

Monika Miklaszewska¹, Magdalena Błasiak², Iwona Ogarek¹, Katarzyna Zachwieja¹,
Joanna Kwinta-Rybicka¹, Anna Moczulska¹, Katarzyna Wilkosz², Ewa Słowiacek², Dorota Drożdż¹

¹Klinika Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

²Klinika Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

Powikłania internistyczne pediatrycznego przypadku ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń

Internal medicine complications of paediatric case of granulomatosis with polyangiitis

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is an ANCA-associated small vessel-vasculitis (AAV- ANCA associated vasculitis) rarely occurring in paediatric population. Lesions are mainly located in upper and lower part of respiratory tract and in the kidneys. In the article we present a case report of a 15-year-old

boy with severe course of illness and further complications of applied treatment. An approach to AAV treatment in recent years has significantly changed due to new medications accessible and randomized clinical trials.

Forum Nefrol 2020, vol 13, no 4, 201–206

Key words: vasculitis, immunosuppression, therapeutic plasma exchange

WSTĘP

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA, *granulomatosis with polyangiitis*) należy do układowych chorób zapalnych małych naczyń z tworzeniem zapalnych nekrotyzujących ziarniniaków w ścianach naczyń oraz w przestrzeniach okołonaczyniowych. Patognomiczne dla GPA są przeciwciała typu c-ANCA (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) — przeciwko proteazie 3 w ziarnistościach azurofilnych granulocytów obojętnochłonnych — chociaż w tej jednostce chorobowej mogą też występować przeciwciała przeciwko mieloperoksydazie lub elastazie (p-ANCA).

Objawy, będące skutkiem zmian naczyniowych związanych z obecnością krążących przeciwciał typu ANCA, najczęściej lokalizują się w górnych i dolnych drogach oddechowych oraz w nerkach, jednak kliniczna

manifestacja może dotyczyć również innych narządów i układów. Nefropatia w przebiegu GPA zazwyczaj charakteryzuje się gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek (RPGN, *rapidly progressive glomerulonephritis*) z kliniczną manifestacją w postaci burzliwie przebiegającego zespołu nefrytycznego, co może w efekcie doprowadzić do ostrego uszkodzenia, a następnie przewlekłej i schyłkowej niewydolności nerek, a nawet zgonu chorego [1].

Decydującym narzędziem diagnostycznym w rozpoznawaniu GPA jest obraz histopatologiczny biopsji tkankowej nerki, płuca, oczodołu lub błony śluzowej nosa. Histopatologia biopsji nerki to martwicze, ubogo-immunologiczne, rozplemowe zewnątrzłośniczkowe zapalenie kłębuszków nerkowych, charakteryzujące się półksiężycami obecnymi w co najmniej połowie kłębuszków, składającymi się

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Monika Miklaszewska
Klinika Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
ul. Wielicka 265, 30–663 Kraków
tel.: 12 658 06 63
e-mail: mmiklasz@wp.pl

z wynaczynionych do przestrzeni Bowmana białek, proliferujących komórek ściennych, naciekających makrofażów oraz monocytów [2].

Zapadalność na GPA w populacji osób dorosłych w Polsce szacowana jest na 7,7/1 mln, natomiast chorobowość na 36 /1 mln, z czego przypadki pediatryczne stanowią około 3–4%. Dane kanadyjskie z 2012 roku wykazały wzrost częstości występowania GPA u dzieci na przestrzeni okresu 5 lat z 0,28 do 0,64 na 100 000 rocznie. U dzieci choroba pojawia się w drugiej dekadzie życia z przewagą u płci żeńskiej. Średnio przeżycie w ciągu 1 roku i 10 lat w GPA wynosi odpowiednio 94% i 62% [3].

Poniżej przedstawiono opis przypadku chłopca z GPA, u którego — mimo ciężkiego przebiegu choroby — udało się zachować funkcję nerek, ale jednak nie udało się uniknąć poważnych powikłań zastosowanego leczenia.

