

## Przebieg kliniczny ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń z zajęciem nerek w materiale Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA) jest chorobą układową charakteryzującą się martwiczym zapaleniem naczyń średniego i małego kalibru. Obok górnych i dolnych dróg oddechowych, nerki stanowią trzecią typową lokalizację tej choroby. Zajęcie nerek może mieć różny przebieg kliniczny: od niewielkich zmian w badaniu ogólnym moczu, po gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek. Niezależnie od postaci, zajęcie nerek ma bardzo istotny wpływ na rokowanie chorych z GPA. W niniejszej pracy przedstawiono przebieg kliniczny 41 chorych z GPA z zajęciem nerek w chwili rozpoznania choroby leczonych w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku. Ostre uszkodzenie nerek występowało u 30 (73%) chorych, a 19 (53%) z nich wymagało leczenia nerkozastępczego w chwili rozpoznania GPA. Ośmiu pacjentów uzyskało powrót funkcji wydalniczej nerek po leczeniu indukującym remisję. Najczęstszą postacią histopatologiczną było martwicze ubożoimmunologiczne („pauci immune”) zapalenie kłębuszków nerkowych z półksiężycami (84% pacjentów). Stwierdzono, iż zarówno samo zajęcie nerek, jak i wystąpienie ich niewydolności w momencie rozpoznania, a także brak powrotu funkcji wydalniczej po leczeniu indukującym pierwszą remisję miało istotny wpływ na przeżycie chorych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 7-10)

### The clinical course of granulomatosis with polyangiitis with renal involvement in material of the University Clinical Centre in Gdansk

Granulomatosis with polyangiitis is a systemic disease characterized by small and medium sized vasculitis. In addition to the upper and lower respiratory tract, the kidneys are the third typical location of the disease. Renal involvement may have a different clinical course from minor changes in urine analysis to the rapidly progressive glomerulonephritis. Regardless of the form of the disease, renal involvement has a significant impact on the prognosis of patients with GPA. We present the clinical course of 41 patients with GPA with renal involvement treated at the University Clinical Center in Gdansk. Acute renal failure occurred in 30 (73%) patients, and 19 (53%) of them required renal replacement therapy at diagnosis of GPA. Eight patients achieved a return of renal function after induction of remission. The most common histopathological form was necrotic “pauci immune” glomerulonephritis with crescents (84% of patients). It was found that both the same renal involvement, as well as the occurrence of renal failure at diagnosis, and the lack of return excretory function after induction of first remission had a significant impact on patients' survival.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 7-10)

#### Wstęp

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (dawniej ziarniniakowatość Wegenera) (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA) jest chorobą układową należącą do zapaleń małych naczyń z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilii (ANCA) (ang. *ANCA-associated vasculitis*, AAV). Charakteryzuje się tworzeniem struktur ziarniniakowych oraz martwiczym zapaleniem naczyń średniego i małego kalibru. Rozpoznanie choroby opiera się na definicji sformułowanej w trakcie Konferencji w Chapel Hill w 1994 roku [1] oraz kryteriach klasyfikacyjnych opracowanych przez Amerykańskie Kolegium Reumatologów (ang. *American College of Rheumatology*, ACR) w 1990 roku [2]. Nomenklatura tej jednostki

chorobowej została zaktualizowana w roku 2012 [3].

Patogeneza GPA nie jest do końca wyjaśniona [4]. Tworząca się ziarnina zapalna oraz uszkodzenie ścian naczyń powodują upośledzenie funkcji narządów i zniszczenie tkanek. Choroba najczęściej lokalizuje się w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Według różnych autorów częstość zajęcia nerek w przebiegu GPA waha się od 11% do 90% i wzrasta w miarę trwania choroby [4, 5]. Choroba nerek w przebiegu GPA może mieć różnorodny przebieg kliniczny, od niewielkich zmian w badaniu ogólnym moczu aż po gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. *rapidly progressive glomerulonephritis*, RPGN) [5]. Niezależnie od postaci zajęcie

