

Metelska Aleksandra, Metelski Jakub, Sereda Dominika, Nieścior Hubert. The variety of clinical manifestations in the course of granulomatosis with polyangiitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):438-449. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.046> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.046> <https://zenodo.org/record/6985525>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 25.07.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 12.08.2022.

The variety of clinical manifestations in the course of granulomatosis with polyangiitis

Metelska Aleksandra

<https://orcid.org/0000-0002-3166-1296>

metelskaaleksandra@gmail.com

Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100,
20-718 Lublin

Metelski Jakub

<https://orcid.org/0000-0002-7110-9332>

jakub.metelski@o2.pl

Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100,
20-718 Lublin

Sereda Dominika

<https://orcid.org/0000-0003-4189-1674>

dominika.sereda1902@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Nieścior Hubert

<https://orcid.org/0000-0002-4709-4396>

hniescior@gmail.com

Medical University of Lublin, Aleje Raclawickie 1, 20-059 Lublin

Abstract:

Introduction and purpose

Granulomatosis with polyangiitis (GPA), formerly known as Wegener's granulomatosis, is a rare systemic autoimmune disease. It causes inflammation of small and medium-sized arteries in various organs, with the vessels of the kidneys and lungs being most frequently affected. Characteristic for GPA is the presence of antibodies (ANCA) directed against proteinase-3 (PR3) produced by neutrophils. The aim of the study is to present various clinical manifestations of GPA and current diagnostic tools.

Description of the state of knowledge

Currently, there is a marked increase in the incidence of GPA. This disease affects both men and women, most often between the ages of 45 and 60. Granulomas typical of GPA consist of giant cells surrounded by plasma cells, lymphocytes and dendritic cells that damage the submucosa and migrate to surrounding tissue, cartilage or bone, causing necrosis and permanent deformation.

In making a diagnosis, you can use the ACR criteria and the acronym ELK.

Summary

GPA is a multi-system disease. Initially, it causes a number of non-specific ailments. The first clinical manifestation is most often otorhinolaryngological symptoms, especially serous otitis media. Then it can gradually cause discomfort from any system. The most frequently involved vessels are the kidneys and lungs, but also the skin, nervous system and eyes.

Prompt diagnosis of GPA is very important for prognostic reasons. Early initiation of immunosuppressive therapy can rapidly lead to clinical remission and, in the long term, reduce disease complications and mortality.

Key words: Granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granuloma, ANCA antibodies, ACR criteria

Wstęp

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA), dawniej zwana ziarniniakowatością Wegenera, to rzadka ogólnoustrojowa choroba autoimmunologiczna. W jej przebiegu dochodzi do zapalenia małych i średnich tętnic w różnych organach, przy czym najczęściej zajmowane są naczynia nerek i płuc. Charakterystyczne dla GPA jest występowanie przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA), których celem jest wytwarzana przez neutrofile proteinaza-3 (PR3) [1].

Cytoplazmatyczne przeciwciała ANCA (c-ANCA) przeciwko proteinazie-3 wykrywa się w 80%-90% przypadków GPA, zaś w pozostałych są to ANCA okołojądrowe (p-ANCA), skierowane przeciwko mieloperoksydazie [2].

Epidemiologia

Badania epidemiologiczne dotyczące GPA napotykać szereg wyzwań, przede wszystkim z powodu trudności w postawieniu jasnej diagnozy ze względu na różnorodny przebieg kliniczny oraz rzadkość występowania tego schorzenia. Niemniej jednak badania te są ważne dla zrozumienia możliwych mechanizmów etiologicznych i ułatwienia planowania opieki zdrowotnej.

Aktualnie obserwuje się wyraźny wzrost częstości występowania GPA od wczesnych lat osiemdziesiątych. Średni łączny wskaźnik zapadalności na milion wynosił 4,65 w latach 80., wzrósł do 8,33 w latach 90. i do 9,11 w latach 2000. Częstsze występowanie zapaleń naczyń można wytłumaczyć dostępnością i ewolucją kryteriów klasyfikacji AVV, szerokim zastosowaniem serologii ANCA oraz zwiększoną świadomością lekarzy o tej grupie chorób [3].

