

Elżbieta Wiatr, Dariusz Gawryluk

III Klinika Chorób Płuc, Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Roszkowski

Pierwotne systemowe zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwcypoplazmatycznymi (ANCA) — rekomendacje diagnostyczne i lecznicze

Primary systemic ANCA-associated vasculitis — recommendations concerning diagnosis and treatment

Praca nie była finansowana.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 479–491

Pierwotne systemowe zapalenia naczyń (PZN) stanowią odrębną heterogenną grupę chorób o nieznannej etiologii. Ich istotą jest naciekanie ścian naczyń przez różne postaci leukocytów, co prowadzi do uszkodzenia ich ścian, zmniejszenia ich światła, często z ograniczeniem drożności. Konsekwencją jest niedokrwienie i martwica narządów zaopatrywanych przez te naczynia. Zgodnie z ustaleniami *Chappel Hill Consensus Conference (CHCC) on the Nomenclature of Systemic Vasculitis* 1994 roku [1], zmodyfikowanego w 2012 roku [2], klasyfikacja zapaleń naczyń obejmuje:

- **zapalenia dużych naczyń:**
 - zapalenie tętnic Takayasu,
 - olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic;
- **zapalenia naczyń średniego kalibru:**
 - guzkowe zapalenie tętnic,
 - choroba Kawasaki;
- **zapalenia naczyń małego kalibru:**
 - **związane z przeciwciałami przeciw cypoplazmie neutrofilii:**
 - ziarniniakowatość Wegenera — obecnie ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń,
 - zespół Churga-Strauss — obecnie eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń,
 - mikroskopowe zapalenie naczyń;

• **związane z obecnością kompleksów immunologicznych:**

- zapalenie naczyń z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej kłębków,
- zapalenie naczyń z krioglobulinami,
- zapalenie naczyń z IgA (Henocha-Schonleina)
- zapalenie naczyń z pokrzywką i obniżonym stężeniem składowej C1q dopełniacza;
- **zapalenia różnych naczyń,**
- **zapalenia naczyń w przebiegu chorób uogólnionych,**
- **zapalenia naczyń dotyczące jednego narządu,**
- **zapalenia naczyń skojarzone z prawdopodobną etiologią.**

Choroby te różnią się między sobą nie tylko kalibrem zajmowanych naczyń, ale także rodzajem komórek, które dominują w naciekach zapalnych, oraz narządami, ze strony których występują dominujące objawy kliniczne (tab. 1). Ziarniniakowatość Wegenera, zespół Churga-Strauss i mikroskopowe zapalenie naczyń stanowią podgrupę będącą w centrum zainteresowania pulmonologii, ponieważ zapalenie dotyczy zwykle naczyń płucnych. Częste występowanie przeciwciał przeciw cypoplazmie neutrofilii (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*)

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Elżbieta Wiatr, III Klinika Chorób Płuc IGiChP, ul Płocka 26, tel. 22 431 23 80 lub 22 431 22 88, e-mail: e.wiatr@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.02.2013 r.
Copyright © 2013 PTChP
ISSN 0867–7077

Tabela 1. Rozpoznanie różnicowe według [9] i [18]

Table 1. Differential diagnosis [9, 18]

	GPA	MPA	EGPA
Ucho, nos, gardło	Proces martwiczy, destrukcyjny 90–95%	–	Objawy alergiczne 50–60%
Oskrzela, płuca	Nacieki, guzy, guzki, jamy, zwężenie podgłośniowe tchawicy, oskrzeli 55–85%	Obraz wypełnienia pęcherzyków– krwawienie 20–50%	Astma, zwiewne nacieki mięszone 30%
Nerki	++++ 50–80%	++++ 60–90%	+ /+++ 10–40%
Układ nerwowy	++ 20–50%	+++ 60–70%	+++ 70–80%
Skóra	+++ 40–45%	+++ 60%	+++ 50–60%
Serce	+ 8–16%	+ 10–15%	++ (śmiertelność) 15–80%
Stawy	++	+++	++
Narząd wzroku	++ 35–50%	< 5%	< 5%
Przewód pokarmowy	< 5%	++ 30%	++ 30–60%
Ziarniniaki	++++	–	++++
Eozynofilia	+	–	++++
ANCA	80–95% anty PR3 5–20% anty MPO 0–20% ANCA (–)	40–80 anty MPO 35% anty PR3 0–20% ANCA (–)	40% anty MPO 35% anty PR3 >60% ANCA (–)

GPA — granulomatosis with polyangiitis, HPA — microscopic polyangiitis, EGPA — eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

w surowicy spowodowało, że nazwano je zapaleniami naczyń związanymi z ANCA (AAV, ANCA-associated vasculitis). Jakkolwiek, dla omawianej grupy charakterystyczna jest obecność przeciwciał ANCA, to nie występują one w każdym przypadku. Wyniki badań ostatnich lat wykazały, że obecność ANCA ma doniosłe znaczenie dla lokalizacji zmian oraz dla rokowania w tych jednostkach chorobowych [3]. Znaczenie ma również specyficzność ANCA, czyli czy są one skierowane przeciwko mieloperoksydazie (MPO ANCA), czy przeciwko proteinazie 3 (PR3 ANCA). Osoby z PR3 ANCA mają częściej zmiany zlokalizowane w płucach, drogach oddechowych i kościach, a z MPO ANCA — w nerkach i w skórze. Obecność nawrotów choroby wiąże się prawie dwa razy częściej z obecnością PR3ANCA niż z MPO ANCA. Istnieje też tendencja do większej oporności na leki u chorych z PR3 ANCA w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono MPO ANCA [3].

Dotychczas nie opracowano jednoznacznych kryteriów diagnostycznych poszczególnych jednostek i dlatego duże znaczenie dla ustalenia rozpoznania ma znajomość objawów i zmian narządowych w poszczególnych jednostkach.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, dawniej ziarniniakowatość Wegenera

Jest to systemowa choroba, którą charakteryzują: 1) zapalenie ziarniniakowe układu

oddechowego i 2) martwicze zapalenie naczyń tętniczych i żylnych małego i średniego kalibru a także 3) często występujące martwicze kłębkowe zapalenie nerek [1].

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA, *granulomatosis with polyangiitis*) jest rzadką chorobą, zapadalność w Europie ocenia się na 5–10,65/mln, a chorobowość na: 24/mln we Francji, 42–58/mln w Niemczech, 95/mln w Norwegii, 109/mln w Wielkiej Brytanii i 157/mln w Szwecji. Występuje jednakowo często u obu płci. Wiek, w którym rozpoznaje się chorobę, waha się od 8 do 86 lat, najczęściej między 45. a 65. rż., przy czym u kobiet choroba rozpoznawana jest w młodszym wieku [4].

W patogenezie GPA główną rolę odgrywają pobudzone granulocyty obojętnochłonne oraz przeciwciała skierowane przeciwko enzymom proteolitycznym (proteinazie seryny-PR-3 i mieloperoksydazie-MPO) zawartym w ziarnistościach cytoplazmatycznych neutrofilów (ANCA), mechanizmy komórkowe (przewaga Th1 z nadprodukcją IFN- γ [*interferon gamma*] i TNF- α [*tumor necrosis factor alfa*] we wstępnej fazie, a następnie przewaga Th2 z aktywnością cytotoksyczną), a także uszkodzenie śródbłonna z zaburzeniami jego funkcji [5]. Zaburzenia immunologiczne prowadzą do rozwoju zapalenia naczyń, które jest rozpoznawane w preparatach histologicznych z biopsji zajętego narządu. Patomorfologiczne kryteria dia-

gnostyczne GPA obejmują: 1) zapalenie naczyń żylnych, tętniczych (ziarniniakowe, martwicze i niemartwicze), 2) martwicę mięszu (mikropornie, martwica geograficzna) oraz 3) ziarniniakowe zapalenie z mieszanymi naciekami zapalnymi. Jednakże obecność wszystkich trzech opisanych cech patomorfologicznych stwierdza się dość rzadko. Wśród 70 chorych na GPA, u których rozpoznanie potwierdzano biopsją z okolic głowy lub szyi wszystkie cechy patomorfologiczne wykryto tylko u 16%, a kombinacje dwóch cech u 21 i 23% [6].

