

Anna Masiak

**Analiza obrazu klinicznego chorych z ziarniniakowatością
Wegenera w oparciu o materiał kliniczny
Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski

**Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i
Geriatriczności Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Zbigniew Zdrojewski

Oraz

**Katedry i Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski

Gdańsk, 2012

Wykaz stosowanych skrótów:

ZW	Ziarniniakowatość Wegenera
UCK	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
EUVAS	Europejska Grupa do Spraw Układowych Zapaleń Naczyń (ang. <i>European Vasculitis Study Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ANCA	przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofili (ang. <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i>)
PR3	Proteinaza 3
MPO	Mieloperoksydaza
Anty GBM	Przeciwciała przeciwko błonie podstawnej pęcherzyków płucnych i kłębuszków nerkowych (ang. <i>Anti-glomerular basement membrane antibody</i>)
IF	Immunofluorescencja
ELISA	Test immunoenzymatyczny (ang. <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologów (ang. <i>American College of Rheumatology</i>)
CHCC	Konferencja w Chapell Hill (ang. <i>Chapell Hill Consensus Conference</i>)
WGET	Ang. <i>Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial</i>
SLE	Toczeń układowy
BVAS/WG	Ang: <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
DEI	Ang: <i>Disease Extend Index</i>
CR	Całkowita remisja
PR	Częściowa remisja (ang. <i>Partial remission</i>)
AZA	Azatiopryna
MTX	Metotreksat
CYC	Cyklofosfamid
MMF	Mykofenolan mefetilu
GKS	Glikokortykosteroidy
IVIG	Ludzkie immunoglobuliny dożyłne
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (ang: <i>Tumor necrosis factor</i>)
MEPEX	Ang. <i>Methyl prednisolone versus plasma exchange as additional therapy for severe ANCA associated glomerulonephritis</i>
CYCAZAREM	Ang. <i>Cyclophosphamide or Azathioprine as a remission therapy for vasculitis</i>
REMAIN	Ang. <i>Randomised trial of prolonged remission-maintenance therapy in systemic vasculitis</i>
NORAM	Ang. <i>Non-Renal Wegener's Granulomatosis Treated Alternately with Methotrexate Trial</i>
GFR	Ang. <i>Glomerular filtration rate</i>

Spis treści:

	Str
I. WSTĘP	
1. Definicja	5
2. Rys historyczny	6
3. Epidemiologia	7
4. Etiologia i patogeneza	8
5. Kryteria rozpoznania	13
6. Postacie choroby i obraz kliniczny.....	15
7. Kryteria remisji całkowitej, częściowej oraz nawrotu choroby	17
8. Skale stosowane do oceny aktywności (BVAS/WG) i zaawansowania choroby (DEI) ...	17
9. Leczenie	18
II. CEL PRACY.....	20
III. MATERIAŁ I METODY	
1. Materiał	21
2. Metoda	23
3. Metody statystyczne	25
IV. KRYTYCZNA OCENA MATERIAŁU I METOD	26
V. WYNIKI	
1. Charakterystyka analizowanej grupy	
1.1 Częstość występowania poszczególnych kryteriów rozpoznania ZW	27
1.2 Podział analizowanej grupy chorych na postacie choroby według EUVAS	28
1.3 Ocena stopnia aktywności oraz zaawansowania choroby w momencie rozpoznania .	30
1.4 Czas od początku objawów do ustalenia rozpoznania	32
2. Obraz kliniczny chorych w momencie rozpoznania	
2.1 Objawy ogólne choroby.....	34
2.2 Objawy zajęcia górnych dróg oddechowych.....	35
2.3 Objawy zajęcia płuc	39
2.4 Objawy zajęcia nerek	40
2.5 Objawy zajęcia układu nerwowego	42
2.6 Objawy zajęcia narządu wzroku	43
2.7 Zmiany skórne	44
2.8 Objawy zajęcia przewodu pokarmowego	45
2.9 Objawy zajęcia serca	47
2.10 Inne objawy chorobowe	47

3. Wyniki badań dodatkowych wykonywanych w momencie rozpoznania	
3.1 Zmiany w podstawowych badaniach laboratoryjnych	48
3.2 Badania immunologiczne	50
3.3 Badania histopatologiczne	52
3.4 Badania obrazowe i endoskopowe	55
4. Leczenie	
4.1 Indukcja remisji	57
4.2 Podtrzymanie remisji	58
4.3 Leczenie nawrotów	60
4.4 Łączna dawka cyklofosfamid u chorego od momentu rozpoczęcia leczenia do chwili zakończenia analizowanego okresu terapii	60
4.5 Inne schematy leczenia stosowane u chorych	61
5. Nawroty choroby	
5.1 Częstość występowania nawrotów choroby w analizowanej grupie chorych z ZW..	62
5.2 Czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia nawrotu choroby	62
6. Analiza czynników wpływających na przeżycie chorych z ZW	
6.1 Przeżycie ogólne chorych w analizowanej grupie	65
6.2 Płeć	66
6.3 Postać choroby	67
6.4 Wiek w chwili rozpoznania	68
6.5 Stopień aktywności choroby (BVAS/WG) oraz wskaźnik zaawansowania choroby (DEI) w chwili rozpoznania ZW	69
6.6 Zajęcie nerek	71
6.7 Zajęcie płuc	74
6.8 Niedokrwistość	76
6.9 Nawroty choroby	78
7. Ocena wpływu wymienionych czynników na przeżycie chorych w analizowanej grupie	79
VI. DYSKUSJA	81
VII. WNIOSKI	96
VIII. STRESZCZENIE	97
IX. PIŚMIENNICTWO	101
X. SPIS TABEL I WYKRESÓW	114
XI. ZAŁĄCZNIKI	118

I. WSTEP

1. Definicja

Ziarniniakowatość Wegenera (ZW), zwana również chorobą Wegenera, ziarniniakiem Wegenera, zapaleniem naczyń Wegenera, a zgodnie z najnowszym nazewnictwem – ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym (ang. *Granulomatosis with polyangiitis*), należy do pierwotnych układowych zapaleń naczyń (1). Układowe zapalenia naczyń to grupa chorób, w których proces zapalny toczący się w obrębie ściany naczyń powoduje utrudnienie w przepływie krwi, czego konsekwencją jest zaburzenie ukrwienia narządów, upośledzenie ich funkcji i zniszczenie tkanek. Stan zapalny dotyczyć może każdego naczynia w organizmie, niezależnie od jego lokalizacji, średnicy i typu. Warunkuje to różnorodność objawów klinicznych w tej grupie chorób. Obowiązujący obecnie podział pierwotnych zapaleń naczyń opiera się na średnicy zajętych naczyń. Wyróżnia się więc zapalenia dużych, średnich i małych naczyń (tabela 1). ZW zaliczana jest do zapaleń małych naczyń.

Tabela 1. Podział układowych zapaleń naczyń w oparciu o średnicę zajętego naczynia.

Średnica zajętego naczynia	Jednostka chorobowa
Duże	Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
	Choroba Takayasu
Średnie	Guzkowe zapalenie tętnic
	Choroba Kawasaki
Małe	Ziarniniakowatość Wegenera
	Mikroskopowe zapalenie naczyń
	Choroba Churga-Strauss
	Choroba Goodpastura
	Plamica Schönleina-Henocha
	Zapalenie naczyń w przebiegu samoistnej krieglobulinemii
	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry

2. Rys historyczny

Pierwszy przypadek choroby, nazwanej później ziarniniakowością Wegenera, opisany został przez niemieckiego studenta medycyny Heinza Klingera w 1931 roku. Dotyczył on lekarza cierpiącego na chorobę o postępującym i ostatecznie śmiertelnym przebiegu. Po początkowym okresie uporczywej gorączki i przewlekającego się zapalenia zatok szczękowych wystąpiła u niego deformacja nosa, a następnie dołączyło się zapalenie stawów oraz zmiany w płucach. Stan zapalny objął kolejno ucho i wszystkie zatoki oboczne nosa. Ponadto wystąpił wytrzeszcz gałki ocznej, pojawiły się owrzodzenia w krtani i tchawicy, doszło do uszkodzenia nerek, a bezpośrednią przyczyną zgonu było ciężkie zapalenie oskrzeli i płuc. Opis ten przedstawia typowy, tzw. klasyczny, przebieg tej choroby. W roku 1936 i 1939 niemiecki patolog Friedrich Wegener opisał 3 kolejne przypadki choroby uznając, że ze względu na charakterystyczny obraz histopatologiczny w postaci ziarniniaków występujących w górnych i dolnych drogach oddechowych, zajęcie nerek oraz zapalenia naczyń tętniczych, stanowią one odrębną postać układowego zapalenia naczyń. W 1954 roku Goodman i Churg zaproponowali kryteria patologiczne zwane „triadą Wegenera”, które obejmują zmiany ziarniniakowe, martwicze zapalenie naczyń żylnych i tętniczych oraz ogniskowe zapalenie kłębuszków nerkowych (2). Kryteria te pozostają aktualne do dziś.

ZW jest chorobą o potencjalnie niekorzystnym przebiegu. Śmiertelność z powodu nieleczonych układowych zapaleń naczyń w ciągu pierwszego roku od zachorowania wynosi ponad 85%. Średni czas przeżycia chorych w jednym z najwcześniejszych opracowań dotyczących pacjentów z ZW wynosił tylko około 5 miesięcy (3). Pierwszymi lekami zastosowanymi w leczeniu ZW były glikokortykosteroidy. Ich zastosowanie wydłużyło czas przeżycia chorych średnio o 12,5 miesiąca, przy jednoczesnym zwiększeniu częstości zgonów wynikających z powikłań infekcyjnych (4). Dopiero zastosowanie w 1954 roku przez Fahley'a związku alkilującego (kwasu musztardowego), pozwoliło na uzyskanie klinicznej remisji ZW. Wieloletnie próby ustalenia skutecznego leczenia przyniosły sukces dopiero w 1972 roku, kiedy to Fauci i Wolf zastosowali terapię skojarzoną z użyciem cyklofosfamidu i glikokortykosteroidów. Połączenie to, stanowiące do dnia dzisiejszego podstawowy schemat terapeutyczny w ZW, pozwoliło na znaczące wydłużenie przeżycia w tej grupie chorych (5). W Polsce pierwsze doniesienia dotyczące leczenia ZW pochodzą z 1959 roku (6). Stosowano wówczas glikokortykosteroidy oraz radioterapię. Pierwsze publikacje dotyczące stosowania cyklofosfamidu pochodzą natomiast z roku 1988 z Kliniki Otolaryngologii CMKP (7) oraz pracy pod redakcją prof. Wiatr obejmującej materiał kliniczny z lat 1959-1990 (8).

3. Epidemiologia

Nie ma dokładnych polskich danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania ZW. Na podstawie badań przeprowadzonych w USA obejmujących 5-letni okres czasu (lata 1986-1990) oceniono rozpowszechnienie choroby na 26 do 30 przypadków na 1 000 000 mieszkańców (9). W Niemczech w wybranych regionach kraju wskaźnik ten oszacowano na 42,3 do 51,2 przypadków na 1 000 000 mieszkańców, przy czym większe rozpowszechnienie obserwowano w północnej części kraju (10). Wskaźnik rocznej zachorowalności również waha się, wynosząc 10 nowych przypadków na 1 000 000 w Niemczech (10), 8,5/1 000 000 w Wielkiej Brytanii (11) i 4/1 000 000 w USA (9). W przeprowadzonych między innymi w Norwegii, Szwecji oraz Wielkiej Brytanii wieloletnich analizach zaobserwowano rosnącą liczbę zachorowań na ZW. Wskaźnik zachorowalności zwiększył się z 5,2/1 mln do 12,0/1 mln populacji w Norwegii (12), z 8,7 do 10,3/1 mln w Wielkiej Brytanii na przestrzeni 11 lat (11) oraz z 3,3 do 11,9 na przestrzeni 21 lat w Szwecji (13). Przyczyna tego zjawiska pozostaje nieznana. Może to być związane z rzeczywistym wzrostem liczby chorych, ale nie można wykluczyć, że przyczyniła się do tego zwiększona rozpoznawalność wynikająca zarówno ze wzrostu zainteresowania tą jednostką chorobową, jak i rozwojem wiedzy na jej temat. Z pewnością przyczyniło się do tego również wprowadzenie do powszechnej diagnostyki testów do oznaczania obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA - ang: *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) w surowicy oraz potwierdzenie ich swoistości i specyficzności dla tej jednostki chorobowej (14). Rozpowszechnienie badań immunologicznych znacznie ułatwiło i przyspieszyło ustalenie rozpoznania, jakkolwiek we wspomnianym już badaniu przeprowadzonym w Szwecji zwrócono uwagę, że wzrost liczby chorych był zauważalny już 3 lata przed wprowadzeniem do powszechnego stosowania badań immunologicznych (13, 15).

Na ziarniniakowatość Wegenera zdecydowanie częściej chorują osoby rasy białej, przy czym równie często dotyczy ona obu płci (16, 17, 18). W niektórych badaniach zwracano uwagę na niewielką dominację płci męskiej (19 - 26). Choroba może wystąpić w każdym wieku (5 - 91 lat), ale najwięcej przypadków notuje się między 45 a 65 rokiem życia (13, 16 - 18, 21- 33). Występowanie rodzinne zdarza się bardzo rzadko (34, 35). Praktycznie nie zdarza się także występowanie choroby u bliźniąt jednojajowych (36).

ZW jest chorobą przewlekłą o nawrotowym charakterze, dotykającą w większości przypadków osób w okresie ich pełnej aktywności zawodowej. W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoznania byli młodszy niż 40 lat, oceniano wpływ choroby na ich dalszą zdolność do pracy i jakość życia. Stwierdzono, że 31% z nich w wyniku choroby stało się przewlekle niezdolnych do wykonywania pracy zawodowej, a ich jakość życia była istotnie obniżona (37, 38).

4. Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby pozostaje nieznana. Wśród czynników sprawczych zwraca się dużą uwagę na narażenie środowiskowe: ekspozycja na gazy, krzemionkę, środki stosowane w rolnictwie, czynniki organiczne, infekcyjne, czy leki (39 - 42). Bierze się również pod uwagę istnienie skłonności osobniczej predysponującej do rozwoju omawianej choroby, chociaż udział czynników genetycznych jest niejasny, a zależność ZW od obecności konkretnych antygenów HLA jest słaba (18, 41, 43 - 45).

Spośród wielu teorii patogenetycznych jedną z najstarszych i wciąż aktualnych jest teoria infekcyjna. Już sam Wegener sugerował, że stan zapalny w obrębie górnych dróg oddechowych może być czynnikiem inicjującym rozwój choroby. Teoria ta została czasowo zarzucona ze względu na nieskuteczność stosowanych antybiotyków, a jednocześnie brak obecności jakichkolwiek drobnoustrojów (bakterii, wirusów, grzybów, mykoplazm) w badaniach popłuczyn oskrzelowych czy wycinków z płuc. Obecnie proponowany jest hipotetyczny model patogenezy ZW z udziałem czynnika infekcyjnego, w szczególności gronkowca złocistego, choć inne czynniki infekcyjne również brane były pod uwagę (m.in. arbowirus A, parvovirus B19, *Klebsiella* sp, *Staphylococcus aureus* czy *Haemophilus influenzae*). W myśl tej teorii zakażenie aktywuje system odpornościowy i wywołuje reakcję zapalną. Zaktywowane monocyty produkują cytokiny prozapalne, głównie czynnik martwicy nowotworów (TNF – ang. *Tumor necrosis factor*) i interleukinę 1 (IL-1). Pod ich wpływem na powierzchni granulocytów obojętnochłonnych oraz komórek śródbłónki dochodzi do ekspresji cząstek adhezyjnych, proteiny 3 (PR3) i mieloperoksydazy (MPO). W wyniku wiązania krążących przeciwciał ANCA z PR3 przez receptor FcγRII znajdujący się na powierzchni neutrofilii dochodzi do aktywacji granulocytów obojętnochłonnych i ich degranulacji, uwalniania wolnych rodników tlenowych i wydzielania substancji o działaniu chemotaktycznym. Zapoczątkowuje to uszkodzenie naczyń i tworzenie ziarniny (46 - 50).

Jedną z nowych koncepcji wyjaśniającą mechanizm, w jakim infekcja gronkowcem złocistym miałaby indukować rozwój zapalenia naczyń, opiera się na obserwacji, że u chorych z ZW stwierdza się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko tzw. komplementarnemu PR3 (cPR3), czyli białku, które powstaje z antysensownego DNA kodującego PR3. Przeciwciała do cPR3 indukują powstawanie przeciwciał anty-idiotypowych reagujących krzyżowo z PR3, czego efektem jest powstawanie ANCA. Stwierdzono, że białka gronkowca złocistego wykazują homologię z cPR3 (51). Związek infekcji z zapoczątkowaniem reakcji immunologicznej nie został jednak dotychczas jednoznacznie udowodniony (42, 52 - 56). Potwierdzono natomiast blisko ośmiokrotnie zwiększone ryzyko nawrotu choroby oraz obecność aktywnych zmian w obrębie górnych dróg oddechowych w przypadku nosicielstwa gronkowca złocistego w obrębie błony śluzowej nosa (57). Teoria infekcyjna może być wytłumaczeniem dla obserwowanej przez niektórych badaczy sezonowości zachorowań na ZW z predylekcją do miesięcy zimowych oraz częstszym występowaniem choroby w krajach o klimacie zimnym (zwiększona zapadalność na choroby infekcyjne głównie górnych dróg oddechowych w miesiącach zimowych) (41, 58, 59).

W 1982 roku Davies po raz pierwszy stwierdził w surowicy chorych z martwicznym zapaleniem kłębuszków nerkowych obecność przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA) (60). Po trzech latach van der Woude wykazał związek obecności tych przeciwciał z ZW (14). ANCA są grupą przeciwciał skierowanych przeciwko enzymom zawartym w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych i monocytach, ale zarówno przyczyna ich powstawania, jak i dokładna rola w procesie rozwoju ZW pozostaje do końca niewyjaśniona. Prawdopodobnie ich powstanie indukuje długotrwała i nietypowa prezentacja antygenów, które w warunkach zdrowia są niedostępne dla układu odpornościowego. Istnieją dwie metody wykrywania przeciwciał ANCA: bardziej czuła metoda immunofluorescencji (IF) i bardziej specyficzny test immunoenzymatyczny (ELISA) (61, 62). Na podstawie immunofluorescencji wyróżnia się dwa podstawowe typy przeciwciał przeciw granulocytarnych: o cytoplazmatycznym typie świecenia, (tzw. c-ANCA – ang: *cytoplasmic* ANCA) oraz o okołojądrowym typie świecenia (tzw. p-ANCA – ang: *perinuclear* ANCA). W teście immunoenzymatycznym oceniana jest swoistość wykrywanych przeciwciał: cANCA skierowane są głównie przeciwko proteinazie 3 (PR3), natomiast pANCA przeciwko mieloperoksydazie (MPO), elastazie, lactoferynie lub BPI (ang: *bactericidal/permeability increasing protein*). Biologiczna rola tych enzymów polega na degradacji lub detoksykacji substancji produkowanych przez drobnoustroje chorobotwórcze.

W niektórych przypadkach stwierdzić można także tzw. atypowe ANCA (a-ANCA) o nieokreślonym typie świecenia. Swoistość oznaczeń cANCA metodą immunofluorescencji u pacjentów z ZW wynosi powyżej 95%. Czułość tej metody natomiast waha się w zależności od fazy i postaci choroby: u pacjentów z aktywną, uogólnioną postacią ZW wynosi 90-98%, w postaci ograniczonej do górnych dróg oddechowych 50-70%, natomiast w okresie remisji czułość oznaczeń cANCA wynosi poniżej 35% (63 - 65). U osoby prezentującej objawy sugerujące ZW, u której stwierdza się obecność przeciwciał cANCA, prawdopodobieństwo takiego rozpoznania jest wysokie. Zgodnie z konsensusem Międzynarodowej Grupy Ekspertów ds. ANCA testem wykonywanym u każdego nowo diagnozowanego pacjenta powinna być IF (66, 67). W wypadku uzyskania wyniku dodatniego, bez współistniejących przeciwciał przeciwnądrowych, test ten może być użyty do dalszego monitorowania chorego. W przypadku otrzymania wyniku ujemnego lub wątpliwego, należy wykonać test ELISA celem wykrycia przeciwciał anty PR3 i anty MPO. Optymalne jest wykonywanie zarówno IF jak i ELISA u każdego nowo diagnozowanego pacjenta, gdyż istnieje grupa chorych (około 10%), u których wyniki IF i ELISA nie pokrywają się, co wynika najpewniej z różnic w metodologii (62, 68). Należy jednak pamiętać, że cANCA nie są patognomoniczne dla rozpoznania ZW. Wskazane jest uzyskanie materiału z zajętego narządu do badania histopatologicznego, celem potwierdzenia rozpoznania. Niemniej ze względu na wysoką swoistość przeciwciał PR3-ANCA niektórzy autorzy sugerują, aby przy sugestywnym obrazie klinicznym i obecności przeciwciał PR3-ANCA rozpoznać ZW bez wykonywania biopsji zajętych narządów (63). Pamiętać także należy, że stężenie przeciwciał w surowicy nie odzwierciedla aktywności ani zaawansowania choroby. Zmiany w ich stężeniu tylko u mniej niż 10% pacjentów odzwierciedlają zmiany w stanie klinicznym oraz aktywności choroby (69).

Przeciwciała pANCA nie są typowe dla określonej postaci zapalenia naczyń. Ich obecność stwierdza się u około 5% chorych z ZW, ponadto występują w mikroskopowym zapaleniu naczyń, czy chorobie Churga-Strauss. U niektórych pacjentów dotkniętych m.in. zapalnymi chorobami jelit, reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) czy toczniem układowym (SLE), również mogą występować przeciwciała ANCA, ale zazwyczaj skierowane przeciwko innym niż mieloperoksydaza antygenom, np. przeciwko laktoferynie. W praktyce klinicznej stwierdza się również niewielką grupę chorych (około 5%) z rozpoznaniem układowego zapalenia naczyń, u których w całym przebiegu choroby nie stwierdza się obecności przeciwciał ANCA w surowicy. Przyczyna tego zjawiska pozostaje niewyjaśniona (70).

W praktyce klinicznej należy również pamiętać o możliwości tzw. fałszywie dodatnich oznaczeń ANCA. Ich obecność można stwierdzić w wielu chorobach układowych, zakaźnych i nowotworowych (m.in. amebiaza, HIV, mukowiscydoza, mykobakteriozy, wrzodziejące zapalenie jelit, toczeń układowy, rak płuca, sarkoidoza, autoimmunologiczne zapalenie wątroby) (50, 70).

Związek przeciwciał ANCA z rozwojem układowych zapaleń naczyń jest nadal niejednoznaczny. O ile rola MPO-ANCA w patogenezie zapaleń naczyń została udowodniona, to udział przeciwciał PR3-ANCA w patogenezie ZW budzi nadal kontrowersje (48). Pewne obserwacje kliniczne wydają się potwierdzać ich patogenną rolę. Po pierwsze, jak już wspomniano, u większości pacjentów z aktywną, ciężką postacią choroby stwierdza się obecność ANCA w surowicy (65), aczkolwiek dane dotyczące związku stężenia ANCA z aktywnością procesu chorobowego są sprzeczne (17, 19, 65, 71, 72). Po drugie, wykazano, że w trakcie leczenia u chorych z obecnością ANCA ich stężenie w surowicy obniża się. Jednocześnie większość nawrotów choroby poprzedzone jest wzrostem ich stężenia w surowicy pacjentów (73, 74). Część autorów sugerowała nawet, iż leczenie uzależnione od narastania przeciwciał mogłoby zapobiegać nawrotom choroby, chociaż przydatność seryjnych oznaczeń ANCA w monitorowaniu chorych i przewidywaniu nawrotów choroby jest kontrowersyjna (14, 75). Uważa się, że w sytuacji, gdy wzrastającemu stężeniu ANCA nie towarzyszą objawy kliniczne sugerujące nawrót choroby, to sam ich wzrost nie upoważnia do wdrożenia czy intensyfikacji leczenia (17, 19). Wynika to z obserwacji, że nawet u około 40% chorych, u których stwierdzano narastanie miana ANCA nie wystąpił klinicznie jawny nawrót choroby (72, 74). Na podstawie wieloletnich obserwacji uważa się natomiast, że chorzy, u których w okresie remisji nadal wykrywa się ANCA, mają większe ryzyko klinicznego nawrotu choroby (71). Dane te wskazują na to, że ANCA mają istotną rolę w patogenezie ZW, ale sama ich obecność nie jest wystarczająca do indukcji zapalenia naczyń.

Z punktu widzenia histopatologicznego ZW charakteryzuje się występowaniem martwiczego zapalenia małych naczyń oraz tworzeniem struktur ziarniniakowych. Biorąc pod uwagę te dwa odmienne procesy, wyróżnić można dwie fazy choroby mające również swoje odzwierciedlenie w obrazie klinicznym (76). Choroba najczęściej rozpoczyna się od fazy ziarniniakowej (choroba ziarninikowa). Najwcześniejszy okres zmian mikroskopowych ukazuje małe ogniska martwicy kolagenu otoczone palisadowato histiocytami, co prowadzi do tworzenia ziarniniaka. Wykazano, że za powstawanie ziarniny zapalnej odpowiadają procesy komórkowe, a komórkami zaangażowanymi w ten proces są głównie limfocyty Th17 (77).

Uwalniany TNF oraz interferon gamma (INF γ) pobudzają makrofagi do wytwarzania cytokin i toksycznych metabolitów, co ma działanie prozapalne oraz uszkodzające tkanki (46, 47, 70, 78). Klinicznie ten okres choroby charakteryzuje się głównie zmianami w obrębie górnych dróg oddechowych (nawracające krwawienia, wycieki ropne lub krwisto-ropne z nosa, zapalenie zatok obocznych nosa, perforacja przegrody nosa, zapalenie ucha środkowego, zapalenie wyrostka sutkowatego) bez współistniejących objawów ogólnych choroby (gorączka, utrata masy ciała, osłabienie). Zmiany ziarniniakowe mogą przez ciągłość szerzyć się do jamy ustnej, oczodołu, na podstawę czaszki, a także w kierunku tchawicy, oskrzeli i płuc. W dolnych drogach oddechowych zmiany ziarniniakowe tworzą mnogie zmiany o charakterze guzków, często z tendencją do rozpadu. Ten okres choroby, z dominującymi zmianami ziarniniakowymi może po różnym czasie trwania (od tygodni do lat) przejść w postać uogólnioną, w której dominują zmiany o typie zapalenia naczyń. Często trudno jest klinicznie wyróżnić obie fazy choroby. Choroba może ujawnić się w postaci uogólnionej, bez uchwytnej fazy ziarniniakowej lub też transformacja może przyjmować postać piorunującą. Typową zmianą histopatologiczną w okresie uogólnionym choroby jest zapalenie małych i średnich naczyń zarówno tętniczych jak i żylnych, w obrazie morfologicznym przyjmującym postać martwiczego zapalenia naczyń (ang: *necrotizing vasculitis*). Dominującym typem komórek w tej fazie choroby są limfocyty Th2. Klinicznie występują objawy ogólne (gorączka, osłabienie, poty nocne, utrata masy ciała), dolegliwości stawowe, mięśniowe oraz objawy narządowe takie jak np. zespół czerwonego oka jako wyraz zapalenia naczyń spojówek i twardówki, zmiany skórne (histologicznie leukocytoklastyczne zapalenie naczyń), czy też polineuropatia obwodowa jako wyraz zapalenia naczyń zaopatrujących nerwy obwodowe. Całość obrazu postaci uogólnionej choroby dopełnia zajęcie nerek przyjmujące często postać gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek. Jeśli towarzyszy mu krwawienie do pęcherzyków płucnych, daje to kliniczny obraz zespołu płucno-nerkowego (46, 47, 70, 76, 78).

Podstawą rozpoznania pozostaje badanie histopatologiczne, przy czym należy zwrócić uwagę, że pomimo, iż typowa triada patologiczna obejmuje obecność ziarniny, martwicy i zapalenia naczyń to rzadko w badaniu materiału pobranego drogą biopsji tkankowej spotyka się jednocześnie wszystkie te zmiany (18, 79). Uzyskanie pewnego rozpoznania zależy w dużym stopniu od miejsca i sposobu pobierania materiału do badania histopatologicznego (80). Przydatność badania mikroskopowego wzrasta szczególnie w przypadku chorych z ujemnym oznaczeniem ANCA, w początkowym okresie choroby, bądź u pacjentów z nietypowym obrazem klinicznym.

5. Kryteria rozpoznania

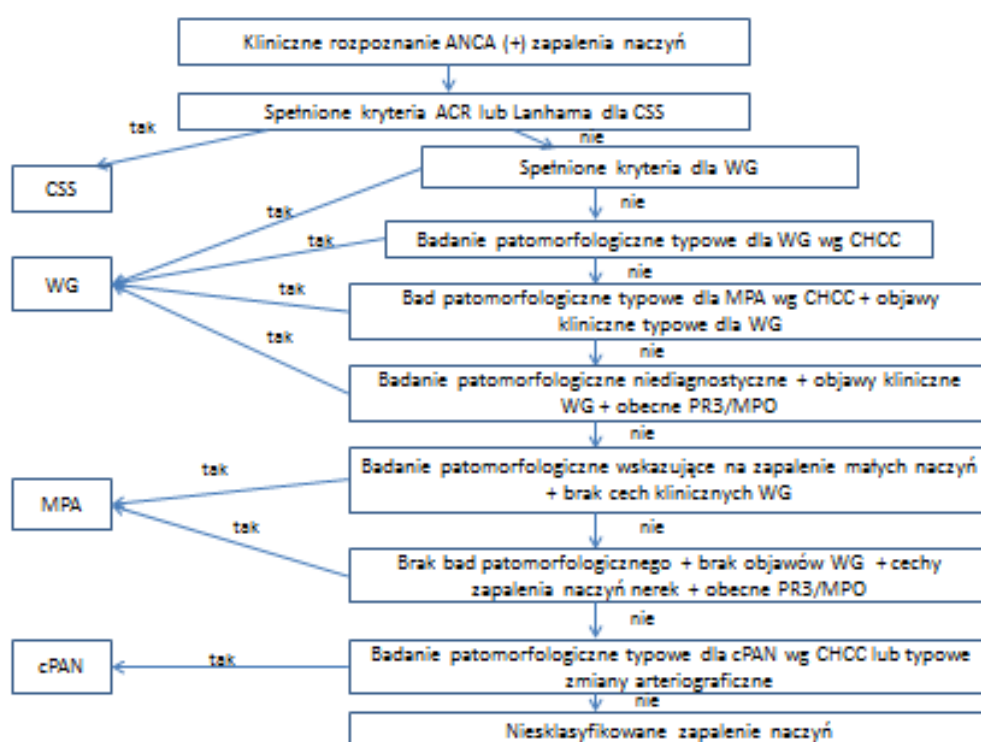
W 1990 roku Amerykańskie Kolegium Reumatologów (ang. ACR - *American College of Rheumatology*) opracowało kryteria klasyfikacyjne wyróżniając siedem postaci zapaleń naczyń, w tym ZW (81). Czulość tych kryteriów ustalono na 71 do 95,3%, a specyficzność na 78,7 do 99,7%. Do kryteriów ACR dla ZW należą: 1) obecność stanu zapalnego w obrębie jamy ustnej lub nosa w postaci bolesnych bądź bezbolesnych owrzodzeń na błonach śluzowych jamy ustnej, lub też ropny bądź krwisty wyciek z nosa, 2) nieprawidłowy obraz radiologiczny klatki piersiowej wykazujący obecność guzków, utrwalonych nacieków lub jam, 3) nieprawidłowy osad moczu oraz 4) cechy ziarniniakowego zapalenia w biopsji obecnego w ścianie tętnicy lub tętniczki, bądź też okołonaczyniowo lub pozanaczyniowo. Spełnienie co najmniej 2 z wymienionych kryteriów pozwala na ustalenie rozpoznania z czulością określaną na 88,2% i specyficznością na 92%. Należy jednak podkreślić, że wymienione powyżej kryteria ACR nie zostały stworzone jako kryteria diagnostyczne, a miały jedynie służyć klasyfikacji zapaleń naczyń. W przeprowadzonych badaniach wykazano ich ograniczoną skuteczność w diagnostyce zapaleń naczyń w ogólnej populacji chorych (82).