W Polsce średnia roczna zapadalność na GPA wyniosła 7,7/1 000 000 (95% CI 4,1–11,4) w 2015 r., a chorobowość punktowa- 36/1 000 000 [4].

GPA dotyczy najczęściej pacjentów w wieku od 45 do 60 lat i dotyczy w podobnym stopniu obu płci. Częstość występowania GPA wzrasta wzdłuż gradientu południe-północ w Europie (20 do 150/milion) [5].

Patofizjologia

Patofizjologia GPA nie jest do końca poznana. Jedną z kluczowych jej cech jest obecność przeciwciał ANCA skierowanych przeciwko cytoplazmie neutrofilów. ANCA aktywują neutrofile, w wyniku czego dochodzi do zwiększonego ich przylegania do śródbłonna i degranulacji, co w efekcie uszkadza komórki śródbłonna.

Badania sugerują, że w przebiegu tego schorzenia nadmierne ilości apoptotycznych neutrofilów są fagocytowane przez makrofagi, które następnie uwalniają mediatory prozapalne, zwłaszcza interleukinę-1, tworząc w ten sposób mikrośrodowisko sprzyjające autoimmunizacji.

PR3 zaburza ustępowanie stanu zapalnego i dysreguluje układ odpornościowy. W prawidłowych warunkach klirens aktywowanych granulocytów obojętnochłonnych uruchamia proces przeciwzapalny, jednakże u pacjentów z GPA, obok dysregulacji immunologicznej, mamy do czynienia z pobudzeniem komórek dendrytycznych oraz komórek T-pomocniczych-2 (Th2), Th9 i Th17. Ostatnie dane zwracają uwagę na podwójną rolę PR3, zarówno autoantygenową, jak i autozapalną [1].

Charakterystyczne dla GPA ziarniniaki tworzą się z neutrofilowych mikroropni i ostatecznie mogą częściowo lub całkowicie zamykać naczynia krwionośne. Typowo nie są dobrze uformowane i składają się z komórek olbrzymich, otoczonych komórkami plazmatycznymi, limfocytami i komórkami dendrytycznymi. Komórki te mogą uszkadzać błonę podśluzową i migrować do otaczających tkanek, chrząstek lub kości, powodując martwicę i trwałe deformacje [2].

Przebieg kliniczny

GPA jest chorobą wieloukładową. Jej główne cechy to przede wszystkim zapalenie naczyń, martwicze zmiany ziarniniakowate dróg oddechowych oraz kłębuszkowe zapalenie nerek. Górne drogi oddechowe są zajęte w 70–100% przypadków.

Początkowo choroba przebiega skrycie i nie daje wyraźnych objawów, przez co postawienie diagnozy na wczesnym etapie może stanowić duże wyzwanie. Pierwszą zauważalną manifestacją kliniczną najczęściej są objawy otolaryngologiczne. Geco, Marinelli i inni w

swoim opracowaniu podali, że 25% pacjentów z GPA jako pierwszy objaw zgłaszało surowicze zapalenie ucha środkowego, a 6% - utratę słuchu [6].

W trakcie przebiegu GPA pojawiają się niespecyficzne objawy ogólne, takie jak bóle mięśni, stawów, spadek masy ciała czy gorączka. Z czasem dołączają się dolegliwości z różnych układów, takich jak górne i dolne drogi oddechowe, nerki, narząd wzroku, skóra czy układ nerwowy.

W niniejszej publikacji przedstawiamy najbardziej charakterystyczne objawy kliniczne ziarninakowatości z zapaleniem naczyń.

Objawy otologiczne:

Wyróżnia się kilka podstawowych manifestacji otologicznych: surowicze zapalenie ucha środkowego, przewlekłe zapalenie ucha środkowego (powodowane pierwotnym zajęciem ucha środkowego i wyrostka sutkowatego), niedosłuch czuciowo-nerwowy, zawroty głowy oraz porażenie nerwu twarzowego.