W 1/3 przypadków choroba rozpoczyna się procesem martwiczego ziarniniakowego zapalenia w obrębie górnych dróg oddechowych, uszu i często płuc. Przebiega wtedy bez objawów ogólnych, bez objawów narządowych zagrażających życiu, z obecnością ANCA tylko u niewielkiego odsetka chorych. Faza ta nazywana także chorobą ograniczoną (*limited disease*) trwa różnie długo i na tym etapie jest trudna do rozpoznania. Istnieje hipoteza, że ziarniniakowe zapalenie jest wstępną fazą GPA, po której następuje faza uogólnionego zapalenia naczyń. Częściej (w 2/3 przypadków) choroba od początku przebiega burzliwie, z objawami ogólnymi (gorączka, poty nocne, utrata masy ciała, bardzo wyraźne osłabienie, bóle mięśniowe i stawowe). Objawy bezpośrednio związane z zapaleniem naczyń to: zaczerwienienie i nastrzyknięcie naczyń spojówki, twardówki lub nadtwardówki, wyczuwalne wyniosłe zaczerwienienia i przebarwienia na skórze (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń), a także owrzodzenia. Zapalenie naczyń włosowatych nerek w postaci segmentalnego lub rozsianego zapalenia kłębków nerkowych z dominującym krwinkomoczem i białkomoczem poniżej 3 g/dobę prowadzi do oligurii lub anurii. Zapalenie naczyń włosowatych płuc manifestuje się jako krwawienie pęcherzykowe. Zajęcie naczyń większego kalibru skutkuje zmianami naciekowymi, guzowatymi z rozpadem i obecnością jam w płucach.

Klasyczna postać GPA manifestuje się objawami ze strony górnych dróg oddechowych (GDO) (uporczywa niedrożność nosa, ropne zapalenie zatok, krwawienie z nosa, zapadnięcie grzbietu nosa, zapalenie ucha środkowego z niedosłuchem, stridor z powodu zwężenia podgłośniowego tchawicy), ze strony płuc (w obrazie radiologicznym klatki piersiowej stwierdzone są: guzki i guzy, lite lub z rozpadem, pojedyncze lub mnogie, jamy z płynem lub bez, zacielenia mięszowe o zmiennej lokalizacji, zacielenia o typie „matowej szyby” — będące objawem krwawienia do pęcherzyków płucnych) oraz niewydolnością nerek o różnym stopniu nasilenia. Oprócz tych

trzech typowych lokalizacji, zapalenie naczyń może dotyczyć każdego innego narządu [7–9].

W 1995 roku Rasmussen i wsp. [10] wyodrębnili pięć kategorii GPA zależnych od aktywności i rozległości choroby, które potem zostały zaakceptowane przez Brytyjską Grupę Zapaleń Naczyń [11] i wykorzystane do rekomendowania odpowiedniego postępowania. Są to:

1. Postać zlokalizowana: zajmuje jeden narząd, zwykle górne drogi oddechowe, bez objawów ogólnych, ANCA (\pm).
2. Wczesna postać systemowa, bez zagrożenia niewydolnością narządową: może być zajęty każdy narząd z wyjątkiem nerek, obecne objawy ogólne, ANCA (\pm).
3. Postać uogólniona: objawy zagrożenia życia lub zajęcie nerek ze stężeniem kreatyniny poniżej $500 \mu\text{mol/l}$, obecne objawy ogólne, ANCA (+).
4. Postać ciężka z niewydolnością narządową, zwykle z niewydolnością nerek ze stężeniem kreatyniny $>500 \mu\text{mol/l}$, obecne objawy ogólne, ANCA (+).
5. Postać niereagująca na leczenie: postępujące objawy choroby pomimo leczenia, obecne objawy ogólne, ANCA (\pm).

Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, dawniej Zespół Churga-Strauss

Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (EGPA, *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*) została opisana u chorych na guzkowe zapalenie okołotętnicze, którzy wyróżniali się współistnieniem astmy, eozynofilii, nacieków w płucach oraz objawami alergicznymi ze strony górnych dróg oddechowych [12]. U 13 chorych z wyżej wymienionymi cechami klinicznymi stwierdzono podczas badania patomorfologicznego (w tym u 11 podczas autopsji): 1) martwicze zapalenie naczyń, 2) nacieki z granulocytów kwasochłonnych w tkankach i 3) ziarniniaki pozanaczyniowe. Cechy te stały się kryteriami diagnostycznymi choroby. Obowiązująca definicja EGPA według CHCC brzmi: zespół charakteryzujący się: ziarniniakowym i bogatoeozynofilowym zapaleniem obejmującym układ oddechowy, martwiczym zapaleniem naczyń małego i średniego kalibru, astmą i eozynofilią [1].

Zapadalność na EGPA jest oceniana na 0,5–6,8/milion/rok, a chorobowość na 10–14/milion [4]. Choroba należy więc do rzadkich, a przestrzeganie restrykcyjnych kryteriów patomorfologicznych prawdopodobnie przyczynia się do jeszcze rzadszego jej rozpoznawania.

Stwierdzenie wszystkich trzech komponentów patomorfologicznych (które zwykle nie występują jednocześnie) jest bardzo trudne, zwłaszcza że we wczesnej fazie „przednaczyniowej” EGPA charakteryzuje się naciekami kwasochłonnymi bez cech zapalenia naczyń (*simple eosinophilia in any organ*). Nawet w fazie naczyniowej w wielu przypadkach nie wykrywa się martwiczego zapalenia naczyń, a tylko niedestrukcyjne nacieki kwasochłonne w ścianie (*nondestructive infiltration of vessel walls by eosinophils*). Podobnie bardzo rzadko wykrywa się ziarniniaki. Ich nieobecność nie przeczy diagnozie [12]. Lanham i wsp. [13], obserwując własną grupę 16 chorych i przeprowadzając metaanalizę opartą na badaniu 138 chorych z innych ośrodków, opisali fazowość choroby:

I — faza prodromalna związana z objawami alergii (astma, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa), może trwać kilka lat,

II — faza eozynofilii obwodowej i tkankowej z objawami zespołu Loefflera, przewlekłego kwasochłonnego zapalenia płuc lub kwasochłonnego zapalenia żołądkowo-jelitowego, przy czym faza naciekania tkanek przez eozynofile może przebiegać bezobjawowo,

III — faza zapalenia naczyń.

Nacieki w płucach i w przewodzie pokarmowym mogą występować zarówno w fazie II, jak i III. Głównym elementem odróżniającym fazę II od III jest obecność zapalenia naczyń w tej ostatniej. Natomiast określone objawy ze strony serca, skóry, układu nerwowego i nerek stanowią charakterystyczny komponent w EGPA [14].

Do objawów kardiologicznych charakterystycznych dla EGPA zaliczono: ostre zapalenie osierdzia, zaciskające zapalenie osierdzia, niewydolność serca, zawał mięśnia serca, kardiomiopatię. Zajęcie serca w przebiegu EGPA rozpoznawane jest po wykluczeniu innych przyczyn, takich jak: infekcje, choroby metaboliczne, wady zastawkowe.

Wśród objawów skórnych najczęściej obserwowano bolesne guzki podskórne zlokalizowane głównie na skórze głowy oraz symetrycznie na kończynach, a także: plamicę, pokrzywkę, wysypkę plamistą lub grudkową i rzadziej — plamicę siatkowatą (*livedo reticularis*), owrzodzenia guzków czy zatary w naczyniach skórnych.