OPIS PRZYPADKU

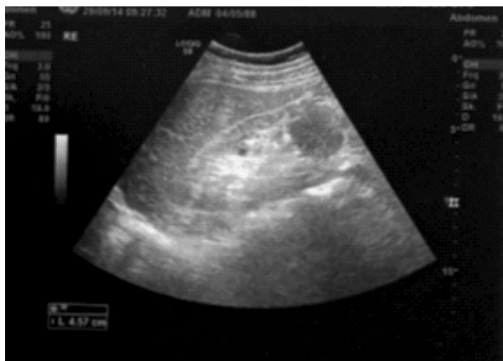
Piętnastoletni chłopiec został przyjęty do Kliniki Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego ze szpitala rejonowego z powodu narastających parametrów nerkowych oraz posocznicy o etiologii *Stenotrophomonas maltophilia*. W wywiadzie miały miejsce utrzymujące się od 3 tygodni stany podgorączkowe oraz krwawienie z samoistnie powstałej rany w dnie jamy ustnej. Dodatkowo, w ciągu ostatnich kilku dni obserwowano narastanie duszności z odkształcaniem ropnej wydzieliny z domieszką krwi oraz krwiomocz. Przy przyjęciu chłopiec był w stanie ogólnym ciężkim, septycznie gorączkujący, z nasiloną dusznością głównie o charakterze wdechowym, krwiopluciem, krwawieniem z nosa, hepatomegalią, wodobrzuszem, obrzękami kończyn dolnych, podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego, zgłaszający ból w klatce piersiowej oraz z oligo-anurią.

Badania laboratoryjne wykazały cechy gwałtownie postępującej niewydolności nerek. Początkowe stężenie kreatyniny i mocznika wynosiło odpowiednio 669 $\mu\text{mol/l}$ i 22,5 mmol/l (wartości maksymalne w trakcie hospitalizacji to 822 $\mu\text{mol/l}$ i 50 mmol/l). Ponadto z istotnych odchyleń od normy stwierdzono podwyższoną leukocytozę (32 800 komórek/ μl) z odmłodzeniem obrazu białokrwinkowego, białkomocz nerczycowy (5,3 g/l) i krwinkomocz, hipoalbuminemię oraz podwyższone stężenie d-dimerów (> 3 $\mu\text{g/ml}$). W badaniach immunologicznych wykazano obecność przeciwciał cANCA (+ +).

W tomografii komputerowej zatok obocznych nosa, klatki piersiowej oraz jamy brzusz-

nej uwidoczniono zmiany zapalne zatok czołowych, sitowych, szczękowych, liczne, rozsiane zmiany guzkowate obustronnie w płucach, budzące podejrzenie ropni, oraz powiększenie wątroby, śledziony i nerek bez obecności zmian ogniskowych. W badaniu laryngologicznym stwierdzono upośledzoną drożność nosa oraz zmacerowaną, krwawiącą błonę śluzową. Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego, wyników badań dodatkowych oraz biopsji nerki, w której wykazano cechy rozlanego, rozplemowego RPGN z półksiężycami, rozpoznano GPA.

