rozpoznania i na początku leczenia, po części zaś z najintensywniejszą w tym okresie immunosupresją. Szacowany odsetek zgonów z powodu powikłań leczenia jest wyższy niż z powodu aktywnego zapalenia naczyń [64]. Z tego powodu ważne jest wyodrębnienie grupy pacjentów szczególnie narażonych na wystąpienie działań niepożądanych leków. W obserwacji pacjentów w pierwszym roku choroby stwierdzono, że najwyższe ryzyko zgonu dotyczyło chorych w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek. W tych grupach chorych istnieje również większe prawdopodobieństwo wystąpienia toksyczności cyklofosfamidu [64]. Z tych powodów szczególnie ważne jest, aby chorzy na GPA byli leczeni w ośrodkach eksperckich, posiadających doświadczenie w opiece nad tą szczególną grupą pacjentów oraz dysponujących wielospecjalistycznym zespołem [65].

Poszukuje się czynników predykcyjnych oporności na leczenie, co pozwoliłoby uniknąć przedłużającego się nieskutecznego leczenia i ułatwić decyzję o zastosowaniu alternatywnych metod. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że częściej oporność na leczenie obserwuje się u kobiet, rasy czarnej, u chorych z wyjściowo znacznie upośledzoną czynnością nerek oraz z bardziej zaawansowanymi zmianami histologicznymi w biopsji nerki [66]. Z drugiej strony, istnieją dane wskazujące na to, że chorzy o wyjściowo większej aktywności choroby (ocenianej według skali *Birmingham Vasculitis Activity Score* [BVAS]) mają większe szanse na dobrą odpowiedź na leczenie [62]. Nie stwierdzono zależności pomiędzy opornością na leczenie a lokalizacją zmian chorobowych [66].

Nawroty choroby występują u 11–57% pacjentów, u których osiągnięto remisję, najczęściej w ciągu roku po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego [66]. Przedłużone leczenie podtrzymujące nie zapobiega całkowicie nawrotom choroby [66], a jest obciążone ryzykiem działań niepożądanych. Istotny wydaje się zatem problem identyfikacji grup chorych o wyższym ryzyku

nawrotu choroby, u których leczenie podtrzymujące mogłoby przynieść korzyści, oraz chorych o małym ryzyku, u których bezpieczne byłoby wcześniejsze odstawienie leczenia. Zaobserwowano większą tendencję do nawrotów choroby u chorych z ANCA anty-PR3 w porównaniu z anty-MPO [66] oraz u chorych, u których nie nastąpiła negatywizacja serologiczna w czasie leczenia. Bardziej narażeni na nawroty choroby są chorzy rasy czarnej. Zaobserwowano wyższe ryzyko w grupie chorych z przewlekłym nosicielstwem *Staphylococcus aureus* w jamie nosowej, u chorych z dominującym zajęciem górnych dróg oddechowych i płuc oraz serca [9, 66]. Ponadto na zwiększenie ryzyka nawrotu wpływa wczesne odstawienie GKS, natomiast wysoka łączna dawka cyklofosfamidu w pierwszych miesiącach leczenia (> 10 g) zmniejsza to ryzyko [62, 66, 67]. Choć znanych jest wiele czynników predysponujących pacjenta do ciężkiego przebiegu choroby, jej nawrotów, temat ten ciągle jest zbyt mało poznany, aby móc na podstawie dotychczasowych doniesień indywidualizować terapię GPA.

W podejmowaniu decyzji terapeutycznych istotne jest również odróżnienie aktywnego zapalenia od utrwalonych uszkodzeń narządowych, a także zmian będących powikłaniem wcześniejszego leczenia [65].

Podsumowanie

W pracy przedstawiono obraz kliniczny i spektrum aktualnych możliwości terapeutycznych w ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (Wegenera). Ta rzadka choroba nadal pozostaje wyzwaniem diagnostycznym oraz terapeutycznym. Jakkolwiek od chwili odkrycia w 1936 roku, dzięki zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego, choroba ta zmieniła się ze śmiertelnej w przewlekłą i nawracającą, efekty leczenia nadal pozostawiają wiele do życzenia. Wprowadzenie w ostatnich latach leków biologicznych jest być może momentem przełomowym w terapii GPA, podobnym do zastosowania cyklofosfamidu 40 lat temu. Również indywidualizacja terapii daje nadzieję na ograniczenie toksyczności leczenia przy zachowaniu jego skuteczności.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Wegener F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verh Dtsh Ges Pathol* 1937; 29: 202–210.