Objawem zajęcia układu nerwowego jest charakterystyczne zapalenie złożone jednonerwowe (*mononeuritis multiplex*) dotyczące najczęściej nerwu strzałkowego [14, 15]. Obserwowano też zapalenie nerwów czaszkowych II, III, VII

i VIII, najczęściej bywa zajęty nerw wzrokowy (niedokrwienie nerwu). Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) może manifestować się śpiączką, objawami psychozy, zaburzeniami orientacji, drgawkami. Objawy ze strony OUN są najczęstszą przyczyną śmierci, prawdopodobnie w przebiegu krwawień do mózgu lub zatorów naczyń mózgowych.

Martwicze kwasochłonne zapalenie naczyń nerkowych jest przyczyną segmentalnego kłębkowego zapalenia nerek z cechami martwicy, w części przypadków z tworzeniem pólksiężyców [13].

Comarmond i wsp. wyróżnili w przebiegu EGPA dwa fenotypy choroby w zależności od obecności przeciwciał MPO ANCA w surowicy [16]. Chorzy z obecnością tych przeciwciał częściej manifestowali objawy oczne, laryngologiczne, objawową neuropatię, względnie zajęcie nerek, natomiast rzadziej dochodziło u nich do choroby serca. Obecność przeciwciał była też związana z istotnie częstszym występowaniem nawrotów, natomiast rzadziej dochodziło w tych przypadkach do zgonu z powodu choroby.

Mikroskopowe zapalenie naczyń

Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA, *microscopic polyangiitis*) zostało również wyodrębnione spośród przypadków guzkowego zapalenia tętnic jako martwiczny proces zapalny, przebiegający bez tworzenia ziarniniaków, obejmujący drobne naczynia (tętniczki, włosniczki, żyłki) i manifestujący się głównie objawami ze strony nerek i płuc [1, 17, 18].

Zapadalność na MPA oceniana jest na 8/mln w Wielkiej Brytanii, do 24/mln w Kuwejcie. Choroba dotyczy osób w średnim wieku, około 50 lat [4]. Patogeneza MPA jest przypuszczalnie podobna do GPA [5].

Najwcześniej występują objawy ogólnoustrojowe: utrata masy ciała, osłabienie, złe samopoczucie, bóle mięśni i stawów, zmiany skórne w postaci plamicy. Objawy płucne, głównie krwioplucie i duszność, występują u 12–29% chorych. Masywne krwawienia płucne są związane ze złym rokowaniem. Częściej występują objawy ze strony nerek: krwiomocz, białkomocz (80%), a u znacznej części chorych dochodzi do postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek i oligurycznej niewydolności. Chorzy ci najczęściej trafiają do klinik nefrologicznych [9, 17].

Kategoryzacja zaawansowania MPA podlega tym samym kryteriom co GPA [10].

Tabela 2. Kryteria rozpoznawania chorób związanych z zapaleniem naczyń [11]**Table 2. Diagnostic criteria of AAV [11]****Kryteria wymagane dla rozpoznania zapalenia naczyń związanego z ANCA**

A. Objawy charakterystyczne dla systemowego zapalenia naczyń (tab. 1)

B. Co najmniej jedno z poniższych

Histologiczne potwierdzenie zapalenia naczyń lub zapalenia ziarniniakowego

Pozytywny wynik badania serologicznego (PR3 ANCA lub MPO ANCA)

Wyniki specjalistycznych badań obrazowych (angiografia, MRI, CT, badania neurofizjologiczne) sugerują zapalenie naczyń

C. Wykluczenie innego rozpoznania

Rozpoznanie wykluczające pierwotne systemowe zapalenie naczyń związane z ANCA

Nowotwory

Infekcje systemowe — WZW B i C, HIV, gruźlica, infekcyjne zapalenie wsierdzia

Reakcje polekowe z obecnością zapalenia naczyń (propyltiouracyl, allopurinol, hydralazyna, kokaina)

Zapalenie naczyń w przebiegu chorób tkanki łącznej np. SLE czy RZS

Inne zapalenia naczyń niezwiązane z ANCA

Zespoły przypominające *vasculitis*: zespół antyfosfolipidowy, zatory tłuszczowe, śluzak serca

cANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*) — przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii; MRI (*magnetic resonance imaging*) — obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; WZW B i C — wirusowe zapalenie wątroby typu B i C; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; SLE (*systemic lupus erythematosus*) — toczeń rumieniowaty układowy; RZS — reumatoidalne zapalenie stawów

Rozpoznanie chorób związanych z zapaleniem naczyń

Rozpoznawanie chorób związanych z zapaleniem naczyń powinno odbywać się według uznanych i rekomendowanych zasad ujętych w tabeli 2 [11].

Rozpoznanie chorób należących do AAV nie jest łatwe, zwłaszcza we wstępnej fazie, kiedy objawy są mało charakterystyczne, w postaci trudnych do wyjaśnienia zaburzeń systemowych takich jak: zapalenie lub ból stawów, ból mięśni, zapalenie błony naczyniowej oka, neuropatia, krwinkomocz mikroskopowy, nacieki lub guzki w płucach, astmy o późnym początku. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić ciężkie zakażenia, choroby nowotworowe, choroby tkanki łącznej, reakcje polekowe, zespół antyfosfolipidowy, nieinfekcyjne choroby zapalne. Badania dodatkowe pomagają, ale nie są swoiste dla zapaleń naczyń: obserwuje się zwiększoną liczbę krwinek białych, często z hipereozynofilią, przyspieszone opadanie krwinek czerwonych, zwiększone stężenie CRP (*C-reactive protein*). Istotne jest badanie moczu, stężenia kreatyniny i mocznika, badanie ultrasonograficzne serca oraz badanie laryngologiczne i okulistyczne w lampie szczelinowej. Istotną rolę w diagnostyce ma oznaczenie stężenia ANCA, które obok objawów klinicznych, radiologicznych i patomorfologicznych mogą przyczynić się do ustalenia rozpoznania. Z pracy Abdou

(analiza 701 chorych na GPA) wynika, że pomimo iż w obrazie klinicznym dominowały objawy ze strony górnych dróg oddechowych (zapalenie zatok — 68%, niedrożność nosa — 51%, zapalenie ucha — 43%), to rozpoznanie najczęściej było ustalane przez reumatologów (32%), natomiast laryngolodzy ustalili rozpoznanie zaledwie w 11% przypadków. Objawy ze strony płuc były obecne u 62% chorych, a pulmonolodzy ustalili rozpoznanie tylko w 19% przypadków; 59% chorych było konsultowanych przez trzech specjalistów przed ustaleniem ostatecznej diagnozy [19].

W sytuacji, gdy nie ma potwierdzenia histologicznego, a wyniki badań specjalistycznych sugerują rozpoznanie i gdy obecne są ANCA, można wykorzystać tzw. objawy zastępcze, które uprawniają do rozpoznania GPA lub MPA (zawsze muszą być wykluczone inne znane przyczyny):

1) dolne drogi oddechowe:

a) w RTG klatki piersiowej — nacieki miąższu, guzy lub jamy utrzymujące się dłużej niż miesiąc, rozlane krwawienie pęcherzykowe,

b) zwiężenia oskrzeli;

2) górne drogi oddechowe:

a) krwista wydzielina, strupienie dłużej niż miesiąc, owrzodzenie w nosie,

b) przewlekłe zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego lub wyrostka sutkowatego dłużej niż 3 miesiące,

c) siodełkowaty nos (destrukcyjna choroba zatokowo-nosowa),

d) zwężenie podgłośniowe tchawicy,
e) masa pozagałkowa lub zapalny pseudoguz oczodołu;

3) inne

a) krwinki czerwone lub wałeczki erytrocytarne w badaniu moczu,

b) *mononeuritis multiplex* lub zapalenie nadtwardówki.