Anna MASIĄK<sup>1</sup>  
Zbigniew ZDROJEWSKI<sup>1</sup>  
Barbara BUŁŁO-PIONTECKA<sup>2</sup>  
Bolesław RUTKOWSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii GUM  
Kierownik:  
Prof. dr hab. med. Zbigniew Zdrojewski

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych GUM  
Kierownik:  
Prof. dr hab. med. Alicja Dębska-Ślizień

#### Słowa kluczowe:

- ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń
- zajęcie nerek
- gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek

#### Key words:

- granulomatosis with polyangiitis
- renal involvement
- rapid progressive glomerulonephritis

#### Adres do korespondencji:

Dr med. Anna Masiak  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii  
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk  
Tel.: +58 349 25 12  
Fax.: +58 349 28 32  
e-mail: anna.masiak@gumed.edu.pl

nerek ma bardzo istotne implikacje kliniczne, gdyż rokowanie w tej grupie chorych jest zdecydowanie gorsze w porównaniu z osobami, u których stwierdza się jedynie postać ograniczoną choroby zlokalizowaną w obrębie dróg oddechowych [6,7].

Celem niniejszej pracy była ocena przebiegu choroby u pacjentów z GPA z zajęciem nerek leczonych w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym (UCK) w Gdańsku.

### Materiał i metody

Retrospektywną analizą objęto pacjentów z rozpoznaniem GPA leczonych w klinikach Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego (UCK) w Gdańsku w latach 1988-2009. W grupie 70 chorych objętych analizą u 41 (58,5% chorych) stwierdzono zajęcie nerek w chwili rozpoznania choroby. Stopień aktywności choroby w chwili rozpoznania oceniano przy użyciu skali Birmingham Vasculitis Activity Score zmodyfikowanej dla GPA (BVAS/GPA), natomiast stopień zaawansowania choroby w skali Disease Extend Index (DEI). Badania laboratoryjne wykonywane były w Laboratorium Centralnym UCK przy użyciu powszechnie stosowanych metod. Badanie histopatologiczne biopsji nerek wykonywane było w Zakładzie Patomorfologii UCK oraz w Klinice Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem programu STATISTICA 9.0 (licencja Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego). Wartość  $p < 0,05$  przyjęto za istotność statystyczną, natomiast  $0,10 > p > 0,05$  jako granice istotności statystycznej.

### Wyniki

Charakterystykę kliniczną chorych z GPA z zajęciem nerek oraz wyniki podstawowych badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

Najczęstszym objawem zajęcia nerek była erytrocyturia (90%) oraz białkomocz (85%). U jedenastu chorych (27%) występował białkomocz nerczykowy. Wykładniki kliniczne ostrego uszkodzenia nerek w

Tabela 1

Charakterystyka kliniczna oraz wyniki badań laboratoryjnych w grupie chorych z GPA z zajęciem nerek.

Clinical characteristics and laboratory findings in patients with granulomatosis with polyangiitis with renal involvement.

Kobiety/mężczyźni	17/24
Średni wiek chorych w chwili rozpoznania (lata)	47,7
Średni czas od początku objawów do rozpoznania (miesiące)	8,8
Średni okres obserwacji (miesiące)	45,1
BVAS/ GPA średnia/zakres	12,04/5-24
DEI średnia/zakres	9,4/5-15
<b>Zajęcie narządowe w chwili rozpoznania choroby:</b>	
Nerki	41 (100%)
Górne drogi oddechowe	30 (73%)
Płuca	32 (78%)
Układ kostno-stawowy	25 (60%)
Układ nerwowy	15 (36%)
Skóra	20 (48%)
Narząd wzroku	10 (24%)
Przewód pokarmowy	14 (34%)
Gorączka	30 (73%)
Serce	3 (7%)
<b>Badania laboratoryjne:</b>	
Niedokrwistość (hemoglobina $< 12,0$ g/dl u kobiet, $< 13,5$ g/dl u mężczyzn)	36 (87%)
Leukocytoza (WBC $> 10$ G/l)	22 (53%)
Nadpłytkowość (PLT $> 400$ G/l)	17 (41%)
Podwyższone OB/CRP	39 (95%)
Kreatynina stężenie średnie/zakres (mg/dl)	5,98/0,66-26,4
Erytrocyturia ( $> 5$ wpw)	37 (90,2%)
Białkomocz (0,5g/24h)	35 (85,3%)
cANCA	39 (95%)
pANCA	2 (4,8%)
antyPR3	28 (68%)
antyMPO	1 (2,4%)