Jako indukcję remisji zastosowano dożylnie pulsusy metylprenizolonu (w dawce 17,8 mg/kg/puls) według schematu Mendoczy oraz 3 pulsusy cyklofosfamidu (w dawce 303 mg/m^2 BSA), a następnie doustne leczenie prednizonem, rozpoczynając od dawki 1,7 mg/kg/48 godz. Sumaryczna dawka prednizonu przez pierwsze 7 miesięcy leczenia indukcyjnego wyniosła 4180 mg . Ponadto, w okresie 4 miesięcy wykonano 9 sesji terapeutycznych wymian osocza (TPE, *therapeutic plasma exchange*) metodą filtracyjną, przy użyciu maszyny Hospal i plasmafiltrów BT900 i P1S. Początkowo przeprowadzono 3 sesje co 24 godziny, następnie 3 sesje co 48 godzin oraz kolejne 3 w okresie 8 tygodni. Zabiegi TPE wykonywano na świeżo mrożonym osoczu (FFP, *fresh frozen plasma*) — średnio wymieniano 28,8 ml/kg , oraz 5% albuminach — średnio wymieniano 23,6 ml/kg . Całkowita objętość wymiany płynów substytucyjnych na sesję wynosiła średnio 55,4 ml/kg , natomiast stosunek FFP/albumin średnio wynosił 1,27. W czasie sesji TPE nie odnotowano istotnych klinicznie działań niepożądanych poza jedynym, ale poważnym powikłaniem, które wystąpiło w 6 dobie od rozpoczęcia zabiegów TPE w postaci zakrzepowego zapalenia żyły biodrowej, udowej i odpiszczelowej po stronie prawej. Wymagało ono usunięcia cewnika dwukanałowego oraz założenia dostępu do żyły szyjnej wewnętrznej prawej i wdrożenia intensywnego leczenia przeciwzakrzepowego. Ponadto, w okresie 2 tygodni, do momentu uzyskania wartości eGFR (wg 1-markerowego wzoru wg Schwartz) 33 ml/min , wykonano 12 sesji hemodializ. Pacjent wymagał także 5-krotnego przetaczania koncentratu krwinek czerwonych. Przez okres pierwszych 5 tygodni prezentował objawy laboratoryjne zespołu nerczycowego. Po uzyskaniu remisji chory był monitorowany i leczony w ośrodku nefrologii dziecięcej przez kolejnych 6 lat. W tym czasie



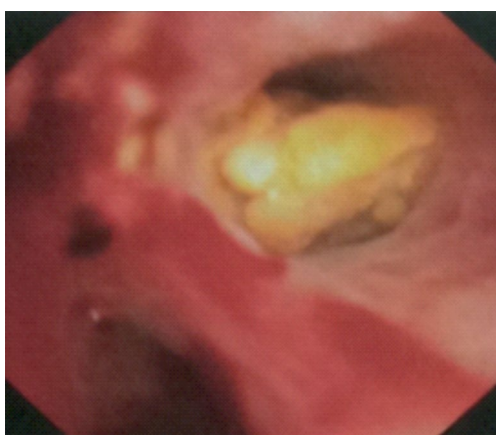
Rycina 1. USG jamy brzusznej — guz dolnego bieguna nerki prawej



Rycina 2. TK jamy brzusznej — guz dolnego bieguna nerki prawej (4,5 × 2,2 cm)

jako leczenie podtrzymujące remisję stosowano mykofenolan mofetilu (MMF), cyklosporynę A (CsA) oraz prednizon (PRED). W momencie przekazywania pacjenta do ośrodka dla dorosłych młody mężczyzna był w bardzo dobrym stanie ogólnym, z wartością przesączania kłębuszkowego według CKD-EPI wynoszącą 86 ml/min/1,73m², ze śladowym białkomoczem, będąc leczonym MMF (861 mg/m²pc), CsA (1,6 mg/kg) oraz PRED (w dawce 0,16 mg/kg/48 godz.). Ponadto, chory otrzymywał leczenie nefro- i kardioprotekcyjne — w postaci inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonistów receptora angiotensyny oraz hipolipemizujące.