Dla poparcia (podtrzymania) diagnozy wystarczy jeden objaw zastępczy [20].

Poniżej przytoczono zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia PZN, opracowane przez ekspertów z klinicznym doświadczeniem w zakresie tej trudnej do leczenia grupy chorób. Wśród ekspertów było 10 reumatologów, 3 nefrologów, 2 immunologów i 2 internistów z 8 krajów europejskich i Stanów Zjednoczonych (EULAR, *The European League Against Rheumatism*) [21]. Zalecenia te przystosowano do chorób płuc i uzupełniono danymi z innych prac.

Rekomendacje te wymagają uwzględnienia odstępstw w indywidualnych sytuacjach i przypadkach.

Chorzy na PZN powinni być diagnozowani i leczeni w ośrodkach eksperckich lub w ściślejsz z nimi współpracy [3D].

Rzadkie występowanie PZN powoduje, że chorzy ci wymagają oceny ekspertów w celu odróżnienia aktywnej fazy choroby od fazy trwałego uszkodzenia narządów, a także w celu przeprowadzenia rozpoznania różnicowego. Chorzy na PZN mogą wymagać pilnej interwencji różnych specjalistów znajdujących się na PZN, na przykład laryngologa do ostrzyknięcia zwężenia podgłośniowego, lub specjalisty w zakresie leczenia nerkozastępczego.

ANCA oznaczane metodą immunofluorescencji i badaniem ELISA powinny być oznaczone w odpowiednim kontekście klinicznym [1A].

Wykrycie PR3 ANCA lub MPO ANCA wykazuje wysoką czułość i swoistość w diagnostyce ANCA zależnych zapaleń naczyń, u chorych z objawami klinicznymi choroby. Nieobecność ANCA nie wyklucza tego rozpoznania. Chorzy z mniej nasiloną chorobą, zwłaszcza ze zmianami jednonarządowymi, na przykład tylko w górnych drogach oddechowych lub w płucach, mogą nie wykazywać obecności ANCA. **Ocena aktywności choroby lub przewidywanie nawrotu nie mogą być determinowane wartością ANCA. Wzrost miana ANCA nie jest predyktorem nawrotu ani nie może być używany jako wskazanie do leczenia immunosupresyjnego.** Niewątpliwie jednak chorzy ci wymagają skrupulatnego nadzoru. ANCA powinny być oznaczane w akredytowanych labo-

ratoriach, które podlegają zewnętrznej kontroli jakości, a personel jest systematycznie szkoleny.

Pozytywny wynik biopsji silnie przemawia za zespołem zapalenia naczyń i jest to badanie rekomendowane jako składowa rozpoznania oraz dla dalszej oceny chorych podejrzanych o PZN [3C].

Wartość diagnostyczna biopsji wykazującej ziarniniaki lub zapalenie naczyń przekracza 70%. Wartość biopsji zależy od zajętego narządu, doświadczenia operatora i metody pobrania. Biopsja ma szczególne znaczenie u chorych, u których nie wykryto ANCA. Wybór optymalnego miejsca biopsji musi być oparty na indywidualnej ocenie. Biopsja pozwala także wykluczyć inną chorobę.

Podczas każdej wizyty u chorego z PZN rekomendowane są: badanie kliniczne, rutynowe badania krwi, analiza moczu oraz inne [3C].

Pierwotne zapalenie naczyń to choroba wielonarządowa. Konieczna jest kompleksowa ocena chorego ze zwróceniem uwagi na narządy typowo zajmowane przez daną chorobę. Istotna jest świadomość, że podczas kolejnych wizyt może się ujawnić zajęcie narządu dotychczas zdrowego. Badanie moczu pozwala wykryć infekcję, nawrót choroby nerek, a także powikłania ze strony pęcherza po leczeniu cyklofosfamidem (CFM). Parametry stanu zapalnego oraz czynność nerek powinny być sprawdzane co 1–3 miesiące w celu monitorowania przebiegu choroby i odpowiedzi na leczenie. Morfologia z rozmazem i ocena czynności wątroby powinny być badane w podobnych odstępach czasu dla monitorowania toksyczności polekowej. Zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 4000/ml lub postępująca leukopenia mogą wymagać przerwania leczenia immunosupresyjnego. Podobnie zmiany w czynności nerek mogą wymagać niezbędnej redukcji lub zmiany leczenia. Badanie stężenia glukozy jest obowiązkowe ze względu na przewlekłą kortykoterapię.

Chorzy na zapalenia naczyń związane z ANCA są kategoryzowani zgodnie ze stopniem ciężkości wymagającym odpowiedniego leczenia [2B]. Leczenie GPA polega na stosowaniu skojarzenia kortykoterapii z lekiem immunosupresyjnym, najczęściej z CFM (1A). Wysokie dawki glikokortykosteroidów (GKS) są istotnym elementem leczenia indukcyjnego [3C].

Powszechnie stosowany jest prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę przez miesiąc, z następującą stopniową redukcją dawki (tab. 3). Należy pamiętać o stosowaniu profilaktyki przeciw osteoporozie. Stosowanie leczenia skojarzonego zależy od zaklasyfikowania chorego odpowiedniej kategorii klinicznej. I tak chorzy z **chorobą jednonarządową lub we wczesnym stadium**

Tabela 3. Podsumowanie 3 schematów leczenia w AAV (skojarzenie prednizonu z CFM doustnym zamienionym po osiągnięciu remisji na AZA lub MTX, skojarzenie prednizonu z MTX lub skojarzenie prednizonu z CFM podawanym dożylnie)**Table 3. Different scheme of AAV treatment**

Indukcja	Leczenie podtrzymujące	
0–3 (–6) mies.	6–12 mies.	12–18–24 mies.
Prednizon 60 mg	12,5 mg	7,5 mg
+ CFM 2 mg/kg	AZA 2mg/kg mc.	
	lub CFM 1,5 mg/k	AZA 1,5 mg/kg
	lub MTX 25 mg 1 × tyg	MTX 25 mg (1 × w tyg.)
	lub + CFM <i>i.v.</i> 15 mg/kg co 2 tyg. 3 ×, a następnie co 3 tyg. do 7 cykli	

(kategoria 1–2) mogą być leczeni prednizonem i metotreksatem (MTX) [1B] lub CFM, (jeżeli tym jedynym narzędziem jest gałka oczna). **Skojarzenie GKS z MTX** (MTX w dawce 20–25 mg/tydz. doustnie lub parenteralnie) jest mniej toksyczne niż GKS + CFM, przy porównywalnej efektywności w zakresie osiągnięcia odsetka remisji. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki MTX 15 mg/tydz. i zwiększenie jej do 20–25 mg/tydzień w ciągu 1–2 miesięcy przy dobrej tolerancji. Przy współistnieniu zmian płucnych osiągnięcie remisji może trwać dłużej podczas leczenia MTX w porównaniu z CFM. Podczas leczenia MTX chorzy powinni otrzymywać suplementację kwasu foliowego. Leczenie MTX można zastosować tylko u tych chorych, u których stężenie kreatyniny nie przekracza 2 mg%.

U pacjentów z **chorobą uogólnioną** (kategoria 3, stężenie kreatyniny od 300 do 500 umol/l) należy zastosować leczenie standardowe tzn. prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę i CFM w dawce 2 mg/kg mc./dobę doustnie.