Najczęstszym objawem otologicznym w przebiegu GPA jest surowicze zapalenie ucha środkowego, które wynika z zajęcia przez proces chorobowy okolicy nosogardzieli i niedrożności trąbki Eustachiusza. Cechy zapalenia, które mogą budzić podejrzenie układowego zapalenia naczyń to brak skuteczności antybiotykoterapii oraz powikłania kliniczne, takie jak porażenie nerwu twarzowego czy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zaś w badaniu przedmiotowym- błona bębenkowa z matowym wyglądem i rozszerzeniem naczyń krwionośnych błony bębenkowej, ziarninowaniem lub z towarzyszącym niedosłuchem. Porażenie nerwu twarzowego, które występuje w 8–10% przypadków zapalenia ucha środkowego w GPA, można złagodzić poprzez leczenie cytotoksyczne.

Na skutek postępującego procesu zapalnego może dojść do niedosłuchu czuciowo-nerwowego. Jego przyczyn upatruje się w zapaleniu naczyń ślimaka i odkładaniu się w nim kompleksów immunologicznych lub w toksycznym działaniu czynników zapalnych, które niekorzystnie wpływają na vasa nervorum i naczynia ślimakowe. Ubytki słuchu inne niż głuchota całkowita są potencjalnie odwracalne [6].

Objawy oczne:

GPA może dotyczyć narządu wzroku na dowolnej jego części, a dolegliwości mają różny stopień nasilenia- od lekkiego zapalenia powierzchniowych struktur oka, poprzez ciężkie zajęcie wszystkich struktur oczodołu i gałki ocznej, aż do całkowitej ślepoty, także obustronnej.

W obrębie oczodołu rozwijają się ziarniniaki, czemu towarzyszy zapalenie gruczołu łzowego. Naciek zapalny może rozszerzać się na otaczające tkanki, w tym mięśnie okoruchowe, upośledzając ruchy gałek ocznych, a także na ściany kostne oczodołu, prowadząc do stopniowej ich destrukcji. Ucisk objętych zapaleniem tkanek na otaczające struktury może skutkować nawet uszkodzeniem nerwu wzrokowego.

Inne spotykane patologie okulistyczne to nieswoiste zapalenie spojówek, zapalenie nadtwardówki, martwicze zapalenie twardówki czy wrzodziejące zapalenie rogówki.

W literaturze opisywane są również sporadyczne przypadki zapalenia siatkówki.

W przypadku rozwoju GPA w obrębie narządu wzroku, pacjent może skarżyć się na podwójne widzenie czy pogorszenie ostrości wzroku, natomiast w badaniu przedmiotowym możliwe jest stwierdzenie wytrzeszczu [7]

Objawy z górnych dróg oddechowych

Dolegliwości związane z zajęciem górnych dróg oddechowych to zwykle przekrwienie błony śluzowej nosa, tkliwość nosa i zatok, hipo- lub anosmia, zapalenie zatok przynosowych, uporczywa ropna lub krwista wydzielina z nosa oraz tworzenie się owrzodzeń i strupów w nosie.

W badaniach obrazowych (CT, MRI) w początkowych stadiach GPA często przejawia się nieswoistym pogrubieniem błony śluzowej przedsionka szczęki. Wraz z postępem choroby dochodzi do niszczenia kości, często obejmującego struktury zatokowo-nosowe w linii środkowej przegrody nosowej, małżowiny nosowe i przednią część sitowia. Progresa procesu zapalnego może ostatecznie prowadzić do perforacji przegrody nosowej lub zapadnięcia się grzbietu nosa, co daje bardzo charakterystyczny dla GPA obraz nosa siodełkowatego [8].

Objawy z dolnych dróg oddechowych

Do spektrum objawów wynikających z objęcia przez GPA dolnych dróg oddechowych można zaliczyć kaszel, krwioplucie, duszność, a rzadziej także opłucnowy ból w klatce piersiowej i niedrożność tchawicy.