W 1992 roku w miejscowości Chapel Hill w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej odbyła się konferencja znana pod nazwą *Chapell Hill Consensus Conference* – CHCC, w trakcie której opracowano definicje poszczególnych postaci zapaleń naczyń opierając się na obrazie histopatologicznym oraz średnicy zajętych naczyń. W brzmieniu tej definicji ZW jest „ziarniniakowym zapaleniem obejmującym drogi oddechowe oraz martwiczym zapaleniem dotyczącym naczyń drobnego i średniego kalibru, zarówno tętniczych jak i żylnych; martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych w ZW jest częste” (83). Należy pamiętać, iż zaproponowana na konferencji w Chapel Hill i obowiązująca obecnie definicja ZW w zamyśle jej autorów również nie miała służyć jako kryteria klasyfikacyjne, a tym bardziej diagnostyczne. Dwie duże próby adaptacji definicji z CHCC do codziennej klinicznej diagnostyki ZW zawiodły (84, 85, 86). Trwają nadal starania o utworzenie kryteriów służących specyficznie diagnostyce ZW (84, 87).

Obraz kliniczny zapaleń naczyń jest bardzo różnorodny, a ustalenie właściwego rozpoznania w odniesieniu do konkretnego pacjenta jest często trudne. Na kanwie tych trudności Europejska Agencja Medyczna (EMA, ang. *European Medicines Agency*) zaproponowała algorytm diagnostyczny ANCA-dodatnich zapaleń naczyń oparty na kryteriach ACR i definicjach CHCC (88) (rycina 1).

Jego przydatność diagnostyczną potwierdzono w badaniach populacyjnych (89, 90). Z kolei Europejska Grupa do Spraw Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS, ang. *European Vasculitis Study Group*) przedstawiła propozycję tzw. zmodyfikowanych kryteriów ACR, w których jako piąty element uwzględniono obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) w surowicy chorego.

Rycina 1. Algorytm klasyfikacyjny zapaleń naczyń wg Europejskiej Agencji Medycznej (EMA) (Watts, 2007, zmodyfikowane).



CSS – choroba Churga-Strauss; CHCC - Chapell Hill Consensus Conference; MPA – mikroskopowe zapalenie naczyń; WG – ziarniniakowatość Wegenera; cPAN – klasyczne guzkowe zapalenie tętnic

6. Postacie choroby i obraz kliniczny

Jak już wspomniano, rozwój zmian w klasycznej postaci ZW charakteryzuje się dwufazowym przebiegiem. Początkowy okres określa się mianem postaci ograniczonej, zwanej przez różnych autorów fazą inicjującą, nienerkową, indolentną, zlokalizowaną, wczesnie układową lub lokoregionalną. Ta postać choroby, bez zajęcia nerek, została po raz pierwszy opisana w 1966 roku (91). Po upływie różnie długiego okresu czasu może ona przejść w postać ciężką zwaną także uogólnioną, klasyczną lub uogólnioną klasyczną. Naturalny przebieg choroby u każdego chorego jest inny i trudny do przewidzenia zwłaszcza w początkowej fazie choroby (76).

Na podstawie konsensusu ekspertów zawartego w ramach badania WGET (ang. *Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial*) wyróżniono postać ograniczoną i ciężką choroby. Postać ograniczoną zdefiniowano jako stan, w którym występujące zmiany chorobowe nie wymagają natychmiastowego rozpoczęcia leczenia, gdyż nie stanowią zagrożenia dla życia ani funkcjonowania życiowo ważnych narządów. W każdym innym przypadku, gdy z powodu zajęcia życiowo ważnych narządów wymagane jest pilne rozpoczęcie leczenia, rozpoznajemy postać ciężką. Europejska Grupa ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS) zaproponowała inny podział. Wyróżniono w nim postać miejscową, wczesną uogólnioną oraz uogólnioną, w której wyróżniono podgrupę z zajęciem narządowym i uszkodzeniami zagrażającymi życiu, postać ciężką oraz oporną na leczenie. Charakterystykę poszczególnych postaci przedstawiono w tabeli 2. Postać miejscowa oraz wczesna uogólniona według EUVAS odpowiada w większości postaci ograniczonej w badaniu WGET. W niniejszym opracowaniu przyjęto podział na postaci według EUVAS.

Tabela 2. Podział postaci ZW według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS).

Postać choroby	Definicja
Miejscowa	Objawy ograniczone do górnych i dolnych dróg oddechowych, bez układowego zapalenia i objawów ogólnych
Wczesna uogólniona (bez zajęcia narządów zagrażającego życiu)	Dodatkowo występują objawy ogólne choroby oraz objawy zajęcia narządowego, ale bez uszkodzenia zagrażającego życiu chorego; kreatynina <1,7 mg/dl
Uogólniona z zajęciem narządów zagrażającym życiu	Zagrażające życiu uszkodzenie narządów wewnętrznych; kreatynina <5,7 mg/dl
Ciężka	Gwałtownie postępująca niewydolność nerek z towarzyszącym lub nie zajęciem płuc; zagrożenie życia
Oporna	Choroba postępująca pomimo leczenia cyklofosfamidem i glikokortykosteroidami

Obraz kliniczny ZW cechuje się dużą zmiennością objawów. Najczęściej zmiany chorobowe lokalizują się w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Obraz kliniczny jest jednak o wiele bardziej różnorodny, gdyż choroba może dotyczyć niemal każdego narządu. Częstość zajęcia poszczególnych narządów stwierdzana w momencie rozpoznania choroby jest różna, co wynika zarówno ze wspomnianej zmienności obrazu klinicznego, jak i ze specjalizacji ośrodka, z którego pochodzą poszczególne dane statystyczne. Częstość zajęcia górnych dróg oddechowych w czasie rozpoznania waha się od 60 do 90% (12, 16, 18, 19, 22 - 24, 30, 31, 92 - 96), zajęcie nerek od 18 do nawet 100% (dane z ośrodków nefrologicznych) (16, 18, 19, 23, 24, 30, 31, 33, 92 - 95), płuc 31 do 95% (16, 18, 19, 22, 24, 30, 92 - 95). Częste są również objawy ogólne choroby takie jak gorączka, osłabienie (33, 93, 95), a także objawy ze strony stawów i mięśni (20 - 80%)(16, 18, 22, 24, 33, 79, 92- 95, 97). Zajęcie układu nerwowego jest dość rzadkie na początku choroby, natomiast już w tym okresie mogą występować objawy mononeuropatii czy polineuropatii obwodowej (3 - 20%) (16, 18, 30, 92, 93) oraz objawy zajęcia centralnego układu nerwowego (2 - 8%) (16 - 18, 30, 93, 95).

Inne rzadsze lokalizacje choroby to gałka oczna (8 - 58%) (16 - 18, 22 - 24, 30, 31, 33, 79, 92 - 95, 97), przewód pokarmowy (0 - 12%) (16, 18, 30, 31, 92 - 95), serce (2 - 25%) (16 - 18, 22, 31, 92 - 95, 97), skóra (5 - 46%) (16 - 18, 22 - 24, 30, 31, 33, 92 - 95, 97). Do bardzo rzadkich lokalizacji należą również ślinianki, przysadka mózgowa, prostata, narządy rodne czy gruczoł piersiowy (22, 92, 93, 98, 99).

7. Kryteria remisji całkowitej, częściowej oraz nawrotu choroby

ZW przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Remisja całkowita (CR) definiowana jest jako brak cech aktywności choroby, całkowita regresja obserwowanych wcześniej w badaniach radiologicznych zmian płucnych bądź stwierdzenie stabilnych zmian zejściowych (blizn), ustabilizowanie bądź poprawa funkcji nerek bez cech aktywności osadu moczu. Jako częściową remisję (PR) uznaje się sytuację kliniczną, w której występuje wyraźne zmniejszenie nasilenia objawów choroby, z przynajmniej częściową regresją zmian naciekowych w płucach, ustabilizowaniem funkcji nerek, a w przypadku występowania cech zajęcia innych niż wymienione narządów obecność wykładników poprawy ich funkcji. Mianem nawrotu określa się ponowne wystąpienie cech aktywności choroby, pogorszenie funkcji uprzednio zajętych narządów lub wystąpienie nowych zmian stwierdzone po okresie przynajmniej częściowej remisji, po wykluczeniu choroby infekcyjnej (100).

8. Skale stosowane do oceny aktywności (BVAS/WG) i zaawansowania choroby (DEI)

Układowe zapalenia naczyń, w tym ZW, są chorobami stanowiącymi realne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów. Postęp jaki dokonał się w ostatnich latach w ich diagnostyce, a zwłaszcza leczeniu, znacznie poprawił rokowanie w tej grupie pacjentów. Coraz większa liczba pacjentów przeżywa ostry okres choroby, a co za tym idzie wzrasta liczba chorych obciążona przewlekłą chorobą o nawrotowym charakterze. Przewlekłość i nawrotowość choroby wymaga ciągłej wnikliwej oceny stanu chorego. Istotną kwestią pozostaje odróżnienie potencjalnie odwracalnego pogorszenia stanu chorego, związanego z zaostrzeniem choroby od nieodwracalnych uszkodzeń narządowych wynikających bądź z przebytego aktywnego procesu chorobowego, będących wynikiem toksyczności stosowanego leczenia, czy też będących efektem innych współistniejących chorób.

W celu umożliwienia obiektywnej oceny stanu chorego, aktywności i zaawansowania choroby, a także odpowiedzi na zastosowane leczenie stworzono odpowiednie skale. Umożliwiają one monitorowanie przebiegu choroby oraz ułatwiają podejmowanie decyzji terapeutycznych. Standaryzacja oceny umożliwia także porównywanie danych pomiędzy ośrodkami oraz wykorzystanie wyników badań populacyjnych w trakcie opieki nad indywidualnym pacjentem. Spośród wielu skal mających zastosowanie w układowych zapaleniach naczyń, w niniejszej pracy posłużono się dwiema: aktywność choroby oceniano w skali BVAS/WG (ang: *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener granulomatosis*), natomiast stopień zaawansowania przy użyciu skali DEI (ang: *Disease Extend Index*). Obie skale oceniano w oparciu o stan kliniczny w chwili rozpoznania choroby.

9. Leczenie

ZW jest chorobą o potencjalnie śmiertelnym przebiegu. Leczenie uzależnione jest od postaci choroby, stopnia jej zaawansowania oraz stanu klinicznego chorego. Ogólnie w procesie terapeutycznym wyróżnić możemy okres indukcji remisji, następnie jej podtrzymania oraz leczenia nawrotów. Obecnie za złoty standard w leczeniu indukującym remisję stosowanym w postaci uogólnionej ZW uznaje się skojarzone podawanie wysokich dawek glikokortykosteroidów oraz cyklofosfamidu (tzw. schemat Fauciego). Umożliwia on uzyskanie remisji choroby w ponad 90% przypadków (180). Glikokortykosteroidoterapię rozpoczyna się zazwyczaj od dożylnych wlewów metylprednizolonu w dawce 0,5-1,0 g na dobę przez 3 dni (zazwyczaj do łącznej dawki od 1,5 do 3,0 g) z następczą terapią prednizonem w dziennej dawce 1 mg/kg m.c. Cyklofosfamid podawany jest w dawce 0,75 g/m² powierzchni ciała we wlewach dożylnych powtarzanych co 1 do 4 tygodni. Dawka dostosowana jest do stopnia upośledzenia funkcji wydalniczej nerek oraz czynności szpiku kostnego. Lek ten można także stosować doustnie w dawce 2 - 4 mg/kg m.c. W przypadku choroby o mniejszym nasileniu, bez zmian narządowych powodujących zagrożenie życia chorego, można podawać prednizon w dawce 1 mg/kg m.c. bez poprzedzającego podania metylprednizolonu, a cyklofosfamid stosować doustnie w dawce 1,5 - 2 mg /kg m.c. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że dożylne podawanie cyklofosfamidu w postaci comiesięcznych wlewów jest co najmniej tak samo skuteczne w osiągnięciu remisji jak codzienna terapia doustna. Jednocześnie obarczone jest mniejszą toksycznością, chociaż z nieco większym ryzykiem nawrotu choroby (23, 30, 101 - 108).

Do najważniejszych działań niepożądanych stosowania cyklofosfamidu należą: upośledzenie płodności, supresja szpiku, nawracające zakażenia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, rak pęcherza moczowego, łysienie, wtórne nowotwory. Wysoka toksyczność cyklofosfamidu skłania do poszukiwania innych możliwości terapeutycznych. Jedną z nich jest stosowanie metotreksatu, który jest uznanym lekiem w postaci ograniczonej choroby (18, 107, 109). W postaci uogólnionej stosowany jest natomiast w podtrzymaniu remisji osiągniętej za pomocą cyklofosfamidu (71, 110). Innym lekiem drugiego rzutu w leczeniu ZW jest cyklosporyna A (CsA). Ma ona zastosowanie zwłaszcza w przypadku nietolerancji cyklofosfamidu lub też zastosowania jego dawki kumulacyjnej (3 g/kg m.c). Jest ona także stosowana w schemacie leczenia immunosupresyjnego w chorych po przeszczepieniu nerki z powodu schyłkowej jej niewydolności w przebiegu ZW. W przypadku ciężkiego przebiegu choroby zwłaszcza z krwawieniem do pęcherzyków płucnych, gwałtownie postępującą niewydolnością nerek, a także u chorych ze współistniejącą obecnością przeciwciał ANCA i skierowanych przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (anty-GBM) wykazano dużą skuteczność plazmaferezy (badanie MEPEX – ang. *Methyl prednisolone versus plasma exchange as additional therapy for severe ANCA associated glomerulonephritis*). U chorych, którzy uzyskali remisję choroby należy nadal kontynuować leczenie mające na celu jej podtrzymanie. Zazwyczaj stosuje się leki mniej toksyczne niż cyklofosamid jakimi są azatiopryna (AZA) w dawce 2,0 - 2,5 mg/kg mc/d (22, 111, badanie CYCAZAREM – ang. *Cyclophosphamide or Azathioprine as a remission therapy for vasculitis*; badanie REMAIN – ang. *Randomised trial of prolonged remission-maintenance therapy in systemic vasculitis*), metotreksat (MTX) w dawce 0,3 mg/kg mc/tydzień, (110, 112, badanie NORAM – ang. *Non-Renal Wegener's Granulomatosis Treated Alternatively with Methotrexate Trial*, mykofenolan mofetilu (MMF) (113, 114), dożylna immunoglobulina ludzka (IVIG) w dawce 0,4 g/kg mc co miesiąc (115, 116, 117), trimetoprim z sulfametoksazolem (18). Należy zwrócić szczególną uwagę właśnie na rolę trimetoprimu z sulfametoksazolem. Lek ten stosowany w fazie początkowej choroby ograniczonej może indukować remisję w około 50% przypadków (119), natomiast jego efekt w jej utrzymaniu jest już kontrowersyjny. Ma on natomiast uznane zastosowanie w przypadku zapobieganiu nawrotom u nosicieli gronkowca złocistego w obrębie górnych dróg oddechowych (112). W powikłaniach miejscowych choroby takich jak zwężenie podgłośnia krtani stosuje się miejscowe podawanie preparatów depomedrolu. Nadal trwają badania nad zastosowaniem nowych leków w ZW – m.in. rituksimabu, globuliny antytymocytarnej (ATG), leflunomidu, etanerceptu (120, badanie WGET - ang. *Wegener's*

Granulomatosis Etanercept Trial) i innych antagonistów TNF. Według większości autorów leczenie powinno być prowadzone przez około 1 rok od czasu uzyskania klinicznej remisji (18, 22, 102), a niektórzy zalecają nawet 2 letnie leczenie (121).

II. CEL PRACY

Celem pracy była ocena obrazu klinicznego, stosowanego leczenia oraz losów chorych z ziarniniakowością Wegenera leczonych w klinikach i poradniach przyklinicznych UCK latach 1998-2009.

Dokonano retrospektywnej oceny chorych z ZW biorąc pod uwagę:

1. Częstość występowania poszczególnych objawów choroby.
2. Kryteria rozpoznania.
3. Stopień aktywności i zaawansowania choroby w momencie rozpoznania przy użyciu odpowiednich skal.
4. Przydatność badań laboratoryjnych, immunologicznych, obrazowych i histopatologicznych w diagnostyce choroby.
5. Przeżycie chorych.

III. MATERIAŁ I METODY

1. Materiał

Retrospektywną analizą objęto 70 pacjentów z rozpoznaniem ziarniniakowatości Wegenera leczonych w Klinikach i Poradniach Przyklinicznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w latach od 1988 do 2009 roku.

Było to 35 kobiet (50%) i 35 mężczyzn (50%) rasy białej. Ich wiek w chwili rozpoznania wynosił od 15 do 75 lat (średnio $47,4 \pm 14,5$ roku). Wiek kobiet wynosił od 15 do 75 lat, średnio $47,6 \pm 18,7$ roku, natomiast mężczyzn od 21 do 72 lat, średnio $47,3 \pm 14,3$ roku. Średni wiek kobiet i mężczyzn nie różnił się istotnie statystycznie.

Liczbę osób z rozpoznaniem ZW w poszczególnych latach objętych obserwacją przedstawiono na rycinie 2.

Rycina 2. Liczba chorych z rozpoznaniem ZW w poszczególnych latach objętych analizą.



W chwili zakończenia okresu obserwacji, 39 osób nadal pozostawało pod stałą kontrolą w specjalistycznych poradniach przyklinicznych UCK. Kolejne 5 żyjących osób (dane potwierdzone w rozmowie telefonicznej) nie podlegała kontroli specjalistycznej związanej z chorobą zasadniczą. Los 4 osób w chwili zakończenia obserwacji był nieznany, a czas obserwacji tych chorych wynosił od 0,5 roku do 6 lat. Okres obserwacji wszystkich pacjentów poddawanych analizie wynosił od 0,5 roku do 17 lat, średnio $59,2 \pm 60,1$ miesiąca.

Ze względu na interdyscyplinarny charakter choroby diagnostyka, a następnie leczenie pacjentów miały miejsce w różnych klinikach i poradniach specjalistycznych. Wykaz poszczególnych klinik wraz z liczbą chorych przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Kliniki prowadzące leczenie chorych z ZW w UCK.

Lp	Klinika	Liczba chorych
1.	Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych	41
2.	Otolaryngologii	18
3.	Pneumonologii	11
4.	Alergologii	2
5.	Hematologii i Transplantologii	3
6.	Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych	2
7.	Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii	12
8.	Neurologii	1
9.	Okulistyki	2
10.	Dermatologii	1

Pracę przeprowadzono za zgodą kierowników poszczególnych klinik oraz po uzyskaniu zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, z zachowaniem przepisów zawartych w Ustawie o Ochronie Danych Osobowych.

2. Metoda badania

Celem uzyskania danych klinicznych, przeanalizowano indywidualne szpitalne historie choroby oraz karty informacyjne poradni przyklinicznych z zawartymi w nich wywiadami lekarskimi, badaniem przedmiotowym, kartami gorączkowymi, wynikami badań laboratoryjnych, radiologicznych, histopatologicznych. Celem uzupełnienia danych wysłano również 24 pisemne prośby o kontakt, na które pozytywnie odpowiedziało 7 osób.

Gromadząc niezbędne dane brano pod uwagę następujące parametry występujące w momencie rozpoznania choroby:

1. wiek w chwili rozpoznania choroby
2. płeć pacjenta
3. okres czasu od początku trwania objawów do ustalenia rozpoznania
4. rok, w którym ustalono rozpoznanie
5. obecność objawów wskazujących na zajęcie górnych dróg oddechowych (wyciek z nosa, uczucie zatkania/niedrożności nosa, strupienie, obecność owrzodzeń w części nosowej gardła i jamie ustnej, perforacja przegrody nosa, cechy zapalenia zatok obocznych nosa, niedosłuch, chrypka, duszność, podgłośniowe zwężenie krtani, powiększenie ślinianek)
6. obecność objawów wskazujących na zajęcie dolnych dróg oddechowych (duszność, kaszel, krwiotłucie, wykładniki kliniczne niewydolności oddechowej)
7. obecność objawów wskazujących na zajęcie nerek (cechy aktywności osadu moczu, białkomocz, stężenie kreatyniny, stopień upośledzenia funkcji wydalniczej nerek na podstawie eGFR, konieczność leczenia nerkozastępczego, wynik badania histopatologicznego biopsji nerki)
8. dolegliwości ze strony stawów (bóle, obrzęki)
9. występowanie zmian skórnych (plamica uniesiona, owrzodzenia, martwica)
10. objawy wskazujące na zajęcie narządu wzroku (wytrzeszcz, zapalenie spojówki, nadtwardówki, siatkówki)
11. objawy wskazujące na zajęcie układu nerwowego: ośrodkowego (padaczka, cechy uszkodzenia nerwów czaszkowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) i obwodowego (mononeuropatia, polineuropatia)
12. objawy ze strony przewodu pokarmowego (krwawienie, bóle brzucha, dyspepsja, biegunka)
13. objawy ogólne (gorączka, utrata ponad 10% masy ciała, osłabienie)

14. inne objawy, jeśli ich wystąpienie skojarzone było czasowo z rozpoznaniem choroby
15. wyniki podstawowych badań laboratoryjnych (brano pod uwagę: morfologię krwi obwodowej, OB., CRP, stężenie kreatyniny, eGFR, badanie ogólne moczu)
16. wyniki badań immunologicznych
17. wyniki badań obrazowych (zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, zatok obocznych nosa; tomografia komputerowa klatki piersiowej, twarzoczaszki, głowy; bronchofiberoskopia)
18. wyniki badań histopatologicznych wycinków pobranych z zajętych narządów

Na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej prześledzono przebieg choroby każdego pacjenta, biorąc pod uwagę występowanie i liczbę nawrotów choroby oraz stosowane leczenie. Remisję całkowitą choroby stwierdzano w przypadku braku jakichkolwiek cech klinicznych aktywności choroby, a częściową w przypadku częściowej stabilizacji klinicznej. Natomiast mianem progresji choroby określano pogorszenie stanu chorego lub występowanie nowych objawów choroby pomimo stosowanego leczenia. Oceniano czas pozostawania w kontroli po leczeniu, czas (w miesiącach) do pierwszego nawrotu, a w przypadku zgonu chorego czas od rozpoznania choroby do jego wystąpienia. Zgony w czasie pierwszych 12 miesięcy od rozpoznania określano jako „wczesne”, a po tym czasie jako „późne”.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i wyników badań laboratoryjnych u każdego pacjenta oceniono aktywność oraz stopień zaawansowania choroby wykorzystując odpowiednie skale. Celem oceny stopnia aktywności choroby zastosowano skalę Birmingham Vasculitis Activity Score zmodyfikowaną dla ziarniniakowości Wegenera (BVAS/WG). Jest to skala punktowa, oparta na ocenie występowania 34 najbardziej typowych dla ZW prezentacji choroby. Są one pogrupowane w 9 lokalizacji narządowych. Maksymalna wartość punktowa skali wynosi 68. Im wyższy wynik punktowy tym większa aktywność choroby. Natomiast w celu oceny stopnia zaawansowania choroby użyto skali Disease Extent Indeks (DEI), która umożliwia całościową ocenę rozległości choroby. Wzory zastosowanych skal przedstawiono w załączniku.

Dostępna dokumentacja medyczna często nie zawierała wszystkich koniecznych danych analizowanych w niniejszej pracy. Podlegało to krytycznej ocenie sformułowanej w rozdziale „Krytyczna ocena materiału i metod”.

3. Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem programu STATISTICA 9.0 (licencja Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego). W pierwszym etapie analizy statystycznej sprawdzano badane zmienne pod kątem typu rozkładu danych używając testu Kołomogorowa-Smirnowa. W celu porównania wartości cech ilościowych w dwóch analizowanych populacjach zastosowano test U-Manna Whitneya. W przypadku porównań wartości zmiennych w więcej niż dwóch populacjach zastosowano test analizy wariancji ANOVA Kruskala-Wallisa. Zastosowanie tych testów uwarunkowane było rozkładem nieparametrycznym analizowanych zmiennych, jak również ocenianą stosunkowo małą populacją. Zmienne opisywano na wykresie za pomocą mediany wraz z zakresem górnego i dolnego kwartyla. Użyto dodatkowo opisu za pomocą średniej oraz odchylenia standardowego. Zależności pomiędzy dwoma zmiennymi jakościowymi oceniono testem χ^2 . W celu sprawdzenia istotności statystycznej w danym rozkładzie częstości (liczbie oraz odsetku osób) prezentowanym w danych kategoriach zmiennych zastosowano test różnic pomiędzy dwoma składnikami struktury. Oceny zależności pomiędzy dwoma zmiennymi ilościowymi oceniano oceną korelacji Spearmana. Oceny wpływu danych zmiennych niezależnych na zmienną zależną oceniono testem regresji wielorakiej oraz regresji logistycznej. Wpływ zmiennych na wartość parametru bimodalnego prezentowano jako „odds ratio”. Analizy przeżycia dokonano za pomocą testu Kaplana-Meiera, a przedstawione zależności prezentowano na wykresie estymaty Kaplana-Meiera funkcji przeżycia. W obu rodzajach analizy wartość statystyki $p < 0,05$ przyjęto za istotność statystyczną, natomiast $0,10 > p > 0,05$ jako granice istotności statystycznej.

IV. KRYTYCZNA OCENA MATERIAŁU I METOD

Głównym ograniczeniem prezentowanej pracy jest jej retrospektywny charakter. Dane kliniczne uzyskiwano z dostępnej dokumentacji medycznej. Nie dla każdego chorego udało się uzyskać pełne dane zgodne z założeniami pracy. W przypadku braku informacji odnośnie występowania danego objawu bądź odchylenia w badaniu przedmiotowym uznawano, że nie występował. W przypadku braku danych odnośnie wyników badań laboratoryjnych, histopatologicznych oraz immunologicznych uznawano, że takiego badania nie wykonywano. Wyniki obliczeń statystycznych wykonywano dla liczby chorych, u których wynik był znany.

W analizowanym okresie czasu w codziennej diagnostyce i opiece nad chorymi z ZW nie stosowano rutynowo oceny stopnia zaawansowania i aktywności choroby w oparciu o skale BVAS/WG i DEI. Ich wartości zostały wyliczone na podstawie danych klinicznych zawartych w dokumentacji medycznej. W niektórych przypadkach wywiad chorobowy weryfikowano i potwierdzano w bezpośredniej rozmowie telefonicznej z chorymi. Zaznaczenia wymaga, że rozmowa ta miała miejsce również po różnym okresie czasu trwania choroby, więc informacje dotyczące czasu trwania i kolejności pojawiania się poszczególnych objawów również mogły nie być całkowicie precyzyjne. Podziału chorych na poszczególne postaci choroby również dokonano na potrzeby niniejszej pracy na podstawie dostępnej dokumentacji lekarskiej. Znacznym niedoszacowaniem mogą cechować się wyliczenia przyjętej dawki cyklofosfamidu stosowanego w postaci doustnej w warunkach opieki ambulatoryjnej.

V. WYNIKI

1. Charakterystyka analizowanej grupy

1.1 Częstość występowania poszczególnych kryteriów rozpoznania ZW

Na podstawie analizy materiału stwierdzono, iż najczęściej spełnianym przy rozpoznaniu kryterium ACR było zajęcie górnych dróg oddechowych (82,8%). Nieprawidłowości w osadzie moczu występowały u 58,5% chorych, a zmiany w badaniu radiologicznym klatki piersiowej (zarówno klasycznym jak i tomografii komputerowej) u 55,7% chorych. Wynik badania histopatologicznego potwierdzający rozpoznanie uzyskano u 27% pacjentów. Obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) w surowicy, jako dodatkowego kryterium w zmodyfikowanych kryteriach rozpoznania według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS) stwierdzono u 80% chorych. Częstość spełnienia poszczególnych kryteriów wg ACR oraz EUVAS przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Liczba chorych w badanej grupie spełniających poszczególne kryteria rozpoznania ZW według Amerykańskiego Kolegium Reumatologów (ACR) oraz zmodyfikowane kryteria według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS).

Kryterium	Liczba chorych	Odsetek chorych
Zmiany zapalne w obrębie nosa lub jamy ustnej, krwisty wyciek z nosa	58	83
Zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej	39	56
Patologiczny osad moczu	41	58
Typowy obraz histopatologiczny	19	27
*Obecność ANCA/antyPR3 w surowicy	58	83

* dodatkowe kryterium wg EUVAS

ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów

antyPR3 – przeciwciała przeciwko proteinazie 3

W analizowanej grupie pacjentów odpowiednio 2 kryteria ACR spełniało 23 chorych, 3 kryteria – 17 chorych. Wszystkie kryteria klasyfikacyjne spełniało 17 chorych. Uwzględniając obecność ANCA w surowicy jako kryterium dodatkowe stwierdzono, że odpowiednio 2 kryteria spełniało 14 chorych, 3 kryteria – 18 chorych, 4 – 18 chorych, a wszystkie 5 – 15 chorych (tabela 5). Zwrócić należy uwagę, że 13 chorych spełniało tylko jedno kryterium wg ACR. Po uwzględnieniu obecności ANCA było to 5 chorych.

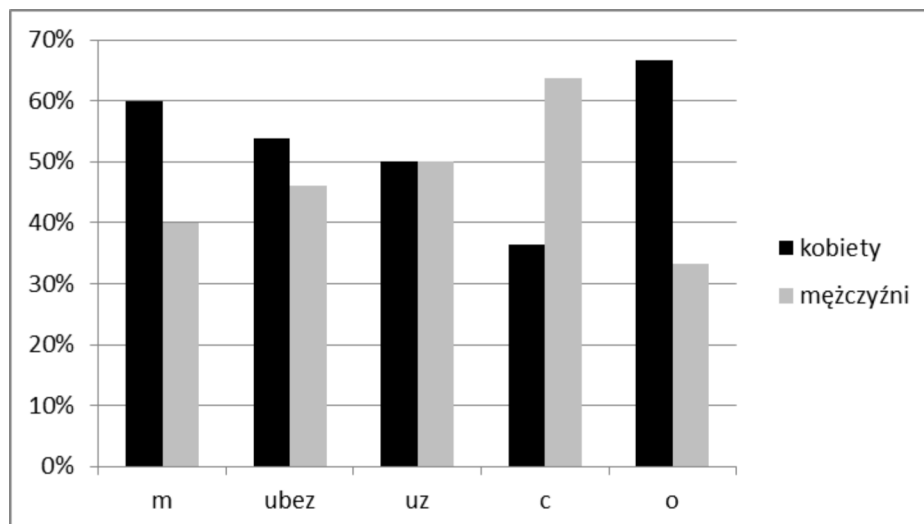
Tabela 5. Liczba kryteriów rozpoznania ZW według Amerykańskiego Kolegium Reumatologów (ACR) oraz według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS) spełniana przez chorych z analizowanej grupy.

Liczba kryteriów	Wg ACR		Wg zmodyfikowanych ACR	
	Liczba chorych	Odsetek chorych	Liczba chorych	Odsetek chorych
1	13	18,6	5	7,14
2	23	32,8	14	20,0
3	17	24,3	18	25,7
4	17	24,3	18	25,7
5	Nie dotyczy	Nie dotyczy	15	21,4

1.2 Podział analizowanej grupy chorych na postaci choroby według EUVAS.

Na podstawie analizy dokumentacji chorych stwierdzono, iż kryteria postaci miejscowej definiowanej według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS) spełniało 10 chorych, a postaci uogólnionej 60 osób. Postać bez uszkodzeń narządowych zagrażających życiu (tzw. postać wczesną układową) stwierdzono u 26 osób, postać z uszkodzeniami narządowymi zagrażającymi życiu u 8 osób, postać ciężką u 23, a postać oporną u 3 osób. Na rycinie 3 przedstawiono liczebność grup pacjentów w poszczególnych postaciach choroby z uwzględnieniem płci.

Rycina 3. Analiza częstości występowania poszczególnych postaci klinicznych ZW definiowanych według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS) z uwzględnieniem podziału według płci chorych.



m - postać miejscowa; ubez – postać uogólniona bez zajęcia narządów zagrażającego życiu; uz – postać uogólniona z zajęciem narządów powodującym zagrożenie życia; c - postać ciężka; o - postać oporna

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie kobiet i mężczyzn w poszczególnych postaciach choroby. Wykazano, że młodszy chorzy mieli postać ciężką choroby, natomiast u starszych dominowała postać uogólniona z uszkodzeniami narządowymi zagrażającymi życiu, co przedstawiono w tabeli 6. Różnice w średnim wieku chorych w poszczególnych postaciach choroby nie były istotne statystycznie.

Tabela 6. Liczba osób spełniająca kryteria poszczególnych postaci choroby z uwzględnieniem płci oraz średniego wieku chorych.