BVAS/GPA – Birmingham Vasculitis Activity Score zmodyfikowana dla GPA

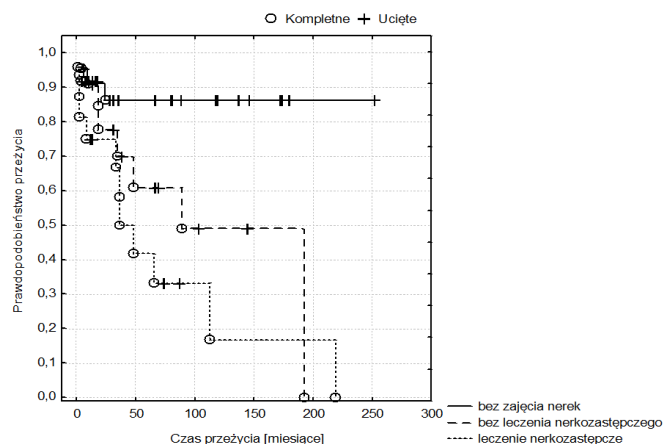
DEI – Disease Extend Index

cANCA – przeciwciała przeciwgranulocytarne o cytoplazmatycznym typie świecenia

pANCA – przeciwciała przeciwgranulocytarne o okołojądrowym typie świecenia

antyPR3 – przeciwciała przeciwko proteinazie 3

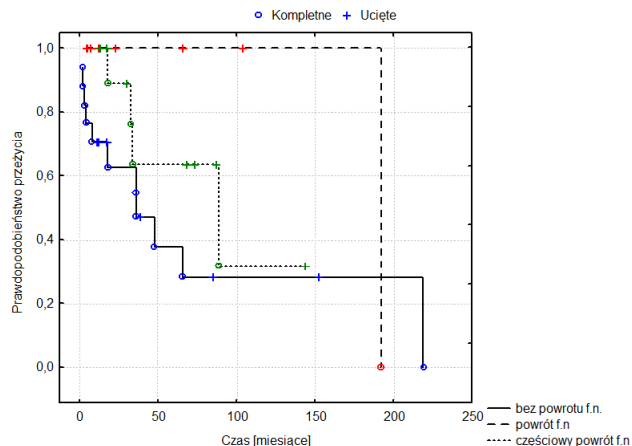
antyMPO – przeciwciała przeciwko mieloperoksydazie



Rycina 1

Przeżycie chorych w zależności od wystąpienia niewydolności nerek i konieczności leczenia nerkozastępczego w momencie rozpoznania GPA w porównaniu do chorych bez zajęcia nerek (test log-rank,  $p=0,03$ ).

Survival of patients, depending on the occurrence of renal failure and the need for renal replacement therapy at diagnosis compared to patients without renal involvement (log-rank,  $p=0,03$ ).



Rycina 2

Przeżycie chorych w zależności od wpływu leczenia indukującego pierwszą remisję na funkcję wydalniczą nerek (f.n.) ( $p=0,04$ ).

