

Biological therapies in the treatment of severe granulomatosis with polyangiitis

Terapie biologiczne w leczeniu ciężkiej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń

Łukasz Wojczyński, Aleksandra Adamska, Marek Brzosko

Department of Internal Medicine, Rheumatology, Diabetology, Geriatrics and Clinical Immunology with the Department of Gastroenterology of the Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland
Klinika Chorób Wewnętrznych, Reumatologii, Diabetologii, Geriatrii i Immunologii Klinicznej z Oddziałem Gastroenterologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Polska

Key words: vasculitis, rituximab, granulomatosis with polyangiitis

Słowa kluczowe: zapalenie naczyń, rytuksymab, ziarniakowatość z zapaleniem naczyń

Introduction: Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is classified as a necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels. The incidence is estimated at 25–150/million. The disease can occur at any age, with the peak incidence observed in the 4th to 5th decade of life. Less than 15% of cases involve individuals under the age of 18.

Objective: To analyze the therapeutic challenges in a patient with severe GPA based on a case study.

Case description:

We present the case of a patient who developed severe symptoms of the disease at the age of 17.

- 6 months prior to diagnosis: The patient experienced recurrent sinusitis unresponsive to antibiotic therapy and symptomatic treatment, as well as pneumonia of unknown etiology at that time.
- 08.2023: The patient developed acute respiratory failure requiring mechanical ventilation in the ICU. Chest CT revealed features of consolidation with accompanying cavitory lesions up to 7 cm in both lungs. During the ICU stay, subnephrotic proteinuria, endocarditis, and splenic infarction were diagnosed.
- 09.2023: A diagnosis of GPA was established based on the ACR/EULAR 2022 classification criteria (lung masses, sinusitis on imaging studies, presence of c-ANCA antibodies).
- 09.2023: Induction therapy for remission was initiated, including a single dose of intravenous cyclophosphamide (1 g), intravenous immunoglobulins, and 1 g of methylprednisolone pulses for 5 days. Respiratory function improved.
- 09.2023: The patient was transferred to the Rheumatology Clinic for continued treatment. The patient remained in a severe general condition, with signs of cachexia (BMI 13.85). New neurological symptoms emerged, including periodic, recurrent complete loss of consciousness, left-sided hemiparesis, and speech disturbances. Intracerebral vasculitis was diagnosed as a manifestation of GPA, indicating disease exacerbation despite the use of cyclophosphamide for remission induction.

Wprowadzenie: Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) należy do martwiczych zapaleń naczyń zajmujących małe i średnie naczynia. Częstość występowania szacuje się na 25–150/mln. Choroba może wystąpić w każdym wieku, a szczyt zachorowań przypada na 4.–5. dekadę życia. Mniej niż 15% zachorowań dotyczy osób < 18. roku życia.

Cel: Analiza wyzwań terapeutycznych u pacjenta z ciężkim przebiegiem GPA na podstawie studium przypadku.

Opis przypadku:

Prezentujemy przypadek pacjenta, u którego ciężkie objawy choroby wystąpiły w 17. roku życia.

- 6 miesięcy przed rozpoznaniem – nawracające zapalenie zatok niereagujące na antybiotykoterapię i leczenie objawowe zapalenia płuc wówczas o nieznannej etiologii.
- 08.2023 r. – ostra niewydolność oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej w ramach OIT. W badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej opisano cechy konsolidacji z towarzyszącymi zmianami jamistymi do 7 cm obu płuc. Podczas pobytu na OIT stwierdzono białkomocz subnerczycowy, zapalenie wsierdza oraz zawał śledziony.
- 09.2023 r. – ustalenie rozpoznania GPA na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych ACR/EULAR z 2022 r. (guzy w płucach, zapalenie zatok w badaniach obrazowych, obecność przeciwciał c-ANCA).
- 09.2023 r. – włączenie leczenia indukującego remisję: pojedyncza dawka cyklofosfamidu 1 g *i.v.*, immunoglobuliny *i.v.* oraz pulsy metyloprednizolonu 1 g przez 5 dni. Uzyskano poprawę wydolności oddechowej.
- 09.2023 r. – przekazanie pacjenta do Kliniki Reumatologii w celu kontynuacji leczenia. Chory pozostawał w stanie ogólnym ciężkim, z cechami kacheksji (BMI 13,85). Wystąpiły nowe objawy neurologiczne w postaci okresowej, nawracającej całkowitej utraty świadomości, niedowładu połowicznego lewostronnego oraz zaburzeń mowy. Rozpoznano zapalenie naczyń śródmózgowych w przebiegu GPA – zaostrzenie choroby pomimo zastosowania cyklofosfamidu w indukcji remisji.

- 08.09.2023: A decision was made to administer rescue therapy with rituximab (RTX) according to the regimen: 4 doses at 375 mg/m² weekly, with a planned maintenance dose every 6 months.
- 10.2023: Gradual clinical improvement was observed during RTX treatment, and oral steroid therapy was continued with tapering doses.
- 12.2023: The patient experienced a recurrence of dyspnea and developed stridor. Subglottic tracheal stenosis was diagnosed, measuring 9 × 5 mm, despite the regression of lung lesions.

Discussion: GPA is a disease with a wide spectrum of clinical manifestations, ranging from mild symptoms (e.g., nasal sinusitis) to severe, life-threatening conditions. In the presented case, the disease remained undiagnosed for an extended period, leading to multi-organ failure. Despite standard remission-inducing treatment, disease progression was observed. The use of rescue therapy with rituximab resulted in clinical improvement and regression of organ involvement. Unfortunately, long-term complications, such as subglottic tracheal stenosis, could not be prevented.

Conclusions: In patients with severe and treatment-resistant forms of GPA, biological therapies such as rituximab offer the potential for achieving remission. Continuous rheumatological monitoring and comprehensive evaluation are necessary for each patient to assess the extent of disease progression and identify long-term complications.

- 08.09.2023 r. – decyzja o ratunkowym podaniu rytuksymabu (RTX) zgodnie z schematem: 4 podania w dawce 375 mg/m² co tydzień z planowaną dawką przypominającą co 6 miesięcy.
- 10.2023 r. – stopniowa poprawa stanu klinicznego pacjenta w trakcie leczenia RTX, kontynuacja steroidoterapii doustnej w dawkach zmniejszających.
- 12.2023 r. – nawrót duszności, pojawienie się stridoru. Rozpoznanie podgłośniowego zwężenia tchawicy do 9 × 5 mm przy regresji zmian płucnych.

Dyskusja: Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń jest chorobą o szerokim spektrum objawów klinicznych – od łagodnych (np. zapalenie zatok nosa) do ciężkich i zagrażających życiu. W opisywanym przypadku choroba pozostawała nierozpoznana przez dłuższy czas, co doprowadziło do niewydolności wielonarządowej. Pomimo standardowego leczenia indukującego remisję zaobserwowano progresję choroby. Dzięki zastosowaniu ratunkowej terapii rytuksymabem uzyskano poprawę stanu klinicznego pacjenta oraz regresję zmian narządowych. Niestety, nie udało się zapobiec odległym powikłaniom, takim jak zwężenie podgłośniowe tchawicy.

Wnioski: U pacjentów z ciężką i oporną na standardowe leczenie postacią GPA możliwość uzyskania remisji stanowią takie terapie biologiczne, jak rytuksymab. Każdy pacjent wymaga ciągłej kontroli reumatologicznej oraz kompleksowej oceny w celu określenia stopnia zaawansowania choroby i identyfikacji odległych powikłań.