Postać choroby	Łącznie liczba chorych	Średni wiek ogólnie (lata)	Liczba kobiet	Średni wiek kobiet (lata)	Liczba mężczyzn	Średni wiek mężczyzn (lata)	p
m	10	49±19,3	6	46,6±22,5	4	52,5±15,8	0,67
ubez	26	48,2±16,6	14	49,7±18,5	12	46,6±14,9	0,64
uz	8	51,6±16,3	4	51±22,1	4	52,2±11,9	0,92
c	23	44,2±15,2	9	40,1±17,3	14	46,9±13,7	0,21
o	3	48,6±24,2	2	62,5±4,9	1	21±0,0	0,09

m - postać miejscowa; ubez – postać uogólniona bez zajęcia narządów zagrażającego życiu (wczesna układowa); uz – postać uogólniona z zajęciem narządów powodującym zagrożenie życia; c - postać ciężka; o - postać oporna

1.3 Ocena stopnia aktywności oraz zaawansowania choroby w momencie rozpoznania

W celu oceny stopnia aktywności choroby w momencie rozpoznania posłużono się skalą Birmingham Vasculitis Activity Score zmodyfikowaną dla ZW (BVAS/WG). Ocena punktowa zawierała się z zakresie wartości od 1 do 24, średnio $9,5 \pm 5,06$. Stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania określano przy pomocy skali Disease Extend Indeks (DEI), którego wartość wynosiła od 2 do 15, średnio $7,71 \pm 3,25$ punktu. Średnie wartości punktowe stopnia aktywności oraz zaawansowania choroby mierzone przy pomocy wyżej wymienionych skal w poszczególnych postaciach choroby przedstawiono w tabeli 7. Ich wartość wzrastała wraz aktywnością i stopniem zaawansowania choroby.

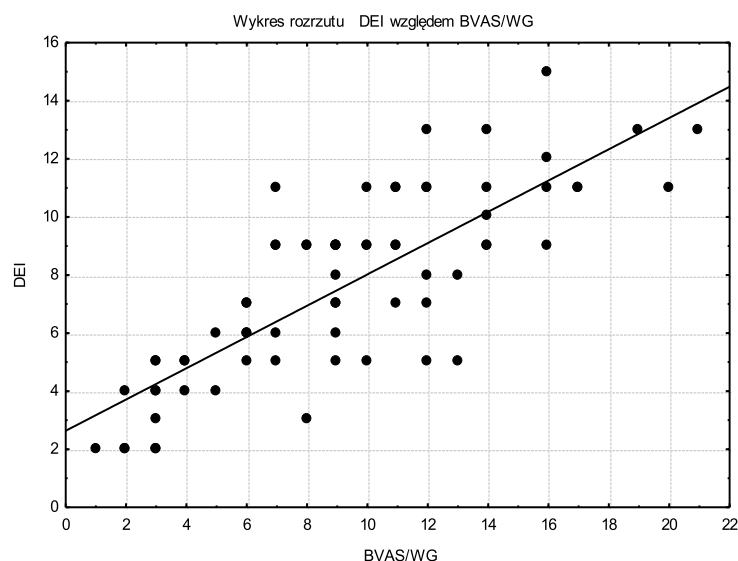
Tabela 7. Średnie wartości punktowe w skalach oceny stopnia aktywności (BVAS/WG) i zaawansowania choroby (DEI) u chorych z uwzględnieniem podziału na poszczególne postaci choroby definiowane według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS).

Postać choroby	BVAS/WG	DEI
m	2,8 ± 1,1	3,0 ± 1,05
ubez	7,9 ± 3,05	7,2 ± 2,5
uz	9,87 ± 3,7	8,75 ± 2,2
c	13,6 ± 4,6	9,8 ± 2,7
o	12,6 ± 4,04	9,3 ± 2,9

m - postać miejscowa; ubez – postać uogólniona bez zajęcia narządów zagrażającego życiu; uz – postać uogólniona z zajęciem narządów powodującym zagrożenie życia; c - postać ciężka; o - postać oporna

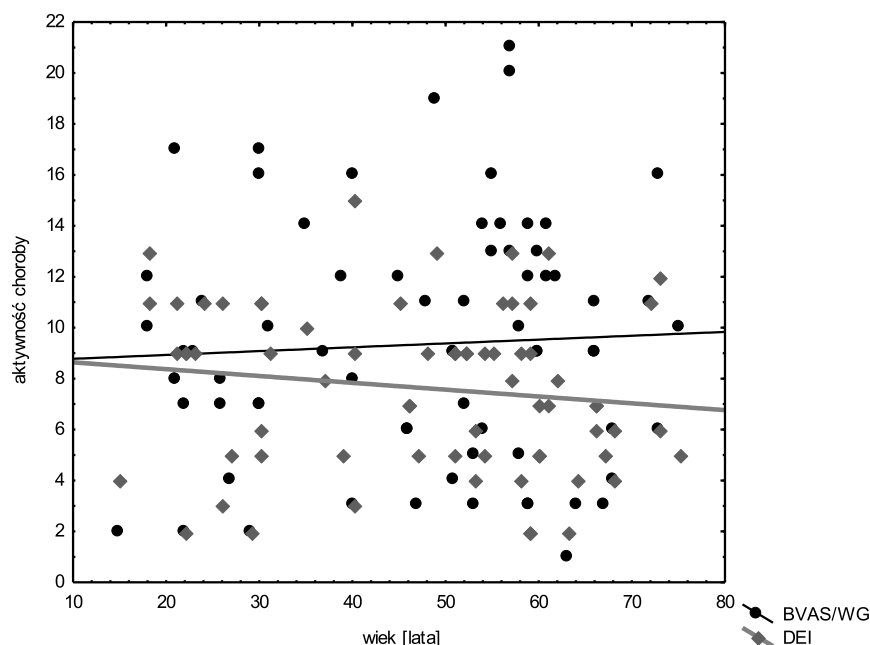
Stwierdzono istotną statystycznie, silnie dodatnią korelację pomiędzy stopniem aktywności choroby ocenianej w skali BVAS/WG a stopniem zaawansowania choroby ocenianej według skali DEI (rycina 4).

Rycina 4. Korelacja stopnia aktywności choroby w skali BVAS/WG ze stopniem zaawansowania choroby w skali DEI w badanej grupie chorych ($r=0,80$, $p<0,05$).



Wartości aktywności choroby wyliczone według wyżej wymienionych skal nie wykazywały istotnej statystycznie korelacji z wiekiem chorych co przedstawiono na rycinie 5.

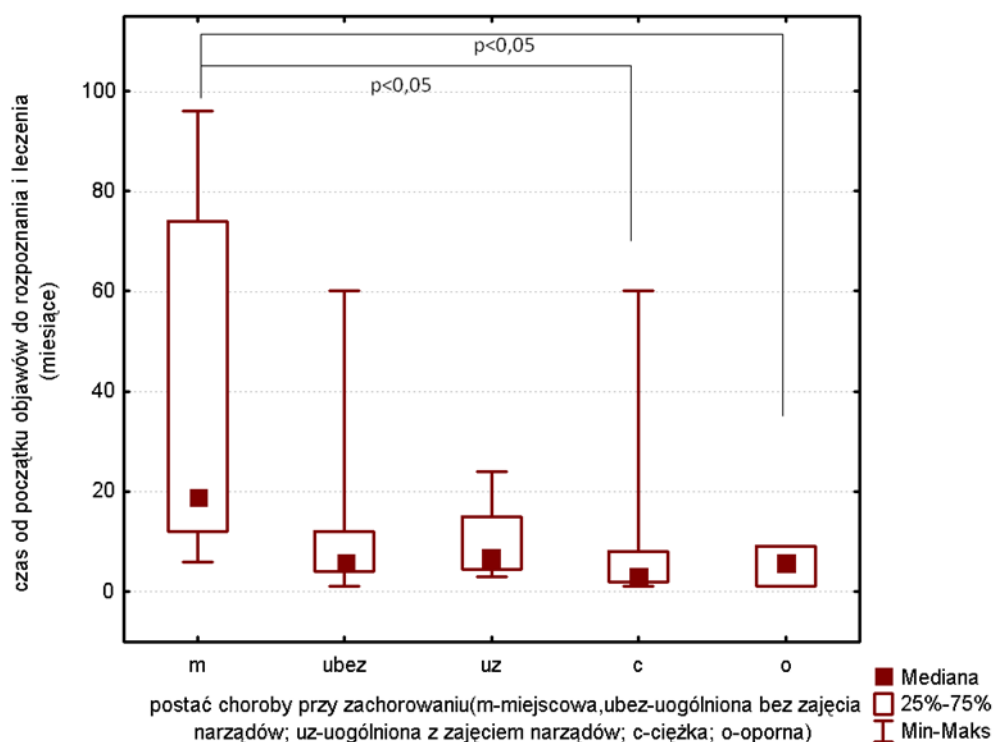
Rycina 5. Korelacja aktywności choroby w skali BVAS/WG ($r=0,05$, $p>0,05$) i zaawansowania choroby w skali DEI ($r= - 0,14$, $p>0,05$) z wiekiem chorych.



1.4 Czas od początku objawów do ustalenia rozpoznania

Czas od początku objawów do ustalenia rozpoznania wynosił w analizowanej grupie chorych od 1 do 96 miesięcy, średnio $13,54 \pm 19,5$ miesięcy. Wśród kobiet czas ten wynosił średnio $14,83 \pm 22,64$ miesięcy, a wśród mężczyzn $12,26 \pm 15,98$ miesięcy. Najdłuższy średni czas od początku objawów do rozpoznania stwierdzono u chorych z postacią miejscową choroby, a najkrótszy w postaci ciężkiej i odpornej. Różnice w długości okresu czasu pomiędzy początkiem objawów a ustaleniem rozpoznania pomiędzy postacią miejscową i ciężką oraz miejscową i oporną były istotne statystycznie (odpowiednio $p=0,04$ i $p=0,05$). Wyniki przedstawiono na rycinie 6.

Rycina 6. Różnice pomiędzy czasem od początku objawów do ustalenia rozpoznania w poszczególnych postaciach choroby.



W ciągu pierwszych trzech miesięcy od początku objawów choroby rozpoznanie ustalono u 21 osób (30%), w trakcie pierwszych 6 miesięcy u 39 (55,7%) chorych. W przypadku 25 chorych (35,7%) czas trwania dolegliwości do czasu ustalenia rozpoznania wynosił rok i dłużej (12 – 96 miesięcy).

2. Charakterystyka kliniczna chorych w okresie rozpoznania

2.1 Objawy ogólne choroby

Najczęstszymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów w analizowanej grupie były osłabienie, utrzymująca się gorączka lub stany podgorączkowe, bóle stawowe oraz postępująca utrata masy ciała. Objawy ogólne choroby występujące u chorych z ZW przedstawiono w tabeli 8.

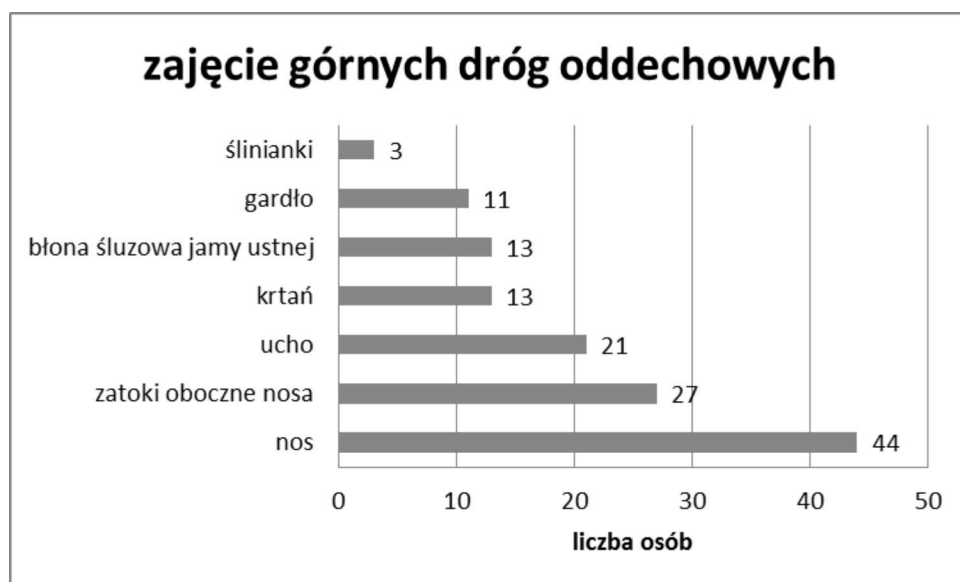
Tabela 8. Częstość występowania objawów ogólnych u chorych z ZW.

Objaw	Liczba chorych	Odsetek
Oslabienie	50	71,4
Gorączka i stany podgorączkowe	44	62,8
Bóle stawów	39	55,7
Utrata masy ciała (>10%/3 miesiące)	26	37,1
Poty nocne	5	7,1
Utrata apetytu	5	7,1
Bóle mięśniowe	4	5,7
Nasilona męczliwość	3	4,3
Uczucie zmęczenia	2	2,8
Senność	1	1,4

2.2 Objawy zajęcia górnych dróg oddechowych

Najczęstszą lokalizacją zmian w przebiegu ZW w analizowanej grupie chorych były górne drogi oddechowe. Zmiany chorobowe w tej lokalizacji w momencie rozpoznania występowały u 58 osób (82,8%). Najczęściej dotyczyły nosa, a w dalszej kolejności zatok obocznych nosa oraz ucha. Zajęcie poszczególnych struktur w obrębie górnych dróg oddechowych przedstawiono na rycinie 7.

Rycina 7. Liczba osób z zajęciem poszczególnych struktur w obrębie górnych dróg oddechowych .



Objawy zajęcia nosa w chwili rozpoznania choroby stwierdzano u 44 osób (62,8%). Chorzy najczęściej zgłaszali uporczywy, nawracający, śluzowo-krwisty lub krwisty wyciek z nosa. Najczęstszym odchyleniem stwierdzanym przez lekarza w badaniu przedmiotowym była obecność owrzodzeń na błonie śluzowej nosa (tabela 9).

Tabela 9. Objawy kliniczne zajęcia nosa i odchylenia w badaniu przedmiotowym w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Objaw	Liczba osób	Odsetek w całej grupie badanej (n=70)	Odsetek u chorych z zajęciem nosa (n=44)
Nawracający wyciek śluzowo-ropny	26	37,1	59,1
Krwawienia z nosa	24	34,3	54,5
Owrzodzenia na błonie śluzowej jamy nosa	17	24,3	38,6
Uczucie blokady nosa	15	21,4	34,1
Perforacja przegrody nosa	8	11,4	18,2
Strupienie	8	11,4	18,2
Ziarnina w nosie	8	11,4	18,2
Zapadnięcie grzbietu nosa	4	5,7	9,1
Polip nosa	2	2,8	4,5
Nawracające infekcje górnych dróg oddechowych	2	2,8	4,5
Utrata węchu	2	2,8	4,5
Twór guzowaty w jamie nosowej	2	2,8	4,5
Ostry nieżyt błony śluzowej nosa	2	2,8	4,5
Naciek w ścianie nosa	1	1,4	2,3
Niegojąca się rana po operacji skrzywienia przegrody nosa	1	1,4	2,3
Przerost błony śluzowej nosa	1	1,4	2,3
Przetoka ustno-nosowa	1	1,4	2,3

Zajęcie zatok obocznych nosa stwierdzono u 27 osób (38,5%). W 2 przypadkach stwierdzono ostry stan zapalny, natomiast u pozostałych 25 osób było to przewlekłe zapalenie zatok.

U 3 osób (4,3%) zajęte procesem chorobowym były ślinianki przyuszne. U 2 osób (2,8%) był to jednostronny guz, a u 1 osoby (1,4%) obustronny obrzęk ślinianek.

Zajęcie krtani stwierdzono u 13 (18,5%), a gardła u 11 chorych (15,7%). Objawy zgłaszane przez pacjentów oraz zmiany stwierdzone w badaniu przedmiotowym w obrębie krtani i gardła przedstawiono w tabelach 10 i 11.

Tabela 10. Objawy kliniczne zajęcia krtani i odchylenia w badaniu przedmiotowym w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Objaw	Liczba chorych	Odsetek w całej grupie badanej (n=70)	Odsetek u chorych z zajęciem krtani (n=13)
Podgłośniowe zwężenie krtani	5	7,1	38,4
Ziarnina w krtani	5	7,1	38,4
Chrypka	3	4,3	23,1
Naciek w obrębie krtani	2	2,8	15,4
Guz krtani	2	2,8	15,4
Suchy kaszel, suchość w krtani	1	1,4	7,7

Tabela 11. Objawy kliniczne zajęcia gardła i odchylenia w badaniu przedmiotowym w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Objawy	Liczba chorych	Odsetek w całej grupie badanej (n=70)	Odsetek u chorych z zajęciem gardła (n=11)
Ziarnina w części nosowej gardła	6	8,5	54,5
Nawracające infekcje gardła	2	2,8	18,2
Ból gardła	2	2,8	18,2
Ziarnina na tylnej ścianie gardła	1	1,4	9,1
Nadżerki w gardle	1	1,4	9,1

Zmiany świadczące o zajęciu narządu słuchu stwierdzano u 21 osób (30%). Najczęściej był to niedosłuch oraz przewlekłe zapalenie ucha środkowego. Objawy zajęcia ucha w badanej grupie chorych przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Objawy zajęcia narządu słuchu w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Objaw	Liczba chorych	Odsetek w całej grupie badanej (n=70)	Odsetek u chorych z zajęciem ucha (n=21)
Niedosłuch łącznie	16	22,8	76,2
Niedosłuch odbiorczy	5	7,1	23,8
Niedosłuch mieszany	5	7,1	23,8
Niedosłuch nieokreślony	6	8,5	28,5
Zapalenie ucha środkowego	9	12,8	42,8
Ból ucha	3	4,3	14,3
Wyciek z ucha	3	4,3	14,3
Uczucie zatkania ucha	1	1,4	4,7
Obrzęk małżowin usznych	1	1,4	4,7
Zapalenie trąbki słuchowej	1	1,4	4,7
Świsty i szумы w uchu	1	1,4	4,7

Nie stwierdzono istotnych różnic średniego wieku chorych z zajęciem i bez zajęcia górnych dróg oddechowych (średnia $46,72 \pm 16,9$ vs $51,0 \pm 14,88$ lat).

2.3 Objawy zajęcia płuc

Zajęcie płuc w momencie rozpoznania choroby stwierdzono u 40 osób (57,1%). Najczęstszym objawem były kaszel i duszność. U ponad połowy chorych z zajęciem płuc występowało krwiotłucie. Rzadszym objawem był ból w klatce piersiowej oraz nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych. Rozległe zmiany w płucach powodujące niewydolność oddechową wystąpiły u 20% chorych z taką lokalizacją zmian chorobowych (11% ogólnej liczby chorych). Objawy zgłaszane przez chorych zestawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Objawy zajęcia dolnych dróg oddechowych w przebiegu ZW stwierdzane w momencie rozpoznania choroby.

Objaw	Liczba chorych	Odsetek w całej grupie badanej (n=70)	Odsetek u chorych z zajęciem dolnych dróg oddechowych (n=40)
Kaszel	31	44,3	77,5
Duszność	25	35,7	62,5
Krwiotłucie	22	31,4	55
Ból w klatce	3	4,3	7,5
Nawracające zapalenia płuc	3	4,3	7,5
Odma samoistna	1	1,4	2,5
Napadowa duszność	1	1,4	2,5
Niewydolność oddechowa łącznie	8	11,4	20
Niewydolność oddechowa częściowa	3	4,3	7,5
Niewydolność oddechowa całkowita	5	7,1	12,5

Nie stwierdzono istotnych różnic w średnim wieku chorych z i bez zajęcia płuc w chwili rozpoznania ZW (średnia $48,0 \pm 15,52$ vs $47,0 \pm 17,46$ lat).

2.4 Objawy zajęcia nerek

W badanej grupie chorych zmiany świadczące o zajęciu nerek stwierdzono u 41 osób (58,5% chorych). Najczęściej stwierdzano obecność erytrocyturii oraz białkomoczu (tabela 14). Utrata białka wahała się od śladowego do 12,2 g. Jedenastu chorych miało dobową utratę białka powyżej 3,5g. Wykładniki ostrej niewydolności nerek miało 30 chorych, a 19 z nich wymagało pilnego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Czterech pacjentów, którym rozpoznano ZW miało wcześniejsze rozpoznanie przewlekłej choroby nerek. Trzej z nich było w programie przewlekłego leczenia nerkozastępczego z powodu gwałtownie postępującej niewydolności nerek o nieustalonej etiologii. Czas trwania leczenia nerkozastępczego przed ustaleniem rozpoznania ZW u tych chorych wynosił od 6 do 60 miesięcy. Czwarci chorych miała przewlekłą chorobę nerek o nieustalonej etiologii w stadium 3. U jednego chorego zmiany w nerce miały charakter masy guzowatej, sugerującej proces rozrostowy, z rozwojem ostrej niewydolności jedynej nerki po wykonanym zabiegu nefrektomii.

Tabela 14. Objawy zajęcia nerek w przebiegu ZW stwierdzane w momencie rozpoznania choroby.

Objaw	Liczba chorych	Odsetek w całej grupie badanej (n=70)	Odsetek u chorych z zajęciem nerek (n=41)
Erytrocyturia	37	52,8	90,2
Białkomocz	35	50,0	85,3
Ostra niewydolność nerek	30	42,8	73,2
Konieczność pilnego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego	19	31,4	53,6

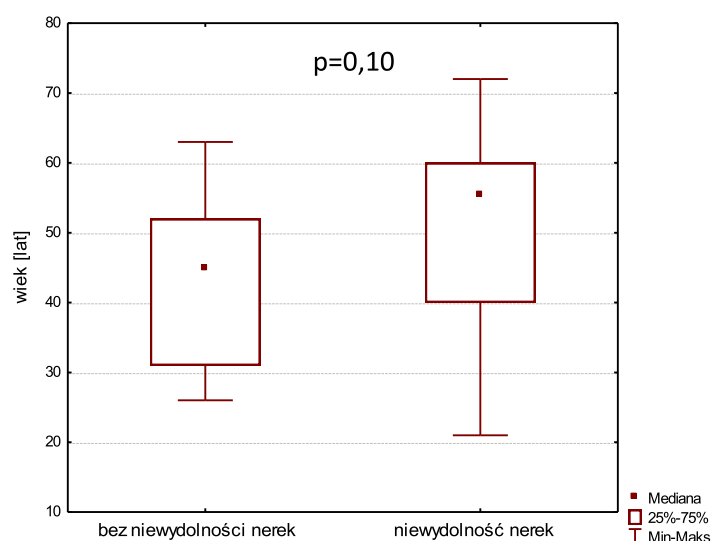
Nie stwierdzono istotnych różnic w średnim wieku chorych z i bez zajęcia nerek stwierdzanym w chwili rozpoznania ZW (średnia $47,76 \pm 17,03$ vs $47,03 \pm 16,13$ lat).

Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnim wiekiem pacjentów bez upośledzenia funkcji wydalniczej nerek i chorych z niewydolnością nerek w momencie ustalenia rozpoznania ZW (średnia $45,14 \pm 16,08$ vs $49,91 \pm 16,92$ lat).

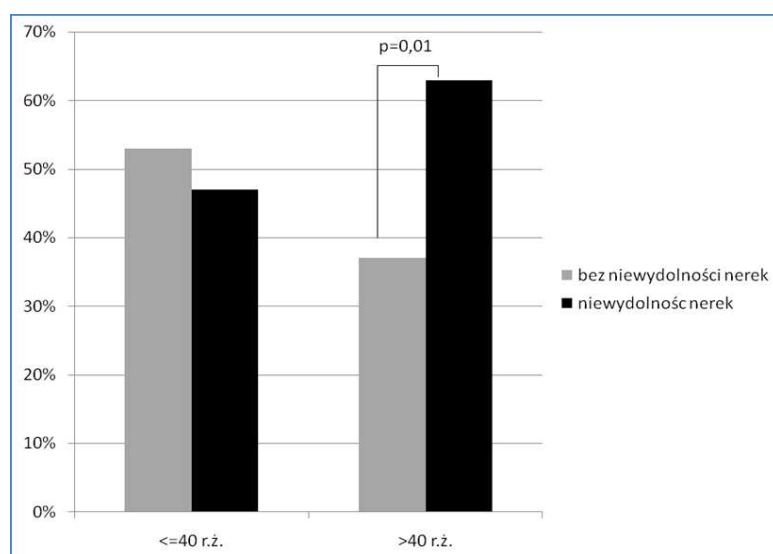
Płeć chorych nie miała wpływu na zajęcie nerek.

Analizowano również zależność pomiędzy wiekiem w momencie ustalenia rozpoznania ZW a występowaniem upośledzenia funkcji wydalniczej nerek. W grupie kobiet nie stwierdzono istnienia takiego związku ($p=0,57$). Natomiast u mężczyzn w wieku powyżej 40 rż obserwowano tendencję do częstszego występowania upośledzenia funkcji wydalniczej nerek (ryciny 8 i 9).

Rycina 8. Wiek mężczyzn w zależności od upośledzenia funkcji wydalniczej nerek.



Rycina 9. Występowanie upośledzenia funkcji wydalniczej nerek w czasie rozpoznania ZW wśród mężczyzn w zależności od wieku z punktem odcięcia 40 lat.



2.5 Objawy zajęcia układu nerwowego

Zajęcie układu nerwowego stwierdzono w momencie rozpoznania u 26 osób (37,1%). U 17 chorych (24,3%) zmiany dotyczyły ośrodkowego układu nerwowego, a u 9 pacjentów (12,8%) obwodowego układu nerwowego. Kliniczną manifestację zajęcia układu nerwowego przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Objawy zajęcia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Manifestacja kliniczna	Liczba chorych	Odsetek w całej grupie badanej (n=70)	Odsetek u chorych z zajęciem oun (n=17)
Bóle głowy	10	14,3	58,8
Napady drgawkowe	4	5,7	23,5
Udar niedokrwienny mózgu	3	4,3	17,6
Porażenie obwodowe nerwu twarzowego (VII)	3	4,3	17,6
Niedowład twarzowo-ramienny	2	2,8	11,7
Zajęcie mózgowia (nacieki mogące odpowiadać ZW)	2	2,8	11,7
Zanik nerwu wzrokowego (II)	2	2,8	11,7
Porażenie nerwów okoruchowych (III, IV)	1	1,4	5,8
Naciek podstawy czaszki	1	1,4	5,8
Naciek rdzenia kręgowego	1	1,4	5,8
Ogniska krwotoczne w oun	1	1,4	5,8
Przeczulica skóry twarzy	1	1,4	5,8
Zawroty głowy	1	1,4	5,8
Polineuropatia czuciowo-ruchowa nerwów kończyn dolnych	6	8,6	35,3
Polineuropatia czuciowo-ruchowa nerwów kończyn górnych i dolnych	2	2,8	11,7
Mononeuropatia nerwu łokciowego	1	1,4	5,8

2.6 Objawy zajęcia narządu wzroku

W analizowanej grupie chorych zajęcie oka w momencie rozpoznania stwierdzano u 18 pacjentów (25,7%). Najczęściej występowało zapalenie spojówek. Ponadto występowały objawy pseudo guza oczodołu powodujące wytrzeszcz gałki ocznej z podwójnym widzeniem, upośledzeniem jej ruchomości i postępującym osłabieniem wzroku. Rzadziej zajęte były inne struktury oka, a w pojedynczych przypadkach występował naciek powieki i zapalenie gruczołów łzowych (tabela 16).

Tabela 16. Objawy zajęcia narządu wzroku w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Manifestacja kliniczna	Liczba chorych	Odsetek w całej grupie badanej (n=70)	Odsetek u chorych z zajęciem oka (n=18)
Zapalenie spojówek	6	8,5	33,3
Pseudoguz oczodołu	4	5,7	22,2
Zapalenie twardówki	3	4,3	16,6
Zapalenie nadtwardówki	2	2,8	11,1
Zapalenie tęczówki	1	1,4	5,5
Zapalenie siatkówki	1	1,4	5,5
Naciek powieki	1	1,4	5,5
Zapalenie woreczka łzowego	1	1,4	5,5
Retinopatia niedokrwienna	1	1,4	5,5

2.7 Zmiany skórne

Zmiany skórne jako objaw zapalenia drobnych naczyń występowały w momencie rozpoznania u 27 pacjentów (38,5%). Najczęstszym objawem była plamica uniesiona zlokalizowana na kończynach dolnych (19 chorych). Ponadto u 8 pacjentów (11,4%) występowały owrzodzenia, u 4 chorych (5,7%) sucha martwica skóry, a u kolejnych 3 chorych (4,3%) guzki podskórne. U pojedynczych chorych obserwowano również rumień guzowaty, pęcherze surowiczo-krwiste oraz naciek skóry zlokalizowany w obrębie nasady nosa i powieki oraz podudzia (tabela 17).

Tabela 17. Zmiany skórne w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania.

Manifestacja kliniczna	Liczba chorych	Odsetek w całej grupie badanej (n=70)	Odsetek u chorych ze zmianami skórnymi (n=27)
Plamica uniesiona	19	27,1	70,3
Owrzodzenia	8	11,4	29,6
Sucha martwica skóry	4	5,7	14,8
Guzki podskórne	3	4,3	11,1
Rumień guzowaty	1	1,4	3,7
Pęcherze surowiczo-krwiste	1	1,4	3,7
Naciek skóry nasady nosa i powieki	1	1,4	3,7
Naciek skóry podudzia	1	1,4	3,7
Objaw Raynauda	1	1,4	3,7

2.8 Objawy zajęcia przewodu pokarmowego

W analizowanej grupie chorych z ZW dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w momencie zachorowania stwierdzano u 22 pacjentów (31,4%). Zmiany w obrębie jamy ustnej stwierdzano u 13 chorych (18,5%). U 9 osób miały one charakter owrzodzeń na śluzówkach. U 1 osoby stwierdzono perforację na podniebieniu twardym, u kolejnej nacieki na podniebieniu, łukach podniebiennych, w przedsionku jamy ustnej i na czerwieni wargowej. Przerost błony śluzowej dna jamy ustnej oraz błony śluzowej dziąsła obserwowano również w jednym przypadku. Charakterystykę kliniczną przedstawiono w tabeli 18. W poszczególnych przypadkach mógł występować więcej niż jeden objaw. Dodatkowo u 1 chorego rozpoznanie ZW ustalono w trakcie wieloletniego leczenia z powodu rozpoznanego nieswoistego zapalenia jelita grubego.

Tabela 18. Objawy zajęcia przewodu pokarmowego w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania.

Manifestacja kliniczna	Liczba chorych	Odsetek w całej grupie badanej (n=70)	Odsetek chorych z zajęciem przewodu pokarmowego (n=22)
Owrzodzenia w obrębie jamy ustnej	9	12,8	40,9
Krwawienie z przewodu pokarmowego	7	10	31,8
Biegunka	5	7,1	22,7
Nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka	5	7,1	22,7
Bóle brzucha	4	5,7	18,2
Wymioty, nudności	4	5,7	18,2
Powiększenie wątroby bez zaburzeń jej funkcji	3	4,3	13,6
Dodatnie objawy otrzewnowe	2	2,8	9,1
Guz w miednicy mniejszej	1	1,4	4,5
Perforacja na podniebieniu twardym	1	1,4	4,5
Przerost błony śluzowej dna jamy ustnej i błony śluzowej dziąsła	1	1,4	4,5
Nacieki na podniebieniu, łukach podniebiennych, czerwieni wargowej i w przedsionku jamy ustnej	1	1,4	4,5

2.9 Objawy zajęcia serca

W analizowanej grupie chorych u 3 osób (4,3%) obserwowano zmiany sugerujące zajęcie serca w przebiegu ZW. U wszystkich tych osób stwierdzano obecność płynu w worku osierdziowym, bez cech tamponady serca. U 1 osoby z klinicznymi objawami niewydolności serca obecne były także cechy kardiomiopatii objawiające się globalnym obniżeniem kurczliwości mięśnia sercowego uwidocznionym w badaniu echokardiograficznym.

2.10 Inne objawy chorobowe

Wśród chorych z ZW występowały także objawy zakrzepicy. U 3 osób wystąpiło zakrzepowe zapalenie żył głębokich kończy dolnych, u 1 osoby zakrzepowe zapalenie zatoki jamistej. U kolejnego chorego obserwowano bezobjawową skrzeplinę w żyłę główną górną.

U jednego chorego z zespołem płucno-nerkowym i niewydolnością oddechową w przebiegu choroby rozwinął się zespół hemolityczno-mocznicowy.

3. WYNIKI BADAŃ DODATKOWYCH WYKONYWANYCH W MOMENCIE ROZPOZNANIA

3.1 Zmiany w podstawowych badaniach laboratoryjnych

U każdego chorego w trakcie diagnostyki wykonywane były podstawowe badania laboratoryjne, w tym m.in morfologia krwi obwodowej oraz parametry oceniające stan zapalny – odczyn Biernackiego (OB) i stężenie białka C- reaktywnego (CRP).