Survival of patients depending on the impact of induction therapy on renal function ( $p=0,04$ ).

chwili rozpoznania choroby stwierdzano u 30 chorych (73%), a 19 (53%) z nich wymagało pilnego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Czterech pacjentów (9%) miało w chwili rozpoznania GPA wcześniejsze rozpoznanie przewlekłej choroby nerek, a trzej z nich pozostawało w programie przewlekłego leczenia nerkozastępczego z powodu gwałtownie postępującej niewydolności nerek o nieustalonej (w tym czasie) etiologii. Czas trwania leczenia nerkozastępczego przed ustaleniem rozpoznania GPA u tych chorych wynosił od 6 do 60 miesięcy. U jednego chorego zmiany ziarniniakowe w nerce miały charakter masy guzowatej, sugerującej proces rozrostowy.

Nie stwierdzono zależności pomiędzy zajęciem nerek a płcią chorych, ani ich wiekiem w chwili rozpoznania choroby.

Biopsję nerki wykonano u 25 z 41 chorych. Najczęstszą postacią histopatologiczną było martwicze ubożoimmunologiczne („pauci immune”) zapalenie kłębuszków nerkowych z półksiężycami, które rozpoznano u 21 (84%) pacjentów. W pozostałych przypadkach obraz mikroskopowy wskazywał na ogniskowe, segmentalne twarzenie kłębuszków nerkowych, najpewniej wtórne do martwicy pętli naczyniowej kłębuszka.

Leczeniem pierwszego rzutu były glikokortykosteroidy i lek cytotoksyczny (cyklofosfamid). Steroidoterapię rozpoczynano od metyloprednizolonu stosowanego 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 początkowej 0,5-1,0 mg/kg mc/d. Cyklofosfamid podawano w dawce dostosowanej do wielkości filtracji kłębuszkowej ocenianej jako eGFR albo klirens kreatyniny endogennej. Dodatkowo stosowano terapię wspomagającą w postaci zabiegów plazmaferezy (8 osób) oraz podawania immunoglobulin (6 osób).

Z grupy 19 chorych wymagających rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w chwili rozpoznania, 8 pacjentów uzyskało powrót funkcji wydalniczej nerek po leczeniu indukującym remisję. W dalszym przebiegu choroby u dwójga z nich nastąpiła progresja niewydolności nerek do stadium schyłkowego.

Stwierdzono istotny wpływ zajęcia nerek na przeżycie chorych. Wśród osób, które zmarły w czasie obserwacji było istotnie więcej pacjentów z zajęciem nerek (77% vs 23%,  $p=0,01$ ;  $OR=1,72$ ,  $p=0,06$ ). Ponadto wśród osób z zajęciem nerek więcej zgonów wystąpiło u chorych z ich niewydolnością (73% vs 27%;  $p=0,03$ ;  $OR=2,0$ ;  $p=0,01$ ), a zwłaszcza w przypadku konieczności leczenia nerkozastępczego (76% vs 23%;  $p=0,01$ ;  $OR=1,9$ ;  $p=0,05$ ). Analiza przeżycia potwierdziła, iż zarówno samo zajęcie nerek, jak i wystąpienie ich niewydolności w momencie rozpoznania, miało istotny wpływ na przeżycie chorych. Konieczność pilnego leczenia nerkozastępczego stanowiła dodatkowy czynnik pogarszający rokowanie (Ryc. 1).

Ponadto chorzy, którzy pomimo leczenia nie uzyskali poprawy funkcji wydalniczej nerek mieli gorsze odległe rokowanie w porównaniu do osób, u których funkcja nerek uległa poprawie w wyniku leczenia indukującego pierwszą remisję (Ryc. 2).

