



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Ewa Weber¹, Joanna Gałgowska¹, Wojciech Wotyniec², Tomasz Liberek¹, Bolestaw Rutkowski¹¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego²Klinika Chorób Zawodowych i Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń oporna na standardowe leczenie — opis przypadku zastosowania rytuksymabu

Granulomatosis with polyangiitis resistant to standard treatment — report of successful rituximab therapy

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is the most common type of systemic vasculitides associated with anti-neutrophil cytoplasm antibody. Most commonly involved organs are lungs and kidneys. We

report a case of refractory GPA with pulmonary involvement, which was successfully treated with rituximab.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 3, 165–170

Key words: granulomatosis with polyangiitis, anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA), rituximab

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA, *granulomatosis with polyangiitis*), do niedawna nazywana ziarniniakowatością Wegenera, to najczęstszy rodzaj układowego zapalenia naczyń związanego z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasm antibody*). Jest to choroba dość rzadka, w populacji ogólnej występuje z częstością około 10 zachorowań/mln/rok [1]. Przyczyna, jak również czynniki ryzyka nie zostały dotychczas poznane, jednak nie ulega wątpliwości, że istotną rolę odgrywa tutaj zarówno wpływ środowiska, jak i czynników genetycznych.

Charakterystyczne dla GPA są zapalenie i martwica małych naczyń krwionośnych, ale symptomatologia tej choroby jest bardzo zróżnicowana. Występują zarówno objawy ogólne (osłabienie, stany gorączkowe, nocne poty, utrata masy ciała, bóle stawowo-mięśniowe), jak i narządowe. Najczęściej, bo w 85–90%,

zajęte są płuca i układ oddechowy. Drugim co do częstości zajmowanym narządem są nerki (do 77% przypadków) [2]. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń może przebiegać również pod postacią zmian ocznych, zajęcia narządu słuchu, zapalenia zatok obocznych nosa, destrukcji przegrody nosa, zmian skórnych. Chorobie mogą też towarzyszyć dolegliwości ze strony serca, a także układu pokarmowego.

W badaniach laboratoryjnych często występują normocytarna i normochromiczna niedokrwistość z towarzyszącą leukocytozą i nadpłytkowością oraz podwyższone parametry stanu zapalnego. Różnicowanie początku czy też nawrotu choroby autoimmunologicznej z ciężką infekcją często nastręcza wiele trudności. W przypadku zajęcia nerek w badaniu ogólnym moczu można obserwować erytro-, leukocyturię oraz białkomocz o różnym nasileniu. W ciężkich postaciach GPA obserwuje się gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapale-

Adres do korespondencji:

lek. Ewa Weber
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 25 05, faks: 58 346 11 86
email: eweber@gumed.edu.pl

nie nerek z obecnością półksiężyców. Pomocny w rozpoznaniu choroby jest dodatni wynik badania przeciwciał ANCA, wykonywanego zwykle metodą immunofluorescencji (IF). Swoistość przeciwciał skierowanych przeciwko proteinazie 3 (anty-PR3) wymaga również niezależnego potwierdzenia metodą ELISA, która umożliwi wykrycie przeciwciał przeciwko konkretnemu rodzajowi białka. Poza rozpoznaniem, przeciwciała cANCA oraz anty-PR3 są również wykorzystywane do monitorowania skuteczności leczenia oraz wykrywania ewentualnych nawrotów choroby.