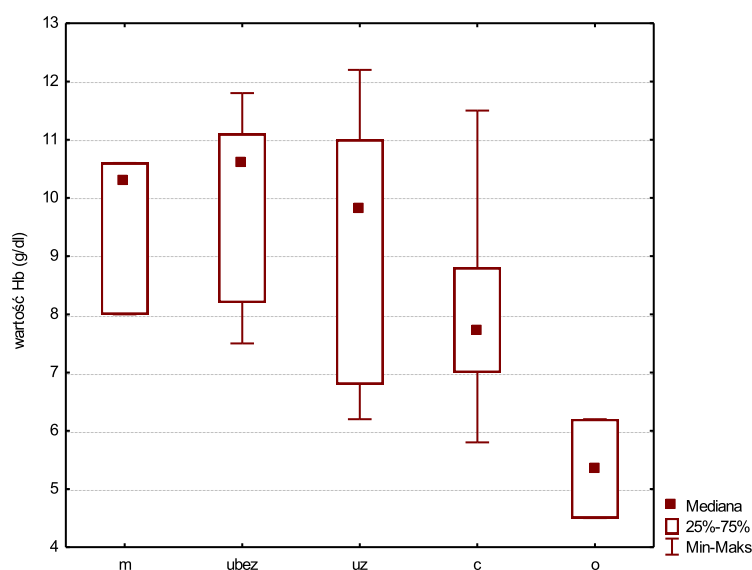
Najczęstszą nieprawidłowością w badaniach laboratoryjnych była niedokrwistość definiowana jako stężenie hemoglobiny mniejsze niż 12,0 g/dl u kobiet i 13,5 g/dl u mężczyzn. Stwierdzano ją u 45 osób (65,2%). U 40 osób analiza dostępnej dokumentacji umożliwiła uzyskanie informacji odnośnie najniższych stwierdzanych stężeń hemoglobiny. Podział stopni zaawansowania niedokrwistości w zależności od stężenia hemoglobiny przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Stopień niedokrwistości stwierdzany u badanych chorych w momencie rozpoznania ZW.

Stopień zaawansowania	Zakres wartości hemoglobiny	Liczba chorych	Odsetek osób w całej grupie badanej (n=69)	Odsetek u osób z niedokrwistością (n=45)
łagodna	10,0 – 12,0 g/dl k 10,0 - 13,5 g/dl m	13	18,8	28,9
umiarkowana	8 – 9,9 g/dl	11	15,9	24,4
ciężka	6,5 – 7,9 g/dl	11	15,9	24,4
zagrożająca życiu	<6,5 g/dl	5	7,2	11,1

Na rycinie 10 przedstawiono stężenie hemoglobiny występujące w poszczególnych postaciach choroby. Stężenie hemoglobiny było najniższe w postaci ciężkiej w porównaniu do odpornej oraz uogólnionej bez zajęcia narządowego zagrażającego życiu. Podobnie w postaci odpornej w porównaniu do wszystkich pozostałych podgrup. Dane umieszczono w tabeli 20.

Rycina 10. Różnice w stężeniu hemoglobiny w poszczególnych postaciach choroby definiowanych według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS).



m - postać miejscowa; ubez – postać uogólniona bez zajęcia narządów zagrażającego życiu; uz – postać uogólniona z zajęciem narządów powodującym zagrożenie życia; c - postać ciężka; o - postać oporna

Tabela 20. Różnice w stężeniu hemoglobiny w poszczególnych postaciach choroby definiowanych według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS).

	m	ubez	u	c	o
m		NS	NS	NS	0,007
ubez	NS		NS	0,007	0,001
u	NS	NS		NS	0,004

NS – niestatystyczne

Podwyższoną liczbę leukocytów (powyżej 10 000/ μ l) stwierdzono u 27 osób (39,1%). Nadpłytkowość (liczba płytek powyżej 400 G/l) obserwowano u 25 osób (36,2%). U 2 osób (2,9%) występowała małopłytkowość (liczba płytek poniżej 150 G/l).

Podwyższone laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego (OB i/lub CRP) stwierdzono u 59 z 64 chorych z ZW (92,2%).

3.2 Badania immunologiczne

W analizowanej grupie chorych oznaczenie przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) wykonano u 64 osób (91,4%). U 53 osób stwierdzono metodą immunofluorescencji (IF) obecność przeciwciał o cytoplazmatycznym typie świecenia (cANCA) w surowicy w mianie od 1:40 do 1:5120, a u następnych 3 pacjentów wynik określono jako dodatni bez oznaczenia miana przeciwciał. U 6 pacjentów stwierdzano obecność przeciwciał ANCA o okołojądrowym typie świecenia (pANCA) (tylko u jednego chorego były to jedyne obecne przeciwciała). Testy immunoenzymatyczne (ELISA) wykazały obecność przeciwciał przeciwko proteinazie 3 (antyPR3) w surowicy 35 chorych (u dwojga chorych wykonywano jedynie badanie ELISA), a przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie (antyMPO) u 2 chorych. Wyniki badań immunologicznych wykonywanych u chorych z analizowanej grupy przedstawiono w tabeli 21. Liczbę wyników dodatnich i ujemnych w poszczególnych postaciach choroby przedstawiono natomiast w tabeli 22.

Tabela 21. Wyniki badań immunologicznych wykonanych w momencie diagnostyki ZW.

Przeciwciało	Liczba chorych	
	Wynik dodatni	Wynik ujemny
cANCA	56	8
pANCA	6	47
antyPR3	35	7
antyMPO	2	34
antyGBM	1	13
ANA HEp2	4	31
Kompleksy immunologiczne	8	10

cANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów o cytoplazmatycznym typie świecenia; pANCA - przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów o okołojądrowym typie świecenia; antyPR3 - przeciwciała przeciwko proteinazie 3; antyMPO – przeciwciała przeciwko mieloperoksydazie; antyGBM – przeciwciała przeciwko błonie podstawnej pęcherzyków płucnych i kłębuszków nerkowych; ANA HEp2 – przeciwciała przeciwjądrowe

Tabela 22. Wyniki oznaczeń przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów o cytoplazmatycznym typie świecenia (cANCA) oraz przeciwko proteinazie 3 (antyPR3) w poszczególnych postaciach ZW definiowanych wg EUVAS.

Postać choroby	cANCA			antyPR3		
	Liczba osób	Wynik dodatni	Wynik ujemny	Liczba osób	Wynik dodatni	Wynik ujemny
m	8	4 (50%)	4 (50%)	3	0	3 (100%)
ubez	24	20 (83%)	4 (17%)	16	13 (81%)	3 (19%)
uz	8	8 (100%)	0	7	7 (100%)	0
c	21	21 (100%)	0	14	14 (100%)	0
o	3	3 (100%)	0	2	1 (50%)	1 (50%)

m - postać miejscowa; ubez – postać uogólniona bez zajęcia narządów zagrażające życiu; uz – postać uogólniona z zajęciem narządów powodującym zagrożenie życia; c - postać ciężka; o - postać oporna

3.3 Badania histopatologiczne

W analizowanej grupie pacjentów z ZW ocenę histopatologiczną materiału pobranego ze zmienionych chorobowo tkanek wykonano w trakcie diagnostyki u 58 chorych (82,8%). Łącznie badaniu mikroskopowemu poddano 118 wycinków różnych tkanek i narządów (tabela 23). Biopsję nerki, jako głównego zajętego narządu przeprowadzono u 25 chorych, przy czym w 16 przypadkach był to jedyny materiał poddany badaniu mikroskopowemu. U 8 chorych wykonano zarówno biopsję nerki jak i badanie histopatologiczne wycinka innych tkanek. Potwierdzenie histopatologiczne ZW uzyskano u 19 osób (32 wycinki tkanek innych niż nerka), a u kolejnych 7 pacjentów (9 wycinków) obraz histopatologiczny sugerował rozpoznanie ZW, ale nie był wystarczający do potwierdzenia rozpoznania.

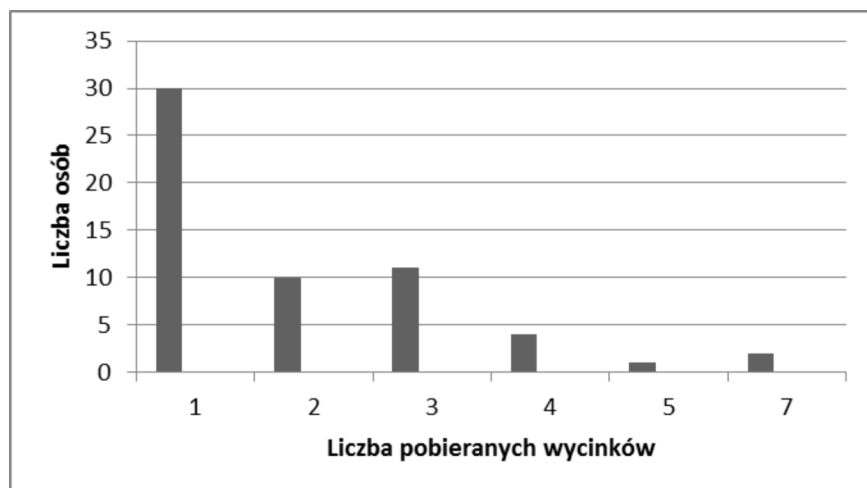
Tabela 23. Miejsce pobierania wycinków oraz ich przydatność diagnostyczna w potwierdzeniu rozpoznania ZW.

Miejsce pobrania wycinka (liczba osób)	Łączna liczba pobraných wycinków	Obraz typowy dla ZW	Obraz sugerujący ZW	Obraz niespecyficzny
Błona śluzowa jamy nosowej (n=18)	24	8 (33%)	2 (8%)	14 (58%)
Płuco biopsja otwarta i gruboigłowa (n=4)	5	4 (80%)	0	1 (20%)
Płuco BAC (n=7)	8	0	0	8 (100%)
Krtąć (n=6)	15	1 (7%)	2 (13%)	12 (80%)
Zatoki oboczne nosa (n=6)	12	6 (50%)	0	6 (50%)
Oskrzele (n=3)	3	2 (67%)	0	1 (33%)
Błona śluzowa podniebienia (n=2)	4	1 (25%)	3 (75%)	0
Część nosowa gardła (n=2)	3	1 (33%)	0	2 (67%)
Ślinianka (n=2)	3	2 (67%)	1 (33%)	0
Jelito (n=1)	1	1 (100%)	0	0
Autopsja (n=3)	3	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
Dziąsło (n=1)	1	0	0	1 (100%)
Powieka (n=1)	1	1 (100%)	0	0
Tkanki miękkie twarzy (n=1)	1	0	1 (100%)	0
Tkanki oczodołu (n=1)	1	1 (100%)	0	0
Tkanki miękkie powłok brzusznych	1	1 (100%)	0	0
Język	2	1 (50%)	0	1 (50%)
Ucho	1	0	0	1 (100%)
Skóra	3	1(33%)	0	2 (67%)

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

U chorych pobierano łącznie od 1 do 7 wycinków (rycina 11).

Rycina 11. Liczba wycinków pobieranych do badania histopatologicznego w trakcie diagnostyki ZW.



Spośród 41 chorych z objawami zajęcia nerek, biopsję nerki wykonywano u 25 osób (61% chorych z zajęciem nerek). Wyniki badań histopatologicznych wycinków nerki przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24. Wyniki badań histopatologicznych 25 biopsji nerki wykonywanych w momencie rozpoznania u chorych z ZW.

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba osób	Odsetek osób, którym wykonano biopsję nerki (n=25)
Rozplemowe zewnątrzłóśniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek „pauci immune”	19	76
Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek	1	4
Mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek	2	8
Ogniskowe segmentalne zwapnienie kłębuszków nerkowych	1	4
Okres schyłkowy nieokreślonego kłębuszkowego zapalenia nerek	2	8

W tabeli 25 przedstawiono przydatność wyników badań histopatologicznych wycinków uzyskanych od chorych z badanej grupy w rozpoznaniu choroby. Wyniki te zestawiono z oznaczeniami przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów w surowicy u badanych chorych.

Tabela 25. Wyniki badań histopatologicznych wycinków tkanek w powiązaniu z wynikami badań immunologicznych oznaczenia przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) chorych z ZW.

	Wynik badania histopatologicznego		
	potwierdzenie	sugerujący	nieswoisty
ANCA (+)	31	2	15
ANCA (-)	5	1	2
ANCA nw	2	0	0

3.4 Badania obrazowe i endoskopowe

Klasyczne radiologiczne zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej wykonano u 67 chorych (96%), natomiast tomografię komputerową u 23 pacjentów (33%). Nieprawidłowości w badaniu przeglądowym klatki piersiowej występujące u 38 osób obejmowały obecność pojedynczych lub mnogich guzków, z ogniskami rozpadu i tworzeniem jam, cienie okrągłe i masy guzowate, ponadto zagęszczenia mięsiste o nieregularnych kształtach oraz nacieki płamiste z bezpowietrznością pęcherzyków spowodowaną krwawieniem pęcherzykowym. Wśród rzadko występujących zmian stwierdzano powiększenie węzłów chłonnych wnek i odmę samoistną. W wykonanych obrazach tomografii komputerowej stwierdzono obecność zgęszczeń mięsistych, nacieków zapalnych, guzków, zmian naciekowych z cechami rozpadu oraz obraz mlecznej szyby.

Bronchofiberoskopię wykonano u 17 osób (24%) uwidaczniając owrzodzenia, blizny, zwężenia w obrębie tchawicy czy oskrzeli, nacieki pseudoguzowate oraz cechy krwawienia do drzewa oskrzelowego. Nieprawidłowości w badaniach obrazowych przedstawiono w tabeli 26.

Tabela 26. Zmiany stwierdzone w badaniach obrazowych klatki piersiowej w analizowanej grupie chorych.

Stwierdzone zmiany	Liczba chorych	Odsetek chorych
Badanie radiologiczne klatki piersiowej (n=67)		
bez zmian	29	43
zmiany drobnoguzkowe mnogie, rozsiane	9	13
cechy rozpadu, jamy	9	13
cień krągły, zmiana guzowata	6	9
zmiany mięsiste, zlewające się, rozsiane, nacieki, zgęszczenia zapalne	23	34
płyn	10	15
pojedynczy ropień płuca	1	1,5
poszerzenie wnęki	3	4,5
obrzęk pęcherzykowy płuc	1	1,5
ropniak opłucnej	1	1,5
odma samoistna	2	3
Tomografia komputerowa klatki piersiowej (n=23)		
bez zmian	3	13
zgęszczenia zapalne, zgęszczenia mięsiste	9	39
obraz mleczonej szyby	6	26
liczne guzki	5	22
zmiany krągłe, naciekowe z cechami rozpadu	3	13
pojedyncza zmiana guzowata	2	9
masa guzowo-węzłowa we wnęcie	1	4
zgrubienia opłucnowe	1	4
płyn w jamach opłucnej	1	4
zmiany naciekowe bez cech rozpadu	1	4

Bronchofiberoskopia (n=17)		
bez zmian	7	41
widoczne krwawienie w świetle drzewa skrzelowego	5	29
zmieniona makroskopowo błona śluzowa oskrzela	3	17
obrzęk błony śluzowej oskrzela	3	17
naciek błony śluzowej oskrzela	1	6
nadżerki błony śluzowej oskrzela	2	12

4. LECZENIE CHORYCH Z ZW

4.1 Indukcja remisji

Podstawową terapią stosowaną po ustaleniu rozpoznania ZW, mającą na celu wprowadzenie chorego w stan remisji, było stosowanie glikokortykosteroidów i leku cytotoksycznego. W tabeli 27 przedstawiono leczenie stosowane w celu indukcji remisji u chorych z analizowanej grupy wraz z terapią wspomagającą jaką było stosowanie zabiegów plazmaferezy, hemodializy, a także podawanie immunoglobulin oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem.

Tabela 27. Leczenie stosowane w celu uzyskania remisji choroby (indukcja remisji) stosowane po ustaleniu rozpoznania.

Stosowane leczenie	Liczba chorych	Odsetek chorych
Glikokortykosteroidy	70	100
Cyklofosfamid	66	94,3
Trimetoprim z sulfametoksazolem	37	52,8
Immunoglobuliny	7	10
Plazmafereza	8	11,4

U 48 osób glikokortykosteroidoterapię rozpoczynano od metylprednizolonu podawanego w postaci wlewów dożylnych trwających 3 do 5 dni, w łącznej dawce od 1,5 do 6 g. Terapię kontynuowano przy użyciu prednizonu w dawce 0,5-1,0 g/kg m.c./dzień. Cyklofosfamid w dawce dostosowanej do funkcji wydalniczej nerek oraz poziomu neutrocytów we krwi stosowany był w leczeniu indukcyjnym u 66 osób. Stosowano zarówno postać doustną (27 chorych) jak i dożylną (39 chorych) leku. W tabeli 28 przedstawiono leczenie stosowane w poszczególnych postaciach choroby.

Tabela 28. Leczenie stosowane w indukcji remisji w poszczególnych postaciach ZW. W nawisach podano odsetek osób z daną postacią choroby.

Postać choroby	M	P	CYC iv	CYC po	PF	CsA	IVIG	T-S
m (n=10)	6 (60%)	4 (40%)	-	7 (70%)	-	1 (10%)	-	7 (70%)
ubez (n=26)	13 (50%)	13 (50%)	10 (38%)	14 (54%)	-	-	-	15 (58%)
uz (n=8)	6 (75%)	2 (25%)	5 (62%)	3 (37%)	2 (25%)	-	2 (25%)	5 (62%)
c (n=23)	21 (91%)	2 (9%)	21 (91%)	3 (13%)	6 (26%)	-	4 (17%)	9 (39%)
o (n=3)	2 (66%)	1 (33%)	3 (100%)	-	1 (33%)	-	1 (33%)	1 (33%)

M - metylprednizolon, P - prednizon, CYC - cyklofosfamid, iv - dożylnie, po – doustnie, PF - plazmafereza, CsA – cyklosporyna A, IVIG – immunoglobuliny ludzkie, T-S - trimetoprim z sulfametaksazolem; m - postać miejscowa; ubez – postać uogólniona bez zajęcia narządowego zagrażającego życiu; uz – postać uogólniona z zajęciem narządowym zagrażającym życiu; c - postać ciężka; o - postać oporna

4.2 Podtrzymanie remisji

W leczeniu podtrzymującym remisję w analizowanej grupie chorych najczęściej stosowano cyklofosfamid (doustnie lub w postaci pulsów dożylnych stosowanych co 3 miesiące). Ponadto stosowano azatioprynę lub metotreksat. Jednocześnie stopniowo zmniejszano dawki stosowanego prednizonu. Leczenie stosowane w badanej grupie chorych w celu utrzymania remisji przedstawiono w tabeli 29.

Tabela 29. Leczenie stosowane w celu utrzymania remisji w analizowanej grupie chorych.

Stosowane leczenie	Liczba chorych	Odsetek (n=61)
Cyklofosfamid iv	13	21
Cyklofosfamid po	20	33
Trimetoprim z sulfametoksazolem	19	31
Azatiopryna	9	15
Metotreksat	4	6

Leczenie stosowane w podtrzymaniu remisji w poszczególnych postaciach choroby przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 30. Leczenie podtrzymujące remisję w zależności od postaci choroby. W nawiasach podano odsetek osób z daną postacią choroby.

Postać choroby	CYC iv	CYC po	AZA	MTX	T-S
m	-	4 (40%)	-	1 (10%)	7 (70%)
ubez	2 (8%)	11 (42%)	2 (8%)	3 (11%)	5 (19%)
uz	-	2 (25%)	3 (37%)	-	2 (25%)
c	11 (48%)	2 (9%)	4 (17%)	-	5 (22%)
o	-	1 (33%)	-	-	1 (33%)

CYC - cyklofosfamid, AZA - azatiopryna, MTX – metotreksat, T-S - trimetoprim z sulfametaksazolem; m - postać miejscowa; ubez – postać uogólniona bez zajęcia narządowego zagrażającego życiu; uz – postać uogólniona z zajęciem narządowym zagrażającym życiu; c - postać ciężka; o - postać oporna

4.3 Leczenie nawrotów

Leczenie nawrotów w badanej grupie chorych przedstawiono w tabeli 31.

Tabela 31. Leczenie stosowane w nawrotach choroby w analizowanej grupie chorych z ZW.

Stosowane leczenie	Liczba chorych	Odsetek chorych z nawrotem
Metylprednizolon	16	48,5
Cyklofosfamid iv	11	33,3
Cyklofosfamid po	15	45,4
Metotreksat	5	15,1
Azatiopryna	4	12,1
Cyklosporyna A	2	6,1
Mykofenolat mofetilu	2	6,1
Immunoglobuliny dożylne	2	6,1
Plazmafereza	3	9,0

4.4 Łączna dawka cyklofosfamidu zastosowana u chorego od momentu rozpoczęcia leczenia do chwili zakończenia analizowanego okresu terapii

W analizowanej grupie chorych cyklofosfamid stosowano u 66 osób. U 39 pacjentów w postaci comiesięcznych dożylnych wlewów, a u 27 chorych doustnie. Dostępna dokumentacja medyczna umożliwiła obliczenie kumulacyjnej dawki leku zastosowanego w trakcie trwania okresu objętego analizą u 54 chorych. Wahała się ona od 1,5 do 270,0 g, średnio $35,02 \pm 55,66$ g. Dawki leku zastosowanego w postaci dożylnej wahały się od 1,5 do 88,6 g, średnio $7,89 \pm 13,93$ g, natomiast podawanego w postaci doustnej od 6,0 do 270,0 g, średnio $59,47 \pm 68,49$ g (tabela 32).

Tabela 32. Kumulacyjna średnia dawka cyklofosfamidu zastosowana u chorych z ZW w poszczególnych postaciach choroby.

Postać choroby	Łączna dawka CYC	Łączna dawka CYC iv	Łączna dawka CYC po
m	61,92 ± 60,88	Nie stosowano	61,92 ± 60,88
ubez	54,06 ± 75,03	4,52 ± 2,43	77,86 ± 81,73
uz	11,89 ± 17,45	5,37 ± 2,9	51,0 ± 0,0
c	16,84 ± 21,18	11,41 ± 19,45	17,44 ± 4,08
o	5,03 ± 6,03	3,03 ± 2,57	6,0 ± 0,0

CYC – cyklofosfamid, iv – dożylnie, po – doustnie; m - postać miejscowa; ubez – postać uogólniona bez zajęcia narządów zagrażającego życiu; uz – postać uogólniona z zajęciem narządów powodującym zagrożenie życia; c - postać ciężka; o - postać oporna;

4.5 Inne schematy leczenia stosowane u chorych

U trzech pacjentów z analizowanej grupy stosowano inne niż podane powyżej leczenie. Jeden z chorych leczony w latach 1988-1989, z bardzo zaawansowaną postacią miejscową choroby zlokalizowaną w zatokach obocznych nosa i sitowiu, z naciekiem na podstawę czaszki oraz w obrębie oczodołu (pseudoguz) poddawany był skojarzonej chemio-radioterapii (endoksan+vinkrystyna+adriamycyna+dakarbazyna).

Kolejna chora również z postacią miejscową choroby, oprócz terapii prednizonem i cyklofosfamidem poddawana była radioterapii.

U chorego ze zwężeniem podgłośniaowym krtani oprócz terapii systemowej prowadzono także leczenie miejscowe w postaci ostrzyknięć octanem metylprednizolonu.

5. NAWROTY CHOROBY

5.1 Częstość występowania nawrotów choroby w analizowanej grupie chorych z ZW

U 33 osób (49,2%) wystąpił nawrót choroby definiowany jako ponowne wystąpienie objawów aktywności choroby po okresie przynajmniej częściowej remisji klinicznej (dane dla 67 osób). U 18 osób wystąpił 1 nawrót, u 7 osób 2 nawroty, u 5 osób 3 nawroty, a u 3 chorych 5 nawrotów. Czas od rozpoznania choroby do pierwszego nawrotu wynosił od 5 do 116 miesięcy, średnio $25,82 \pm 25,25$ miesięcy. Występowanie nawrotów choroby oraz ich liczbę u chorych w analizowanej grupie przedstawiono w tabeli 33.

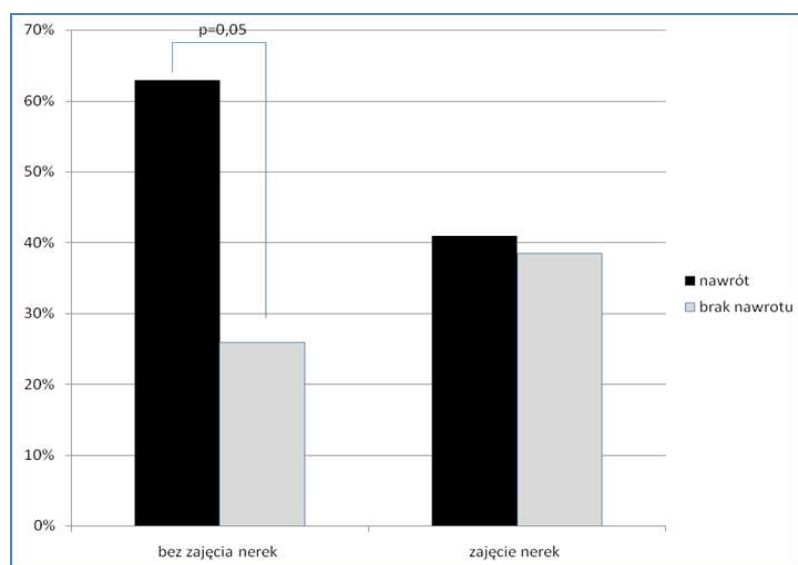
Tabela 33. Występowanie nawrotów choroby oraz ich liczba u chorych w analizowanej grupie chorych z ZW.

Przebieg kliniczny	Łącznie liczba chorych	Odsetek (n=67)	Liczba kobiet	Liczba mężczyzn
Bez nawrotu	24	35,8	15	9
Nawroty choroby łącznie	33	49,2	12	21
1 nawrót	18	26,8	5	13
2 nawroty	7	10,4	3	4
3 nawroty	5	7,4	3	2
5 nawrotów	3	4,5	1	2
Brak danych	3	4,5	1	2

5.2 Czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia nawrotu choroby

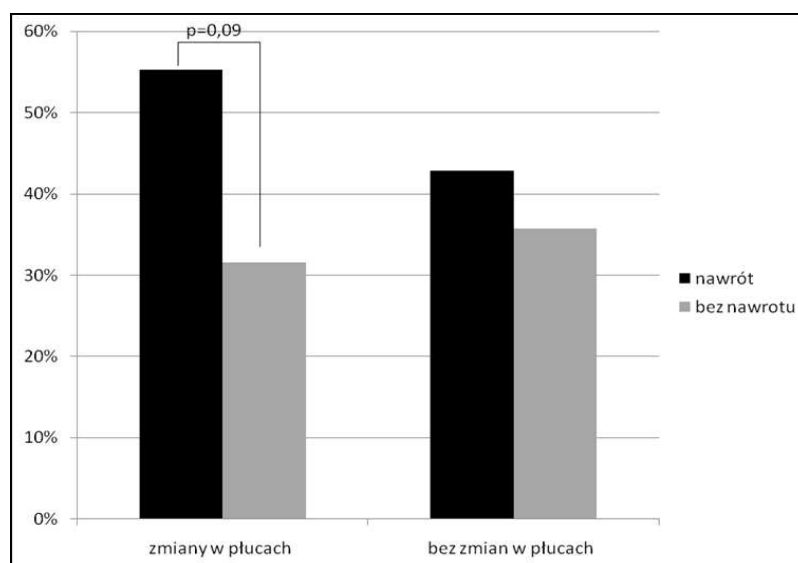
W analizowanej grupie chorych stwierdzono, iż nawrót ZW istotnie częściej występował u pacjentów, u których w momencie rozpoznania ZW nie stwierdzano objawów zajęcia nerek (rycina 12).

Rycina 12. Procentowy rozkład chorych, u których wystąpił nawrót choroby w zależności od zajęcia nerek w czasie rozpoznania choroby.



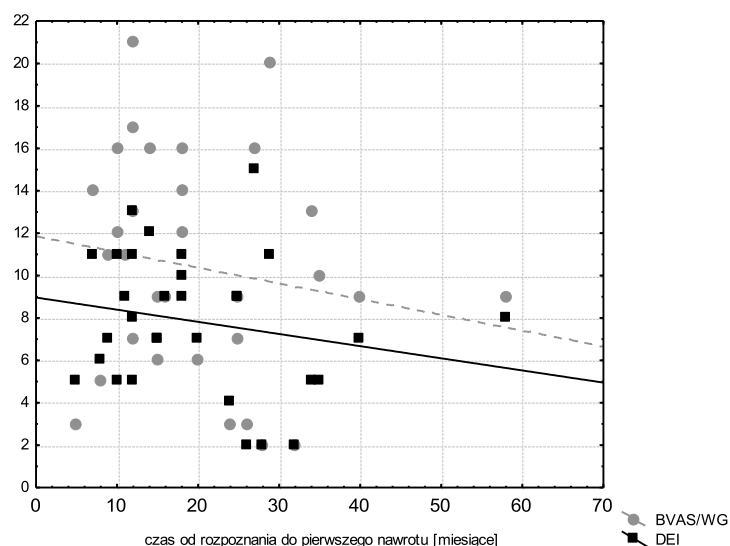
Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy wystąpieniem nawrotu choroby a płcią, wiekiem, ani zajęciem górnych dróg oddechowych w momencie rozpoznania choroby. Zależność pomiędzy nawrotem a zajęciem płuc była na granicy istotności statystycznej (rycina 13).

Rycina 13. Procentowy rozkład chorych z nawrotem choroby w zależności od obecności zmian w płucach w momencie rozpoznania.



Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wartościami punktowymi skal oceniających aktywność (BVAS/WG) oraz zaawansowanie choroby (DEI) ocenianymi przy rozpoznaniu a wystąpieniem nawrotu choroby. Pacjenci, u których pierwszy nawrót wystąpił później charakteryzowali się w momencie ustalenia rozpoznania mniejszą aktywnością choroby ocenianą w skali BVAS/WG oraz wskaźnikiem zaawansowania choroby (DEI) (odpowiednio: $r=-0,16$; $r=-0,20$; $p>0,05$). Zależność ta nie była istotna statystycznie, co może jednakże wynikać z małej liczebności grupy u której wystąpił nawrót choroby (33 osoby).

Rycina 14. Korelacja aktywności choroby ocenianej w skali BVAS/WG oraz wskaźnika zaawansowania choroby w skali DEI z czasem od rozpoznania do wystąpienia nawrotu.



6. ANALIZA CZYNNIKÓW WPŁYWAJĄCYCH NA PRZEŻYCIE CHORYCH Z ZW

6.1 Przeżycie chorych w analizowanej grupie

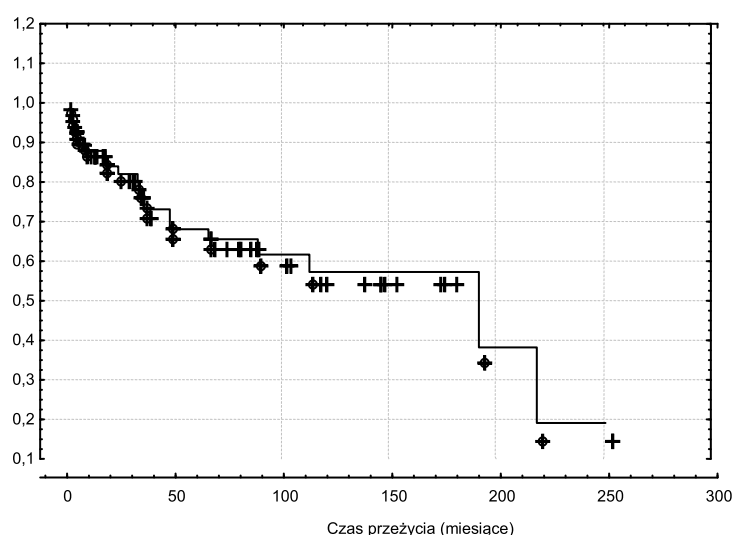
Średni czas obserwacji chorych wynosił 80 ± 60 miesięcy (mediana 60). Spośród analizowanej grupy 70 chorych w trakcie trwania całego okresu obserwacji zmarły 22 osoby (31,4%) (w tym 13 kobiet i 9 mężczyzn). Wystąpiło 8 zgonów wczesnych definiowanych jako zgon w czasie pierwszych 12 miesięcy od rozpoznania (od 1 do 8 miesięcy po rozpoznaniu) oraz 14 zgonów późnych, tj. powyżej 12 miesięcy od rozpoznania (od 1,5 roku do 18 lat od rozpoznania, średnio $5,68 \pm 5,14$ roku). Średni czas przeżycia pacjentów od rozpoznania choroby wynosił $45,7 \pm 59,6$ miesięcy. Wśród przyczyn zgonów związanych bezpośrednio z ZW należy wymienić powikłania infekcyjne stosowanego leczenia immunosupresyjnego, krwawienie z przewodu pokarmowego jako wyraz zajęcia naczyń w tej lokalizacji, krwotok podpajęczynówkowy, niewydolność oddechowa związana z zajęciem płuc oraz wyniszczenie w przebiegu zespołu krótkiego jelita będącego powikłaniem po resekcji jelita zajętego w przebiegu choroby. Zgony nie związane bezpośrednio z chorobą podstawową to nagła śmierć sercowa oraz zaawansowana choroba nowotworowa z ogniskiem pierwotnym w macicy. Wyniki przedstawiono w tabeli 34.