## Dyskusja

Częstość występowania zmian w nerkach u chorych z GPA waha się od 11% do 90% [8-18]. W analizowanej grupie chorych w chwili rozpoznania GPA zmiany nerkowe stwierdzono u 41 pacjentów, co stanowiło 58,5% chorych. Nefropatia w przebiegu GPA może przyjmować postać od bezobjawowego krwinkomoczu lub białkomoczu do gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek z rozwojem schyłkowej niewydolności nerek. Postaci RPGN może towarzyszyć krwawienie do pęcherzyków płucnych przyjmując postać zespołu płucno – nerkowego. W prezentowanej grupie chorych ostre uszkodzenie nerek (AKI) wystąpiło u 73% chorych, a leczenia nerkozastępczego w momencie rozpoznania choroby wymagało 54% pacjentów, co stanowi wyższy odsetek w stosunku do wyników uzyskanych przez innych badaczy. Według danych literaturowych AKI występuje u 11% do 52% pacjentów z GPA [10,12,15-17], a leczenia nerkozastępczego w momencie rozpoznania wymaga około 20-44% chorych [16,17,19-22]. Spośród 19 osób wymagających leczenia nerkozastępczego w chwili rozpoznania, po zakończeniu leczenia indukującego remisję 11 chorych (58%) nadal wymagało przewlekłej dializoterapii. U pozostałych 8 osób (42%) uzyskano powrót funkcji nerek. Według danych literaturowych odsetek chorych, którzy w wyniku stosowanego leczenia immunosupresyjnego stają się niezależni od leczenia nerkozastępczego wynosi od 35% [19, 20] do 57% [17,23]. W ciągu pierwszego roku od rozpoznania GPA około 7-15% rozwija schyłkową niewydolność nerek i wymaga przewlekłego leczenia nerkozastępczego [17,19]. Pod koniec okresu obserwacji 43% pacjentów z zajęciem nerek wymagało leczenia nerkozastępczego (27% chorych w całej analizowanej grupie). Według różnych danych przewlekła niewydolność nerek w przebiegu GPA rozwija się od 20% [11,22] do 70% [21], a jej stadium schyłkowe u 11% do 45,5% chorych [11,12,17,19-21,24-29]. 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 [30].

Na zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w przebiegu GPA mogą mieć wpływ różnorodne czynniki, w szczególności wiek [5,21,28,31-34] oraz konieczność leczenia nerkozastępczego w chwili rozpoznania [5,19,31,34,35]. Innymi czynnikami mogącymi wpływać na funkcję wydalniczą nerek wydają się być białkomoczu [17,21,31], niedokrwistość [17,31], nawroty choroby z zajęciem nerek [22], miano PR3-ANCA oraz stężenie płytek krwi  $<288$  G/l [26]. W analizowanej w niniejszej pracy grupie chorych rozwój niewydolności nerek korelował z niedokrwistością oraz białkomoczem. Nie udało się natomiast ustalić czynników mających wpływ na ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek po zakończeniu leczenia indukującego remisję. Jakkolwiek biorąc pod uwagę rozwój schyłkowej niewydolności nerek pod koniec okresu obserwacji stwierdzono istotny wpływ białkomoczu na ryzyko jej

rozwoju. W analizowanej grupie chorych nie stwierdzono zależności pomiędzy średnim wiekiem chorych i zajęciem nerek, ani też upośledzeniem funkcji wydalniczej nerek w momencie ustalenia rozpoznania GPA. Także płeć chorych nie miała wpływu na zmiany w nerkach. Nie potwierdzono tym samym obserwowanego przez niektórych badaczy częstszego występowania niewydolności nerek wśród osób starszych [17,29,36-39].

Najczęstszą postacią histopatologiczną zmian w nerkach w analizowanej grupie chorych było martwicze ubożoimmunologiczne („pauci immune”) zapalenie kłębuszków nerkowych z półksiężycami. Jest to najczęstsza postać kłębuszkowego zapalenia nerek w GPA [11,33,40-43]. W 2010 roku Berden i wsp. zaproponowali nową klasyfikację zmian histologicznych w nerkach w przebiegu ANCA-dodatnich zapaleń naczyń [44], której wartość prognostyczna została potwierdzona w kolejnych badaniach [45,46].