Leukopenia poniżej 4000/ml i neutropenia poniżej 2000/ml wymagają obniżenia dawki CFM i azatiopryny (AZA). Po uzyskaniu normalizacji leukocytozy i liczby neutrofilów, należy wdrożyć CFM w dawce zmniejszonej o 25% w stosunku do początkowej, z następowym monitorowaniem leukocytozy co tydzień, przez 4 tygodnie. Jeżeli leukocytoza jest mniejsza od 4000/ml przez co najmniej 2 tygodnie, to dawka restartująca CFM powinna wynosić 50 mg i powinno się ją zwiększać, o ile pozwoli na to wynik cotygodniowego badania leukocytozy. Można rozważyć podanie czynników wzrostu (GM-CSF, *granulocyte macrophage colony stimulating factor*).

Zamiast leczenia doustnego, CFM można podawać we wlewach dożylnych (pulsach) w dawce 15 mg/kg co 2 tygodnie przez pierwsze 3 cykle, a następnie co 3 tygodnie, nie przekraczając

dawki jednorazowej 1200 mg i 10 cykli. U tych chorych obowiązuje monitorowanie objawów uszkodzenia szpiku i ewentualna modyfikacja dawek. Po pierwszej dawce CFM podanej we wlewie dożylnym należy wykonać badanie morfologiczne krwi między 10. a 14. dniem (*nadir* leukocytozy). Jeżeli w tym czasie leukocytoza jest mniejsza od 3000/ml, a neutrofilów jest mniej od 1500/ml, to mimo że w dniu drugiego pulsu wartości te normalizują się, należy zredukować dawkę CFM. Jeżeli w *nadirze* leukocytoza wynosi 2–3000/ml, a liczba neutrofilów 1–1,500/ml, to dawkę CFM w pulsie należy zmniejszyć o 20%. Jeżeli w *nadirze* leukocytoza wynosi 1–2000/ml, a liczba neutrofilów 0,5–1000/ml, należy zmniejszyć dawkę o 40% [11].

Dawkowanie CFM w pulsach modyfikuje się w zależności od stężenia kreatyniny i wieku (tab. 4). Podczas podawania CFM dożylnie powinno być stosowane leczenie przeciwwymiotne. Metabolity CFM mogą wywoływać krwotoczne zapalenie pęcherza w krótkiej obserwacji, a raka pęcherza — po dłuższym czasie. Chorzy powinni pić dużo płynów lub powinni być nawadniani. Powinni otrzymywać preparat Mesna dla zneutralizowania toksycznych metabolitów. Mesna może być korzystna także u chorych leczonych długotrwale doustnie. Chorzy leczeni CFM powinni być starannie monitorowani pod względem leukopenii. Należy pamiętać o profilaktyce przeciw *P. jiroveci* (ko-trymoxazol w dawce 960 mg co 2. dzień lub 480 mg codziennie), jeżeli nie ma przeciwwskazań.

U chorych, u których choroba przebiega burzliwie, leczenie należy rozpocząć od podania metyloprednizolonu dożylnie w dawce 500–1000 mg na dobę dożylnie w dniu 1, 3, 5, stosując jednocześnie wyżej wymienione leczenie standardowe. Objawy niewydolności nerek (kreatynina > 500 µmol/l) mogą wymagać obok leczenia stan-

Tabela 4. Dawki cyklofosfamidu we wlewach dożylnych w zależności od wieku i stężenia kreatyniny w surowicy [10]**Table 4. CFM doses according to age and serum creatinine level**

Wiek	Stężenie kreatyniny	
	150–300 $\mu\text{mol/l}$	300–500 $\mu\text{mol/l}$
< 60 lat	15 mg/kg/puls	12,5 mg/kg/puls
60–70 lat	12,5 mg/kg/puls	10 mg/kg/puls
> 70 lat	10 mg/kg/puls	7,5 mg/kg/puls

standardowego z odpowiednią modyfikacją dawek, zastosowania plazmaferezy i/lub leczenia nerkozastępczego. Nie wykazano poprawy przeżycia po takim postępowaniu. Efekty plazmaferezy w stosunku do narządów pozanerkowych nie były badane.

W rzadkich przypadkach oporności na leczenie standardowe — można podjąć próbę leczenia alternatywnego: immunoglobuliną G w dawce 5 g/kg mc./dobę przez 4 kolejne dni, globuliną antylimfocytarną, interferonem alfa, rytuksymabem, anty-TNF, przy czym wymienione metody nie mają statusu rekomendacji. Wyniki badań o akronimach RAVE i RITUXVAS wykazały skuteczność rytuksymabu (RTX) w uzyskiwaniu remisji w AAV i *Food and Drug Administration* zatwierdziło go do leczenia GPA i MPA jako lek alternatywny z CFM [22]. Rytuksymab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko antygenom limfocytów CD20, które pełnią istotną rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych, w tym w AAV (warunkując m.in. produkcję ANCA). Liczba aktywnych limfocytów B koreluje z aktywnością choroby. Zastosowanie rytuksymabu powoduje dramatyczne zmniejszenie liczby limfocytów B CD20 (i kompletny zanik ANCA), które pojawiają się ponownie około 9–12 miesięcy od infuzji leku. Nieznana jest długoterminowa efektywność i bezpieczeństwo leczenia, a także koszty ekonomiczne. Obecnie rytuksymab wydaje się lekiem skutecznym i wskazanym u chorych z chorobą oporną [22].

U chorych na EGPA i MPA kombinacja prednizonu z CFM pozwala lepiej kontrolować choroby niż same GKS, ale czas przeżycia jest w obu typach leczenia taki sam [1A].

Skojarzenie prednizonu z CFM znalazło zastosowanie u chorych na EGPA z zajęciem serca i OUN. W EGPA również zastępowano CFM doustny wstrzyknięciami dożylnymi, uzyskując rzadsze występowanie objawów ubocznych.

Wyniki leczenia są jeszcze obecnie trudne do porównania.

Optymalny czas leczenia podtrzymującego nie jest dokładnie określony i może zależeć od typu zapalenia naczyń oraz kategorii diagnostycznych.

Wydaje się, że zalecany czas leczenia nie powinien być krótszy niż rok od momentu uzyskania remisji. Leczenie podtrzymujące powinno być kontynuowane przez 18 miesięcy, a według *British Society for Rheumatology* — nawet 24 miesiące. Wcześniejsze zakończenie leczenia jest obarczone większym ryzykiem nawrotu choroby. Jeżeli u chorego dochodzi do nawrotów w czasie zmniejszania GKS lub leków immunosupresyjnych — leczenie podtrzymujące powinno być kontynuowane bezterminowo.

Dla podtrzymania remisji rekomenduje się stosowanie niskiej dawki GKS i AZA albo MTX [2B], albo leflunomid [1B].

Długotrwałe leczenie CFM nie jest obojętne. Proporcja korzyści do ryzyka wieloletniego leczenia MTX, AZA lub innymi lekami chorych na AAV nie jest dobrze poznana. Toksyczność długotrwałej terapii cyklofosfamidem jest przyczyną poszukiwań innego leku podtrzymującego remisję. Azatiopryna w dawce 2 mg/kg jest bezpieczniejsza od CFM, ale czas remisji nie przekracza 18 miesięcy. Metotreksat w dawce 20–25 mg na tydzień jest efektywny w podtrzymywaniu remisji uzyskanej dzięki CFM, ale trzeba pamiętać, że stężenie kreatyniny nie może przekraczać 1,5 mg% [23]. Leflunomid w dawce 20–30 mg/dzień może być bardziej efektywny niż MTX, ale jest obciążony działaniami niepożądanymi. Dodanie ko-trymoksazolu w dawce 960 mg 2 × dziennie do standardowego leczenia podtrzymującego remisję może zredukować ryzyko nawrotu choroby. Wydaje się, że stosowanie samego ko-trymoksazolu dla podtrzymania remisji może nie być wystarczające. U chorych z chorobą nosa i stałym nosicielstwem *S. aureus* może być rozważone leczenie miejscowe antybiotykiem takim jak mupirocin.