Tabela 34. Przyczyny zgonów chorych z ZW (w poszczególnych przypadkach wystąpić mogła więcej niż jedna przyczyna zgonu) (n=22).

Przyczyna zgonu	Liczba chorych	Odsetek osób zmarłych
Powikłania infekcyjne/sepsa	10	45
Masywne krwawienie z przewodu pokarmowego	4	18
Niewydolność oddechowa w przebiegu choroby	5	23
Nagły zgon sercowy	3	13,6
Krwawienia podpajęczynówkowe	1	4,5
Udar niedokrwienny mózgu	1	4,5
Rak macicy	1	4,5
Zespół krótkiego	1	4,5

Analizując dane dotyczące przeżycia chorych z ZW stwierdzono, iż pierwszy rok od momentu ustalenia rozpoznania przeżyło 88% chorych. Po pięciu latach obserwacji przeżyło 69,9% pacjentów. Połowa chorych zmarła w ciągu około 11 lat.

Rycina 15. Przeżycie ogólne chorych z ZW.



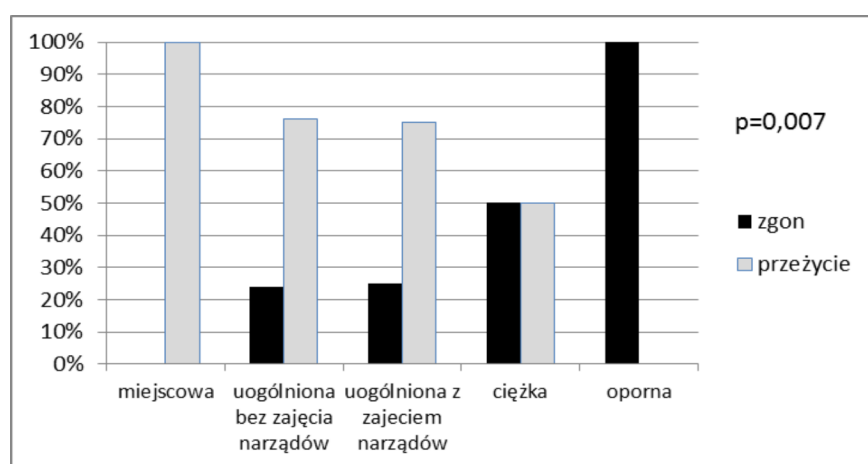
6.2 Płeć

W analizowanej grupie chorych w trakcie okresu obserwacji zmarło więcej kobiet niż mężczyzn (59% vs 41%). W analizie regresji wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia mężczyzn było większe niż kobiet (mężczyźni $OR=1,31$, natomiast kobiety $OR=0,76$), co widoczne było również w analizie przeżycia przeprowadzonej przy pomocy metody Kaplana-Meiera. Ze względu na małą liczebność grup zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

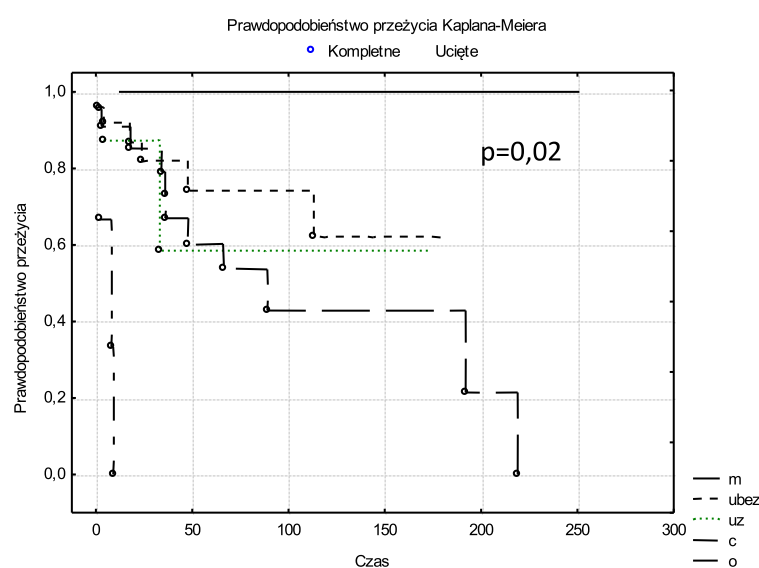
6.3 Postać choroby

Analizując liczbę zgonów pacjentów w poszczególnych postaciach choroby stwierdzono, iż cały okres obserwacji przeżyli wszyscy chorzy z postacią miejscową, podczas gdy wszyscy chorzy z postacią oporną zmarli. Na rycinie 16 przedstawiono procentowy rozkład chorych w zależności od przeżycia w poszczególnych postaciach choroby, a na rycinie 17 prawdopodobieństwo przeżycia wyliczone na podstawie analizy Kaplana-Meiera. Różnice w liczbie zgonów pomiędzy grupami były istotne statystycznie.

Rycina 16. Procentowy rozkład pacjentów w poszczególnych postaciach choroby w zależności od przeżycia.



Rycina 17. Różnice w przeżyciu chorych z ZW w zależności od postaci choroby.



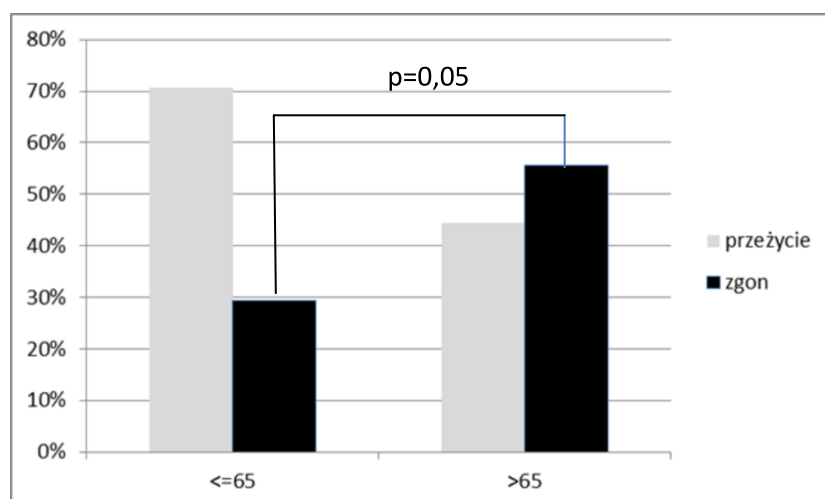
uz – postać uogólniona z zajęciem narządów zagrażającym życiu; c – postać ciężka; ubez – postać uogólniona choroby bez zajęcia narządowego zagrażającego życiu

Na brak uzyskania istotności statystycznej w analizie przeżycia chorych w zależności od postaci choroby wpływać może mała liczebność poszczególnych grup. Niemniej w analizie regresji wykazano, że postać ciężka choroby zmniejsza szanse przeżycia chorych, zależność ta osiągnęła graniczną istotność statystyczną ($OR=0,47$, $p=0,07$).

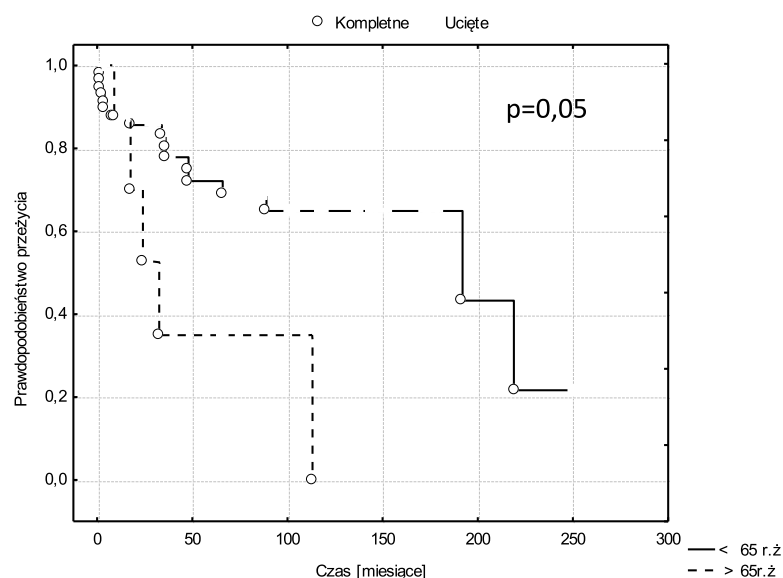
6.4 Wiek w chwili rozpoznania

Analizowano wpływ wieku chorych w momencie rozpoznania na przeżycie. Chorych dzielono na grupy wiekowe 15-39 rż, 40-59 rż, >60 roku życia, na grupy powyżej i poniżej 50 oraz powyżej i poniżej 57 roku życia. Różnice istotne statystycznie zauważono dopiero przy podziale wiekowym z punktem odcięcia 65 lat. W analizowanej grupie chorych wśród pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia wystąpiła większa liczba zgonów niż wśród młodszych chorych (55,5% vs 29,3%, $p=0,05$) (rycina 18). Na tej podstawie można wnioskować, że młodszy chorzy mieli większe prawdopodobieństwo przeżycia, co wykazano przy użyciu regresji ($OR=1,7$, $p=0,13$) oraz analizując krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (rycina 19).

Rycina 18. Procentowy rozkład chorych w zależności od przeżycia przy podziale wiekowym z punktem odcięcia 65 lat.



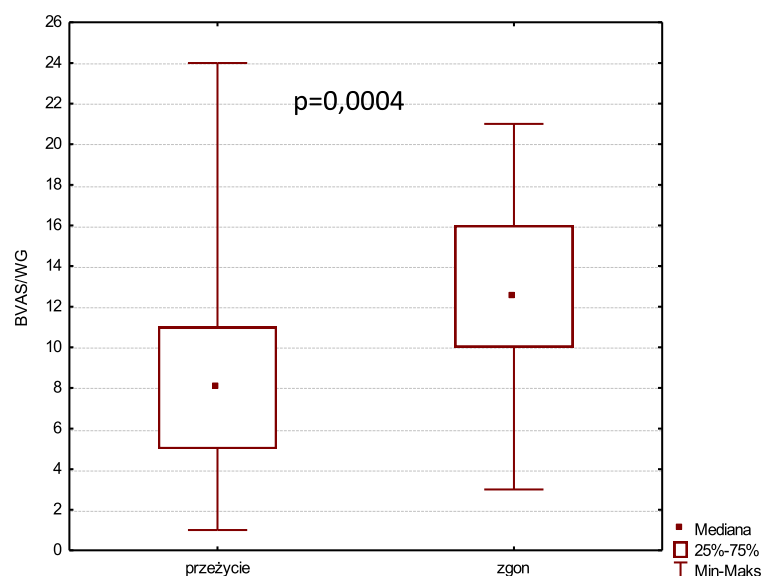
Rycina 19. Przeżycie chorych w zależności od wieku w czasie zachorowania przy podziale wiekowym z punktem odcięcia 65 lat.



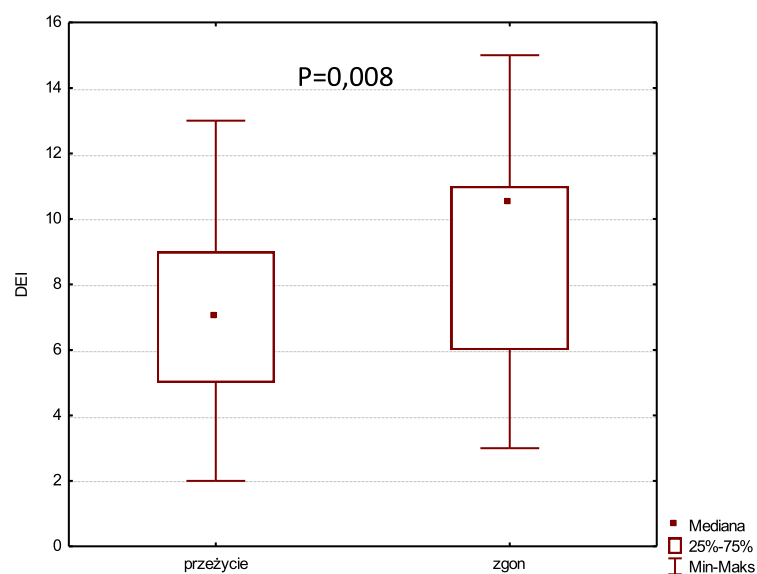
6.5 Stopień aktywności choroby (BVAS/WG) oraz wskaźnik zaawansowania choroby (DEI) w chwili rozpoznania ZW

Stwierdzono, iż pacjenci, którzy przeżyli okres obserwacji charakteryzowali się istotnie niższym stopniem aktywności choroby (rycina 20), jak również niższym wskaźnikiem zaawansowania choroby ocenianymi w chwili ustalania rozpoznania, w porównaniu do pacjentów którzy zmarli (rycina 21).

Rycina 20. Różnica w stopniu aktywności choroby ocenianej w skali BVAS/WG wśród chorych, którzy przeżyli okres obserwacji oraz osób zmarłych.



Rycina 21. Różnica w stopniu zaawansowania ZW ocenianym w skali DEI w momencie rozpoznania choroby wśród pacjentów, którzy przeżyli oraz pacjentów którzy zmarli.

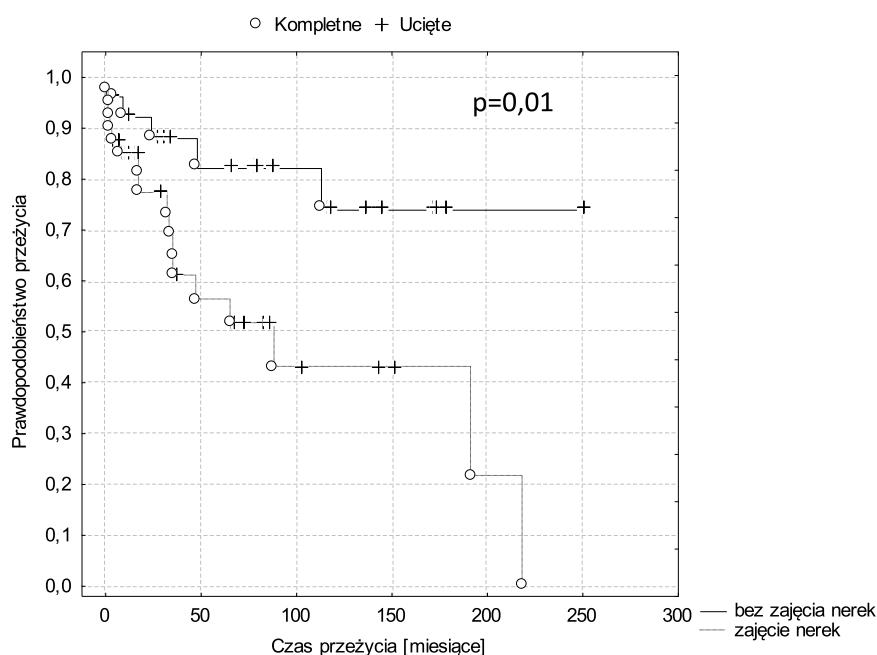


W analizie regresji potwierdzono, że zarówno wzrost aktywności choroby oceniany w skali BVAS/WG, jak i stopnia zaawansowania choroby według skali DEI wpływa na przeżycie chorych (odpowiednio $p=0,002$ i $p=0,009$).

6.6 Zajęcie nerek

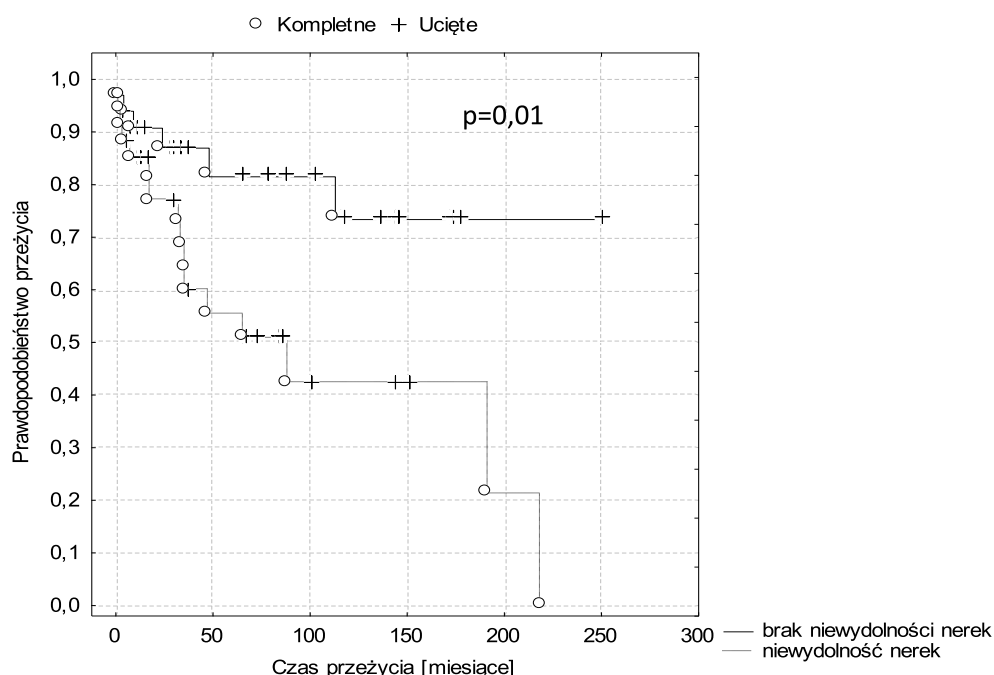
W analizowanej grupie pacjentów z ZW stwierdzono istnienie istotnej statystycznie zależności pomiędzy zajęciem nerek stwierdzanym w momencie rozpoznania ZW i przeżyciem (rycina 22). W grupie chorych, którzy zmarli w czasie obserwacji było istotnie więcej osób, u których doszło do zajęcia nerek (77% vs 23%, $p=0,01$). Przeprowadzona analiza regresji potwierdziła gorsze rokowanie pacjentów z zajęciem nerek stwierdzanym w momencie rozpoznania choroby ($OR=1,72$, $p=0,06$), choć zależność ta osiągnęła jedynie graniczną istotność statystyczną.

Rycina 22. Przeżycie chorych z ZW w zależności od zajęcia nerek w czasie rozpoznania.



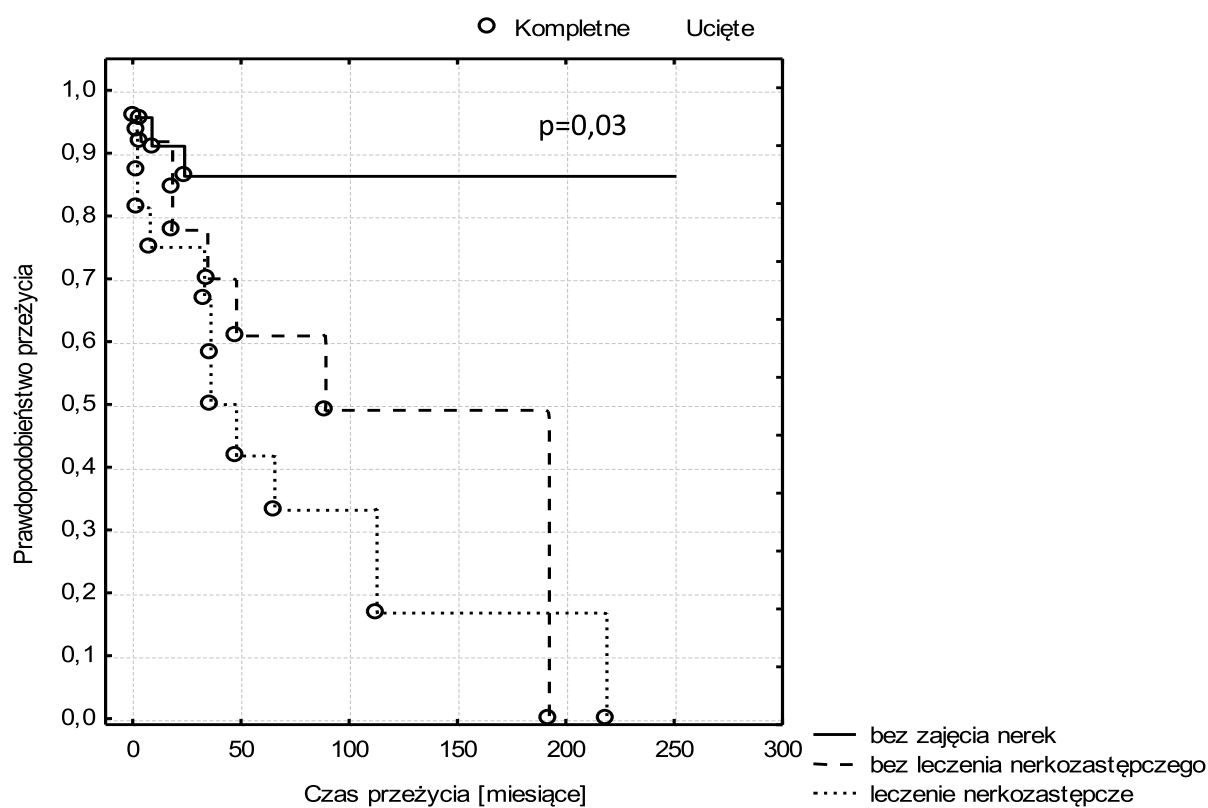
Upośledzenie funkcji wydalniczej nerek, niezależnie od stopnia, stwierdzone w momencie rozpoznania ZW, istotnie częściej występowało u chorych, którzy zmarli (73% vs 27%, $p=0,03$). Wykazano, że chorzy, u których w momencie rozpoznania nie stwierdzano upośledzenia funkcji wydalniczej nerek mieli dwukrotnie większe prawdopodobieństwo przeżycia w porównaniu do chorych, u których rozwinęła się niewydolność nerek ($OR=2,0$, $p=0,01$). Potwierdziła to również analiza przeżycia (rycina 23).

Rycina 23. Przeżycie chorych w zależności od wystąpienia niewydolności nerek w momencie rozpoznania ZW.



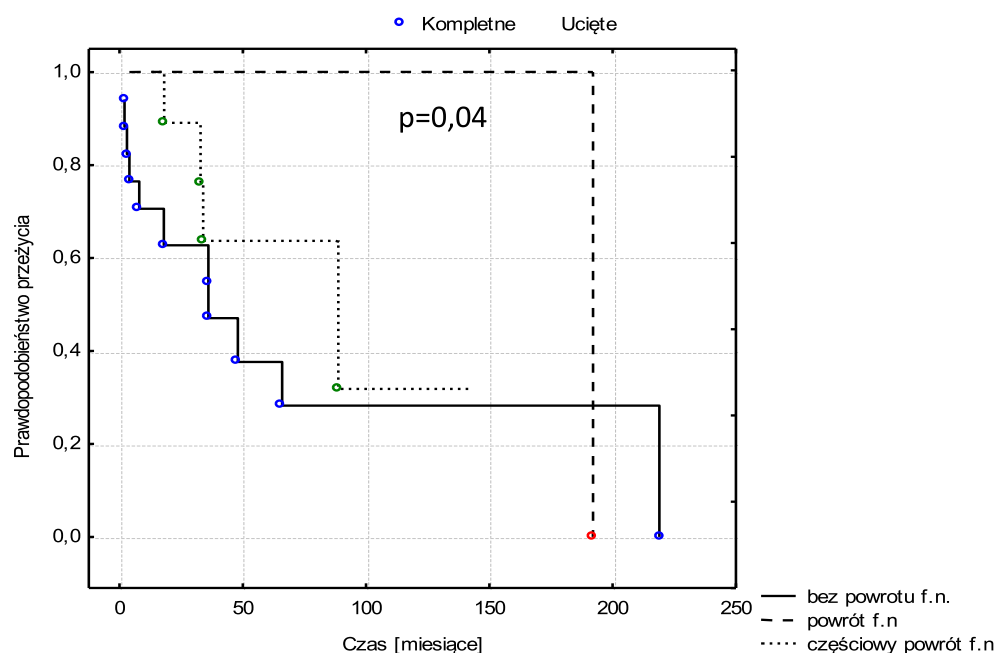
Ponadto stwierdzono istotne statystycznie różnice w przeżyciu chorych z ZW w zależności od występowania zajęcia nerek przebiegającego z upośledzeniem ich funkcji wydalniczej w stopniu wymagającym leczenia nerkozastępczego w chwili rozpoznania. Wśród chorych, którzy przeżyli był, większy odsetek pacjentów nie wymagających leczenia nerkozastępczego (76% vs 23%, $p=0,01$), a ich prawdopodobieństwo przeżycia w porównaniu z chorymi, którzy wymagali takiego leczenia, było prawie dwukrotnie większe ($OR=1,9$, $p=0,05$). Gorsze rokowanie chorych z zajęciem nerek w stosunku do chorych bez ich zajęcia, a także chorych z zajęciem nerek w stopniu wymagającym leczenia nerkozastępczego w stosunku do chorych nie wymagających takiego leczenia, potwierdziła także analiza przeżycia Kaplana-Meiera (rycina 24).

Rycina 24. Przeżycie chorych w zależności od upośledzenia funkcji wydalniczej nerek w stopniu wymagającym i niewymagającym leczenia nerkozastępczego w porównaniu do chorych bez zajęcia nerek.



Wykazano ponadto, iż poprawa funkcji wydalniczej nerek po leczeniu indukującym remisję wpływała istotnie na przeżycie chorych. Pacjenci, którzy uzyskali całkowity powrót funkcji wydalniczej nerek mieli istotnie lepsze rokowanie w porównaniu do chorych, u których funkcja wydalnicza nerek pozostała trwale upośledzona (rycina 25).

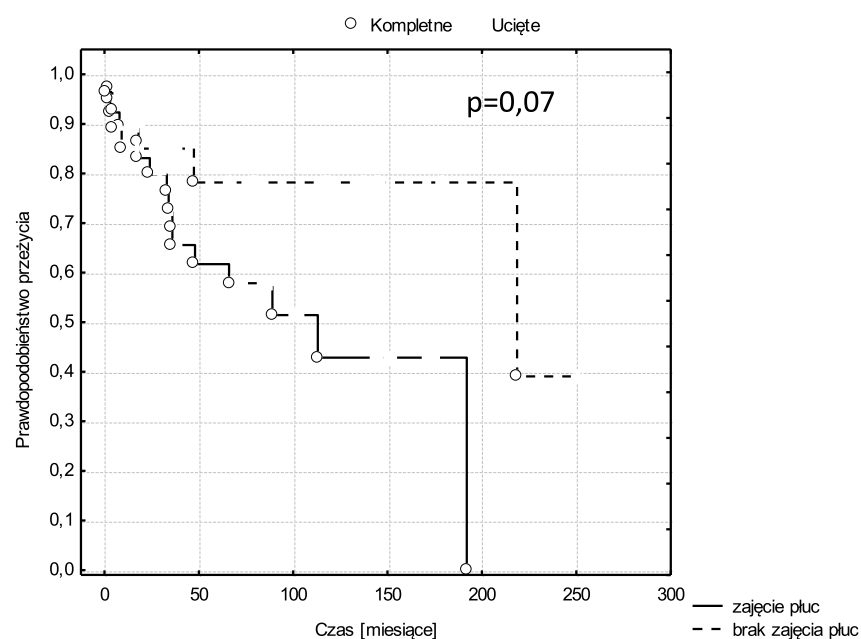
Rycina 25. Przeżycie chorych w zależności od wpływu leczenia indukującego pierwszą remisję na funkcję wydalniczą nerek (f.n).



6.7 Zajęcie płuc

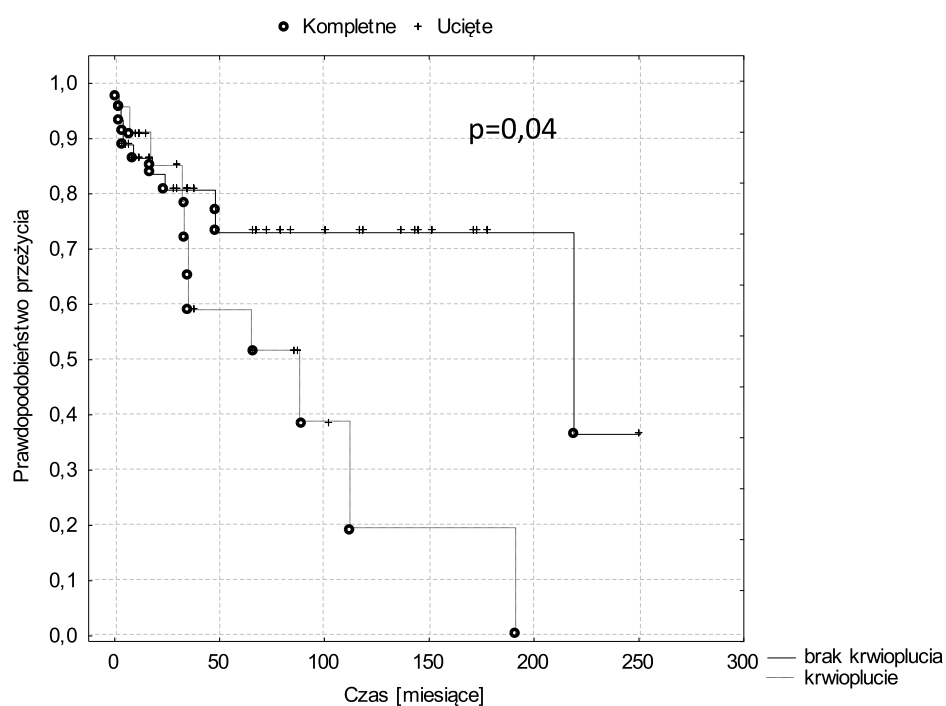
W analizowanej grupie chorych z ZW widoczna była tendencja do większej śmiertelności pacjentów, u których w momencie rozpoznania zajęte były płuca (73% vs 27%, $p=0,06$), ale ze względu na małą liczbą chorych różnica ta osiągnęła jedynie graniczną istotność statystyczną. W analizie regresji wykazano natomiast istnienie wpływu zajęcia płuc na przeżycie chorych ($OR=0,62$, $p=0,09$). Również w analizie Kaplana-Meiera stwierdzono tendencję do lepszego przeżycia pacjentów bez zajęcia płuc w momencie ustalenia rozpoznania (rycina 26).

Rycina 26. Przeżycie chorych z ZW w zależności od zajęcia płuc w momencie rozpoznania.



Biorąc pod uwagę występowanie krwioplucia, jako objawu wskazującego na obecność zapalenia naczyń płucnych, stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy jego występowaniem i śmiertelnością chorych (rycina 27). Obserwację tą potwierdzają również wyniki analizy przeprowadzonej przy pomocy regresji ($OR=1,75$, $p=0,04$).

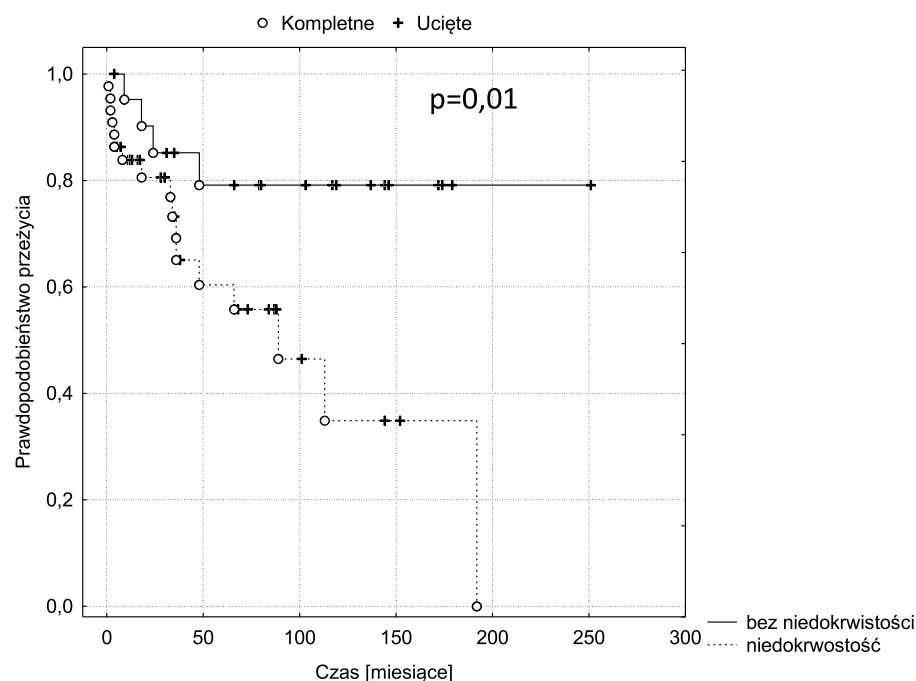
Rycina 27. Przeżycie chorych w zależności od występowania krwioplucia.