Priyatha Garlapati i Ahmad Qurie w swojej pracy przedstawiają, że nawet u 50% pacjentów na wczesnym etapie choroby stwierdza się obustronne lub jednostronne nacieki w płucach oraz guzki płucne, które zwane są zmianami typu monet. W 15%-20% przypadków występuje wysięk opłucnowy. W niektórych przypadkach dochodzi do rozlanego krwotoku płucnego, co wiąże się ze znaczną śmiertelnością.

Potencjalnie niebezpiecznym powikłaniem GPA jest również zwężenie podgłośniowe tchawicy. Objawy tego stanu mogą być różne- do typowych należą chrypka, świszczący oddech lub stridor [2].

Objawy nerkowe

Według artykułu Osahon N Idolor, Armaan Guraya i innych, nerki są zajęte u zaledwie 10-20% w momencie rozpoznania, jednakże w ciągu dwóch lat od zachorowania nawet u 80% pacjentów ostatecznie stwierdza się zmiany w nerkach.

Najczęściej GPA manifestuje się jako szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (RPGN), które w dalszej perspektywie prowadzi do przewlekłej choroby nerek lub schyłkowej niewydolności nerek.

Klinicznie RPGN charakteryzuje się szybkim spadkiem współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) o co najmniej 50% w okresie do 3 miesięcy oraz histologicznie obszarami martwicy z półksiężycami. W badaniu moczu obecny jest mikroskopowy krwiomocz, często z wałeczkami erytrocytarnymi i nienerczycowym białkomoczem (poniżej 3,5 g/1,73 m²) [9].

Zmiany skórne

Zmiany skórne wśród chorych na GPA są częste- wg opracowania Gaafar Ragab i innych- stwierdza się je nawet u 34% pacjentów. Najczęściej widuje się wybroczyny lub plamicę (16%), następnie bolesne zmiany skórne (9,4%) oraz wysypkę plamisto-grudkową (6,7%).

Plamica wyczuwalna palpacyjnie obejmuje zwykle kończyny dolne i przybiera postać plamek, grudek i blaszek wybroczynowych. W ciężkich przypadkach, wtórnie do martwicy skóry, mogą pojawiać się rozległe pęcherze lub owrzodzenia

Obserwuje się również zmiany grudkowo-martwicze, znane jako pozanaczyniowe ziarniniaki martwicze Winkelmann, które, mimo że są powszechne w GPA, to nie są dla niego specyficzne- mogą być związane z wieloma innymi układowymi zapaleniami naczyń. Zazwyczaj pojawiają się wokół łokci i kolan jako grudki z centralną martwicą i strupem.

Inne spotykane zmiany skórne w GPA obejmują tkliwe guzki skórne lub podskórne, najczęściej na kończynach dolnych, livedo reticularis czy zgorzel akralną.

Istotny jest fakt, że martwica skóry i bolesne owrzodzenia mogą poprzedzać ogólnoustrojowe objawy GPA i pomóc w postawieniu diagnozy. Stwierdzenie na skórze twarzy i szyi zmian przypominających piodermię zgorzelinową powinno budzić podejrzenie GPA [10].

Zmiany w układzie nerwowym

Zajęcie obwodowego układu nerwowego występuje częściej niż zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami są mononeuropatie obwodowe oraz neuropatia czaszkowa.

Neuropatie czaszkowe rzadko są jedynym objawem GPA, zwykle współwystępują z innymi dolegliwościami, takimi jak ból głowy czy objawy ogólnoustrojowe. Zajmowane są przede wszystkim nerwy czaszkowe II-VIII. Rzadko opisuje się przypadki porażenia opuszkowego.

Do objawów z centralnego układu nerwowego można zaliczyć incydenty naczyniowo-mózgowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, drgawki i zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.