2. Pozniak A., Socias R., Geraint James D. Wegener and Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1987; 42: 920–921.
3. Rosen M.J. Dr. Friedrich Wegener, the ACCP, and history. *Chest* 2007; 132: 739–741.
4. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. i wsp. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187–92.
5. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. i wsp. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 488–498.
6. Watts R.A., Al-Taiar A., Scott D., Macgregor A.J. Prevalence and Incidence of Wegener's Granulomatosis in the UK General Practice Research Database. *Arthritis Rheum. (Arthritis Care & Res.)* 2009; 61: 1412–1416.
7. Mohammad A.J., Jacobsson L.T.H., Westman K.W.A., Sturfelt G., Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology* 2009; 48: 1560–1565.
8. Gonzalez-Gay M.A., Guerrero J., Rodriguez-Ledo P., Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in North-western Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum. (Arthritis Care Res.)* 2003; 49: 388–393.
9. Stegeman C.A., Tervaert J.W.C., Sluiter W.J., Manson W.L., de Jong P.E., Kallenberg C.G.M. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann. Intern. Med.* 1994; 120: 12–17.
10. Ferraro A.J., Smith S.W., Neil D., Savage C.O. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy — B cells are present in new pathological lesions despite persistent „depletion” of peripheral blood. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 3030–3032.
11. Lamprecht P. Off balance: T cells in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 141: 201–210.
12. Chrostowska-Wynimko J., Gawryluk D., Struniawski R., Popławska B., Fijołek J. Incidence of alpha-1 antitrypsin Z and S alleles in patients with granulomatosis with polyangiitis — pilot study. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 319–322.
13. Van der Woude F.J., Rasmussen N., Lobatto S. i wsp. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1 (8426): 425–429.
14. Xiao H., Heeringa P., Hu P. i wsp. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 955–963.
15. Bosch X., Guilabert A., Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *The Lancet* 2006; 368: 404–418.
16. Savage J., Gillis D., Benson E. i wsp. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am. J. Clin. Pathol.* 1999; 111: 507–513.
17. Rao J.K., Weinberger M., Oddone E.Z., Allen N.B., Landsman P., Feussner J.R. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener Granulomatosis: a literature review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 925–932.
18. Girard T., Mahr A., Noel L-H., Cordier J-F., Lesavvre P., Andre M-H., Guillevin L. Are antineutrophil cytoplasmic antibodies a marker of relapse in Wegener's granulomatosis? A prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 147–151.
19. Pettersson E., Heigl Z. Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis: a longitudinal study. *Clin. Nephrol.* 1992; 37: 219–228.
20. Rao J.K., Allen N.B., Feussner J.R., Weinberger M. A prospective study of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) and clinical criteria in diagnosing Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1995; 346: 926–931.
21. Segelmark M., Phillips B.D., Hogan S.L., Falk R.J., Jennette J.C. Monitoring proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies for detection of relapses in small vessel vasculitis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2003; 10: 769–774.
22. McDonald T.J., DeRemee R., Kern E.B., Harrison E.G. Jr. Nasal manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1974; 84: 2101–2112.
23. Takagi D., Nakamaru Y., Maguchi S., Furuta Y., Fukuda S. Otolgic manifestations of Wegener's granulomatosis. *The Laryngoscope* 2002; 112: 1684–1690.
24. Solans-Laque R., Bosch-Gil J., Canela M., Lorente J., Pallisa E., Vilardell-Tarres M. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus* 2008; 17: 832–836.
25. Thickett D.R., Richter A.G., Nathani N., Perkins G.D., Harper L. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. *Rheumatology Oxford Journals* 2006; 45: 261–268.
26. Ananthakrishnan L., Sharma N., Kanne J.P. Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *AJR* 2009; 192: 676–682.
27. Zycinska K., Wardyn K.A., Zycinski Z., Zielonka T.M. Association between clinical activity and high-resolution tomography findings in pulmonary Wegener's granulomatosis. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59: 833–838.
28. Aasarød K., Iversen B.M., Hammerstrøm J., Bostad L., Vatten L., Jørstad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 611–618.
29. Grant S.C.D., Levy R.D., Venning M.C., Ward C., Brooks N.H. Wegener's granulomatosis and the heart. *Br. Heart. J.* 1994; 71: 82–86.
30. Faurischou M., Mellekjaer L., Sorensen I.J., Thomsen B.S., Dreyer L., Baslund B. increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1187–1192.
31. Nishino H., Rubino F.A., DeRemee R.A., Swanson J.W., Parisi J.E. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993, 33 (1): 4–9 (Abstract).
32. Pakrou N., Selva D., Leibowitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin. Arthritis Rheum.* 2006, 35: 284–292.
33. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. i wsp. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1101–1107.
34. Basu N., Watts R., Bajema I. i wsp. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 1744–1750.
35. Travis W.D., Hoffmann G.S., Leavitt R.Y., Pass H.L., Fauci A.S. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15: 315–33.
36. Kur-Zalewska J., Flustochowicz W. Wielka Interna. W: Puszczewicz M. (red.). *Reumatologia* 192–213. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010.
37. Mukhtyar C., Guilevin L., Cid M.C. i wsp. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 310–317.
38. Langford C.A. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin. Exp. Immunol.* 2011; 164: 31–34.
39. de Groot K., Harper L., Jayne D.R. i wsp. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 670–680.
40. Guillevin L., Lhote F., Cohen P. i wsp. A prospective, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 2187–2198.
41. Jayne D., Gaskin G., Rasmussen N. i wsp. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2180–2188.
42. Gomez-Puerta J.A., Hernandez-Rodriguez J., Lopez-Soto A., Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136: 1101–1111.

