

**Lek. Mateusz Puchala**

**Porównanie obrazu klinicznego chorych  
na ANCA-zależne zapalenia małych naczyń wymagających mniej  
lub bardziej agresywnego leczenia immunosupresyjnego**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Wiśłowska – Kierownik Kliniki i  
Polikliniki Reumatologii NIGRiR w Warszawie

Klinika Reumatologii, Chorób Tkanki Łącznej i Chorób Rzadkich CSK MSWiA  
w Warszawie



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

## Streszczenie

**Cel badania:** Zapalenie małych naczyń związanych z przeciwciałami ANCA jest to grupa rzadkich chorób o nieprzewidywalnym przebiegu, których patogeniza nie została dokładnie wyjaśniona. Celem pracy było porównanie obrazu klinicznego chorych na ANCA-zależne zapalenie małych naczyń wymagających mniej lub bardziej agresywnego leczenia immunosupresyjnego.

**Materiały i metody:** Analiza obejmuje 62 chorych z ANCA-zależnymi zapaleniami małych naczyń rozpoznanych na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacyjnych [kryteria ACR/EULAR 2017], przyjętych kolejno do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii oraz Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii CSK MSWiA w Warszawie. Wykonano badanie podmiotowe i przedmiotowe, oznaczono BMI, zanalizowano takie dane jak morfologia, badania biochemiczne, badanie ogólne moczu, białkomocz dobowy, badania serologiczne (p-ANCA, c-ANCA); EKG, wartości ciśnienia tętniczego, badań obrazowych (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, TK klatki piersiowej i zatok), badanie histopatologiczne, ocena aktywności choroby w skali BVAS, a także zastosowane leczenie.

**Wyniki:** U 44 chorych (71,0%) rozpoznano GPA, u 16 (25,8%) EGPA oraz u 2 (3,2%) MPA. Badana grupa stanowiła 39 (62,9%) kobiet i 23 (37,1%) mężczyzn. Wiek pacjentów wahał się od 29 do 88 lat i wynosił średnio 62,4 lata. U ponad połowy chorych występowała postać uogólniona (54,8%), postać ciężką lub oporną obserwowano natomiast u 14 chorych (22,6%), postaci wczesna układowa (14,5%) oraz miejscowa (8,1%) występowały najrzadziej. U chorych z badanej populacji najczęściej obserwowano zajęcie nerek (41 osób, 61,1%) oraz płuc (32 osoby, 54,8%). Zajęcie płuc istotnie częściej stwierdzano u mężczyzn, miało ono związek z wyższą oceną aktywności choroby w skali BVAS. Wykazano, że mediana stężenia przeciwciał c-ANCA u chorych z GPA w grupie leczonej agresywnie immunosupresją była dwukrotnie wyższa od mediany chorych niepoddawanych agresywnemu leczeniu; mediana stężenia przeciwciał p-ANCA w EGPA w grupie leczonej agresywnie immunosupresją była istotnie statystycznie wyższa (336 CU) niż obserwowana w grupie tych chorych niepoddanych agresywnemu leczeniu immunosupresyjnemu (66,7 CU),  $p=0,011$ . Chorzy leczeni agresywnie immunosupresyjnie istotnie częściej niż pozostali przyjmowali GKS (100% vs 75%,  $p=0,003$ ), metyloprednizolon w postaci pulsów (46,7% vs 8,3%,  $p=0,019$ ) oraz CYC (84,8% vs 0%,  $p<0,0001$ ), natomiast grupa leczona mniej agresywnie immunosupresyjnie częściej MTX lub AZA. W grupie chorych, z nawrotami stwierdzono tendencję do ciężkiej lub opornej postaci choroby (odpowiednio 41,7% oraz 16,3%,  $p=0,108$ ).