Niestety, poważne powikłania choroby i jej leczenia pojawiły się już 5 lat później. W wieku 26 lat u pacjenta zdiagnozowano raka brodawkowatego dolnego bieguna nerki prawej (ryc. 1, 2), co było przyczyną częściowej nefrektomii. Z uwagi na stwierdzenie niezidentyfikowanego ogniska w górnym płacie prawego płuca, które po licznych badaniach diagnostycznych (8 tomografii komputerowych, 8 bronchoskopii, 1 PET) okazało się być najprawdopodobniej ogniskiem aspergilozy (ryc. 3) oraz utrzymującego się ujemnego miana przeciwciał typu ANCA, 2 lata później (po 9 latach terapii CsA i MMF) podjęto decyzję o zakończeniu leczenia immunosupresyjnego. Zmiana w płucu, która przez 5 lat była stabilna, zaczęła się powiększać, czego konsekwencją była decyzja o usunięciu fragmentu płuca techniką wideotorakoskopii. Aktualnie, pomimo leczenia worikonazolem, który chory źle toleruje, podobna zmiana pojawiła się w górnym płacie płuca lewego. Chory ma obecnie 32 lata i pomimo starań nadal nie ma biologicznego potomstwa. Ostatnie



Rycina 3. Bronchoskopia — ognisko aspergilozy

stężenie kreatyniny wynosiło 132,6 umol/l (eGFR CKD-EPI — 61 ml/min), wartości stężenia białka w moczu wahają się od 2,3 do 6,9 g/l (wskaźnik białko/kreatynina w moczu — 5,1 g/g). Leczenie farmakologiczne aktualnie obejmuje: ramipril, worikonazol, rozuwastatynę oraz fenofibrat.

OMÓWIENIE

Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) oraz przedwczesny zgon nadal są częstym zjawiskiem w populacji pacjentów z GPA, u których doszło do upośledzenia funkcji nerek lub krwotoku z płuc. Niekorzystne rokowanie ma swoje źródło w opóźnionym rozpoznaniu i w metodach terapeutycznych, które charakteryzują się wolnym początkiem działania, niepełną skutecznością oraz toksycznymi działaniami niepożądanymi [4].

Populacja dziecięca chorująca na układowe zapalenia naczyń jest zdecydowanie mniej

►►Pozycja TPE w leczeniu GPA pozostaje kontrowersyjna, gdyż kilka badań randomizowanych nie wykazało korzyści ze stosowania TPE w wielu przypadkach GPA poza kilkoma wyjątkami: u chorych z ciężką uogólnioną postacią, w tym wymagających terapii nerkozastępczej lub ze stężeniem kreatyniny powyżej 530 umol/l, przy współistniejącym ciężkim krwawieniu z płuc oraz w przypadku choroby anty-GMB z dodatnimi przeciwciałami ANCA◀◀

liczna niż populacja dorosłych, dlatego też do pediatrii inkorporuje się wytyczne internistyczne (m.in. Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologii) [5]. Od 2008 roku funkcjonują także rekomendacje EULAR/PRINTO/PRES (*European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society*) rozpoznawania GPA, które podtrzymano w 2019 roku [10]. Wytyczne postępowania w ANCA zależnych zapaleniach naczyń (AAV, *ANCA associated vasculitis*) zawarte są również w zaleceniach American Society for Apheresis (ASFA) z 2013 roku [2]. Z powodu niedostatecznej liczby danych dotyczących leczenia pacjentów pediatrycznych oraz ze względu na wysoki stopień wiarygodności rekomendacji EULAR zaleca się w populacji pediatrycznej stosowanie schematów wykorzystywanych w leczeniu AAV u dorosłych [7].

Według powyższych wytycznych postępowanie terapeutyczne w GPA jest kombinacją dużych dawek glikokortykosteroidów (GKK) oraz leków immunosupresyjnych (IS). Podstawę leczenia IS stanowią cyklofosfamid (CYC) lub rituksimab (RTX), który okazał się być skuteczną alternatywą zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i w leczeniu nawrotów [2].