Zajęcie nerek w przebiegu GPA jest jednym z najistotniejszych czynników wpływających na przeżycie chorych [6,8,29,47-49]. Rokowanie jest dodatkowo znacząco gorsze w przypadku upośledzenia ich funkcji wydalniczej [10,13,17,20,32,36,38,50] zwłaszcza jeśli rozwija się ona u osób starszych [38]. Niektórzy autorzy wskazywali, iż rokowanie prawdopodobnie nie zależy od samego zajęcia nerek, ale właśnie od pogorszenia ich funkcji wydalniczej [33,36,39]. W niniejszej analizie wyraźnie wykazano, iż już samo zajęcie nerek w przebiegu GPA ma wyraźny wpływ na rokowanie chorych. Kolejno wystąpienie niewydolności nerek i konieczność leczenia nerkozastępczego dodatkowo pogorszają rokowanie. Haubitz i wsp. wykazali w grupie 35 chorych przewlekle dializowanych z powodu niewydolności nerek w przebiegu GPA, że ich przeżycie było porównywalne do innych przewlekle dializowanych [23], co potwierdzają również najnowsze doniesienia badaczy z Australii [51]. Pamiętać przy tym należy, iż konieczność leczenia nerkozastępczego zwiększa ryzyko zgonu chorego trzy-, a nawet szesnastokrotnie [20,50].

## Podsumowanie

Obecność zmian w nerkach należy do typowej triady objawów w przebiegu GPA. Obserwuje się różne postaci nefropatii: od bezobjawowego krwinkomoczu i/lub białkomoczu do gwałtownie postępującej niewydolności nerek. Zajęcie nerek jest również jednym z najistotniejszych czynników wpływających na przeżycie chorych z rozpoznaniem GPA. W wyniku intensywnego leczenia immunosupresyjnego u części chorych uzyskuje się poprawę funkcji nerek, pozwalającą na zaprzestanie leczenia nerkozastępczego.

## Piśmiennictwo

1. Jennette JC, Falk R, Andrassy K, Bacon PA, Churg J. et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187-192.
2. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG. et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1101-1107.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC. et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.