43. Jones R.B., Tervaert J.W.C., Hauser T. i wsp. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 211–220.
44. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. i wsp. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-Associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 221–232.
45. Stassen P.M., Tervaert J.W., Stegeman C.A. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 798–802.
46. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23: 1307–1312.
47. Smith R.M., Jones R.B., Jayne D.R.W. Progress in treatment in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14: 210–222.
48. Stasi R., Stipa E., Del Poeta G., Amadori S., Newland A.C., Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology* 2006; 45: 1432–1436.
49. Jayne D., Chapel H., Adu D. wsp. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; 93: 433–439.
50. Stone J.H., Hoffmann G.S., Holbrook J.T. i wsp. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 351–361.
51. Booth A., Harper L., Hammad T. i wsp. Prospective study of TNF blockade with infliximab in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 717–721.
52. Laurino S., Chaudhry A., Booth A., Conte G., Jayne D. Prospective study of TNF blockade with adalimumab in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3307–3314.
53. Walsh M., Chaudhry A., Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1322–1327.
54. Specks U. Methotrexate for Wegener's granulomatosis: what is the evidence? *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2237–2242.
55. Jayne D., Rasmussen N., Andrassy K. i wsp. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 36–44.
56. Pagnoux C., Mahr A., Hamidou M.A. i wsp. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2790–803.
57. Metzler C., Miehle N., Manger K. i wsp. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007; 46: 1087–1091.
58. Hiemstra T.F., Walsh M., Mahr A. i wsp. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2381–2388.
59. Rhee F.P., Laliberte K.A., Niles J.L. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1394–1400.
60. Jayne D. Rituximab treatment for vasculitis. *CJASN* 2010; 5: 1359–1362
61. Smith K.G., Jones R.B., Burns S.M., Jayne D.R.W. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2970–2982
62. Mukhtyar C., Flossmann O., Hellmich B. i wsp. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systemic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1004–1010.
63. Flossman O., Berden A., de Groot K. i wsp. Long-term patients survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 488–494.
64. Little M.A., Nightingale P., Verburgh C.A. i wsp. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 1036–1043.
65. Wiatr E., Gawryluk D. Pierwotne systemowe zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwcytoplazmatycznymi (ANCA) — rekomendacje diagnostyczne i lecznicze. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 479–491.
66. Hogan S.L., Falk R.J., Chin H. i wsp. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 621–631.
67. Wardyn K.A., Życińska K. Ocena czasu przeżycia i ryzyka nawrotów u pacjentów z ziarniniakowatością Wegenera z dominującym zajęciem nerek. *Polskie Arch. Med. Wewn.* 2007; 117: 136–143.