Uzasadnieniem do stosowania TPE w GPA jest szybkie usunięcie patogennych przeciwciał ANCA — które są cząsteczkami o bardzo dużej masie cząsteczkowej, niskiej objętości dystrybucji, niskim obrocie oraz długim okresie półtrwania — co ma na celu ograniczenie uszkodzenia wielonarządowego [8]. Niemniej jednak pozycja TPE w leczeniu GPA pozostaje kontrowersyjna, gdyż kilka badań randomizowanych, przeprowadzonych w populacji osób dorosłych, nie wykazało korzyści ze stosowania TPE w wielu przypadkach GPA poza kilkoma wyjątkami: u chorych z ciężką uogólnioną postacią, w tym wymagających terapii nerkozastępczej lub ze stężeniem kreatyniny powyżej 530 umol/l, przy współistniejącym ciężkim krwawieniu z płuc oraz w przypadku choroby anty-GMB z dodatnimi przeciwciałami ANCA. Wykazano także, że w łagodniejszych przypadkach choroby TPE nie przynosi żadnej dodatkowej korzyści nad stosowaniem samego leczenia IS [2].

American Society for Apheresis oparła swoje wytyczne między innymi na wynikach dużej metaanalizy, którą objęto 387 dorosłych pacjentów z 9 badań klinicznych (w tym z Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive

Therapy for Severe Renal Vasculitis-MEPEX z 2007 roku), która wykazała, że dołączenie TPE do standardowego schematu leczenia immunosupresyjnego wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem SNN lub zgonu. W samym badaniu MEPEX wykazano, że dołączenie TPE do schematu leczenia IS było powiązane z 24% redukcją ryzyka progresji do SNN w ciągu 1 roku oraz z lepszym rokowaniem dla chorych leczonych nerkozastępczo. Niemniej jednak w obydwu ramionach tego badania — z TPE i bez niego — zwracała uwagę wysoka (25%) śmiertelność chorych. W związku z powyższym zalecenia ASFA pozycjonują TPE do kategorii I, czyli chorób, w których TPE jest traktowana jako metoda pierwszego rzutu — albo samodzielna, albo w skojarzeniu z innymi sposobami leczenia, z siłą rekomendacji 1A — mocna rekomendacja oparta na badaniach randomizowanych — w leczeniu przypadków GPA, w których doszło do stanu zagrożenia życia, niewydolności nerek lub rozlanego krwawienia pęcherzykowego [2]. Według Walters analiza 8 randomizowanych badań wykazała, że TPE istotnie (o 40%) zmniejsza ryzyko wystąpienia SNN w ciągu 3 miesięcy, jednak bez wpływu na śmiertelność [8].

Niestety, nadal nie dysponujemy badaniami randomizowanymi dotyczącymi stosowania TPE u dzieci z zapaleniami naczyń. Największe opublikowane badanie obejmowało opis serii 32 przypadków leczonych TPE w latach 1993–2003, z czego jedynie 12 dzieci było leczonych z powodu GPA. Wszystkie dzieci leczono standardową immunosupresją oraz TPE. Wyniki były zachęcające, jednak nie było możliwe sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności TPE jako części leczenia GPA u dzieci [8].

Efekt stosowania TPE jako elementu dodatkowego, dołączanego do standardowej terapii immunosupresyjnej na mocne punkty końcowe, takie jak zgon czy SNN, został ostatnio zbadany w wielośrodkowym międzynarodowym randomizowanym badaniu PEXIVAS. Celem tego badania było dostarczenie wysokiej jakości danych dotyczących stosowania TPE w szerszej populacji chorych również z mniej ciężkim uszkodzeniem nerek, a także u chorych z krwawieniem z płuc. Ponadto, w tym badaniu porównano skuteczność obniżonej dawki GKK ze standardową dawką GKK stosowaną przez 6 miesięcy celem ustalenia, czy zredukowana dawka nie jest mniej skuteczna w zapobieganiu zgonom i SNN. W badaniu chorych randomizowano do 4 ramion: z TPE i bez niej oraz