Istotną rolę w diagnostyce GPA odgrywają badania radiologiczne, poczynając od RTG klatki piersiowej, poprzez badania tomokomputerowe (CT, *computed tomography*) i badania metodą rezonansu magnetycznego płuc, zatok obocznych nosa, głowy, szyi. W wątpliwych sytuacjach o rozpoznaniu może rozstrzygnąć badanie histopatologiczne (np. materiału pobranego z jamy nosowo-gardłowej, drogą bronchoskopii, biopsji płuca czy nerki). Zarówno ostateczna diagnoza, jak i monitorowanie skuteczności leczenia oraz wykrywanie kolejnych nawrotów zawsze powinny się opierać na całościowej analizie stanu klinicznego pacjenta, wyników badań laboratoryjnych, immunologicznych w powiązaniu z obrazem radiologicznym oraz — jeśli to konieczne — histopatologicznym zmian narządowych. Z uwagi na tendencję do szybkiego postępu choroby i destrukcji narządowej leczenie powinno być podjęte jak najszybciej po postawieniu diagnozy. Najpierw jednak należy ocenić ciężkość i aktywność choroby, przyporządkowując objawy kliniczne i wyniki badań dodatkowych do jednej z 4 kategorii według *European Vasculitis Study Group* (EUVAS) [3]:

- 1) postać ograniczona GPA — charakteryzuje się występowaniem objawów tylko ze strony górnych albo dolnych dróg oddechowych, bez zajęcia innych narządów;
- 2) wczesna postać uogólniona GPA — jest rozpoznawana wtedy, gdy zajętych jest nawet kilka narządów, jednak nie ma zagrożenia życia z powodu ich niewydolności;
- 3) postać uogólniona GPA — to zajęcie nerek i cechy ich niewydolności ze stężeniem kreatyniny poniżej 500 $\mu\text{mol/l}$ bądź zagrażająca niewydolność innego narządu;
- 4) postać ciężka GPA — to niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny powyżej 500 $\mu\text{mol/l}$ lub niewydolność innego ważnego dla życia narządu.

Leczenie GPA składa się z kilku etapów — indukcji remisji, terapii podtrzymującej, a także leczenia nawrotów i postępowania u chorych opornych na standardowo stosowane leki. W leczeniu indukcyjnym najczęściej stosowany jest cyklofosfamid (CYC, *cyclophosphamide*) w połączeniu ze steroidami, a od niedawna również rytuksymab (RTX, *rituximab*). W łagodniejszych postaciach choroby i przy braku zajęcia nerek można stosować metotreksat (MTX, *methotrexate*), zaś w postaci uogólnionej i tej o ciężkim przebiegu, kiedy mamy do czynienia z uszkodzeniem nerek, podstawowe leczenie wspomaga się zabiegami plazmaferez. Lekiem II rzutu w leczeniu indukcyjnym jest mykofenolan mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*). Po osiągnięciu remisji prowadzi się terapię podtrzymującą lekami mniej toksycznymi od cyklofosfamid, takimi jak azatiopryna (AZA), leflunomid, MTX. U pacjentów nieodpowiadających na AZA/MTX stosuje się MMF albo RTX. Zawsze istnieje ryzyko nawrotów choroby. Mogą one przebiegać łagodnie (stabilna funkcja nerek, niewielkie zmiany w płucach, brak krwawienia śródpięcherzykowego) lub być ciężkie (podwyższone stężenie kreatyniny, masywne zmiany w płucach z towarzyszącym krwawieniem śródpięcherzykowym) [4]. W leczeniu stosuje się CYC, glikokortykosteroidy (GKS), RTX, AZA/MTX. W przypadkach opornych na standardową terapię stosuje się RTX oraz MMF (jako lek II rzutu) [4].

OPIS PRZYPADKU

W niniejszym artykule opisano przypadek pacjenta z GPA leczonego w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego (UCK) w Gdańsku, u którego z powodu nieosiągnięcia remisji po zastosowaniu standardowego schematu leczenia włączono RTX z dobrym efektem.