U chorych, u których nie udaje się osiągnąć remisji lub dochodzi do nawrotu podczas leczenia maksymalnymi dawkami leków standardowych, można rozważyć alternatywne leczenie immunomodulujące — najlepiej w ramach badań klinicznych w centrach zajmujących się leczeniem zapaleń naczyń [21].

Rokowanie

Metaanaliza obejmująca 502 chorych na AAV z różnych ośrodków wykazała przeżycie 12-miesięczne u 85–97% chorych na GPA, u 82–92%

u chorych na MPA i 93–95% chorych na EGPA. Przeżycie 5-letnie osiągnęło 69–91% chorych na GPA, 45–76% chorych na MPA i 60–97% chorych na EGPA. Dziesięć lat przeżyło 75–88% spośród 211 chorych na GPA [24]. Inni autorzy, badając 250 chorych na GPA, wykazali, że około 50% chorych uzyskało remisję w ciągu 6 miesięcy, a 72% w ciągu 12 miesięcy. Remisję dłuższą niż 6 miesięcy obserwowano w 77% przypadków. Spośród chorych, u których uzyskano remisję (91%), w 45% przypadków obserwowano nawrót w ciągu roku, a u 66% chorych w ciągu 2 lat; 82% chorych odpowiedziało na powtórne leczenie [25].

Z pracy Flossmanna i wsp. w której analizowano losy 535 chorych na GPA i MPA z medianą czasu trwania obserwacji 5,7 roku, zmarło 25% chorych. Podstawową przyczyną zgonu w pierwszym roku choroby były zakażenia (48%) i aktywne zapalenie naczyń (19%) [26].

W 2011 roku Guillevin i wsp. zrewidowali prognostyczną wartość dotychczasowych czynników i wykazali, że do najważniejszych niekorzystnych czynników należałoby zaliczyć: wiek powyżej 65. rż., objawy kardiologiczne, zajęcie układu pokarmowego, niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $> 150 \mu\text{mol/l}$) [27].

Dzięki wprowadzeniu do leczenia glikokortykosterydów w 1948 roku, a następnie — w latach 60 XX wieku — CFM, zapalenia naczyń przestały być chorobami śmiertelnymi, a stały się przewlekłymi z tendencją do nawrotów. Jakość życia i długość okresów wolnych od choroby są w dużej mierze zależne od aktywności choroby we wstępnej fazie, stopnia uszkodzenia narządów oraz toksyczności zastosowanego leczenia [28]. Do oceny tych elementów służy kilka narzędzi, które nie były uwzględnione w definicjach CHCC ani w kryteriach ACR [29].

Najprostsza i łatwa w użyciu jest skala rozległości choroby (DEI, *Disease Extent Index*) wprowadzona przez Rainhold-Keller w 1994 roku i zmodyfikowana przez deGroot i wsp. w 1996 roku [30]. Uwzględnia ona liczbę zajętych narządów (obejmuje 10 narządów — zajęcie każdego z nich jest oceniane na 2 punkty, a objawy ogólne na 1 punkt). Maksymalna liczba punktów wynosi 21. Im bardziej rozległa choroba, tym większa liczba punktów, skala nie uwzględnia jednak stopnia uszkodzenia narządów (ANEKS I).

Standardowym i zalecanym przez EULAR narzędziem do oceny aktywności choroby jest punktowa skala *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), dostępna obecnie już w trzeciej wersji [31]. Obejmuje ona zestaw objawów i zmian narządowych spotykanych w przebiegu

AAV, wymagających wykonania bardziej specjalistycznych badań (ANEKS II). Arkusz wypełniany co 3–6 miesięcy, pozwala śledzić dynamikę aktywności choroby i umożliwia zakwalifikowanie chorego do kategorii remisji, wznowy, stabilizacji, przetrwałej choroby o niewielkim nasileniu oraz wychwycić objawy polekowe. Dla chorych na GPA formularz BVAS zmodyfikowano nazywając go BVAS/WG — jest on przystosowany także do oceny chorych na MPA [32] (ANEKS III).

Zdefiniowano też kryteria remisji, małego i dużego nawrotu, odpowiedzi na leczenie, choroby o niewielkiej aktywności, wznowy i jej stopnia, określając propozycje odpowiedniego postępowania [33] (ANEKS IV).

Z powodu przewlekłego charakteru AAV, konieczne staje się odróżnianie aktywnego zapalenia wymagającego leczenia immunosupresyjnego od trwałych uszkodzeń i dysfunkcji narządowych, które nie odpowiadają na takie leczenie, a także od powikłań leczenia (cukrzyca, nadciśnienie itd.). Narzędziem pozwalającym ocenić nieodwracalne uszkodzenia jest wskaźnik *Vascular Damage Index* (VDI) zaproponowany przez Exleya [34]. Formularz ten powinien zawierać odchylenia w obrazie lub funkcji poszczególnych narządów, które pojawiły się 3 miesiące przed ustaleniem rozpoznania i trwają co najmniej 3 miesiące. Nieodwracalne uszkodzenie narządów może być zarówno następstwem zapalenia naczyń, objawów polekowych, jak i lub chorób współistniejących (najpoważniejszymi są: niewydolność nerek, serca, oddechowa, zaburzenia widzenia, nowotwory złośliwe). Łagodniejsze uszkodzenia to: owrzodzenia, rozstępy, łysienie, zapadnięcie grzbietu nosa (ANEKS V).

Wszystkie wymienione skale powinny być pomocne w ustaleniu rozległości i aktywności choroby, ale zarówno diagnostyka wstępna, jak i ocena odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem nieodwracalnych uszkodzeń wymaga dużego doświadczenia i indywidualnego podejścia do każdego chorego. Postulujemy, aby kierować pacjentów do ośrodków, które dysponują doświadczoną kadrą specjalistów oraz odpowiednim wyposażeniem diagnostycznym.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Jennette J.Ch., Falk R., Andrassy K. i wsp. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187–192.
2. Jennette J.Ch., Falk R., Bacon A. i wsp. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1–11.