Manifestacje zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) różnią się w zależności od lokalizacji i rozległości zapalenia. Co istotne, ból głowy w przebiegu ZOMR z towarzyszącym GPA jest często bardzo silny i oporny na środki przeciwbólowe, zaś sztywność karku może nie występować. Inne cechy wyróżniające GPA to objawy takie jak utrata wzroku, podwójne widzenie i porażenie nerwu twarzowego, które rozwijają się z powodu ucisku pogrubiałej na skutek procesu zapalnego opony twardej na nerwy czaszkowe. Nacieki zapalne mogą

obejmować również głębsze struktury mózgu i powodować zaburzenia świadomości czy drgawki [11].

Wskazówki diagnostyczne

Jeśli u pacjenta wysunie się podejrzenie GPA, należy objąć go kompleksową diagnostyką. Pierwszym krokiem jest pełne badanie przedmiotowe, ze zwróceniem uwagi na różnorodne, na pozór niepowiązane ze sobą, odchylenia ze wszystkich układów. Dla łatwiejszej selekcji pacjentów stosuje się zaproponowany przez DeRemee akronim ELK (Ear-nose-throat; Lungs; Kidneys), odnoszący się do najczęściej objętych zapaleniem obszarów- nosogardziel i uszy, górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki. Zgodnie z tym akronimem, każdy typowy objaw obejmujący ELK w połączeniu z dodatnim wynikiem c-ANCA lub z typowym wynikiem histopatologicznym kwalifikuje się do rozpoznania GPA.

Dodatkowo należy zlecić panel badań laboratoryjnych, który obejmuje pełną morfologię krwi, elektrolity, parametry funkcji nerek, analizę moczu, parametry zapalne- OB, białko c-reaktywne (CRP) oraz miano przeciwciał PR3-ANCA i MPO-ANCA.

W zależności od zgłaszanych objawów, pomocna może się okazać radiologiczna ocena zatok, płuc, tchawicy czy oczodołów. W celu wykrycia zmian zapalnych w płucach lub ewentualnych cech krwotoku przydatne są zarówno prześwietlenie klatki piersiowej, jak i dokładniejsza tomografia komputerowa (CT) płuc. Co więcej, badanie radiologiczne klatki piersiowej może pomóc w różnicowaniu między ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń a mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA).

Kolejnym krokiem diagnostycznym jest ocena histopatologiczna nerek, skóry i płuc w celu określenia typu zapalenia naczyń i obecności ewentualnych złogów immunologicznych. Najczęściej do biopsji wykorzystuje się tkankę płucną lub nerki.

Aktualnie w diagnostyce GPA wykorzystuje się kryteria ACR, które obejmują:

- Charakterystyczne dla GPA cechy osadu moczu, takie jak wałeczki erytrocytarne lub krwinkomocz;
- Nieprawidłowe wyniki na radiogramie klatki piersiowej;
- Owrzodzenia jamy ustnej lub wydzielina z nosa;
- Cechy ziarniniakowatego zapalenia naczyń podczas biopsji.

Obecność dwóch lub więcej z wyżej wymienionych kryteriów wiązała się z 92% swoistością i 88% czułością.

Ze względu na różnorodność objawów i wieloukładowy charakter GPA, diagnostyka różnicowa jest szeroka. Przed postawieniem ostatecznej diagnozy należy wykluczyć przede wszystkim inne choroby z kręgu zapaleń naczyń związanych z ANCA (mikroskopowe zapalenie naczyń, zespół Churga-Straussa), a także inne schorzenia autoimmunologiczne, takie jak toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, amyloidoza czy sarkoidoza. Istotne jest również wykluczenie rzadszych procesów infekcyjnych, które często przebiegają z podwyższeniem parametrów zapalnych i niespecyficznymi objawami ogólnymi: zakażenia prątkowe, infekcyjne zapalenie wsierdzia, infekcje grzybicze, gonokokowe, paciorkowcowe zapalenie płuc z kłębuszkowym zapaleniem nerek.

Nie można zapominać o wykluczeniu toczącego się procesu nowotworowego, a zwłaszcza nowotworów hematologicznych.