WYWIAD

Pacjent w wieku 39 lat, dotychczas nieleczony, został przyjęty na oddział pulmonologiczny z powodu gorączki do 39,5°C, osłabienia, utraty masy ciała (ok. 10%), bólu w klatce piersiowej, kaszlu, krwioplucia, trwających od około 2 tygodni poprzedzających hospitalizację. Na oddziale wykonano badania obrazowe (RTG, CT klatki piersiowej), w których stwierdzono obecność licznych zmian ogniskowych w mięszu płucnym. Wykonano bronchoskopię z pobraniem wycinka z oskrzela. Na pod-

►►Terapia GPA zależy od stopnia zaawansowania choroby według EUVAS◄◄

stawie obrazu klinicznego, radiologicznego oraz histopatologicznego wycinka z oskrzela rozpoznano GPA. Pacjenta przeniesiono do Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UCK w celu dalszego leczenia.

BADANIE PRZEDMIOTOWE

Przy przyjęciu do kliniki chory był w stanie ogólnym dobrym. Wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 120/80 mm Hg, akcja serca była miarowa — 128/, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) — 20 kg/m², nad lewym płucem poniżej 8. międzyżebra stwierdzono stłumienie odgłosu opukowego oraz ściszenie szmeru oddechowego. Poza tym fizykalnie nie stwierdzano odchyień od stanu prawidłowego.

BADANIA DODATKOWE

W RTG klatki piersiowej opisano obecność płynu w obu jamach opłucnowych, guzowate poszerzenie wnęki prawej z cechami niedodmy płata górnego, 2 cienie krągłe o średnicy około 3 cm w płucu prawym, zaś w lewym guzowatą masę powodującą cechy niedodmy płata.

Badanie CT klatki piersiowej z kontrastem potwierdziło obecność dużej guzowatej zmiany o wymiarach 58 × 94 mm, z widocznym rozpadem, we wnęce prawego płuca, penetrującej do śródpiersia, zwięzającej oskrzela główne, przylegającej do przełyku oraz tętnicy głównej, zmiany w segmencie 5. płuca prawego o średnicy do 3 cm, nacieku w płucu lewym (segmenty 9., 10.) o wymiarach 93 × 73 mm, ogniska w segmencie 1./2. płuca lewego o wymiarach 11 × 9 mm (ryc. 1). W porównaniu z badaniem wykonanym na oddziale pulmonologicznym obraz odpowiadał radiologicznej progresji zmian.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono stężenie hemoglobiny (Hb) 9,5 g/dl, hematokryt (Ht) 28%, płytki (PLT, *platelets*) 677 g/l, stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) 184 mg/l, stężenie kreatyniny 0,77 mg/dl, w badaniu moczu — białkomocz poniżej 1 g/dobę oraz erytrocyturię. Pobrane przeciwciała ANCA były dodatnie, stężenie anty-PR3 wynosiło 124 RU (*relative units*)/ml (norma do 20 RU/ml).

Wykonano biopsję nerki; w badaniu histopatologicznym opisano martwicze ubogimmunologiczne kłębuszkowe zapalenie nerek z obecnością półksiężyców komórkowych w 5 z 19 dostępnych kłębuszków.

PRZEBIEG LECZENIA

Po przeprowadzeniu sanacji jamy ustnej w osłonie antybiotyku i przetoczeniu koncen-



Rycina 1. Obraz masywnych zmian w płucach, które występowały u pacjenta w chwili rozpoznania choroby w listopadzie 2008 roku

tratu krwinek czerwonych rozpoczęto typowe leczenie immunosupresyjne steroidami oraz cyklicznymi wlewami CYC. Podano 3 dożylnie bolusy metyloprednizolonu w kolejnych dniach, w dawce 1 g każdy, steroidoterapię kontynuowano doustnym preparatem prednizonu w dawce 1 mg/kg (60 mg). Podano pierwszy bolus CYC w dawce 750 mg. Chory otrzymywał także doustnie preparat sulfametoksazolu z trimetoprimem (2 × 960 mg/d.). Po wykonaniu kontrolnych badań obrazowych, w których opisano stabilny obraz zmian guzowatych, chorego wypisano do domu, zaplanowano następne hospitalizacje celem podawania kolejnych bolusów CYC.