3. Lionaki S., Blyth E.R., Hogan S.L. i wsp. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides. The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 3452–3462.
4. Gibelin A., Maldini C., Mahr A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement, *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 32: 264–273.
5. Nachman P.H., Henderson A.G. Pathogenesis of lung vasculitis, *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 32: 245–253.
6. Travis W.D., Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Pass H.I., Fauci A.S. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15: 315–333.
7. Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P., Wolf S.M. Wegener's granulomatosis-prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 76–85.
8. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. Wegener granulomatosis — an analysis of 158 patients. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 488–498.
9. Specks U. Pulmonary vasculitis. W: Schwarz M.I., King TE Jr. (red.). *Interstitial lung disease.* People's Medical Publishing House, Shelton 2011: 765–805.
10. Rasmussen N. Jane D.R.W., Abramowicz D. i wsp. European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin. Exp. Immunol.* 1995; 101 (supl. 1): 29–34.
11. Lapraik C., Watts R., Bacon P. i wsp. BSR and BHR guidelines for management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007; 46: 1–11.
12. Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod. Pathol.* 2001; 14: 1284–1293.
13. Lanham J.G., Elkon K.B., Pusey Ch.D., Hughes G.R. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65–81.
14. Guillevin L., Cohen P., Gayraud M. i wsp. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long — term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 26–37.
15. Fijołek J., Wiatr E., Gawryluk D. i wsp. Podstawy rozpoznania zespołu Churga-Straussa w materiale własnym. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80: 20–28.
16. Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M. i wsp. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Clinical characteristics and long term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group Cohort. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 270–281.
17. Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol. Intern.* 2007; 56: 87–96.
18. Langford C. Clinical features and diagnosis of small-vessel vasculitis. *Clev. Clin. J. Med.* 2012; 79 (supl. 3): 3–7.
19. Abdou N.I., Kullman G.J., Hoffman G.S. i wsp. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America: changes in outcome in the 1990s. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 309–316.
20. Watts R., Lane S., Hanslik T. i wsp. Development and validation of a consensus methodology for the classification on the ANCA-associated vasculitides and polyarthritis nodosa for epidemiological studies. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 222–227.
21. Mukhtyar C., Guillevin 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.
22. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. i wsp. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *NEJM* 2010; 363: 221–232.
23. Carruthers D., Sherlock J. Evidence-based management of ANCA vasculitis. *Best Practice Res. Clin. Rheumatol.* 2009; 23: 367–378.
24. Mukhtyar C., Flossmann O., Hellmich B. i wsp. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by EULAR systemic vasculitis task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1004–1010.
25. Falk R.J., Hoffman G.S. Controversies in small vessel vasculitis— comparing the rheumatology and nephrology views. *Current Opin. Rheumatol.* 2007; 19: 1–9.
26. Flossman O., Berden A., deGroot K. i wsp. Long-term patients survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 488–494.
27. Guillevin L., Pagnoux Ch., Seror R., Mahr A., Mouthon L. The five-factor score revisited. *Medicine* 2011; 90: 19–27.
28. Smith R.M., Jayne D.R.W. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis, *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14: 210–232.
29. Supiah R., Robson J., Luqmani R. Outcome measures in ANCA-associated vasculitis, *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2010; 36: 587–607.
30. de Groot K., Reinhold-Keller E, Taxis E. i wsp. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheumat.* 1994; 37: 919–924.
31. Mukhtyar C., Lee R., Brown D. i wsp. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version3). *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 68:1827–1832.
32. Stone J.H., Hoffman G.S., Merkel P.A. i wsp. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 912–920.
33. Hellmich B., Flossmann O., Gross W.L. i wsp. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 605–617.
34. Exley A.R., Bacon P.A., Luqmani R.A. i wsp. Development and initial validation of the vasculitis damage index (VDI) for the standardised clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 371–380.

ANEKS I

Wskaźnik rozległości choroby (DEI, *Disease Extent Index*). Zajęcie każdego narządu jest punktowane 2 punktami, a objawy ogólne 1.

1. Górne drogi oddechowe (tucho, nos, tchawica)
2. Płuca
3. Nerki
4. Narząd wzroku
5. Serce
6. Przewód pokarmowym
7. Skóra
8. Obwodowy system nerwowy
9. Ośrodkowy układ nerwowy
10. Układ ruchu (stawy, mięśnie)
11. Objawy ogólne (gorączka, utrata masy ciała, osłabienie, poty nocne)

ANEKS II

BVAS (wersja 3,2009 r.) Każde z odchyień od normy ma odrębną punktację. Ponieważ ocena powinna być przeprowadzana zarówno wstępnie, jak i podczas *follow-up*, podano 2 wartości punktowe (druga dotyczy *follow-up*).

1. Objawy ogólne: obecne/nowe lub pogorszenie	
*ból mięśni	1/1
*ból/zapalenie stawów	1/1
*gorączka > 38,5°C	2/2
*ubytek masy ciała > 2 kg	2/2
Maksymalny wynik	2/3
2. Objawy skórne	
*zawały	1/2
*plamica (podskórne lub pośluzówkowe wylewy krwawe bez urazu)	1/2
*inne objawy <i>vasculitis</i> (<i>livedio reticularis</i> , guzki podskórne, rumień guzowaty)	1/2
*owrzodzenia	1/4
*zgorzel (martwica)	2/6
Maksymalny wynik	3/6
3. Objawy ze strony błon śluzowych i narządu wzroku	
*owrzodzenia jamy ustnej (truskawkowa hiperplazja dziąseł, afty)	1/2
*owrzodzenia narządów płciowych	1/1
*zapalenie ślinianek/gruczołów łzowych	2/4
*wyraźny wytrzeszcz	2/4
*zapalenie spojówek/ brzegów powiek/rogówki	1/1
*zapalenie twardówki/nadtwardówki	1/2
*widzenie „za mgłą”	2/3
*nagła utrata wzroku	/6
*zapalenie błony naczyniowej	2/6
*zmiany w siatkówce(wysięk, krwawienie, okluzja naczyń)2/6	
Maksymalny wynik	3/6
4. Objawy otorynolaryngologiczne	
*niedrożność nosa (krwawienie, ropna wydzielina,	
*strupienie z nosa, owrzodzenia, ziarnina	2/4
*zajęcie zatok	1/2
*zwięźnienie podgłośnia	3/6
*głuchota/niedosłuch — przewodzeniowy	1/3
*głuchota/niedosłuch — czuciowy (odbiorczy)	2/6
Maksymalny wynik	3/6
5. Objawy z układu oddechowego	
*świsty	1/2
*guzki, guzy, jamy	/3
*płyn w opłucnej	2/4
*nacieki miąższowe	2/4
*zmiany wewnątrzskrzelowe	2/4
*masywne krwioplucie/krwawienie pęcherzykowe	4/6
*niewydolność oddechowa	4/6
Maksymalny wynik	3/6
6. Objawy sercowo-naczyniowe	
*zanik tętna	1/4
*wady zastawkowe klinicznie /w ECHO	2/4
*zapalenie osierdzia	1/3
*ból wieńcowy (choroba wieńcowa/zawał)	2/4
*kardiomiopatia	3/6
*niewydolność zastoinowa serca	3/6
Maksymalny wynik	3/6
7. Objawy brzuszne	
*zapalenie otrzewne	3/9
*krwista biegunka	3/9
*niedokrwienny ból brzucha (potwierdzony obrazowo lub chirurgicznie)	2/6
Maksymalny wynik 4/9	
8. Objawy nefrologiczne	
*nadciśnienie (rozk. > 95 mm Hg)	1/4
*białkomocz (> 0,2/24 h lub >1,0 g w pojedynczym badaniu moczu)	2/4
*krwinkomocz (> „+”/ >10 erytrocytów w p.w. zwykle z wałeczkami)	3/6
*stężenie kreatyniny 125–249 μmol/l	2/4
250–499 μmol/l	2/6
> 500 μmol/l	4/8
*zwiększenie stężenia kreatyniny o 30% lub zmniejszenie CI o 25%	–/6
Maksymalny wynik	6/12
9. Objawy neurologiczne	
*ból głowy	1/1
*zapalenie opon	1/3
*otępienie/splątanie (Zaburzenia orientacji, pamięci lub funkcji intelektualnych w nieobecności zaburzeń metabolicznych, psychiatrycznych, toksycznych)	1/3
*napady padaczkowe	3/9

*udar mózgu	3/9
*objawy uszkodzenia rdzenia	3/9
*obwodowa neuropatia czuciowa	3/6
*porażenie nn. czaszkowych	3/6
*obwodowa neuropatia czuciowa	3/6
*wieloogniskowe zapalenie nn. ruchowych	3/9
Maksymalny wynik	6/9
10. Inne objawy zapalenia naczyń — opis	
Maksymalny wynik całkowity	32/63

Podczas wypełniania *follow-up* nie uwzględnia się trwałych uszkodzeń (VDI)

ANEKS III

BVAS/WG. Skrócony BVAS dla chorych na ziarniniakowatość Wegenera (GPA)

A — objawy wynikające z aktywnej choroby (GPA) **utrzymują się** od czasu ostatniego badania (oceny) i **nie uległy pogorszeniu** w ciągu ostatnich 28 dni

B — objawy, które **pojawiły się** od czasu poprzedniej oceny lub uległy **pogorszeniu** w okresie 28 dni

C — nie stwierdza się żadnego z objawów w wymienionych grupach

Duże objawy o wartości 3 punktów zaznaczono **drukiem pogrubionym**, pozostałe mają wartość 1 punktu