- Arthritis Rheum. 2013; 65: 1–11.
4. Rowaiye OO, Kuzstal M, Klinger M: The kidneys and ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to diagnosis. *Clin Kidney J.* 2015; 8: 343-350.
  5. de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G. et al: Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2264–2274.
  6. Luqmani R, Bacon P, Beaman M, Scott DG, Emery P. et al: Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis. *Q J Med.* 1994; 87: 161-167.
  7. de Joode AA, Sanders JS, Stegeman CA: Renal survival in Proteinase 3 and Myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1709-1717.
  8. Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR. 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.
  9. Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, Leirisalo-Repo M. Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: clinical presentation and diagnostic delay. *Scan J Rheumatol.* 2008; 37: 435-438.
  10. 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.
  11. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS. et al: Wegener's granulomatosis: an analysis of 159 patients. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 488-498.
  12. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 76-85.
  13. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H. 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.
  14. Takwoingi YM, Dempster JH: Wegener's granulomatosis: an analysis of 33 patients seen over a 10-year period. *Clin Otolaryngol.* 2003; 28: 187-194.
  15. Dadoniene J, Pileckyte M, Baranauskaitė A, Kirdaite G: Clinical characteristics and long-term outcomes of 35 patients with Wegener's granulomatosis followed up at two rheumatology centers in Lithuania. *Medicina* 2010; 46: 256-260.
  16. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM: Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97: 906-912.
  17. Koldingsnes W, Nossent H: Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002; 41: 572-581.
  18. Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Ertenli AI, Apras S, Calguneri M: Wegener's granulomatosis: clinical and laboratory results of a university hospital study of 20 patients from Turkey. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 358-363.
  19. Aasarod K, Iversen BM, Hammerstrom J, Bostad L, Vatten L, Jørstad S: Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 611-618.
  20. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachi S, Wonka A, Rupperecht HD: ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1403-1411.
  21. Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R, Lindic J, Vizjak A: Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (Suppl. 5): 5-7.
  22. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA: Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int.* 2003; 63: 670-677.
  23. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, Schurek HJ, Schaumann D. 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: 1835-1844.
  24. Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, Coste J, Guillevin L: Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology* 2010; 49: 2181-2190.
  25. Jayne D: Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology.* 2000; 39: 585-595.
  26. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J: 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: 842-852.
  27. Andrassy K, Erb A, Koderisch J, Waldherr R, Ritz E: Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol.* 1991; 35: 139-147.
  28. Gottenberg JE, Mahr A, Pagnoux C, Cohen P, Mouthon L. et al: Long-term outcome of 37 patients with Wegener's granulomatosis with renal involvement. *Presse Med.* 2007; 36: 771-778.
  29. Lionaki S, Hogan S, Jennette C, Hu Y, Hamra JB. et al: The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int.* 2009; 76: 644-651.
  30. Balow J: Renal vasculitis. *Kidney Int.* 1985; 27: 954-964.
  31. Mukthar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M. 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.
  32. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G. et al: Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 776-784.
  33. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L: Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology* 2001; 40: 492-498.
  34. McLaughlin K, Jerimiah P, Fox JG, Mactier RA, Simpson K, Boulton-Jones JM: Has the prognosis for patients with pauci-immune necrotizing glomerulonephritis improved? *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 1696-1701.
  35. Bindi P, Mougnot B, Mentre F, Noel LH, Peraldi MN. et al: Necrotizing crescentic glomerulonephritis without significant immune deposits: a clinical and serological study. *Q J Med.* 1003; 86: 55-68.
  36. Vassallo M, Shepherd RJ, Iqbal P, Feehally I: Age-related variations in presentation and outcome in Wegener's granulomatosis. *J R Coll Physicians Lond.* 1997; 31: 396-400.
  37. Krafcik S, Covin R, Lynch JP, Sitrin RG: Wegener's granulomatosis in the elderly. *Chest* 1996; 109: 430-437.
  38. 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.
  39. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L: Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: A survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum.* 2004; 51: 83-91.
  40. Horn R, Fauci A, Rosenthal A, Wolff SM: Renal biopsy pathology in Wegener's granulomatosis. *Am J Pathol.* 1974; 74: 423-440.
  41. Piching A, Lockwood C, Pussell B, Rees AJ, Sweny P. et al: Wegener's granulomatosis: observations on 18 patients with severe renal disease. *Q J Med.* 1983; 208: 435-460.
  42. Aasarod K, Bostad L, Hammerstrom J, Jørstad S, Iversen BM: Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 953-960.
  43. Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G: The clinical spectrum of primary renal vasculitis. *Sem Arthritis Rheum.* 2005; 35: 95-111.
  44. Berden A, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC: Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 1628–1636.
  45. Nohr E, Girard L, James M, Benediktsson H: Validation of a histopathologic classification scheme for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol.* 2014; 45: 1423-1429.
  46. Hihlhorst M, Wilde B, van Breda Vriesman P: Estimating renal survival using the ANCA-associated GN classification. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 1371–1375.
  47. Briedigkeit L, Kettritz R, Gobel U, Nautsch R: Prognostic factors in Wegener's granulomatosis. *Postgrad Med J.* 1993; 69: 856-861.
  48. Pavone L, Grasselli C, Chierici E, Maggiore U, Garini G. et al: Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides. *J Rheumatol.* 2006; 33: 1299-1306.
  49. 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: 356-364.
  50. Życińska K, Wardyn A: Ocena czasu przeżycia i ryzyka nawrotów u pacjentów z ziarniakowatością Wegenera z dominującym zajęciem nerek. *Pol Arch Med Wew.* 2007; 117: 136-144.
  51. Tang W, Bose B, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV. et al: The outcomes of patients with ESRD and ANCA-associated vasculitis in Australia and New Zealand. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 773–780.