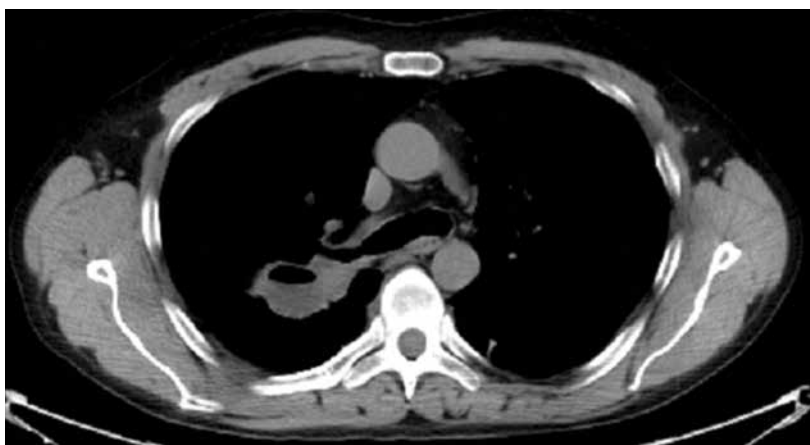
Drugi bolus CYC (750 mg) podano po 3 tygodniach (obserwowano spadek stężenia CRP — 30 mg/l, niewielką regresję zmian w badaniu RTG klatki piersiowej), trzeci bolus (750 mg) po kolejnych 3 tygodniach, czwarty po następnych 4 tygodniach. Ze względu na brak znaczącej regresji radiologicznej i wzrost stężenia CRP do 70 mg/l dawkę CYC zwiększono do 1 g. Piąty bolus CYC (1 g) podano po kolejnych 4 tygodniach.

Z powodu wystąpienia powikłania infekcyjnego (półpasiec skóry klatki piersiowej) po 4 tygodniach od podania piątego bolusa CYC, szósty bolus (1 g) chory otrzymał po wyleczeniu zmian skórnych (8 tygodni od poprzedniej dawki). W tym okresie u pacjenta ponownie pojawiły się dolegliwości typu duszności wysiłkowej. Wykluczono zatorowość płuc oraz niewydolność serca jako przyczyny dolegliwości. Kontrolny radiogram klatki piersiowej ujawnił stabilny obraz zmian, a w badaniu CT klatki piersiowej opisano częściową regresję zmian

►►Mimo rocznego intensywnego leczenia CYC i GKS obserwowano progresję choroby◄◄



Rycina 2. Progresja choroby mimo rocznego intensywnego leczenia cyklofosfamidem i steroidami. W badaniu TK klatki piersiowej opisano wybitną progresję zmian guzowato-naciekowych z obecnością ognisk rozpadu w płucach (10.2009 r.)



Rycina 3. Znaczna poprawa stanu klinicznego pacjenta po 3 miesiącach od podania 4 dawek rytuksymabu. W obrazie klatki piersiowej w badaniu CT widoczna jest znaczna regresja zmian (maj 2010 r.)

w płucach w porównaniu z obrazem sprzed 4 miesięcy.

Podczas kolejnej planowej hospitalizacji w badaniach laboratoryjnych stwierdzono wzrost parametrów stanu zapalnego (CRP 110 mg/l), kontrolne stężenie anty-PR3 wynosiło 99 RU/ml. W celu diagnostyki duszności wysiłkowej powtórzono bronchoskopię, która wykazała obecność zmienionej błony śluzowej w obu oskrzelach głównych, zwężenie lewego oskrzela głównego w części obwodowej (uniemożliwiający dalsze wprowadzenie aparatu), a po stronie prawej zwężenie oskrzeli płatowych. Dodatkowo, ponieważ pacjent zgłaszał ból ucha, konsultowano go z laryngologiem, początkowo rozpoznano kataralne zapalenie ucha. Zastosowano leczenie objawowe oraz antybiotykoterapię (amoksylicyna z kwasem klawulanowym). Siódmy bolus CYC podano

po kolejnych 6 tygodniach, ósmy — po następnych 4 tygodniach. W tym okresie chory poza dusznością wysiłkową skarżył się na gorączkę i kaszel. Wykonane badanie TK klatki piersiowej ujawniło progresję zmian guzowato-naciekowych z obecnością ognisk rozpadu (ryc. 2). Kontynuowano terapię CYC (dziewiąty bolus po kolejnych 4 tygodniach).