ze standardową i zredukowaną dawką GKK. Wszyscy chorzy otrzymywali leczenie IS (CYC lub RTX) oraz dożylne pulsje metylprednizolonu, a także doustny prednizon lub prednizolon w dawce wyliczonej z masy ciała. W 6. miesiącu leczenia skumulowana dawka doustnych GKK w ramieniu zredukowanej dawki była mniejsza niż 60% dawki z grupy standardowego dawkowania GKK. Śmiertelność lub SNN w grupie z TPE wynosiła 28,4% vs 31% w grupie bez TPE (NS), natomiast w grupie ze zredukowaną dawką GKK — 27,9% vs 25,5% w grupie standardowej dawki GKK (NS). Zatem badanie PEXIVAS nie wykazało dodatkowej korzyści z dołączenia TPE do standardowej terapii GPA, natomiast udowodniło, że mniejsze dawki GKK nie tylko są nie mniej skuteczne w porównaniu do standardowych dawek w leczeniu AAV, lecz także dodatkowo zmniejszają częstość poważnych powikłań infekcyjnych w 1. roku leczenia (27,2% vs 33%). Lekiem, w którym aktualnie pokłada się duże nadzieje, jest doustny inhibitor receptora C5a (Avacopan). W badaniu ADVOCATE u pacjentów z AAV Avacopan wykazał się znamieną przewagą nad GKK w utrzymaniu remisji. Ponadto, znacząco zredukował dawki GKK i toksyczność tego leczenia oraz pozytywnie wpłynął na funkcję nerek chorych [9].

Opisywany w niniejszej pracy pacjent zachorował na GPA w 2003 roku. Wówczas nie tylko nie było możliwości leczenia biologicznego, lecz także nie dysponowano wiedzą, którą posiadamy aktualnie — dotyczącą zasadności stosowania TPE oraz skutecznością GKK w zredukowanych dawkach.

Na podstawie ciężkiego stanu klinicznego, wyników badań dodatkowych, w tym wyniku biopsji nerki, podjęto decyzję o zastosowaniu w leczeniu indukcyjnym pulsów metylprednizolonu, CYC, sesji TPE oraz hemodializ, a następnie dużej doustnej dawki PRED.

Na szczególną uwagę zasługuje kwestia stężenia albumin i rozpoznania zespołu nerczycowego (ZN) u omawianego pacjenta. Zgodnie z obowiązującą definicją w ZN stężenie albumin nie powinno przekraczać 25 g/l. W niniejszym przypadku stężenie albumin jedynie na samym początku choroby wynosiło 21 g/l, natomiast w późniejszym okresie

leczenia indukcyjnego wahało się pomiędzy 28 a 30 g/l. Jednakże ostatnie zalecenia International Pediatric Nephrology Association (IPNA), dotyczące postępowania w steroido-opornym zespole nerczycowym, wskazują na wartość stężenia albumin na poziomie 30 g/l jako punkt odcięcia spełnienia definicji ZN, co kwalifikuje omawiany przypadek jako ZN [10].

U opisywanego pacjenta na samym początku choroby rozpoznano posocznicę wywołaną *Stenotrophomonas maltophilia*, która jest Gram-ujemną, nieprzetrwalnikującą bakterią o niskiej zjadliwości, będącą przyczyną zakażeń oportunistycznych — co też może świadczyć o ciężkości stanu ogólnego chorego. Poważnym powikłaniem zastosowanego postępowania terapeutycznego niewątpliwie był zakrzep żyły biodrowej po stronie prawej, będący efektem konieczności leczenia nerkozastępczego oraz dołączenia sesji TPE. Trzeba mieć świadomość, że taki rodzaj powikłania znacznie utrudnia dalsze postępowanie związane z przeszczepieniem nerki, jeżeli takowe leczenie okazałoby się konieczne w przyszłości. Kolejnymi ciężkimi powikłaniami występującymi u chorego były nowotwór złośliwy nerki oraz aspergiloza oskrzelowo-płucna, które wymagały zabiegów operacyjnych, oraz w przypadku aspergilozy leczenia farmakologicznego obciążonego licznymi działaniami niepożądanymi obniżającymi jakość życia chorego.