Szybka diagnoza GPA jest bardzo istotna ze względów prognostycznych. Wczesne wprowadzenie leczenia immunosupresyjnego może szybko doprowadzić do klinicznej remisji, a w dalszej perspektywie, zmniejszyć powikłania i śmiertelność z powodu choroby. Warto pamiętać, iż pozytywne wyniki serologiczne (przeciwciała ANCA) nie są konieczne do postawienia diagnozy, jeśli dowody kliniczne i histologiczne wyraźnie wskazują na GPA. Także i w drugą stronę, należy zachować ostrożność przy interpretacji dodatniej serologii ANCA bez klinicznych czy histologicznych cech ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń [2,6].

Podsumownie

GPA jest chorobą wieloukładową. Cechuje się zapaleniem małych i średnich tętnic w różnych organach, przy czym najczęściej zajmowane są naczynia nerek i płuc.

Początkowo choroba przebiega skrycie i daje szereg niespecyficzných dolegliwości. Pierwszą manifestacją kliniczną najczęściej są objawy otorynolaryngologiczne, a zwłaszcza surowicze zapalenie ucha środkowego. Choroba może dotyczyć także skóry, oczu czy układu nerwowego.

Szybka diagnoza GPA jest bardzo istotna ze względów prognostycznych. Wczesne wprowadzenie leczenia immunosupresyjnego może szybko doprowadzić do klinicznej remisji,

a w dalszej perspektywie, zmniejszyć powikłania i śmiertelność z powodu choroby. W postawieniu diagnozy można wspomagać się kryteriami ACR oraz akronimem ELK.

Contribution of authors:

A.Metelska - study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision;

J. Metelski- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

D.Sereda- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

H.Nieścior- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Witko-Sarsat V, Thieblemont N. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A proteinase-3 driven disease? *Joint Bone Spine*. 2018 Mar;85(2):185-189. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.004. Epub 2017 May 8. PMID: 28495524.
2. Garlapati P, Qurie A. Granulomatosis with Polyangiitis. 2021 Dec 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—. PMID: 32491759.
3. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(Suppl 3):iii42-iii50. doi: 10.1093/rheumatology/keaa089. PMID: 32348522.
4. Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Gorynski P, Tarka P, Bogdan M, Tyszko P. Epidemiology of Granulomatosis with Polyangiitis in Poland, 2011-2015. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1116:131-138. doi: 10.1007/5584_2018_239. PMID: 29971682.
5. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1121-5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25149391.
6. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, Zambetti G, de Vincentiis M. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J*

- Immunopathol Pharmacol. 2016 Jun;29(2):151-9. doi: 10.1177/0394632015617063. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26684637; PMCID: PMC5806708.
7. Grusha YO, Ismailova DS, Novikov PI, Abramova YV. [Ophthalmologic manifestation of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis)]. *Ter Arkh.* 2015;87(12):111-116. Russian. doi: 10.17116/terarkh20158712111-116. PMID: 27022660.
 8. Cleary JO, Sivarasan N, Burd C, Connor SEJ. Head and neck manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Br J Radiol.* 2021 Mar 1;94(1119):20200914. doi: 10.1259/bjr.20200914. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33237805; PMCID: PMC8011270.
 9. Idolor ON, Guraya A, Muojieje CC, Kannayiram SS, Nair KM, Odion J, Sanwo E, Aihie OP. Renal Involvement in Granulomatosis With Polyangiitis Increases Economic Health Care Burden: Insights From the National Inpatient Sample Database. *Cureus.* 2021 Jan 5;13(1):e12515. doi: 10.7759/cureus.12515. PMID: 33564520; PMCID: PMC7863020.
 10. Ragab G, Hegazy MT, Ali M, Abdel-Halim MRE, Puéchal X. Three Patterns of Cutaneous Involvement in Granulomatosis with Polyangiitis. *J Adv Res.* 2020 May 7;24:311-315. doi: 10.1016/j.jare.2020.05.009. PMID: 32455005; PMCID: PMC7235938.
 11. Asakura K, Muto T. [Neurological involvement in Wegener's granulomatosis]. *Brain Nerve.* 2013 Nov;65(11):1311-7. Japanese. PMID: 24200609.