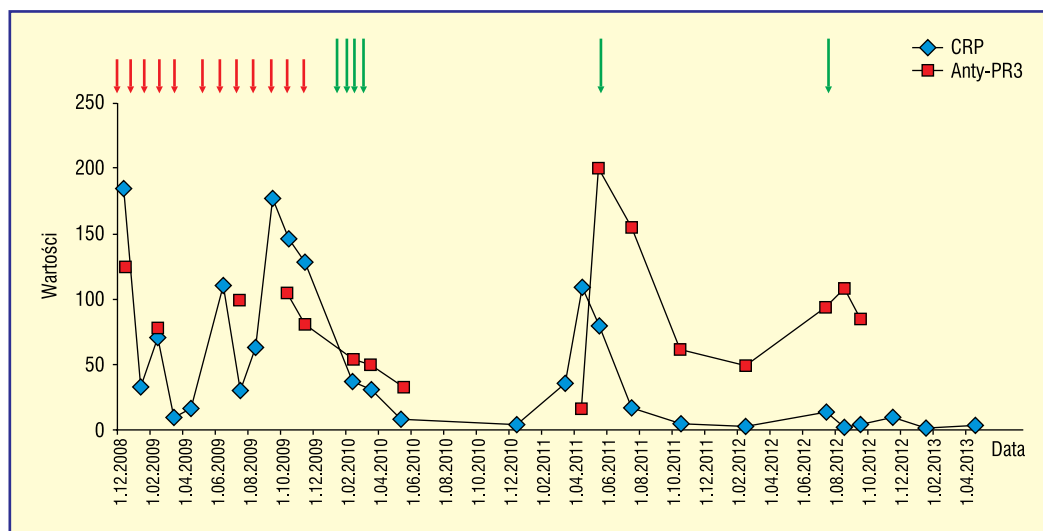
Po kolejnych 4 tygodniach, ze względu na nawrót dolegliwości ze strony ucha, chorego ponownie konsultowano z laryngologiem, stosowano antybiotykoterapię (klindamycyna, ceftazydim), 2-krotnie wykonano paracentezę — uzyskano wypływ ropno-śluzowej wydzieliny, jałowej w badaniu mikrobiologicznym. Wykonane badanie TK głowy ujawniło nacieki zapalny wyrostka sutkowatego, jamy sutkowej, kości skroniowej oraz jamy bębenkowej po lewej stronie. Jednocześnie w CT klatki piersiowej opisano wybitną progresję zmian guzowato-naciekowych z obecnością ognisk rozpadu w płucach. Oznaczone stężenie anty-PR3 wynosiło 105 RU/ml.

Po 6 tygodniach od ostatniej dawki chory otrzymał dziesiąty bolus CYC w zredukowanej dawce 800 mg. Jedenasty bolus podano po 4 kolejnych tygodniach w dawce 1 g, a dwunasty — po następnych 4 tygodniach, również w dawce 1 g.

Po zastosowanym pełnym cyklu leczenia (steroidoterapia, 12 bolusów CYC w łącznej dawce 10,050 g w ciągu 13 mies.) nie stwierdzono remisji choroby. Obserwowano nasilenie zmian płucnych oraz pojawienie się nowych objawów w trakcie leczenia — zmian w uchu środkowym, nacieku kości skroniowej lewej. Parametry stanu zapalnego (CRP) oraz stężenie anty-PR3 nie uległy normalizacji. Ze względu na opisany przebieg choroby chorego zakwalifikowano do podania RTX — 4 dawek dożylnie w odstępach tygodniowych. Dawkę ustalono na 375 mg/m² powierzchni ciała (600 mg). Lek podawano po premedykacji (klemastyna, metyloprednizolon, metamizol), terapię rozpoczęto po 4 tygodniach od zakończenia podawania CYC. Podczas leczenia kontrolowano stężenie limfocytów CD20.