## **Wnioski:**

1. Agresywne leczenie immunosupresyjne jest istotnie częściej stosowane u chorych z zajęciem nerek w porównaniu do grupy chorych bez zajęcia nerek.
2. Brak jest zależności między mianem przeciwciał c-ANCA i p-ANCA a zajęciem płuc.
3. Miano przeciwciał c-ANCA jest istotnie wyższe u chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń z zajęciem nerek niż u chorych bez zajęcia nerek.  
W eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń nie ma zależności między obecnością p-ANCA a zmianami w nerkach.
4. Brak jest zależności pomiędzy parametrami zapalnymi, wartością wskaźnika BVAS a mianem markerowych dla ANCA zależnych zapaleń naczyń autoprzeciwciał w przebiegu MPA i EGPA.  
W GPA istnieje zależność między mianem c-ANCA a wartością BVAS.
5. Chorzy z oporną i ciężką postacią ANCA zależnych zapaleń naczyń mają większą skłonność do nawrotów choroby w porównaniu z innymi postaciami choroby.

## Summary

**Title:** Comparison of ANCA-associated systemic vasculitis clinical features in patients requiring more and less intense immunosuppressive treatment.

**Objective:** ANCA-associated systemic vasculitis (AAV) is a group of rare diseases characterized by unpredictable course, which pathogenesis was not entirely explained so far. The main objective of this study was the comparison of clinical picture between AASV patients requiring more and less intense immunosuppressive treatment.

**Materials and methods:** Analysis involves 62 AASV patients diagnosed on the basis of actual diagnostic criteria inpatient in Department of Internal Diseases and Rheumatology and Department of Internal Diseases and Nephrology of Central Clinical Hospital of the Ministry of the Interior and Administration in Warsaw. Case history was taken, patients were examined, BMI was calculated, data such as: blood count, CRP, ESR, AST, ALT lipids profile, glucose, uric acid, creatinine, eGFR, urine, proteinuria, serological tests (p-ANCA, c-ANCA); ECG, blood pressure, imaging studies (chest X-ray, CT of chest and paranasal sinuses, USG of abdominal cavity), histopathologic examination, assessment of disease activity using BVAS and applied treatment were analysed.

**Results:** 44 patients (71,0%) were diagnosed with GPA, 16 (25,8%) with EGPA and 2 (3,2%) with MPA. Examined group consisted of 39 (62,9%) women and 23 (37,1%) men. Patients age was between 29 to 88 years old and mean age was 62,4 years old. More than half of the patients suffered from generalised form of disease (54,8%), 14 (22,6%) patients were diagnosed with severe or resistant form, early systemic (14,5%) and localized (8,1%) form were the most uncommon. Kidneys (41 patients, 61,1%) and lungs (32 patients, 54,8%) were most often involved. Lung involvement was diagnosed more often in men than women; it was also connected with higher disease activity using BVAS score. Median of c-ANCA antibodies was twice higher in group treated more intense with immunosuppressive drugs than among patients treated less intense; p-ANCA median was statistically significant higher (336 CU) among patients treated more intense than in the other group (66,7CU,  $p=0,011$ ). Patients receiving more intense immunosuppressive treatment were given more often glucocorticosteroids (100% vs 75%,  $p=0,003$ ), metyprednisolone i.v. (46,7% vs 8,3%,  $p=0,019$ ), and cyclophosphamide (84,8% vs 0%,  $p<0001$ ) in comparison to less intense treated group, which more often received MTX and azathioprine. Disease relapses were more often among patients diagnosed with severe and resistant form of disease (41,7% and 16,3% respectively,  $p=0,108$ ).

**Conclusions:**

1. Intense immunosuppressive treatment is statistically more often used in patients with kidney involvement.
2. There was no relationship between lung involvement and c-ANCA and p-ANCA average level.
3. There was higher c-ANCA level among GPA patients with kidney involvement.  
There was no difference between p-ANCA level among EGPA patients with kidney involvement.
4. There was no correlation between CRP, ESR, ANCA level and disease activity index using BVAS score among EGPA and MPA patients.  
There is a positive correlation of c-ANCA level and BVAS score in GPA patients.
5. Patients with disease relapses were more often diagnosed with severe and resistant form of disease than other patients.