6.8 Niedokrwistość

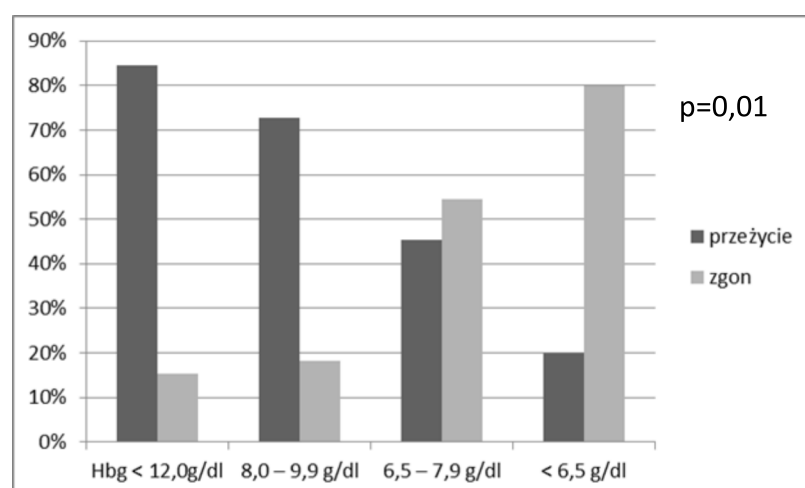
Obniżenie stężenia hemoglobiny w momencie rozpoznania wiązało się z gorszym przeżyciem pacjentów z ZW (rycina 28). Dodatkowo wykazano, że obecność obniżonego poziomu hemoglobiny zwiększa ryzyko zgonu ($OR=1,68$, $p=0,10$).

Rycina 28. Przeżycie chorych w zależności od występowania niedokrwistości.



Wraz z nasilaniem się niedokrwistości wzrastał odsetek zgonów. W grupie chorych, których stężenie hemoglobiny było niższe niż 6,5 g/dl wynosił on 80% (rycina 29).

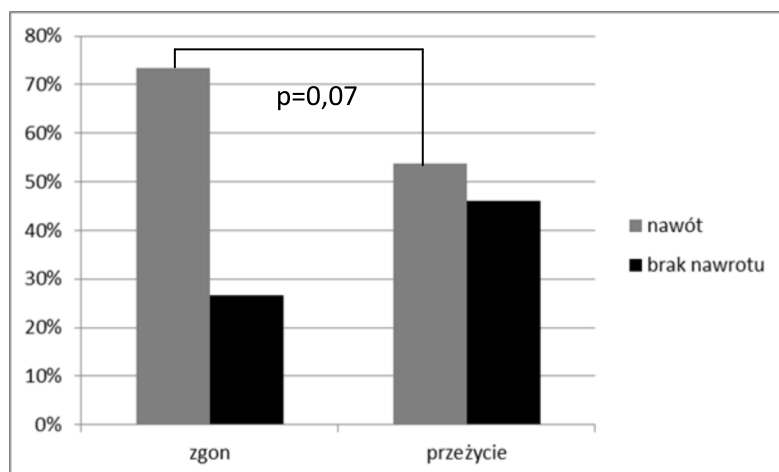
Rycina 29. Procentowy rozkład chorych podzielonych w zależności od występowania niedokrwistości i poszczególnych jej stopni w ogólnym przeżyciu chorych.



6.9 Nawroty choroby

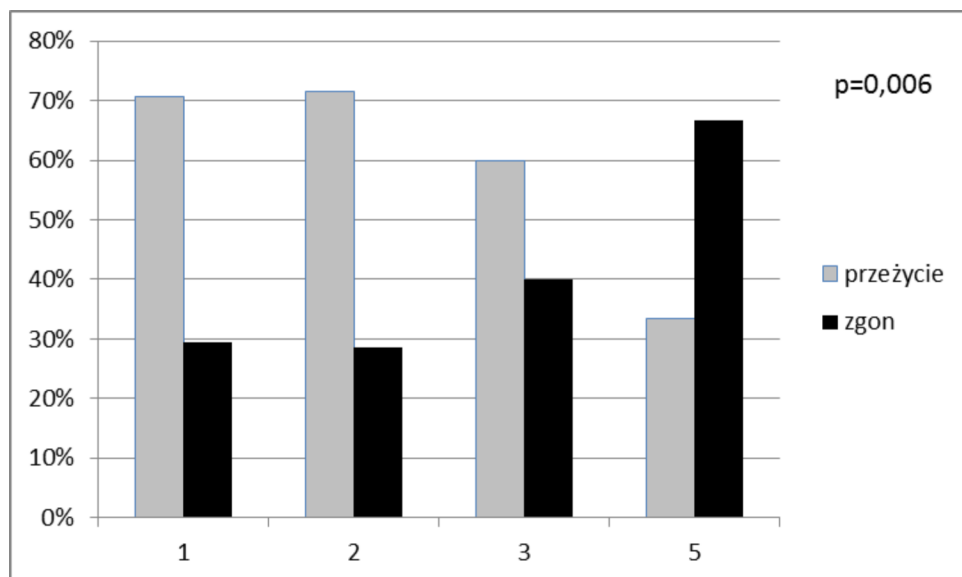
W analizowanej grupie pacjentów u 33 osób wystąpił co najmniej jeden nawrót choroby. Wystąpienie nawrotu wiązało się z tendencją do większej śmiertelności u pacjentów z ZW, aczkolwiek ze względu na małą liczbę chorych z nawrotem choroby nie osiągnięto istotności statystycznej (rycina 30).

Rycina 30. Procentowy rozkład chorych z nawrotem choroby w ogólnym przeżyciu chorych.



Ryzyko zgonu wzrastało wraz z liczbą nawrotów ZW (rycina 31).

Rycina 31. Procentowy rozkład chorych w zależności od liczby nawrotów choroby w przeżyciu chorych.



Ze względu na mało liczne podgrupy po podziale pod względem liczby nawrotów choroby zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej w analizie przeżycia Kaplana-Meiera.

Ponadto analizowano wpływ długości okresu od wystąpienia pierwszych objawów choroby do rozpoznania oraz zajęcia górnych dróg oddechowych na przeżycie chorych nie stwierdzając istotności statystycznej.

7. OCENA WPŁYWU WYMIENIONYCH CZYNNIKÓW NA PRZEŻYCIE CHORYCH W ANALIZOWANEJ GRUPIE

W pierwszej kolejności analizowano wpływ poszczególnych czynników osobno, tj: zajęcie nerek, górnych dróg oddechowych, płuc, co przedstawiono w tabeli 35. Następnie wykonano analizę regresji krokowej postępującej, włączając wszystkie 3 czynniki jednocześnie – zajęcie górnych dróg oddechowych, płuc i nerek. Wykazano, podobnie jak w analizie pojedynczej, że spośród wszystkich pozostałych czynników zajęcie nerek wpływa istotnie statystycznie na przeżycie chorych ($p=0,05$).

Tabela 35. Wyniki analizy regresji logistycznej badania wpływu badanych czynników (predyktorów) na śmiertelność grupy badanej.

Badany predyktor	OR	SD	p
Zajęcie nerek	1,72	0,29	0,05
Zajęcie GDO	0,98	0,34	0,98
Zajęcie płuc	1,60	0,28	0,10

VI. DYSKUSJA

Analizowana w niniejszej dysertacji grupa 70 chorych z ZW obejmowała równą liczbę kobiet i mężczyzn. Tym samym grupa ta pod względem płci odzwierciedlała typową populację chorych dotkniętych tą jednostką chorobową, gdyż według większości opracowań ZW występuje równie często u kobiet jak i u mężczyzn (13, 16 - 18). Niektórzy autorzy jednakże donosili o nieco częstszym występowaniu ZW wśród mężczyzn (21 – 26, 30, 31). Również średni wiek pacjentów w okresie rozpoznania choroby, który w analizowanej grupie chorych wynosił 47,4 roku, był zgodny z danymi z innych opracowań. Choroba najczęściej ujawnia się właśnie w 4-5 dekadzie życia (13, 17 - 23, 26 - 30, 100, 122, 123). Część autorów zwróciła uwagę, iż wiek pacjentów z postacią ograniczoną choroby był średnio 10 lat niższy w porównaniu z osobami z postacią uogólnioną (16, 25). Zależności takiej nie obserwowano w analizowanej w niniejszej pracy grupie chorych (tabela 6). Luqmani w badaniu porównującym grupy chorych z ZW przebiegającym z i bez zajęcia nerek stwierdził, iż średni wiek w grupie z ich zajęciem był wyższy (124). Wyniki analizy przedstawionej grupy chorych nie potwierdziły tej obserwacji. W innej pracy zwrócono uwagę, że wśród chorych, którzy w chwili zachorowania byli w wieku poniżej 40 lat dominowały kobiety, podczas gdy wśród chorych z początkiem choroby w wieku powyżej 45 lat przeważali mężczyźni (16). Zależności tej również nie stwierdzono w analizowanej w niniejszej dysertacji grupie pacjentów. Zaobserwowano natomiast, że u kobiet częściej rozpoznawano postać miejscową i uogólnioną bez istotnego zajęcia narządowego (20 kobiet vs 16 mężczyzn), a w grupie mężczyzn częściej rozpoznawano postacie uogólnione choroby z istotnym zajęciem narządowym (19 mężczyzn vs 15 kobiet). Różnice w rozkładzie płci chorych w poszczególnych postaciach choroby nie były jednakże istotne statystycznie, co najprawdopodobniej wynikało ze stosunkowo niewielkiej grupy badanej (rycina 3). Zaznaczyć należy, iż inni autorzy również zwrócili uwagę na częstsze występowanie postaci miejscowej ZW u kobiet, a uogólnionej u mężczyzn (16).

Czas od początku objawów do ustalenia rozpoznania ZW w analizowanej grupie chorych wynosił od 1 do 96 miesięcy, średnio $13,54 \pm 19,5$ miesiąca. Podobny czas stwierdzali w badanych przez siebie grupach chorych m.in. Hoffman (18), Stone (16) oraz Takwoingi (19), aczkolwiek w większości innych opisywanych w literaturze grupach chorych z ZW czas ten był krótszy i wynosił od 4 do 9,5 miesiąca (20, 22, 24, 27, 30, 100). Analizując dużą grupę 492 chorych z ZW w Finlandii zwrócono uwagę, iż na przestrzeni 20 lat (okres

pomiędzy 1981 a 2000 rokiem) stopniowo skracał się okres czasu od początku wystąpienia pierwszych objawów choroby do ustalenia rozpoznania (93). Wiązano to głównie z poszerzeniem wiedzy dotyczącej tej jednostki chorobowej, a także rozwojem laboratoryjnych metod diagnostycznych, a w szczególności z odkryciem, a następnie wprowadzeniem do powszechnego użytku oznaczania przeciwciał ANCA. W analizowanej w niniejszej dysertacji grupie chorych najdłuższy czas od początku objawów do rozpoznania stwierdzono u chorych z postacią miejscową choroby, a najkrótszy w postaci ciężkiej i odpornej (rycina 6). Na taką zależność wskazywali również inni autorzy (16). Różnice te wynikają najpewniej z nasilenia objawów choroby, a głównie objawów ogólnych, które zgodnie z definicją nie występują w postaci miejscowej. Analizując materiał własny stwierdzono, iż w ciągu pierwszych trzech miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów choroby rozpoznanie ustalono u 21 osób (30% chorych). Odsetek ten jest nieco niższy niż w opracowaniach innych autorów. W grupie chorych analizowanych przez Hoffmana w czasie do 3 miesięcy od początku objawów rozpoznanie ustalono u 42% chorych (18). Niższy odsetek wczesnych rozpoznań, a także stosunkowo długi czas od początku objawów do ustalenia rozpoznania w analizowanej w niniejszej dysertacji chorych wskazuje na konieczność szerzenia wiedzy dotyczącej tej jednostki chorobowej wśród lekarzy różnych specjalności.

Rozpoznanie ZW opiera się na kryteriach ACR i definicji CHCC. Spełnienie minimum dwóch kryteriów ACR umożliwia rozpoznanie choroby z czułością 88,2% i specyficznością 92%. W analizowanej grupie pacjentów minimum 2 kryteria według ACR spełniało 57 chorych (81,4% chorych). Uwzględniając obecność ANCA w surowicy jako kryterium dodatkowe stwierdzono, że minimum 2 kryteria spełniało 65 chorych (93%) (tabela 4 i 5). We wspomnianym już badaniu przeprowadzonym w Finlandii, w którym minimum 2 kryteria ACR spełniało w chwili rozpoznania 83% chorych z ZW (93). Natomiast w prospektywnym badaniu obejmującym 33 chorych obserwowanych przez 10 lat w ośrodku w Wielkiej Brytanii stwierdzono, że u 85% pacjentów rozpoznanie ustalono w oparciu o wynik badania histopatologicznego bądź obecność ANCA w surowicy, podczas gdy u pozostałych 15% rozpoznanie ustalono jedynie na podstawie obrazu klinicznego (19). Pomimo częstego zastosowania badań immunologicznych podstawą rozpoznania ZW powinno być badanie histopatologiczne. Należy jednak zwrócić uwagę, że pomimo iż typowa triada patologiczna obejmuje obecność ziarniny, martwicy i zapalenia naczyń, to rzadko w badaniu materiału pobranego drogą biopsji tkankowej, spotyka się jednocześnie wszystkie te zmiany (18, 79). W badaniu przeprowadzonym przez Maguchi i współpracowników, w którym poddano analizie wyniki badań histopatologicznych 51 wycinków tkanek pobranych od 24 chorych z ZW

stwierdzono, że najczęstszą nieprawidłowością była martwica (51% wycinków), kolejno zapalenie naczyń (31%), ziarniniaki z komórek nabłonkowych (27%), a najrzadziej stwierdzano obecność wielojądrowych komórek olbrzymich (20% biopsji). W zależności od liczby stwierdzonych zmian wyniki określano jako typowe dla ZW (>3 cechy), wskazujące na ZW (2 cechy) i nie specyficzne (1 cecha). Na tej podstawie ustalono, że spośród 51 ocenianych wycinków, 24% było typowych, 18% sugerujących rozpoznanie ZW, a aż 58% niespecyficznych. Ponieważ biopsje były powtarzane, ostatecznie u 42% pacjentów uzyskano potwierdzenie ZW, u 25% wyniki sugerowały takie rozpoznanie, a u 33% chorych wyniki badania histopatologicznego były nieswoiste. W cytowanej pracy, u chorych bez potwierdzenia histopatologicznego, rozpoznanie ustalano na podstawie obrazu klinicznego i obecności ANCA w surowicy (125). Podobnie Anderson i współpracownicy w grupie 265 pacjentów z ZW uzyskali potwierdzenie histopatologiczne u 41% chorych (24). Nieco większy odsetek uzyskał Stone (ok. 60%) (16). Analiza przedstawionej grupy chorych wykazała, że potwierdzenie histopatologiczne choroby przy rozpoznaniu uzyskano u 19 osób (27% chorych), a u kolejnych 7 pacjentów (10% chorych) obraz histopatologiczny sugerował rozpoznanie ZW, ale nie był wystarczający do jego potwierdzenia (tabela 23). Jest to odsetek niższy niż w innych opracowaniach i trudny do interpretacji.

Uzyskanie pewnego rozpoznania zależy w dużym stopniu od miejsca i sposobu pobierania materiału (80). Największą czułością w ustaleniu rozpoznania cechuje się otwarta biopsja płuca - 90% (17, 18, 24, 80), co było widoczne także w analizowanej grupie chorych, w której czułość biopsji otwartej płuca wyniosła 80% (tabela 23). Należy zwrócić uwagę, że materiał pobrany w wyniku biopsji przezoskrzelowej ma znacznie niższą wartość diagnostyczną (tylko 10%) (126). W analizowanej grupie chorych żadna z 8 wykonanych biopsji przezoskrzelowych płuca nie umożliwiła ustalenia właściwego rozpoznania (tabela 23). Z uwagi na względną łatwość i bezpieczeństwo uzyskania materiału, najczęstszym miejscem pobierania wycinków do badania histopatologicznego są górne drogi oddechowe (18, 24, 79). W ponad połowie przypadków w badaniu mikroskopowym materiału z tej lokalizacji stwierdza się jedynie nieswoisty stan zapalny z martwicą (19, 22, 80). Podobne wyniki uzyskano również w analizowanej w niniejszej pracy grupie chorych. Ogólnie czułość wyników badania histopatologicznego materiału pobranego z nosa bądź zatok obocznych ocenia się na około 20 do 50% (17, 79). Podobne wyniki uzyskano w analizie materiału własnego. Największą przydatnością w potwierdzeniu ZW spośród tkanek z obrębu głowy i szyi cechuje się materiał pobrany odpowiednio z zatok przynosowych, nosa i krtani (18, 125). Uzyskanie potwierdzenia histopatologicznego ZW jest szczególnie istotne w postaciach

ograniczonych choroby. Jego przydatność wzrasta szczególnie w przypadku chorych z ujemnym oznaczeniem ANCA bądź nietypowym obrazem klinicznym (tabela 25). Sytuację taką odzwierciedla również analizowana grupa chorych, w której u 50% chorych z postacią miejscową w chwili rozpoznania choroby nie stwierdzano obecności ANCA w surowicy (tabela 22). Bajema zestawiał obecność przeciwciał ANCA w surowicy chorych z ZW z wynikami badań histopatologicznych stwierdzając, że nawet u 30% chorych, u których w badaniu histopatologicznym obserwowano typowe ziarniniaki, nie wykrywało się obecności ANCA w surowicy (96). Brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych ZW stanowi bardzo istotny problem kliniczny. Zarówno wyniki własnej analizy klinicznej jak i dane literaturowe wyraźnie pokazują, jak dużą trudność może sprawiać diagnostyka tej choroby, zwłaszcza przy nietypowym obrazie klinicznym i/lub braku przeciwciał ANCA w surowicy.

ZW jest chorobą o bardzo różnorodnym obrazie klinicznym. Z licznych doniesień literaturowych wynika, że oprócz najczęstszej lokalizacji zmian jaką są drogi oddechowe oraz nerki, objawy dotyczyć mogą niemal każdego narządu. Pierwsze objawy choroby są często bardzo niecharakterystyczne i wymagają wnikliwej diagnostyki różnicowej głównie z procesami infekcyjnymi i nowotworowymi. W analizowanej w niniejszej pracy grupie chorych najczęstszym objawem ogólnym było osłabienie (71,4%), ponadto chorzy skarżyli się na utrzymującą się gorączkę lub stany podgorączkowe (63%), postępującą utratę masy ciała (37%). Rzadziej występowały poty nocne, utrata apetytu, bóle mięśniowe, nasilona męczliwość, uczucie zmęczenia i senność (tabela 8). Podobne objawy ogólne obserwował Koldingsnes analizując grupę chorych z ZW w Norwegii (12). Objawy ze strony układu kostno-stawowego są częstą dolegliwością zgłaszaną przez chorych i dotyczą według różnych autorów od 60 do 80% pacjentów (16, 18, 20, 22, 27). W analizowanej w niniejszej pracy grupie chorych objawy ze strony układu kostno-stawowego występowały u nieco mniejszego odsetka pacjentów (56%) (tabela 8). Częstość zajęcia poszczególnych narządów różni się w poszczególnych opracowaniach, co wynika w głównej mierze z odmienności badanych grup chorych. Niewątpliwie najczęstszą lokalizacją zmian chorobowych są górne drogi oddechowe (10, 12, 16 - 20, 29, 79, 92, 127). W analizowanej grupie pacjentów zmiany chorobowe w tej lokalizacji występowały u 82,8% chorych. Najczęściej dotyczyły jam nosa, a w dalszej kolejności zatok oraz ucha (rycina 7). Na taką lokalizację zmian wskazuje także większość innych autorów (16, 18, 22, 79, 127 - 130). Zajęcie nosa szacuje się na 29 do 80% chorych (16, 18, 22), w analizowanej grupie chorych u 62,8%. Strupienie, uczucie zatkania nosa oraz nawracający surowiczy, surowiczo-krwisty lub krwisty wyciek z nosa należą do najczęstszych objawów choroby w tej lokalizacji (79, 127), również w analizowanej grupie chorych.

Ponadto chorzy skarżą się często na ból twarzy i utratę węchu. W wyniku zniszczenia chrząstek przegrody nosa wystąpić może zapadnięcie grzbietu nosa, co w analizowanej grupie chorych miało miejsce u 4 osób (5,7% chorych z zajęciem nosa) (tabela 9). Natomiast z danych literaturowych wynika, że w grupie 12 chorych leczonych w Klinice Otolaryngologii we Wrocławiu obserwowano podobny odsetek chorych z tym powikłaniem (129), chociaż w badaniach Cannady i współpracowników obejmującym 120 chorych (127) oraz badaniu Stone i współpracowników obejmującym 180 chorych (16) odsetek ten był większy i wynosił odpowiednio 23% i 19%. Z kolei w trwającej 21 lat obserwacji 85 chorych w badaniu Fauci zapadnięcie grzbietu nosa stwierdzono jedynie u 3 osób (22). Patologiczne masy ziarniniakowe tworzące się w nosie mogą rozrastać się w kierunku oczodołu oraz na podstawę czaszki, co może klinicznie imitować rozrost nowotworowy.

Zajęcie zatok obocznych nosa jest drugą co do częstości lokalizacją zmian w obrębie górnych dróg oddechowych. W analizowanej grupie chorych z ZW w okresie rozpoznania 38,5% chorych miało objawy zajęcia zatok. Odsetek ten jest niższy niż w innych opracowaniach (16, 18, 22, 132). W dużej grupie obejmującej 701 chorych z Ameryki Północnej w chwili rozpoznania choroby 68% pacjentów miało objawy zajęcia zatok (33). Najczęściej ma ono postać przewlekłego zapalenia zatok i w każdym przypadku przewlekającego się, bądź nawracającego zapalenia zatok w różnicowaniu należy wziąć pod uwagę ZW.

Zajęcie narządu słuchu w przebiegu ZW waha się od 19 do 61% pacjentów (18, 131, 132). U około 20-25% chorych stanowi początkowy jej objaw (18, 130, 133). W analizowanej grupie chorych 30% pacjentów miało objawy wynikające z takiej lokalizacji zmian (tabela 12). Były one zarówno jedno- jak i obustronne (134). Najczęściej był to niedosłuch (23%), nieco rzadziej zapalenie ucha środkowego. Taką samą manifestację ZW w tej lokalizacji przedstawiła m.in. Jennings w grupie 79 chorych (79). Zgodnie z danymi z literatury zajęcie ucha przyjmować może klinicznie kilka postaci. Najczęściej (90%) ma ono postać surowiczego zapalenia ucha środkowego wynikającego z zajęcia trąbki Eustachiusza lub części nosowej gardła (134). Drugą co do częstości (43%) manifestacją zajęcia narządu słuchu jest niedosłuch odbiorczy, wynikający z zapalenia naczyń w obrębie ślimaka oraz odkładania się kompleksów immunologicznych w tej lokalizacji. U 24% chorych zajęcie narządu słuchu przebiega jako przewlekłe zapalenie ucha środkowego będące skutkiem zajęcia błony śluzowej ucha środkowego oraz zmian w obrębie wyrostka sutkowatego. Rzadką manifestacją zmian są natomiast zawroty głowy (wynikające z zajęcia centralnego układu nerwowego z polineuropatią lub też z odkładania się kompleksów immunologicznych

w obrębie ucha wewnętrznego), a także porażenie nerwu twarzowego (zazwyczaj związane z zapaleniem ucha środkowego) (27, 131, 132, 135, 136). W opisywanej w niniejszej pracy grupie chorych porażenie nerwu twarzowego wystąpiło u 3 osób, w tym u dwojga towarzyszyło objawom zapalenia ucha środkowego i wyrostka sutkowatego. Niedosłuch miał w pięciu przypadkach charakter przewodzeniowy, w kolejnych pięciu odbiorczy (tabela 12). U sześciu chorych dostępna dokumentacja nie pozwalała na określenie jego charakteru. Upośledzenie słuchu dotyczyć może nawet 56% chorych z ZW, stąd też tę jednostkę chorobową należy brać pod uwagę zarówno w ostrej jak i przewlekłej utarcie słuchu (27, 135, 137). We wspomnianej już analizie 701 chorych z ZW opisanych przez Abdou i współpracowników niedosłuch na początku choroby stwierdzano u 36% pacjentów (33). Natomiast w grupie 85 chorych w pracy pod redakcją Fauci jako początkowe objawy choroby u 25% występowało surowicze zapalenie ucha, a 6% niedosłuch (18). W innej pracy Takagi podaje, że najczęstszą postacią zajęcia ucha było jego przewlekłe zapalenie zarówno jednostronne jak i obustronne oraz niedosłuch przewodzeniowy (132).

Zajęcie krtani najczęściej przyjmuje postać podgłośniowego jej zwężenia (135). Zwykle nie dochodzi do zajęcia fałdów głosowych ani dalszej części tchawicy. Zajęcie krtani rozwija się raczej późno w przebiegu choroby i rzadko stanowi początkowy jej objaw (138, 139). Ocenia się, że podgłośniowe zwężenie krtani rozwija się u 10 do 23% chorych w trakcie trwania choroby i związane jest z zapaleniem i obrzękiem błony śluzowej, a następnie włóknieniem tkanek poniżej strun głosowych. Najczęstsze objawy to duszność wysiłkowa, stridor, chrypka, kaszel i zmiana fonacji głosu. W grupie 189 chorych opisanych przez Langford, 22% chorych miało podgłośniowe zwężenie krtani, z czego 49% rozwinęło się już w czasie trwania leczenia immunosupresyjnego (140). W innym badaniu obejmującym 158 chorych zwężenie podgłośniowe krtani różnego stopnia stwierdzano w chwili rozpoznania u 1% chorych, natomiast w trakcie wieloletniej obserwacji rozwinęło się u 16% chorych, z czego 52% chorych wymagało tracheostomii (130). W analizowanej w niniejszym opracowaniu grupie chorych podgłośniowe zwężenie krtani stwierdzono u 7% i rozwinęło się ono u wszystkich tych pacjentów w trakcie trwania choroby (tabela 10). Nie potwierdzono natomiast obserwacji z innych doniesień, wskazującego na istotnie statystycznie częstsze występowanie zwężenia krtani u osób młodszych (<20 rż), co wynikało z charakterystyki grupy (jedynie 3 osoby były w wieku poniżej 20 rż w chwili rozpoznania) (130, 139, 141).

Rzadką lokalizacją zmian w przebiegu ZW są ślinianki przyuszne. Takie umiejscowienie choroby wystąpiło w analizowanej w niniejszej pracy grupie chorych u 3 osób (4,3% chorych). U dwóch osób był to jednostronny guz, a u jednej osoby obustronny

obrzęk ślinianek. W piśmiennictwie rzadko spotyka się wzmianki o takiej lokalizacji choroby (98, 99). W grupie 180 chorych obserwowanych w badaniu WGET obrzęk ślinianek stwierdzano u 2,8% pacjentów (16), ale już spośród 85 chorych opisanych przez Fauciego jedynie u dwóch osób (22).

Kolejną częstą lokalizacją ZW są dolne drogi oddechowe. W analizowanej grupie chorych w okresie rozpoznania stwierdzano je u 57% pacjentów. Odsetek ten jest zgodny z obserwacjami innych autorów, według których zajęcie płuc stwierdza się u 43% do 94% chorych (12, 16 - 19, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 30, 31, 33, 92 - 96, 142). Najczęstszymi objawami zgłaszanymi przez analizowaną grupę chorych były kaszel i duszność, a u połowy chorych z zajęciem płuc występowało krwioplucie (tabela 13). Taką manifestację kliniczną przedstawiali również inni autorzy (18, 20, 22, 97, 144). U 20% chorych w niniejszym opracowaniu stwierdzano hipoksemię, a u 12,5% chorych z zajęciem płuc wykładniki całkowitej niewydolności oddechowej, co stanowiło większy odsetek niż w opracowaniach innych autorów (16, 145). Najczęstszą manifestacją zmian w badaniach obrazowych klatki piersiowej u chorych z ZW są guzki oraz wielopostaciowe nacieki, rzadziej cechy krwawienia pęcherzykowego i płyn w jamie opłucnowej (16, 18, 20 - 22, 27, 97, 142 - 144, 146 - 148). Zmiany mają zazwyczaj charakter mnogi, obustronny, o różnej lokalizacji i wielkości od kilku milimetrów do kilku centymetrów. W około 25 do 50% przypadków zmiany naciekowe i guzki mają tendencję do rozpadu z tworzeniem jam (24, 97, 146, 147, 149, 150 - 152). Rzadko w przebiegu ZW obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych wnęk (16, 142 - 145, 153, 154), włóknienie płuc (142, 144), czy zmiany w opłucnej (147, 155). Takie też zmiany stwierdzano w badaniach obrazowych klatki piersiowej u chorych z analizowanej grupy. Najczęstszą nieprawidłowością były zmiany mięszkowe, zlewające się, rozsiane nacieki, zgęszczenia zapalne (tabela 26). Należy zwrócić uwagę, że według danych z piśmiennictwa nawet u 30% chorych bez klinicznych objawów zajęcia dolnych dróg oddechowych, stwierdzić można obecność zmian w badaniach obrazowych klatki piersiowej (17, 18, 143). Szczególnie cennym badaniem jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (138, 145, 156). Ze względu na retrospektywny charakter niniejszej pracy nie można było zweryfikować tych danych w oparciu o analizowaną grupę chorych.

Częstość zajęcia nerek u chorych z ZW waha się od 11% do nawet 90% (10, 16, 18, 19, 20, 22, 24, 31, 92, 93, 97, 100). Odsetek ten jest mniejszy na początku choroby i wzrasta w miarę czasu jej trwania. Do zajęcia nerek dochodzi najczęściej w ciągu pierwszych 2 lat od rozpoznania choroby (18). Może ono przyjmować postać od bezobjawowego krwinkomoczu do gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek z rozwojem

schyłkowej niewydolności nerek w krótkim czasie (RPGN – ang. *Rapid progressive glomerulonephritis*). Postać gwałtownie postępująca charakteryzuje się nagłym wystąpieniem zespołu płucno – nerkowego z krwawieniem do pęcherzyków płucnych oraz cechami RPGN. Mogą temu towarzyszyć również inne objawy zajęcia narządowego natomiast zazwyczaj nie odnotowuje się poprzedzającej fazy ograniczonej choroby. W analizowanej w niniejszej pracy grupie chorych zmiany świadczące o zajęciu nerek stwierdzono w chwili rozpoznania choroby u 41 pacjentów, co stanowiło 58,5% chorych. Najczęstszymi laboratoryjnymi wykładnikami ich zajęcia były zmiany w badaniu ogólnym moczu w postaci erytrocyturii i białkomoczu (tabela 14). Taką samą manifestację zajęcia nerek obserwowali również inni badacze (21, 157). Laboratoryjne i kliniczne wykładniki ostrej niewydolności nerek miało 30 chorych w analizowanej grupie pacjentów (73% pacjentów z zajęciem nerek), a 19 z nich (54% chorych z zajęciem nerek) wymagało rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego już w momencie rozpoznania choroby. Rozwój ostrej niewydolności nerek w przebiegu ZW obserwuje się według różnych autorów u 11% do 52% pacjentów (16, 22, 31, 100, 143). Leczenia nerkozastępczego w momencie rozpoznania wymaga około 20-44% chorych (26, 30, 100, 143, 158, 159). Tak więc odsetek pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego w analizowanej grupie był większy niż w opracowaniach innych autorów. Spośród 19 osób, które wymagały leczenia nerkozastępczego w chwili rozpoznania, po zakończeniu leczenia indukującego remisję 11 chorych (58%) nadal pozostawało w programie przewlekłej dializoterapii. U ośmiu osób (42%) w wyniku stosowanego leczenia immunosupresyjnego funkcja wydalnicza nerek poprawiła się. Mieli oni różne stadia przewlekłej choroby nerek, ale nie wymagali leczenia nerkozastępczego. Podobne wyniki dotyczące wpływu leczenia immunosupresyjnego stosowanego w indukcji remisji ZW na poprawę funkcji wydalniczej nerek uzyskali również inni autorzy, a odsetek chorych, którzy w wyniku takiego leczenia stają się niezależni od leczenia nerkozastępczego wynosi według różnych autorów od 35% (26, 30) do 57% (100, 157). W ciągu pierwszego roku od rozpoznania około 7% do 15% chorych rozwija schyłkową niewydolność nerek i wymaga przewlekłego leczenia nerkozastępczego (30, 100). Pod koniec okresu obserwacji 43% pacjentów z zajęciem nerek w analizowanej grupie wymagało leczenia nerkozastępczego (27% chorych w całej analizowanej grupie). Według różnych danych z literatury przewlekła niewydolność nerek w przebiegu ZW rozwija się od 20% (18, 159) do 70% pacjentów (158), a jej stadium schyłkowe u 11% do 45,5% chorych (18, 22, 23, 26, 30, 94, 100, 115, 121, 158, 160, 161). Według Balow, ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 10 lat wynosi 10% u osób z objawami zajęcia nerek w czasie rozpoznania, wzrasta do 33% gdy

występuje upośledzenie funkcji wydalniczej nerek, a do 50% u chorych z RPGN (162). Na zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w przebiegu ZW mogą mieć wpływ różnorodne czynniki. W analizowanej w niniejszej pracy grupie, u pacjentów, u których w momencie ustalenia rozpoznania obserwowano niedokrwistość lub białkomocz, częściej dochodziło do progresji niewydolności nerek, na co zwrócili uwagę także inni autorzy (100, 158, 163). Nie stwierdzono natomiast korelacji pomiędzy średnim wiekiem chorych i zajęciem nerek, ani też upośledzeniem funkcji wydalniczej nerek w momencie ustalenia rozpoznania ZW. Nie potwierdzono tym samym obserwowanego przez niektórych autorów częstszego występowania niewydolności nerek wśród osób starszych (23, 27, 100, 164 - 166). Nie obserwowano również różnic pomiędzy częstością występowania zajęcia nerek u kobiet i mężczyzn. W analizowanej grupie chorych obserwowano jednakże tendencję do częstszego występowania niewydolności nerek u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat (rycina 8). W dotychczasowym piśmiennictwie podobną obserwację poczynił jedynie Bajema analizując grupę 349 chorych z ZW (96). Najczęstszą postacią histopatologiczną zmian w nerkach w analizowanej w niniejszej pracy grupie chorych było ubogoimmunologiczne („pauci immune”) rozplamowe zewnątrzwołścińskowe kłębuszkowe zapalenie nerek (tabela 24). Inne postaci histopatologiczne występowały zdecydowanie rzadziej. Podobne obserwacje mieli również inni autorzy. Wykazali oni, że typowymi zmianami histologicznymi w nerkach u chorych z ZW jest właśnie ubogoimmunologiczne rozplamowe zewnątrzwołścińskowe kłębuszkowe zapalenie nerek (18, 21, 167 - 169). Aczkolwiek w analizie dużego materiału wykazano, że obecne mogą być również zmiany histopatologiczne o innym charakterze (29, 96).