Podsumowując, w opisywanym przypadku zastosowano leczenie zgodne z obowiązującymi wówczas standardami. Oczywiście sukcesem jest uratowanie życia pacjenta wraz z zachowaniem funkcji nerek, jednak nie uniknięto rozwoju przewlekłej choroby nerek oraz nie udało się też uniknąć poważnych powikłań zastosowanego leczenia, takich jak zakrzepica żyły udowej, choroba nowotworowa, grzybica układu będną zakażeniem oportunistycznym oraz znaczącego pogorszenia jakości życia. W świetle nowych danych mówiących o braku korzyści ze stosowania TPE oraz o skuteczności niższej dawki GKK względem dawki standardowej oraz dysponując nowymi lekami biologicznymi, dzięki którym można ograniczyć stosowanie leków cytotoksycznych, należy rozważyć modyfikację postępowania terapeutycznego u chorych pediatrycznych z GPA.

▶▶Badanie PEXIVAS nie wykazało dodatkowej korzyści z dołączenia TPE do standardowej terapii GPA, natomiast udowodniło, że mniejsze dawki GKK nie tylko są nie mniej skuteczne w porównaniu ze standardowymi dawkami w leczeniu AAV, lecz także dodatkowo zmniejszają częstość poważnych powikłań infekcyjnych w 1. roku leczenia◀◀

▶▶W badaniu ADVOCATE u pacjentów z AAV Avacopan wykazał się znamieną przewagą nad GKK w utrzymaniu remisji. Ponadto, znacząco zredukował dawki GKK i toksyczność tego leczenia oraz pozytywnie wpłynął na funkcję nerek chorych◀◀

STRESZCZENIE

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) jest ANCA-zależnym zapaleniem małych naczyń (AAV, *ANCA associated vasculitides*) rzadko występującym w populacji dziecięcej. Zmiany dotyczą małych naczyń i lokalizują się przede wszystkim w górnych i dolnych drogach oddechowych oraz w nerkach. W pracy przedstawiono opis przypadku

GPA u 15-letniego chłopca z ciężkim przebiegiem choroby oraz opisano odległe powikłania zastosowanego leczenia. Podejście do leczenia AAV w okresie ostatnich kilku lat uległo znaczącej zmianie dzięki nowym lekom oraz randomizowanym badaniom klinicznym.

Forum Nefrol 2020, tom 13, nr 4, 201–206

Słowa kluczowe: zapalenie naczyń, immunosupresja, terapeutyczna wymiana osocza

Piśmiennictwo

1. Twilt M., Benseler S. Cabral D. Granulomatosis with Polyangiitis in Childhood. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2012; 14: 107–115.
2. Schwartz J., Winters J., Padmanabhan A. i wsp. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice — Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue ASFA 2013. *J. Clin. Apheresis.* 2013; 28: 145–284.
3. Kanecki K., Nitsch-Osuch A., Gorynski P. i wsp. Epidemiology of Granulomatosis with Polyangiitis in Poland, 2011–2015. *Adv. Exp. Med. Biol. Clinical and Experimental Biomedicine* 2018; 3: 131–138.
4. Flossmann O., Berden A., de Groot K i wsp. Long-term patient survival in ANCA associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 488–494.
5. 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.
6. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M. i wsp. Eular/printo/pres criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 798–806.
7. de Graeff N., Groot N., Brogan P. i wsp. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides — the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58: 656–671.
8. Walters G. Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis. *Ped. Nephrol.* 2016; 31: 217–225.
9. Walsh M., Merkel PA., Peh C.A. i wsp. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 622–631.
10. Trautmann A., Vivarelli M., Samuel S. i wsp. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Ped. Nephrol.* 2020; 35: 1529–1561.