REZULTATY LECZENIA

Po zastosowaniu RTX (18 mies. od rozpoznania choroby, 3 mies. po podaniu RTX) obserwowano poprawę stanu ogólnego, ustąpienie objawów klinicznych, radiologicznych oraz spadek stężenia CRP i miana przeciwciał PR3 (ryc. 3). Rozpoznano remisję choroby, kontynuowano terapię podtrzymującą prednizonem w dawce 5 mg dziennie i azatiopry-



Rycina 4. Przebieg leczenia pacjenta. Czerwonymi strzałkami zaznaczono bolusy cyklofosfamidu, zielonymi — bolusy rytyksymabu; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; anti-PR3 — przeciwciała skierowane przeciwko proteinazie

ną w dawce 100 mg. W 26. miesiącu od postawienia rozpoznania (13 mies. po leczeniu RTX) stwierdzono nawrót choroby z obecnością objawów klinicznych, radiologicznych, laboratoryjnych. Zdecydowano o ponownym zastosowaniu RTX — podano pojedynczy bolus w dawce 600 mg. Ponownie obserwowano poprawę kliniczną oraz w zakresie badań dodatkowych. Utrzymano podtrzymującą terapię azatiopryną oraz prednizonem. Drugi i jak dotąd ostatni nawrót choroby wystąpił po 15 miesiącach od ostatniej dawki RTX — podano wówczas ponownie dawkę 600 mg RTX. Całociowy przebieg leczenia ilustruje rycina 4.

DYSKUSJA

W opisanym przypadku mamy do czynienia z postacią uogólnioną GPA, która klinicznie manifestowała się głównie masywnymi zmianami w płucach. Zastosowano schemat terapii łączącej podawanie GKS z CYC. Nie uzyskano remisji choroby, a dodatkowo obserwowano nasilenie zmian płucnych oraz pojawienie się nowych objawów w postaci zmian w uchu środkowym i kości skroniowej. Stężenie przeciwciał ANCA i anti-PR3 w trakcie całego leczenia ani razu nie uległo normalizacji.

Ze względu na niepowodzenie dotychczasowej terapii zdecydowano o zastosowaniu RTX. Pierwszą dawkę podano w styczniu 2010 roku, a zatem w czasie, gdy lek ten nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu układowych zapaleń naczyń. Decyzję oparto na pozytywnych doniesieniach z piśmiennictwa, które wskazywały na wysoką skuteczność i niewielkie

nasilenie działań niepożądanych RTX. Większość doniesień mówiła raczej o skuteczności RTX u pacjentów z niewydolnością nerek [4]. W 2008 roku w *Archiwum Medycyny Wewnętrznej* opublikowano opis przypadku ciężkiej manifestacji płucnej GPA. Pacjentkę leczono początkowo CYC, GKS, następnie z powodu szybkiego nawrotu choroby infliksimabem z metoktreksatem, bez efektu. Ostatecznie zdecydowano o włączeniu do leczenia RTX (4 × 500 mg w odstępach tygodniowych) w połączeniu z GKS. Po miesiącu uzyskano znaczącą regresję objawów klinicznych i poprawę wyników badań laboratoryjnych, a po 10 miesiącach całkowitą remisję. Z uwagi na obserwowaną tendencję do ciężkich nawrotów 3-krotnie zastosowano cykle infuzji RTX (2 × 500 mg w 2-tygodniowych odstępach) powtarzane co 6 miesięcy, celem podtrzymania remisji [5].