Zmiany skórne w przebiegu ZW są dość częstym objawem zapalenia drobnych naczyń. W analizowanej grupie chorych występowały u 38,5%. Podobny odsetek stwierdzali również inni autorzy (16, 20, 21, 22 - 24, 27, 31, 33, 92, 96). Najczęstszą zmianą skórną w analizowanej grupie chorych była plamica uniesiona zlokalizowana na kończynach dolnych. Ponadto występowały owrzodzenia, sucha martwica skóry oraz guzki podskórne, co znajduje odzwierciedlenie w innych opracowaniach obejmujących duże grupy chorych (16, 18). U pojedynczych chorych w analizowanej grupie obserwowano również rumień guzowaty, pęcherze surowiczo-krwiste oraz naciek skóry zlokalizowany w obrębie nasady nosa i powieki oraz podudzia (tabela 17).

Układ nerwowy rzadko zostaje zajęty w przebiegu ZW. W analizowanej w tej pracy grupie chorych objawy neurologiczne wskazujące na taką lokalizację choroby stwierdzono u 37% chorych. W okresie rozpoznania choroby 24% chorych miało objawy ze

strony ośrodkowego układu nerwowego, a jedynie 13% ze strony obwodowego układu nerwowego, zajęcie którego znacznie wzrastało wraz z czasem trwania choroby (tabela 15). Z analizy dostępnego piśmiennictwa wynika, że częstość zajęcia układu nerwowego obserwowany przez różnych autorów waha się od 3% (16, 17, 30, 93, 95, 129) do 31% (18, 19, 20, 21, 22, 23, 27, 97).

Zajęcie oka w przebiegu ZW waha się w opracowaniach różnych autorów od 14% do nawet 58% chorych (12, 16 - 18, 20, 22, 23, 30, 31, 33, 92 - 97). U 8% do 16% chorych stanowi ono jeden z pierwszych objawów choroby (24). W analizowanej w niniejszej dysertacji grupie chorych z ZW w okresie rozpoznania choroby zmiany dotyczące narządu wzroku zgłaszało 25,7% chorych. Zmiany dotyczyć mogą każdego odcinka oka, tak więc w obrazie klinicznym ZW zawiera się zarówno zapalenie spojówek (najczęstsza zmiana stwierdzana w analizowanej grupie chorych), jak i zapalenie rogówki, twardówki, nadtwardówki, tęczówki, niedrożność przewodu łzowego, objaw pseudoguza w oczodole z wytrzeszczem, czy też uszkodzenie nerwu wzrokowego (tabela 16).

Zajęcie przewodu pokarmowego jest również rzadką manifestacją ZW. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego zgłasza wielu chorych, co może być związane zarówno z chorobą podstawową jak i ze stosowanym leczeniem. Rzadko udaje się uzyskać potwierdzenie histopatologiczne swoistości zmian stwierdzanych w obrębie przewodu pokarmowego. W analizowanej grupie chorych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w chwili rozpoznania ZW zgłaszało 31,4% pacjentów. Dodatkowo u jednego chorego rozpoznanie ZW postawiono w trakcie wieloletniego leczenia nieswoistego zapalenia jelita grubego. Zajęcie przewodu pokarmowego było opisywane przez innych autorów u około 1,7% (16) do 20% pacjentów (27), a niektórzy nie obserwowali go w ogóle (22). W analizowanej grupie chorych odsetek ten był większy. Najczęstszą lokalizacją zmian była błona śluzowa jamy ustnej, gdzie stwierdzano obecność owrzodzeń (tabela 18). Taka lokalizacja zmian była również najczęściej obserwowana przez innych autorów (170). U 10% chorych obserwowano występowało krwawienie z przewodu pokarmowego, będące z kolei częstą przyczyną zgonów w grupie chorych z ZW.

Zajęcie serca należy do bardzo rzadkich manifestacji klinicznych ZW. U wielu pacjentów pozostaje ono bezobjawowe, stąd też częstość występowania zajęcia tego narządu może być niedoszacowana. W analizowanej w tej pracy grupie chorych trzy osoby (4,3%) w czasie rozpoznania choroby miały objawy zajęcia serca. U wszystkich tych osób uwidoczniło w badaniu echokardiograficznym obecność płynu w worku osierdziowym, a dodatkowo u 1 pacjenta obecne były cechy uszkodzenia mięśnia sercowego objawiające się

globalnym obniżeniem jego kurczliwości. W badaniu obejmującym 158 chorych objawy zajęcia serca obserwowano u większego odsetka pacjentów (8%), w tym jedynie u 1 osoby istotny hemodynamicznie wysięk w worku osierdziowym (18). Natomiast w grupie 180 chorych z badania WGET zajęcie serca obserwowano u 3,7% chorych (16). W innym badaniu obejmującym 85 chorych zajęcie serca stwierdzano u 10 chorych (11,8%), a główną jego manifestacją było zapalenie osierdzia, rzadziej natomiast zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia przeciążeniowa (22). Ze względu na często skąpoobjawowy przebieg, a zarazem potencjalnie śmiertelny efekt zajęcia serca, wszyscy chorzy z ZW powinni być monitorowani pod kątem ewentualnych zmian w tej lokalizacji przy użyciu dostępnych metod diagnostycznych (badanie elektrokardiograficzne i echokardiograficzne) (138).

Rokowanie w grupie chorych z ZW zmieniło się znacząco na przełomie ostatnich lat. Przed wprowadzeniem do standardu leczenia ZW glikokortykosteroidów i cyklofosfamidu jednoroczne przeżycie wynosiło 18% (3). Obecnie ponad 80% chorych przeżywa pierwsze 2 lata od zachorowania, a 5 letnie przeżycie wynosi około 75%. W analizowanej w niniejszej pracy grupie chorych pierwszy rok od rozpoznania przeżyło 88% osób, a po pięciu latach w obserwacji nadal pozostawało 69,6% chorych. Szacunkowo 10 lat od chwili rozpoznania przeżyło 54%. W polskim opracowaniu pod redakcją Życińskiej pierwszy rok obserwacji przeżyło 88% chorych z ZW z dominującym zapaleniem nerek, po 5 latach przy życiu pozostało 77% chorych (122). Inni autorzy oceniali 5-letnie przeżycie chorych od 33% (19) do 76% (25, 27, 30, 31, 171, 172), a 10-letnie na 58 do 88% (10, 23, 25, 100). ZW jest chorobą o potencjalnie śmiertelnym przebiegu. Wiąże się ona z 3,8 krotnym wzrostem śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną (30). W badaniu przeprowadzonym w grupie chorych z ciężkim przebiegiem choroby, wymagających leczenia w oddziale intensywnej terapii, śmiertelność 28-dniowa wynosiła 11 do 25%, a roczna 29 do 50% (173, 174). Największy odsetek zgonów występuje nadal we wczesnym okresie choroby, co dobitnie świadczy o konieczności poprawy wczesnego wykrywania i właściwego, intensywnego leczenia tej grupy chorych. Obecnie coraz częściej zwraca się uwagę na dwufazowy rozkład zwiększonego ryzyka zgonu wśród chorych z ZW. Ryzyko to jest prawie 9-krotnie wyższe w czasie pierwszego roku od rozpoznania (175), następnie w okresie 1 do 5 lat maleje (choć nadal jest wyższe niż w populacji ogólnej), aby ponownie wzrosnąć po 5 latach od rozpoznania. We wczesnym okresie choroby najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów z ZW są powikłania infekcyjne (21, 27, 175), podczas gdy w dalszym przebiegu choroby zwiększona śmiertelność jest wynikiem uszkodzeń narządowych wynikających zarówno z samej choroby jak i stosowanego leczenia (175). W najnowszych publikacjach zwraca się

szczególną uwagę na zwiększone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych oraz nowotworów, będących ubocznym efektem stosowanego leczenia immunosupresyjnego (glikokortykosteroidy, cyklofosfamid) (175-177). Zarówno przewlekła glikokortykosteroidoterapia, jak i stosowanie cyklofosfamidu mają udokumentowane powikłania odległe, w tym właśnie nowotwory (rak pęcherza moczowego i skóry po cyklofosfamidzie), uszkodzenie szpiku oraz rozwój nowotworów limfoproliferacyjnych. Oceniono, że ryzyko nowotworzenia jest w tej grupie chorych około 2,5 razy większe, a ryzyko chorób sercowo-naczyniowych 2-krotnie większe niż w populacji ogólnej. W analizowanej w niniejszej dysertacji grupie chorych większość zgonów była wynikiem choroby podstawowej i powikłań jej leczenia, choć nie obserwowano rozwoju procesów rozrostowych wtórnych do leczenia cyklofosfamidem. Może to wynikać ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji (średni czas obserwacji chorych w analizowanej grupie wynosił $59,2 \pm 60,08$ miesiąca).

Analizując zebrany w niniejszej pracy materiał kliniczny starano się wyróżnić czynniki o znaczeniu rokowniczym dla przeżycia chorych. Stwierdzono, iż czynnikami związanymi ze zwiększonym prawdopodobieństwem zgonu chorych były: postać ciężka i uogólniona z zajęciem narządowym zagrażającym życiu, płeć żeńska, wiek powyżej 65 roku życia w chwili rozpoznania, zajęcie nerek w momencie rozpoznania, upośledzenie funkcji wydalniczej nerek w stopniu zarówno wymagającym jak i niewymagającym leczenia nerkozastępczego, brak powrotu funkcji wydalniczej nerek po leczeniu indukującym remisję, występowanie krwioplucia, zajęcie płuc, występowanie niedokrwistości, wzrost stopnia aktywności i zaawansowania choroby ocenianych wg BVAS i DEI oraz wystąpienie nawrotu choroby. Wyniki te są zgodne z obserwacjami innych autorów (10, 21, 27, 100, 172). Nie stwierdzono natomiast związku pomiędzy długością okresu czasu od początku wystąpienia objawów do rozpoznania oraz zajęciem górnych dróg oddechowych a przeżyciem chorych w badanej grupie. Tym samym wyniki uzyskane w wyniku własnej analizy nie były wystarczające dla potwierdzenia opinii wielu autorów sugerujących, że zajęcie górnych dróg oddechowych w przebiegu choroby wiąże się z lepszym rokowaniem (21, 27, 100, 124, 160, 171, 178). Między innymi, w badaniu Despujol, porównującym przeżycie chorych w zależności od postaci choroby (ograniczona vs uogólniona) wykazano, że większe ryzyko zgonu mieli chorzy z dominującą formą zapalenia naczyń (postać uogólniona) w porównaniu z chorymi z dominacją postaci ziarniniakowej (postać ograniczona) (160). Ta charakterystyczna dla ZW dwufazowość zmian (faza ziarniniakowa i faza zapalenia naczyń), mająca swoje wyraźne odzwierciedlenie w patologii w obrębie dolnych dróg oddechowych,

wyduje się też być wytłumaczeniem rozbieżnych wyników dotyczących wpływu zajęcia płuc na przeżycie chorych (10, 18, 27, 29, 122, 160, 179, 180). Analiza grupy własnej potwierdziła gorsze rokowanie wśród chorych z zajęciem płuc, zwłaszcza w przypadku występowania krwiopłucia będącego objawem krwawienia śródpecherzykowego wynikającego z zapalenia naczyń płucnych. Jego wystąpienie zwiększa 6-krotnie ryzyko zgonu (145), a jeśli współwystępuje z niewydolnością nerek, przyjmując postać zespołu płucno-nerkowego, stanowi istotny czynnik pogarszający rokowanie (18, 124).

O ile ZW dotyczy obu płci, to w piśmiennictwie pojawiały się sugestie, że wśród mężczyzn częściej występuje postać ciężka choroby, podczas gdy wśród kobiet częściej rozpoznawana jest postać miejscowa (16). Co ciekawe, pomimo tych odmienności w większości prac nie wykazano różnic w śmiertelności pomiędzy mężczyznami i kobietami (18, 181), a wręcz stwierdzano lepsze rokowanie wśród mężczyzn i gorsze wśród kobiet (19, 31, 43, 180). Podobny trend, jakkolwiek nieistotny statystycznie ze względu na stosunkowo niewielką grupę, obserwowano także w analizowanej w niniejszej pracy grupie pacjentów. Kwestia ta pozostaje nierozstrzygnięta, zwłaszcza, że niektóre doniesienia literaturowe wskazywały jednak na gorsze rokowanie w grupie mężczyzn (16, 29).

Wiek chorych w czasie zachorowania pozostaje jednym z głównych czynników wpływających na przeżycie. Zdecydowana większość autorów wykazała, że starszy wiek chorych wiąże się z gorszym rokowaniem (10, 21, 23, 26, 27, 30, 37, 158, 172, 178). Granica wieku istotna z tego punktu widzenia jest różna i waha się od 50 lat (10), 57 lat (21), przez 60 lat (164, 165) do 67,5 (26). Wyniki własnej analizy klinicznej wykazały, że osoby w wieku poniżej 65 roku życia w chwili zachorowania miały większe szanse przeżycia. Taki sam wiek wskazywali także inni autorzy (32, 175). Drugim obok wieku najsilniejszym czynnikiem wpływającym na przeżycie chorego jest zajęcie nerek (23, 24, 29, 124, 178, 182). Rokowanie jest dodatkowo znacząco gorsze w przypadku upośledzenia ich funkcji wydalniczej (10, 16, 21, 26, 30, 32, 100, 122, 164, 172) zwłaszcza jeśli rozwija się ona u osób starszych (32). Niektórzy autorzy wskazywali, iż rokowanie prawdopodobnie nie zależy od samego zajęcia nerek, ale właśnie od pogorszenia ich funkcji wydalniczej (21, 27, 164). Natomiast Haubitz wykazał w grupie 35 chorych przewlekłe dializowanych z powodu niewydolności nerek w przebiegu ZW, że ich przeżycie było porównywalne do innych przewlekłe dializowanych. Wykazał ponadto, że było ono również porównywalne do przeżycia chorych z ZW z zajęciem nerek, ale nie wymagających leczenia nerkozastępczego (157). Pozostaje to w sprzeczności z wynikami prac wskazującymi, iż konieczność leczenia nerkozastępczego zwiększa ryzyko zgonu chorego trzy-, a nawet szesnastokrotnie (26, 122). W analizowanej grupie chorych

stwierdzono gorsze rokowanie wynikające zarówno z samego zajęcia nerek w przebiegu ZW jak i upośledzenia ich funkcji wydalniczej. Potwierdzono, iż w przypadku konieczności leczenia nerkozastępczego rokowanie jest istotnie gorsze w stosunku do chorych z zachowaną funkcją wydalniczą nerek.

Jednym z najczęściej obserwowanych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych u chorych z ZW jest niedokrwistość. W analizowanej grupie chorych obniżenie stężenia hemoglobiny w momencie rozpoznania wiązało się z większym ryzykiem zgonu. Stwierdzono również, że wraz z nasilaniem się niedokrwistości (obniżaniem stężenia hemoglobiny) wzrastał odsetek zgonów wśród pacjentów z ZW. Podobnych obserwacji dokonali również inni autorzy (27). Wskazuje to na konieczność ścisłej kontroli wartości hemoglobiny wśród chorych z ZW.

Wartości punktowe skal stosowanych do oceny stopnia aktywności (BVAS/WG) oraz zaawansowania choroby (DEI) również korelują z ryzykiem zgonu – im wyższa wartość punktowa tych skal, tym większe ryzyko zgonu chorego (124, 183, 184). Potwierdzono to również w analizie własnej. W pracach innych autorów, w których również posługiwano się tymi skalami, wyniki były natomiast niejednoznaczne (21, 27, 100, 173). Niemniej skale te stanowią bardzo użyteczne narzędzie w klinicznej ocenie chorych z ZW.

Występowanie nawrotów, rozumianych jako zaostrzenia choroby, jest cechą charakterystyczną ZW. W przedstawionej grupie chorych nawrót wystąpił u 49% pacjentów, w okresie od 5 do 116 miesięcy, średnio 25 miesięcy od momentu rozpoznania choroby. Częstość występowania nawrotów waha się w opinii ekspertów od 16% do nawet 69% chorych (18, 21, 22, 25, 26, 30, 32, 37, 74, 94, 102, 110, 111, 118, 121, 160, 180, 185, 186). Czas do pierwszego nawrotu waha się od 16 do 42 miesięcy (18, 21, 26, 32, 74, 94, 102, 111, 118 - 120, 157, 178, 180, 186, 187). Tak duży rozrzut czasowy w szacowanym czasie wystąpienia nawrotu wynikać może zarówno z różnych definicji remisji stosowanych przez poszczególnych badaczy, jak i stosowanego leczenia oraz czasu jego trwania.

W celu ustalenia czynników mogących mieć wpływ na wystąpienie nawrotu choroby w analizowanej grupie chorych brano pod uwagę różne parametry kliniczne i osobnicze. Stwierdzono, iż nawroty choroby występowały częściej wśród chorych bez wykładników zajęcia nerek w chwili rozpoznania (rycina 12), co pozostaje w zgodzie z obserwacjami innych autorów (57, 74, 110, 124, 160, 184, 186). Poprawa funkcji wydalniczej nerek w wyniku zastosowanego leczenia indukującego remisję bądź jej brak, nie miały natomiast wpływu na częstość występowania nawrotów.

Z analizy piśmiennictwa wynika, że wielu autorów zwróciło uwagę na częstsze występowanie nawrotów choroby w grupie chorych z dominującą postacią ziarniniakową choroby, manifestującą się w głównej mierze zmianami w obrębie dróg oddechowych (160, 180). W analizowanej grupie chorych, prawdopodobnie ze względu na małą liczbę chorych z nawrotem (33 osoby), zależność występowania zmian w drogach oddechowych i nawrotów choroby osiągnęła jedynie granicę istotności statystycznej (rycina 13), aczkolwiek niektórzy autorzy również nie wykazali takiego związku (92). Inne parametry wskazywane jako niezależne czynniki ryzyka nawrotu choroby, takie jak przewlekłe nosicielstwo gronkowca złocistego w nosie (57, 184, 188), obecność przeciwciał anty-PR3 (74, 180), nie były oceniane w analizowanej w niniejszej dysertacji grupie chorych.

VII. WNIOSKI

1. Ziarniniakowatość Wegenera jest przewlekłą chorobą przebiegającą pod wieloma postaciami klinicznymi o różnej aktywności i zaawansowaniu zmian narządowych.
2. Najczęstszą lokalizacją narządową ZW są górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki.
3. Rozpoznanie ZW jest trudne, co wynika zarówno z różnorodności obrazu klinicznego jak i braku jednoznacznych kryteriów rozpoznania. Dlatego też chorzy wymagają szerokiej diagnostyki laboratoryjnej, badań obrazowych, a nade wszystko współpracy lekarzy różnych specjalności. Zwrócić należy szczególną uwagę na konieczność wykonywania badania ogólnego moczu oraz badań obrazowych klatki piersiowej u wszystkich chorych, gdyż zmiany w tej lokalizacji występują u ponad połowy chorych i mogą być bezobjawowe.
4. Badanie histopatologiczne ziarniny zapalnej wydaje się być szczególnie istotne w przypadku chorych z nietypowym obrazem klinicznym i/lub ujemnymi przeciwciałami ANCA.
5. Przebieg choroby cechuje się dużą nawrotowością, która dotyczyła prawie 50% pacjentów.
6. Najczęstszą przyczyną zgonów chorych z ZW są powikłania wynikające z choroby podstawowej i/lub leczenia immunosupresyjnego. Głównymi czynnikami związanymi ze zwiększonym prawdopodobieństwem zgonu w tej grupie chorych są wiek, postać choroby oraz zajęcie nerek.

VIII. STRESZCZENIE

Ziarniniakowatość Wegenera (ZW) jest rzadką chorobą należącą do grupy pierwotnych układowych zapaleń małych naczyń. Proces zapalny toczący się w obrębie ściany naczynia powoduje utrudnienie w przepływie krwi, upośledzenie funkcji narządów i zniszczenie tkanek. Ze względu na to, że zajęte może być każde naczynie w organizmie, obraz kliniczny tej choroby jest bardzo różnorodny. ZW występuje u obu płci i najczęściej ujawnia się w 4-5 dekadzie życia. W typowym przebiegu choroba lokalizuje się najczęściej w obrębie dróg oddechowych i nerek, ale w obrazie klinicznym nierzadko stwierdza się również objawy ogólne jak nawracająca gorączka, utrata masy ciała, ogólne osłabienie, dolegliwości bólowe ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, a także objawy zajęcia narządowego ze strony przewodu pokarmowego, układu nerwowego, skóry, serca. Mnogość i różnorodność objawów klinicznych, a jednocześnie brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych sprawia, że w praktyce klinicznej rozpoznanie ZW jest często bardzo utrudnione i wymaga wnikliwej diagnostyki różnicowej głównie z procesami infekcyjnymi i rozrostowymi. W trakcie diagnostyki ZW opieramy się na definicji choroby ustalonej w trakcie konferencji, jaka odbyła się w 1992 roku w Chapel Hill w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz opracowanych w 1990 roku przez Amerykańskie Kolegium Reumatologów (ang. ACR - *American College of Rheumatology*) kryteriach klasyfikacyjnych. Zgodnie z ich brzmieniem podstawą rozpoznania ZW pozostaje badanie histopatologiczne, choć w praktyce klinicznej bardzo często posługujemy się badaniami immunologicznymi, w których stwierdzenie obecności charakterystycznych dla ZW przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) w połączeniu z obrazem klinicznym przemawia za rozpoznaniem ZW. Od czasu wprowadzenia do standardu leczenia immunosupresyjnego połączenia glikokortykosteroidów i cyklofosfamidu przeżycie chorych z ZW znacznie się poprawiło. Z choroby o śmiertelnym przebiegu ZW stała się chorobą przewlekłą o nawrotowym charakterze, znacznie obniżającą jakość życia pacjentów. Choroba przebiegać może w kilku postaciach: od zmian miejscowych, zlokalizowanych w obrębie dróg oddechowych po postacie uogólnione, gwałtownie postępujące z szybko rozwijającym się uszkodzeniem narządów, stanowiące bezpośrednie zagrożenie życia chorych.

W niniejszej pracy analizowano retrospektywnie grupę 70 chorych z ZW leczonych w Klinikach i Poradniach Przyklinicznych UCK w Gdańsku w latach 1998-2009. Analizowaną grupę stanowiło 35 kobiet i 35 mężczyzn w średnim wieku w chwili rozpoznania $47,4 \pm 14,5$ roku. Wyniki analizy wykazały, iż w chwili rozpoznania minimum

dwa kryteria według ACR spełniało 57 chorych (81,4% chorych). Uwzględniając obecność ANCA w surowicy jako kryterium dodatkowe stwierdzono, że minimum 2 kryteria spełniało 65 chorych (93%). Najczęstszą lokalizacją narządową ZW w analizowanej grupie chorych były górne drogi oddechowe (82,8%) i najczęściej dotyczyły nosa, a w dalszej kolejności zatok obocznych nosa oraz ucha. Drugą co do częstości lokalizacją zmian chorobowych były nerki (58,5%), a trzecią dolne drogi oddechowe (57%). Inne lokalizacje choroby były rzadsze: zajęcie skóry stwierdzano u 38,5% chorych, układu nerwowego u 37% chorych, przewodu pokarmowego u 31,4%, natomiast oka u 25,7%. W pojedynczych przypadkach obserwowano zajęcie serca, ślinianek oraz powikłania zakrzepowe i rozwój zespołu hemolityczno-mocznicowego. W podstawowych badaniach laboratoryjnych wykonywanych u chorych z analizowanej grupy stwierdzano podwyższone wykładniki stanu zapalnego oraz różnego stopnia niedokrwistość. U 64 osób (91,4%) wykonano oznaczenie przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), z czego u 56 chorych stwierdzono metodą immunofluorescencji (IF) obecność przeciwciał ANCA o cytoplazmatycznym typie świecenia (cANCA), a u 6 pacjentów przeciwciał ANCA o okołojądrowym typie świecenia (pANCA) (tylko u jednego chorego były to jedyne obecne przeciwciała). Testy immunoenzymatyczne (ELISA) wykazały obecność przeciwciał przeciwko proteinazie 3 (antyPR3) w surowicy 35 chorych (u dwojga chorych wykonywano jedynie badanie ELISA), a przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie (antyMPO) u 2 chorych. Ocenę histopatologiczną materiału pobranego ze zmienionych chorobowo tkanek wykonano w trakcie diagnostyki u 58 chorych (82,8%). Łącznie badaniu mikroskopowemu poddano 118 wycinków różnych tkanek i narządów, a biopsję nerki, jako głównego zajętego narządu przeprowadzono u 25 chorych, przy czym w 16 przypadkach był to jedyny materiał poddany badaniu mikroskopowemu. Potwierdzenie histopatologiczne ZW uzyskano u 19 osób (32 wycinki tkanek innych niż nerka), a u kolejnych 7 pacjentów (9 wycinków) obraz histopatologiczny sugerował rozpoznanie ZW, ale nie był wystarczający do potwierdzenia rozpoznania.

Podstawową terapią stosowaną po ustaleniu rozpoznania ZW, mającą na celu wprowadzenie chorego w stan remisji, było stosowanie glikokortykosteroidów i leku cytotoksycznego, cyklofosfamidu. Dodatkowo stosowano terapię wspomagającą jaką było stosowanie zabiegów plazmaferezy, hemodializy, a także podawanie immunoglobulin oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem.

Występowanie nawrotów, rozumianych jako zaostrzenia choroby, jest cechą charakterystyczną ZW. W przedstawionej grupie chorych nawrót wystąpił u 49% pacjentów, w okresie od 5 do 116 miesięcy, średnio 25 miesięcy od momentu rozpoznania choroby.

W analizowanej grupie chorych stwierdzono, iż nawrót ZW istotnie częściej występował u pacjentów, u których w momencie rozpoznania ZW nie stwierdzano objawów zajęcia nerek. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy wystąpieniem nawrotu choroby a płcią, wiekiem, ani zajęciem górnych dróg oddechowych w momencie rozpoznania choroby. Zależność pomiędzy nawrotem a zajęciem płuc była na granicy istotności statystycznej.

Średni czas obserwacji chorych wynosił 80 ± 60 miesięcy (mediana 60). Spośród analizowanej grupy 70 chorych w trakcie trwania całego okresu obserwacji zmarły 22 osoby (31,4%). Średni czas przeżycia chorych od rozpoznania choroby wynosił $45,7 \pm 59,6$ miesiąca. Pierwszy rok od rozpoznania przeżyło 88% osób, a po pięciu latach w obserwacji nadal pozostawało 69,6% chorych. Najczęstszą przyczyną zgonów były powikłania związane bezpośrednio z chorobą podstawową. Czynniki związane z zwiększonym prawdopodobieństwem zgonu chorych były: postać ciężka i uogólniona z zajęciem narządowym zagrażającym życiu, płeć żeńska, wiek powyżej 65 roku życia w chwili rozpoznania, zajęcie nerek w momencie rozpoznania, upośledzenie funkcji wydalniczej nerek w stopniu zarówno w stopniu wymagającym jak i niewymagającym leczenia nerkozastępczego, brak powrotu funkcji wydalniczej nerek po leczeniu indukującym remisję, występowanie krwiotłucia, zajęcie płuc, występowanie niedokrwistości, wzrost stopnia aktywności i zaawansowania choroby ocenianych wg BVAS i DEI oraz wystąpienie nawrotu choroby. Nie stwierdzono natomiast związku pomiędzy długością okresu czasu od początku wystąpienia objawów do rozpoznania oraz zajęciem górnych dróg oddechowych a przeżyciem chorych w badanej grupie.

Na podstawie przeprowadzonej analizy materiału klinicznego wyciągnięto następujące wnioski:

1. Ziarniniakowatość Wegenera jest przewlekłą, nawrotową chorobą przebiegającą pod wieloma postaciami klinicznymi o różnej aktywności i zaawansowaniu zmian narządowych.
2. Najczęstszą lokalizacją narządową ZW są górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki.
3. Rozpoznanie ZW jest trudne, co wynika zarówno z różnorodności obrazu klinicznego jak i braku jednoznacznych kryteriów rozpoznania. Dlatego też chorzy wymagają szerokiej diagnostyki laboratoryjnej, badań obrazowych, a nade wszystko współpracy lekarzy różnych specjalności. Zwrócić należy szczególną uwagę na konieczność wykonywania badania ogólnego moczu oraz badań obrazowych klatki piersiowej u wszystkich chorych, gdyż zmiany w tej lokalizacji występują u ponad połowy chorych i mogą być bezobjawowe.

4. Badanie histopatologiczne ziarniny zapalnej wydaje się być szczególnie istotne w przypadku chorych z nietypowym obrazem klinicznym i/lub ujemnymi przeciwciałami ANCA.
5. Najczęstszą przyczyną zgonów chorych z ZW są powikłania wynikające z choroby podstawowej i/lub leczenia immunosupresyjnego. Głównymi czynnikami związanymi ze zwiększonym prawdopodobieństwem zgonu w tej grupie chorych są wiek, postać choroby oraz zajęcie nerek.