1. Objawy ogólne

- *ból/zapalenie stawów A, B, C
- *gorączka > 38°C

2. Objawy skórne

- *plamica
- *owrzodzenia
- *martwica

3. Błona śluzowa i narząd wzroku

- *nadżerki w jamie ustnej
- *zapalenie spojówek/nadwardówki
- *guz pozagałkowy/wytrzeszcz
- *zapalenie błony naczyniowej
- *zapalenie twardówki
- *wysięki/krwawienie do siatkówki

4. Objawy ORL

- * krwista wydzielina z nosa, strupienie, owrzodzenia

*zajęcie zatok

*obrzęk gruczołów ślinowych

*zapalenie podgłośniowe

*niedosłuch przewodzeniowy

***niedosłuch czuciowo-odbiorczy**

5. Objawy sercowo-naczyniowe

*zapalenie osierdzia

6. Objawy jelitowo-żołądkowe

***niedokrwienie krezki**

7. Objawy płucne

*zapalenie opłucnej

*guzki lub jamy

*nacieki i inne związane z GPA

*zmiany wewnątrzskrzelowe

***krwawienie pęcherzykowe**

***niewydolność oddechowa**

8. Objawy nerkowe

*krwinkomocz (> „+” lub >10 Er w p.w.)

***wałeczki erytrocytarne**

***wzrost stężenia kreatyniny > 30% lub spadek CI powyżej 25%**

9. Objawy neurologiczne

*zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

***uszkodzenie rdzenia**

*udar mózgu

*porażenie nn. czaszkowych

***neuropatia obwodowa czuciowa**

***wieloogniskowe zapalenie n. ruchowego**

10. Inne

> 1 objaw nowy, duży — rozległa ciężka choroba/nawrót

> 1 objaw nowy mały — ograniczona/lekka choroba

Bez nowych objawów aktywnej choroby — utrwalone zmiany

Bez cech aktywnej choroby (0 punktów) — remisja

ANEKS IV

Definicje i kryteria stanu aktywności choroby [30, 34]

Remisja

Nieobecność atrybutów aktywności choroby w zakresie zapalenia naczyń, zapalenia ziarniniakowego czy eozynofilii tkankowej w zespole Churga-Strauss. Ideałem jest, aby remisję móc rozpoznać w chwili zakończenia leczenia indukcyjnego i rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, tzn. gdy zmniejszenie aktywności choroby można ocenić na 90%, a stosowana w tym czasie dawka prednisonu/prednisolonu nie przekracza 7,5 mg/dobę. W przypadkach uogólnionych, gdy BVAS > 23 zwykle czas uzyskania remisji wydłuża się.

Odpowiedź częściowa

50% zmniejszenie skali aktywności choroby, bez nowych objawów. Każdy punkt w skali VDI zwiększa ryzyko braku odpowiedzi na leczenie.

Nawrót

Nawrót dotychczasowych objawów lub pojawienie się nowych

- **duży** — objawy zagrażające życiu, które nie mogą być potraktowane tylko zwiększoną dawką GKS. Predyktorem nawrotu jest obecność ANCA na wstępie, 4-krotny wzrost miana ANCA, przewlekłe nosicielstwo *S. aureus* w nosie, obecność objawów sercowych na wstępie, klirens kreatyniny < 60 ml/min, kumulacyjna dawka CFM < 10 g w okresie 6 mies, i dawka prednisonu > 20 mg przez czas krótszy niż 2,75 miesiąca. Dodatek Kotrymoxazolu do leczenia podtrzymującego zmniejsza ryzyko nawrotu;
- **mały** — bez objawów zagrażających życiu.

Choroba nie odpowiadająca na leczenie

Brak odpowiedzi lub nasilenie objawów ostrych po 4 tygodniach standardowego leczenia ostrej AAV

- lub brak odpowiedzi definiowanej jako zmniejszenie o 50% aktywności choroby po 6 tygodnia leczenia
- lub przewlekła przetrwała obecność co najmniej jednego dużego lub 3 małych objawów aktywności choroby z listy BVAS lub BVAS/WG po 12 tygodniach leczenia.

Choroba o niewielkiej aktywności

Przetrwała lub małe objawy (np. ból stawów, czy mięśni, zmęczenie, strupienie w nosie niewielkiego stopnia) u chorych, którzy skądinąd są oceniani jako chorzy w remisji i u których niewielkie zwiększenie dawki GKS powoduje poprawę — nie wymagają oni eskalacji leczenia o immunosupresję.

ANEKS V

Wskaźnik uszkodzenia narządów (VDI, *Vasculitis Damage Index*) według Exleya z 1997 roku.

1. Mięśniowo-nerwowe:

- znaczne zaniki mięśniowe lub osłabienie mięśni,
- deformujący lub nadżerkowy (*erosive*) zapalenie stawów,
- osteoporoza+ złamania/zapadanie trzonów kręgow,
- martwica nie związana z naczyniami,
- *osteomyelitis*.

2. Skóra, błony śluzowe:

- łysienie,
- owrzodzenia skóry,
- owrzodzenia błony śluzowej ust.

3. Narząd wzroku:

- zaćma,
- zmiany w siatkówce/atrofia optyczna,
- zaburzenia widzenia/diplopia,
- ślepotą jednooczną,
- ślepotą obuoczną,
- destrukcja oczodołu (RTG, TK, MRI).

4. Ucho, nos, tchawica:

- utrata słuchu,
- niedrożność nosa/przewlekła blokada, strupienie,
- zapadnięcie grzbietu nosa/ubytki w przegrodzie nosa,
- przewlekłe zapalenie zatok/radiologiczne cechy destrukcji kości,
- zwężenie podgłośniowe.

5. Płuca:

- nadciśnienie płucne,
- włóknienie płuc/jamy w płucu,
- zawał płuca,
- włóknienie opłucnej,
- przewlekła astma,
- wyraźna przewlekła duszność,
- zaburzenia w czynnościowych testach pulmonologicznych.

6. Układ naczyniowo-sercowy:

- dławica piersiowa/*by-pass* tętnicy wieńcowej,
- zawał serca,
- następstwa zawału serca,
- kardiomiopatia,

- choroba zastawek serca,
- zapalenia osierdzia > 3 miesiące/perikardiektomia,
- nadciśnienie tętnicze (rozkurczowe > 95 mm Hg)/wymagające leków hipotensyjnych.

7. Naczynia obwodowe:

- nieobecność tętna na obwodzie jednej kończyny/na wielu kończynach,
- zanik tętna na obwodzie,
- zwężenie dużego naczyniach — chromanie > 3 miesiące,
- niewielki ubytek tkanek,
- znaczny ubytek tkanek,
- następowy znaczny ubytek tkanek,
- powikłana zakrzepica żylna.

8. Przewód pokarmowy:

- zawał jelita lub resekcja,
- niewydolność krezki lub zapalenie trzustki,
- przewlekłe zapalenie otrzewnej,
- zwężenie przełyku lub operacja górnego odcinka przewodu pokarmowego.

9. Nerki:

- wyliczone lub zmierzone GFR < 50%,
- białkomocz > 0,5/24 godziny,
- niewydolność nerek w krańcowym stadium/na leczeniu nerkozastępczym

10. Układ nerwowo-psychiczny

- uszkodzenie funkcji poznawczych lub poważna psychoza,
- napady padaczkowe wymagające leczenia,
- incydenty naczyniowo-mózgowe,
- następstwa incydentów naczyniowo-mózgowych,
- objawy ze strony nerwów czaszkowych (z wyjątkiem czuciowej głuchoty i zmian w nerwie wzrokowym),
- porażenie poprzeczne rdzenia.

11. Inne:

- niewydolność gonad,
- niewydolność szpiku,
- cukrzyca,
- przewlekłe chemiczne zapalenie pęcherza,
- nowotwory złośliwe,
- inne.