W omawianym przypadku lek zastosowano w 4 dawkach po 375 mg/m² powierzchni ciała (600 mg) każda, dożylnie, w odstępach tygodniowych i już po 2 miesiącach uzyskano całkowitą remisję choroby (poprawa stanu klinicznego, całkowite ustąpienie zmian radiologicznych, normalizacja parametrów stanu zapalnego i stężenia anti-PR3). Mimo zastosowanego leczenia podtrzymującego GKS w dawce 5 mg i AZA w dawce 100 mg po 13 miesiącach od podania RTX nastąpił nawrót choroby, który opanowano pojedynczą dawką RTX — 600 mg. Następny nawrót wystąpił po kolejnych 15 miesiącach. Podano wtedy również 600 mg RTX. W dalszym leczeniu

kontynuowano podawanie GKS i AZA. Do dnia dzisiejszego chory czuje się dobrze, kolejne nawroty nie wystąpiły, choć minęło już 10 miesięcy od ostatniej dawki RTX. Pacjent nadal otrzymuje GKS i AZA.

Dawka RTX stosowana w leczeniu zapaleń naczyń z przeciwciałami ANCA nie została jednoznacznie ustalona. Trzeba pamiętać, że zastosowana dawka (4 dawki po 375 mg/m² powierzchni ciała) jest rutynowo używana w hematologii w leczeniu chłoniaków, a więc chorób o zupełnie innej patogenezie i dynamice. Dawka RTX zalecana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów jest nieco mniejsza i wynosi 2 × 1 g w odstępach 2-tygodniowych. W przedstawionym przypadku zdecydowano o zastosowaniu „hematologicznej” dawki ze względu na znaczne zaawansowanie choroby i ciężki stan pacjenta oraz pierwotną niesku-

teczność CYC. Jednakże skuteczność znacznie mniejszych dawek RTX w leczeniu nawrotów wskazuje na możliwość zastosowania zredukowanego dawkowania leku. Jest to pierwszy pacjent z GPA w ośrodku autorów pracy, którego skutecznie leczono RTX z powodu oporności na standardową terapię.

Rytuksymab jest dotychczas jedyną i najlepszą alternatywą dla CYC w indukcji remisji GPA. Jest skuteczniejszy od CYC w leczeniu przypadków opornych na standardową terapię oraz ciężkich nawrotów choroby [4]. Jednak rola RTX w terapii podtrzymującej nie jest jasna. Jego zastosowanie pozostaje na razie na etapie pojedynczych doświadczeń lekarzy i pacjentów w różnych ośrodkach. Brakuje wytycznych dotyczących wskazań do jego stosowania, dawkowania i czasu trwania leczenia podtrzymującego.

STRESZCZENIE

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) to najczęstsze układowe zapalenie naczyń związane z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA). Jego objawy dotyczą najczęściej układu oddechowego i nerek. W artykule przedsta-

wiono przypadek pacjenta z płucną manifestacją GPA oporną na standardową terapię, u którego zastosowano rytuksymab z dobrym efektem.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 3, 165–170

Słowa kluczowe: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA), rytuksymab

Piśmiennictwo

1. Watts R.A., Scott D.G. ANCA vasculitis: to lump or split. *Reumatology* 2012; 51: 2115–2117.
2. Rookard P., Hechtman J., Baluch A.R., Kaye A.D., Manmohansingh V. Wegener's granulomatosis. *Middle East J. Anesthesiol.* 2009; 20: 21–29.
3. Holle J.U., Gross W.L. ANCA-associated vasculitides: pathogenetic aspects and current evidence-based therapy. *J. Autoimmunol.* 2009; 32: 163–171.
4. Santana A.N., Woronik V., Halpern A.S., Barbas C.S. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: update. *J. Bras. Pneumol.* 2011; 37: 809–816.
5. Kowalewska B., Szechiński J., Roszkowska E. Wegener's granulomatosis effectively treated with rituximab: a case study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 381–385.