IX. PIŚMIENNICTWO

1. Jennette JC.: Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis. *Clin Exp Immunol* 2011;164 Suppl 1:7-10
2. Goodman GC, Churg J.: Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954;58:533-53
3. Walton E.: Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958;2:265
4. Hollander D, Manning RT.: The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1967;67:393-8
5. Fauci A, Wolf S.: Wegener's granulomatosis: studies in 18 patients and a review in the literature. *Medicine* 1972;52:535-561
6. Altenberger S, Hintz R, Waranowski H et al.: Przypadek zespołu Wegenera. *Pol Tyg Lek* 1959;14:165-169
7. Kuś J, Halama M, Majchrzak M et al.: Choroba Wegenera, ziarniniak Wegenera w 12 obserwowanych przypadkach. *Pol Tyg Lek* 1988;44:671-672
8. Wiatr E, Decker E, Siewkierzyńska-Czarnecka A.: Ziarniniakowatość Wegenera – problem diagnostyczny i postęp w leczeniu a podstawie przeglądu przypadków opublikowanych w latach 1959-1990. *Pol Arch Med Wewn* 1991;86:198-207
9. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE et al: The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996;39:87-92
10. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al.: An interdisciplinary approach to the care of the patients with Wegener's granulomatosis. Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021-1032
11. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG.: Epidemiology of systemic vasculitis. A ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:414-419
12. Koldingsnes W, Nossent H.: Epidemiology of Wegener's granulomatosis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2481-2487
13. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD et al.: Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007;46:1329-1337
14. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S et al: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425-9

15. Knight A, Ekbom A, Brandt L, Askling J.: Increasing incidence of Wegener's granulomatosis in Sweden, 1975-2001. *J Rheumatol* 2006;33:2060-3
16. Stone JH, The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group: Limited versus severe Wegener's granulomatosis. Baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2299-2309
17. Langford C: How can relapses be detected and prevented in primary systemic small-vessel vasculitides? *Clin Rheumatol* 2005;19:307-320
18. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al.: Wegener's granulomatosis: an analysis of 159 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498
19. Takwoingi YM, Dempster JH.: Wegener's granulomatosis: an analysis of 33 patients seen over a 10-year period. *Clin Otolaryngol* 2003;28:187-194
20. Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA et al.: Wegener's granulomatosis: clinical and laboratory results of a university hospital study of 20 patients from Turkey. *Clin Rheumatol* 2006;25: 358-363
21. Mahr A, Girard T, Agher R et al.: Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology* 2001;40:492-498
22. Fauci AS, Haynes BF, Katz P et al.: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85
23. Gottenberg JE, Mahr A, Pagnoux C et al.: Long-term outcome of 37 patients with Wegener's granulomatosis with renal involvement. *Presse Med* 2007;36:771-8
24. Anderson G, Coles ET, Crane M et al.: Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 1992;83:427-438
25. Gordon M, Luqmani RA, Adu D et al.: Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med* 1993;86:779-789
26. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachi S et al.: ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1403-1411
27. Bligny D, Mahr A, Toumelin P et al.: Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis; a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 2004;51:83-91
28. Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, O'Donnell JL.: The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology* 2006;45:624-628
29. Briedigkeit L, Kettritz R, Gobel U, Nautsch R.: Prognostic factors in Wegener's granulomatosis. *Postgrad Med J* 1993;69:856-861

30. Aasarod K, Iversen BM, Hammerstrom J et al.: Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:611-618
31. Dadonienė J, Pileckyte M, Baranauskaite A et al.: Clinical characteristics and long-term outcomes of 35 patients with Wegener's granulomatosis followed up at two rheumatology centers in Lithuania. *Medicina* 2010;46:256-60
32. Harper L, Savage CO.: ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century - a disease of older patients. *Rheumatology* 2005;44:495-501
33. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS et al.: Wegener's Granulomatosis: survey of 701 Patients in North America. Changes in Outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002;29:309-16
34. Sewel RF, Hamilton DV.: Time-associated Wegener's granulomatosis in two members of a family. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(8):882
35. Knight A, Sandin S, Askling J.: Risk and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease. *Arthritis Rheum* 2008;58:302-307
36. Knudsen B, Joergensen T, Munch-Jensen B.: Wegener's granulomatosis in a family. *Scand J Rheumatol* 1988;17:225-7
37. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R et al.: Effect of Wegener's granulomatosis on work disability, need for medical care and quality of life in patients younger than 40 years at diagnosis. *Arthritis Rheum* 2002;47:320-325
38. Hoffman GS, Drucker Y, Cotch MF et al.: Wegener's granulomatosis. Patient-reported effects of disease on health, function and income. *Arthritis Rheum* 1998;41:2257-2262
39. George J, Levy Y, Kallenberg CGM et al.: Infections and Wegener's granulomatosis – a cause and effect relationship? *Q J Med* 1997;90:367-373
40. Tervaert JW, Popa ER, Bos NA.: The role of superantigens in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:24-33
41. Koldingsnes W, Nossent H: Epidemiology of ANCA associated vasculitis. *Norsk Epidemiologi* 2008;18 (1):37-48
42. Lane SE, Watts RA, Bentham G et al.: Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003;48:814-823
43. Matteson E, Gold K, Bloch D, Hunder G: Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med.* 1996;101:129-134
44. Heckmann M, Holle JU, Arning L et al.: The Wegener's granulomatosis quantitative trait locus on chromosome 6p21.3 as characterized by tagSNP genotyping. *Ann Rheum Dis* 2008;67:972-979

45. Stassen PM, Cohen-Tervaert JW, Lems SP et al.: HLA-DR4, DR13(6) and the ancestral haplotype A1B8DR3 are associated with ANCA-Associated vasculitis and Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2009;48:622-625
46. Kucharz EJ: Diagnostyka i terapia układowych zapaleń naczyń. *Przew Lek* 2008;1:129-131
47. Wiatr E, Gawryluk D: Nowe aspekty patogenezy ziarniniakowości Wegenera. *Pneumon Alergol Pol* 2002;70(5-6):326-333
48. Bosch X, Guilabert A, Font J.: Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006;368:404-18
49. Falk R.: Do ANCA cause small vessel vasculitis? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2001;112:183-195
50. Bartunkova J, Tesar V, Sediva A.: Diagnostic and pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Clinical Immunology* 2003;106:73-82
51. Pendergraft W, Preston G, Shah R et al.: Autoimmunity is triggered by cPR-3 (105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004;10:72-79
52. Watts RA, Lane S, Scott D.: What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Clin Rheumatol* 2005;19:191-207
53. Nikkari S, Relman D.: Molecular approaches for identification of infectious agents in Wegener's granulomatosis and other vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:11-16
54. Albert D, Clarkin C, Komoroski J et al.: Wegener's granulomatosis: possible role of environmental agents in its pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2004;51:656-664
55. van Putten JWG, van Haren EHJ, Lammers JW.: Association between Wegener's granulomatosis and *Staphylococcus aureus* infection? *Eur Respir J* 1996;9:1955-1957
56. Tadema H, Kallenberg C, Stegeman C et al.: Reactivity against complementary proteinase-3 is not increased in patients with PR3-ANCA-associated vasculitis. *PLOS ONE* 2011;6:1-5
57. Stegeman C, Cohen-Tervaert J, Sluiter W et al.: Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-17
58. Carruthers DM, Watts RA, Symmons PD et al.: Wegener's granulomatosis – increased incidence or increased recognition? *Br J Rheumatol* 1996;35:142-145
59. Raynauld JP, Bloch DA, Fries JF.: Seasonal variation in the onset of Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa and giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1993;20(9):1524-6.

60. Davies DJ, Moran JE, Niall JF et al.: Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology. *BMJ* 1982;285:606.
61. Puszczewicz M: Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA). *Reumatologia* 2005;43:341-348
62. Savige J, Pollock W, Trevisin M.: What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Clin Rheumatol* 2005;19:263-276
63. Rao J, Weinberger M, Oddone E et al.: The role of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:925-932
64. Mandl L, Solomon D, Smith E et al.: Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis. Can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med* 2002;162:1509-1514
65. Finkelman J, Lee A, Hummel A et al.: ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 2007;120:9-14
66. Savige J, Gillis D, Benson E et al.: International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999;111(4):507-13.
67. Savige J, Dimech W, Fritzler M et al.: Addendum to the international consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am Clin Pathol* 2003;120:312-318
68. Savige J, Davies D, Falk R et al.: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000;57:846-862
69. Finkelman J, Merkel P, Schroeder D et al.: Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007;147:611-619
70. Lamprecht P, Trabandt A, Gross W: Clinical and immunological aspects of Wegener's granulomatosis (WG) and other syndromes resembling WG. *IMAJ* 2000;2:621-626
71. Reinhold-Keller E, Fink C, Herlyn H et al.: High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002;47:326-332
72. Gisslen K, Wieslander J, Westberg G et al.: Relationship between ANCA determined with conventional binding and the capture assay and long-term clinical course in vasculitis. *J Intern Med* 2002;25:129-135
73. Cohen Tervaert JW, Huitema MG, Sluiter WJ et al.: Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990;336:709-11

74. Boomsma M, Stegeman C, Leij M et al.: Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels. A prospective study. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2025-2033
75. Han WK, Choi HK, Rith RM et al.: Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003;63:1079-85
76. Gross W: Systemic necrotizing vasculitis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:259-284
77. Kallenberg C.: Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:399-405
78. de Groot K, Gross W.: Wegener's granulomatosis; disease course, assessment of activity and extent and treatment. *Lupus* 1998;7:285-291
79. Jennings CR, Jones NS, Dugar J et al.: Wegener's granulomatosis – a review of diagnosis and treatment in 53 subjects. *Rhinology* 1998;36:188-191
80. Lie JT: Biopsy diagnosis of systemic vasculitis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:219-236
81. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
82. Rao J, Allen N, Pincus T.: Limitations if the 1990 American College of rheumatology Classification Criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129:345-352
83. Jennette C, Falk R, Andrassy K et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192
84. Sorensen S, Slot O, Tvede N et al.: A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000;59:478-482
85. Hagen EC, Daha MR, Hermans J et al.: Diagnostic value of standardized assays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998;53:743-753
86. Bruce IN, Bell AL.: A comparison of two nomenclature systems for primary systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1997;36:453-8
87. Lane SE, Watts RA, Barker TH et al.: Evaluation of the Sorensen diagnostic criteria in the classification of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2002;41:1138-1141
88. Watts R.: Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222-227

89. Liu L, Chen M, Yu F et al.: Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2008;47:708-712
90. Kamali S, Artim-Esen B, Ozdener L et al.: Re-evaluation of 129 patients with systemic necrotizing vasculitides by using classification algorithm according to consensus methodology. *Clin Rheumatol* 2012;31:325-8
91. Carrington CB, Liebow A.: Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966;41:497-527
92. Jayne D, Gaskin G, Pusey C et al.: ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *Q J Med* 1995; 88:127-133
93. Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H et al.: Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: clinical presentation and diagnostic delay. *Scan J Rheumatol* 2008;37:435-438
94. Westman KW, Bygren PG, Olsson H et al.: Relapse rate, renal survival and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:842-52
95. Boki KA, Dafni U, Karpouzas GA et al.: Necrotizing vasculitis in Greece: clinical, immunological and immunogenetic aspects. A study of 66 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:1059-1066
96. Bajema IM, Hagen EC, Weverling-Rijnsburger AW et al.: Wegener's granulomatosis: a meta-analysis of 349 literary case reports. *J Lab Clin Med* 1997;129:17-22
97. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L et al.: Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990;97:906-12
98. Chegar B, Kelly R.: Wegener's granulomatosis presenting as unilateral parotid enlargement. *Laryngoscope* 2004;114:1730-1733
99. Garcia-Porrua C, Amor-Dorado JC, Gonzales-Gay MA.: Unilateral submandibular swelling as unique presentation of Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2001;40:953-954
100. Koldingsnes W, Nossent H.: Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002;41:572-581
101. Reinhold-Keller E, Kekow J, Schnabel A et al.: Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:919-924
102. Guillevin L, Cordier JF, Cohen P et al.: A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187-98

103. de Groot K, Harper L, Jayne D et al.: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Ann Intern Med* 2009;150:670-680
104. Adu D, Pall A, Luqmani R et al.: Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *Q J Med* 1997;90:401-409
105. Haubitz M, Schellong S, Göbel U et al.: Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1835-44.
106. Swarowska-Knap J, Tlustochowicz W.: Praktyczne aspekty leczenia układowych zapaleń naczyń. *Reumatologia* 2007;45:278-283
107. Specks U.: Methotrexate for Wegener's granulomatosis: what is the evidence? *Arthritis Rheum* 2005;52:2237-42
108. Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA et al.: Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1990;89:403-10
109. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C et al.: An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995;38:608-13
110. Langford C, Talar-Williams C, Barron K et al.: Induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum* 1999;42:2666-2673
111. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al.: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44
112. Langford C: Wegener's granulomatosis: current and upcoming therapies. *Arthritis Research Therapy* 2003, Vol 5, No 4
113. Langford C.: Antineutrophil cytoplasmic antibodies should not be used to guide treatment in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22 (Suppl. 36):S3-S6
114. Nowack R, Göbel U, Klooker P et al.: Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1965-1971
115. Jayne D.: Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2000;39:585-595
116. Jayne D.: How to induce remission in primary systemic vasculitis. *Clin Rheumatol* 2005;19:293-305

117. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C et al.: Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2008; 58:308-317
118. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE et al.: Trimethoprim –Sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Eng J Med* 1996;335:16-20
119. Reinhold-Keller E, de Groot K, Rudert H et al.: Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *Q J Med* 1996;89:15-23
120. Stone A et al.: Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61
121. Andrassy K, Erb A, Koderisch J et al.: Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* 1991;35:139-47
122. Życińska K, Wardyn A: Ocena czasu przeżycia i ryzyka nawrotów u pacjentów z ziarniniakowatością Wegenera z dominującym zajęciem nerek. *Pol Arch Med Wew* 2007;117:136-144
123. Ormerod AS, Cook C.: Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Int Med J* 2008;38:816-823
124. Luqmani R, Bacon P, Beamen M et al.: Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 1994;87:161-167
125. Maguchi S, Fukuda S, Takizawa M.: Histological findings in biopsies from patients with cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA)-positive Wegener's granulomatosis. *Auris Nasus Larynx* 2001;28:S53-S58
126. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K et al: Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997;10:2738-2743
127. Cannady S, Batra P, Koenig C et al.: Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope* 2009;119:757-761
128. Ahmad I, Lee W, Nagendran et al.: Localized Wegener's granulomatosis in otolaryngology: a review of six cases. *ORL* 2000;62:149-155
129. Zalesska-Kręcicka M, Jankowska A, Morawska-Kochman M et al.: Objawy laryngologiczne w ziarniniakowatości Wegenera. *Otolaryngologia* 2004;3:162-165
130. Lebovics R, Hoffman G, Leavitt R et al.: The management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1992;102:1341-5

131. Ferri E, Armato E, Capuzzo P et al.: Early diagnosis of Wegener's granulomatosis presenting with bilateral facial paralysis and bilateral serous otitis media. *Auris Nasus Larynx* 2007;34:379-82
132. Takagi D, Nakamaru Y, Maguchi S et al.: Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2002;112:1684-1690
133. Wódecki M, Brzosko I, Przepiera-Będziak H et al.: Zajęcie narządu słuchu w ziarniniaku Wegenera. *Wiad Lek* 2007;60:574-577
134. Magliulo G, Varacalli S, Sepe C.: Wegener's granulomatosis presenting as facial palsy. *Am J Otolaryngol* 1999;20:43-5
135. Dobrzyński P.: Układowe zapalenie naczyń w praktyce otolaryngologicznej. *Mag Otolaryngol* 2006;1:13-22
136. Drinias V, Florentzson R.: Facial palsy and Wegener's granulomatosis. *Am J Otolaryngol* 2004;25:208-12
137. Dębski MG, Życińska K, Czarkowski M et al.: Postępująca utrata słuchu jako wiodący objaw ziarniniakowatości Wegenera. *Pol Arch Med Wew* 2007;117:266-9
138. Frankel S, Jayne D.: The pulmonary vasculitides. *Clin Chest Med* 2010;31:519-536
139. Targońska-Stepniak B, Majdan M.: Wegener's granulomatosis with subglottic stenosis: options for local and systemic treatment. Review of the literature. *Ann Acad Med Stetin* 2010;56 Suppl 1:58-61
140. Langford C, Sneller M, Hallahan C et al.: Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1754-1760
141. Wiatr E.: Zwężenia podgłośniowe w przebiegu ziarninowatości Wegenera. *Postępy Chir Głowy Szyi* 2009;2:19-22
142. Seo JB, Chung JW, Song JW et al.: Pulmonary vasculitis: the spectrum of radiological findings. *Br J Radiol* 2000;73:1224-1231
143. Brown K.: Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:48-57
144. Życińska K, Wardyn KA, Życiński, Z et al.: Association between clinical activity and high-resolution tomography findings in pulmonary Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 Suppl 6:833-838
145. Thickett DR, Richter AG, Nathani N et al.: Pulmonary manifestations of antineutrophil cytoplasmic antibody ANCA-positive vasculitis. *Rheumatology* 2006;45:261-268
146. Allen SD, Harvey CJ.: Imaging of Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol* 2007; 80:757-765

147. Delevaux I, Khellaf M, Andre M et al.: Spontaneous pneumothorax in Wegener granulomatosis. *Chest* 2005;128:3074-3075
148. Reuter M, Schnabel A, Wesner F et al.: Pulmonary Wegener's granulomatosis. *Chest* 1998;114:500-506
149. Shafiei K, Luther E, Aechie M et al.: Wegener's granulomatosis: case report and brief literature review. *JABFP* 2003;16:555-9
150. Mlika M, Ayadi-Kaddour A, Marghli A et al.: Pulmonary localization revealing Wegener's granulomatosis. *Sci World J* 2010;10:806-810
151. Kaushik M, Sinha P, Pandey D et al.: Limited Wegener's granulomatosis presenting as multiple lung nodules. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2004;46:39-42
152. Frankel S, Cosgrove G, Fischer A et al.: Update in diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006;129:452-465
153. Pauls S, Kruger S, Barth T et al.: Atypical bronchial thickening and ulceration: a rare radiological finding in Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol* 2007;80:173-5
154. van der Werf TS, Stegeman CA, Meuzelaar KJ et al.: Late recurrence of Wegener's granulomatosis presenting as solitary upper lobe pulmonary mass. *Eur Respir J.* 1994;7:1365-8.
155. Toffart A, Arbib F, Lantuejoul S et al.: Wegener granulomatosis revealed by pleural effusion. *Case Report Med* 2009;2009:1-3
156. Grabicki M, Brajer B, Batura-Gabryel H.: 34-letnia pacjentka z cANCA ujemną , uogólnioną manifestacją ziarniniaka Wegenera – opis przypadku. *Przew Lek* 2007;Suppl:20-23
157. Haubitz M, Koch K, Brunkhorst R.: Survival and vasculitis activity in patients with end-stage renal disease due to Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1713-18
158. Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R et al.: Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 5:v5-7
159. Slot M, Cohen Tervaert, Franssen C et al.: Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003;63:670-677
160. Despujol C, Pouchot J, Pagnoux c et al.: Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology* 2010;49:2181-2190

161. Lionaki S, Hogan S, Jennette C et al.: The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009;76:644-651
162. Balow J.: Renal vasculitis. *Kidney Int* 1985;27:954-964
163. Mukthyar C, Flossmann O, Hellmich B et al.: Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systemic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1004-1010
164. Vassallo M, Shepherd RJ, Iqbal P et al.: Age-related variations in presentation and outcome in Wegener's granulomatosis. *J R Coll Physicians Lond* 1997;31:396-400
165. Krafcik S, Covin R et al.: Wegener's granulomatosis in the elderly. *Chest* 1996;109:430-7
166. Harper L, Savage C.: ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century – a disease of older patients. *Rheumatology* 2005; 44:495-501
167. Piching A, Lockwood C, Pussell B et al.: Wegener's granulomatosis: observations on 18 patients with severe renal disease. *Q J Med* 1983;208:435-460
168. Aasarod K, Bostad L, Hammerstrom J et al.: Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:953-960
169. Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G.: The clinical spectrum of primary renal vasculitis. *Sem Arthritis Rheum* 2005;35:95-111
170. Stewart C, Cohen D, Bhattachatyaa I et al.: Oral manifestations of Wegener's granulomatosis. A report of three cases and a literature review. *JADA* 2007;138:338-48
171. Lane SE, Watts RA, Shepstone et al.: Primary systemic vasculitis : clinical features and mortality. *Q J Med* 2005;98:97-111
172. Booth AD, Almond MK, Burns A et al.: Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776-84.
173. Khan SA, Subla MR, Behl D et al.: Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest* 2007;131:972-6
174. Burkhardt O, Kohnlein T, Wrenger E et al.: Predicting outcome and survival in patients with Wegener's granulomatosis treated on the intensive care unit. *Scand J Rheumatol* 2007;36:119-124
175. Luqmani R, Suppiah R, Edwards C et al.: Mortality in Wegener's granulomatosis: bimodal pattern. *Rheumatology* 2011;50:697-702
176. Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen I et al.: Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1187-92

177. Morgan M, Turnbull J, Seamet u et al.: Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides. A matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum* 2009;60:3493-3500
178. Pavone L, Grasselli C, Chierici E et al.: Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides. *J Rheumatol* 2006 ;33:1299-306
179. DeRemee R.: Wegener's granulomatosis: what's in a name? *Chest* 1976; 70:326-7
180. Hogan S, Falk R, Chin H et al.: Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody associated small vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005;143:621-631
181. McLaughlin K, Jerimiah P, Fox JG et al.: Has the prognosis for patients with pauci-immune necrotizing glomerulonephritis improved? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1696-1701
182. Little M, Nazar L, Farrington K: Outcome in glomerulonephritis due to systemic small vessel vasculitis: effect of functional status and non-vasculitis co-morbidity. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:356-64
183. Luqmani R.: Measuring disease activity and outcomes in clinical studies. *Cleve Clin J Med* 2002;69 Suppl II:1-6
184. Mukhtyar C, Luqmani R.: Disease-specific quality indicators, guidelines and outcome measures in vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25 Suppl 47:120-9
185. Pinching A, Rees A, Pussell B et al. Relapses in Wegener's granulomatosis: the role of infection. *Br Med J* 1980;281:836-838.
186. Koldingsnes W, Nossent JC.: Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003;30:80-8
187. Fauchais AL, Michon-Pasturel M, Rugale C et al.: Wegener's granulomatosis in the elderly patient. *Rev Med Interne* 2001;22:127-31, abstract
188. Życińska K, Wardyn KA, Zlelonka TM et al.: Chronic crusting, nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and relapse rate in pulmonary Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 Suppl 6:825-831

X. WYKAZ TABEL I WYKRESÓW

Tabela 1. Podział układowych zapaleń naczyń w oparciu o średnicę zajętego naczynia.

Tabela 2. Podział postaci ZW według Europejskiej Grupy ds Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS).

Tabela 3. Kliniki prowadzące leczenie chorych z ZW w UCK.

Tabela 4. Liczba chorych w badanej grupie spełniających poszczególne kryteria rozpoznania ZW według Amerykańskiego Kolegium Reumatologów (ACR) oraz zmodyfikowane kryteria według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS).

Tabela 5. Liczba kryteriów rozpoznania ZW według Amerykańskiego Kolegium Reumatologów (ACR) oraz według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS) spełniana przez chorych z analizowanej grupy.

Tabela 6. Liczba osób spełniająca kryteria poszczególnych postaci choroby z uwzględnieniem płci oraz średniego wieku chorych.

Tabela 7. Średnie wartości punktowe w skalach oceny stopnia aktywności (BVAS/WG) i zaawansowania choroby (DEI) u chorych z uwzględnieniem podziału na poszczególne postaci choroby definiowane według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS).

Tabela 8. Częstość występowania objawów ogólnych u chorych z ZW.

Tabela 9. Objawy kliniczne zajęcia nosa i odchylenia w badaniu przedmiotowym w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Tabela 10. Objawy kliniczne zajęcia krtani i odchylenia w badaniu przedmiotowym w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Tabela 11. Objawy kliniczne zajęcia gardła i odchylenia w badaniu przedmiotowym w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Tabela 12. Objawy zajęcia narządu słuchu w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Tabela 13. Objawy zajęcia dolnych dróg oddechowych w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Tabela 14. Objawy zajęcia nerek w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Tabela 15. Objawy zajęcia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Tabela 16. Objawy zajęcia narządu wzroku w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania choroby.

Tabela 17. Zmiany skórne w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania.

Tabela 18. Objawy zajęcia przewodu pokarmowego w przebiegu ZW stwierdzone w momencie rozpoznania.

Tabela 19. Stopień niedokrwistości stwierdzany u badanych chorych w momencie rozpoznania ZW.

Tabela 20. Różnice w stężeniu hemoglobiny w poszczególnych postaciach choroby definiowanych według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS).

Tabela 21. Wyniki badań immunologicznych wykonanych w momencie diagnostyki ZW.

Tabela 22. Wyniki oznaczeń przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów o cytoplazmatycznym typie świecenia (cANCA) oraz przeciwko proteinazie 3 (antyPR3) w poszczególnych postaciach ZW definiowanych wg EUVAS.

Tabela 23. Miejsce pobierania wycinków oraz ich przydatność diagnostyczna w potwierdzeniu rozpoznania ZW.

Tabela 24. Wyniki badań histopatologicznych 25 biopsji nerki wykonywanych w momencie rozpoznania u chorych z ZW.

Tabela 25. Wyniki badań histopatologicznych wycinków tkanek w powiązaniu z wynikami badań immunologicznych oznaczenia przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) chorych z ZW.

Tabela 26. Zmiany stwierdzone w badaniach obrazowych klatki piersiowej w analizowanej grupie chorych.

Tabela 27. Leczenie stosowane w celu uzyskania remisji choroby (indukcja remisji) stosowane po ustaleniu rozpoznania.

Tabela 28. Leczenie stosowane w indukcji remisji w poszczególnych postaciach ZW. W nawisach podano odsetek osób z daną postacią choroby.

Tabela 29. Leczenie stosowane w celu utrzymania remisji w analizowanej grupie chorych.

Tabela 30. Leczenie podtrzymujące remisję w zależności od postaci choroby. W nawisach podano odsetek osób z daną postacią choroby.

Tabela 31. Leczenie stosowane w nawrotach choroby w analizowanej grupie chorych z ZW.

Tabela 32. Kumulacyjna średnia dawka cyklofosfamidu zastosowana u chorych z ZW w poszczególnych postaciach choroby.

Tabela 33. Występowanie nawrotów choroby oraz ich liczba u chorych w analizowanej grupie chorych z ZW.

Tabela 34. Przyczyny zgonów chorych z ZW (w poszczególnych przypadkach wystąpić mogła więcej niż jedna przyczyna zgonu) (n=22).

Tabela 35. Wyniki analizy regresji logistycznej badania wpływu badanych czynników (predyktorów) na śmiertelność grupy badanej.

Rycina 1. Algorytm klasyfikacyjny zapaleń naczyń wg Europejskiej Agencji Medycznej (EMA) (Watts, 2007, zmodyfikowane).

Rycina 2. Liczba chorych z rozpoznaniem ZW w poszczególnych latach objętych analizą.

Rycina 3. Analiza częstości występowania poszczególnych postaci klinicznych ZW definiowanych według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS) z uwzględnieniem podziału według płci chorych.

Rycina 4. Korelacja stopnia aktywności choroby w skali BVAS/WG ze stopniem zaawansowania choroby w skali DEI w badanej grupie chorych ($r=0,80$, $p<0,05$).

Rycina 5. Korelacja aktywności choroby w skali BVAS/WG ($r=0,05$, $p>0,05$) i zaawansowania choroby w skali DEI ($r= - 0,14$, $p>0,05$) z wiekiem chorych.

Rycina 6. Różnice pomiędzy czasem od początku objawów do ustalenia rozpoznania w poszczególnych postaciach choroby.

Rycina 7. Liczba osób z zajęciem poszczególnych struktur w obrębie górnych dróg oddechowych .

Rycina 8. Wiek mężczyzn w zależności od upośledzenia funkcji wydalniczej nerek.

Rycina 9. Występowanie upośledzenia funkcji wydalniczej nerek w czasie rozpoznania ZW wśród mężczyzn w zależności od wieku z punktem odcięcia 40 lat.

Rycina 10. Różnice w stężeniu hemoglobiny w poszczególnych postaciach choroby definiowanych według Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS).

Rycina 11. Liczba wycinków pobieranych do badania histopatologicznego w trakcie diagnostyki ZW.

Rycina 12. Procentowy rozkład chorych, u których wystąpił nawrót choroby w zależności od zajęcia nerek w czasie rozpoznania choroby.

Rycina 13. Procentowy rozkład chorych z nawrotem choroby w zależności od obecności zmian w płucach w momencie rozpoznania.

Rycina 14. Korelacja aktywności choroby ocenianej w skali BVAS/WG oraz wskaźnika zaawansowania choroby w skali DEI z czasem od rozpoznania do wystąpienia nawrotu.

Rycina 15. Przeżycie ogólne chorych z ZW.

Rycina 16. Procentowy rozkład pacjentów w poszczególnych postaciach choroby w zależności od przeżycia.

Rycina 17. Różnice w przeżyciu chorych z ZW w zależności od postaci choroby.

Rycina 18. Procentowy rozkład chorych w zależności od przeżycia przy podziale wiekowym z punktem odcięcia 65 lat.

Rycina 19. Przeżycie chorych w zależności od wieku w czasie zachorowania przy podziale wiekowym z punktem odcięcia 65 lat.

Rycina 20. Różnica w stopniu aktywności choroby ocenianej w skali BVAS/WG wśród chorych, którzy przeżyli okres obserwacji oraz osób zmarłych.

Rycina 21. Różnica w stopniu zaawansowania ZW ocenianym w skali DEI w momencie rozpoznania choroby wśród pacjentów, którzy przeżyli oraz pacjentów którzy zmarli.

Rycina 22. Przeżycie chorych z ZW w zależności od zajęcia nerek w czasie rozpoznania.

Rycina 23. Przeżycie chorych w zależności od wystąpienia niewydolności nerek w momencie rozpoznania ZW.

Rycina 24. Przeżycie chorych w zależności od upośledzenia funkcji wydalniczej nerek w stopniu wymagającym i niewymagającym leczenia nerkozastępczego w porównaniu do chorych bez zajęcia nerek.

Rycina 25. Przeżycie chorych w zależności od wpływu leczenia indukującego pierwszą remisję na funkcję wydalniczą nerek (f.n).

Rycina 26. Przeżycie chorych z ZW w zależności od zajęcia płuc w momencie rozpoznania.

Rycina 27. Przeżycie chorych w zależności od występowania krwiopłucia.

Rycina 28. Przeżycie chorych w zależności od występowania niedokrwistości.


Rycina 29. Procentowy rozkład chorych podzielonych w zależności od występowania niedokrwistości i poszczególnych jej stopni w ogólnym przeżyciu chorych.

Rycina 30. Procentowy rozkład chorych z nawrotem choroby w ogólnym przeżyciu chorych.

Rycina 31. Procentowy rozkład chorych w zależności od liczby nawrotów choroby w przeżyciu chorych.

XI. ANEKS

Skala zaawansowania choroby (DEI) i skala aktywności choroby (BVAS/WG).

 28851	Subject ID:	<input type="text"/>	Date form completed:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Clinic ID:	<input type="text"/>	Day	Mon	Year	
			Investigator:	<input type="text"/>		

DEI Score Sheet

Sym bol	Organ Manifestation	Notes	Standard diagnostic procedure	Score	Present
E	ENT and upper airway	nasal obstruction, crusty, bloody discharge, non-infectious sinusitis, middle or inner ear deafness, laryngitis, tracheal stenosis	ENT exam (cranial MRI scan, biopsy, sinuscopy)	2	<input type="checkbox"/>
EY	inflammatory eye lesions	scleritis, episcleritis, retinitis, retroorbital mass, if not grown contiguously from the ENT tract	Ophthalmologic exam (MRI scan)	2	<input type="checkbox"/>
H	heart	pericardial effusion, new arrhythmias, myocardial infarction, myocarditis	ECG, chest x-ray, echocardiogram, myocardial scan, (cardiac catheter for potential proof of coronaritis and possible myocardial biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
L	lung and lower airway	pulmonary hemorrhage, infiltrates, nodules; bronchial stenosis	chest x-ray, (high resolution CT bronchoscopy, biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
K	kidney	nephritic sediment with or without deterioration of renal function	urinary sediment, serum creatinine, abdominal ultrasound (kidney biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
GI	gastrointestinal tract	new bloody diarrhoea, histological proof of vasculitis	ultrasound (endoscopy w./wo. biopsy, angiography, surgery)	2	<input type="checkbox"/>
P	peripheral nervous system	motory and/or sensory distal symmetrical polyneuropathy or mononeuritis multiplex	neurological exam, ENG, EMG (MRI scan of muscles, sural nerve biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
C	central nervous system	primary nodular CNS lesions, small vessel Vasculitis, white or gray matter	neurological exam, (EEG, cranial MRI scan, analysis of cerebrospinal fluid)	2	<input type="checkbox"/>
S	skin	palpable Purpura, digital gangrene, non-healing ulcerations	dermatologist's opinion, (skin biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
A	arthralgias / arthritides	rheumatic complaints, including arthralgias, myalgias, non-destructive arthritides, myositis	x-ray, ultrasound, (bone scan, diagnostic joint puncture, muscle biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
B	constitutional symptoms	fever > 38° C., weight loss > 10 % of body weight, fatigue, night sweats		1	<input type="checkbox"/>
Total Score				21	<input type="checkbox"/>

*MRI = magnetic resonance imaging, ECG = electrocardiography, EEG = electroencephalography, EMG = electromyography, ENG = electroneurography. Note: all symptoms in any organ system must be attributable to active vasculitis, other possible causes (especially damage, infection and/or malignoma) must be excluded. The column "notes" gives an idea about the most common organ specific signs and symptoms, but does not mean to be all-inclusive in any case. () in the last column = procedures that are optional, if standard procedures yield findings that need further specification.