

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
Im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

lek. Aleksandra Hus

Epidemiologia, współchorobowość i nowoczesne leczenie w zapaleniach naczyń związanych z ANCA: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń
- cykl publikacji.

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. n med. Małgorzata Wiśłowska

Klinika Reumatologii Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

Warszawa 2025

Słowa kluczowe: ANCA; EGPA; GPA; immunosupresja; leczenie; zapalenie naczyń.

Keywords: ANCA; EGPA; GPA; immunosuppression; treatment; vasculitis.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

Hus A, Kanecki K, Lewtak K, Goryński P, Wisłowska M. Analyses of Final Trends and Comorbidity of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Patients Hospitalized in Poland in 2014–2023. *J Clin Med*. 2025;14:8950. doi:10.3390/jcm14248950.

IF: 2,4; punkty MNiSW: 140.

Hus A, Wisłowska M. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis across the eosinophilic spectrum: from molecular mechanisms to practical differential diagnosis and targeted therapy. *Reumatologia*. 2025;63. doi:10.5114/reum/214426.

IF: 1,7; punkty MNiSW: 70.

Hus A, Wisłowska M, Bonek K. Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) in a Polish Tertiary Centre (2010–2025): Sex-Stratified Phenotypes, Serology, and Evolving Treatment Patterns. *J Clin Med*. 2025;14:7884. doi:10.3390/jcm14217884.

IF: 2,4; punkty MNiSW: 140.

Sumaryczny IF= 6,5

Sumaryczna liczba punktów MNiSW= 350

Spis treści	4
1. Wykaz skrótów.....	6
2. Streszczenie w języku polskim.....	9
3. Streszczenie w języku angielskim.....	11
4. Wstęp.....	13
4.1 Zapalenia małych naczyń związane z ANCA – miejsce GPA i EGPA w grupie AAV.....	13
4.1 Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń.....	14
4.1.1 Wprowadzenie.....	14
4.1.2 Epidemiologia GPA.....	14
4.1.3 Etiologia i patogenezę GPA.....	15
4.1.4 Kryteria klasyfikacyjne GPA.....	16
4.1.5 Objawy podmiotowe i przedmiotowe GPA.....	17
4.1.6 Diagnostyka GPA.....	18
4.1.6 Postaci i przebieg GPA.....	19
4.1.7 Leczenie GPA.....	20
4.1.8 Powikłania i rokowanie w GPA.....	22
4.2 Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń.....	23
4.2.1 Wprowadzenie.....	23
4.2.2 Epidemiologia EGPA.....	23
4.2.3 Etiologia i patogenezę EGPA.....	24
4.2.4 Kryteria klasyfikacyjne EGPA.....	25
4.2.5 Objawy podmiotowe i przedmiotowe.....	26
4.2.6 Diagnostyka EGPA.....	27
4.2.7. Przebieg EGPA.....	27
4.2.8. Leczenie EGPA.....	28
4.2.9. Powikłania i rokowanie w EGPA.....	29
5. Cele pracy.....	31
5.1. Uzasadnienie wyboru tematu i połączenia publikacji w cykl.....	31
5.2. Cele szczegółowe.....	32
5.2.1. Cele wynikające z analizy populacyjnej EGPA (Polska, 2014–2023).....	32
5.2.2 Cele wynikające z analizy klinicznej GPA (ośrodek referencyjny, 2010–2025).....	33
5.2.3. Cele wynikające z przeglądu narracyjnego EGPA.....	33
5.2.4 Spójność i komplementarność cyklu publikacji.....	34
5.2.5. Znaczenie praktyczne i potencjalny wpływ wyników na praktykę kliniczną... ..	34
6. Publikacje wchodzące w skład pracy.....	35
7. Podsumowanie.....	70
8. Wnioski.....	72
8.1. Uzasadnienie wyboru tematu i połączenia publikacji w cykl.....	72
8.2. Wnioski z realizacji celów szczegółowych.....	73

8.2.1. Wnioski z analizy populacyjnej EGPA (Polska, 2014–2023).....	73
8.2.2. Wnioski z analizy klinicznej GPA (ośrodek referencyjny, 2010–2025).....	74
8.2.3. Wnioski z przeglądu narracyjnego EGPA (mechanizmy i diagnostyka różnicowa).....	76
8.3. Synteza i wnioski końcowe.....	77
9. Opinie komisji bioetycznej.....	79
10. Oświadczenia współautorów.....	85
11. Piśmiennictwo.....	92

1. Wykaz stosowanych skrótów:

- **AAV** — *ANCA-associated vasculitis/vasculitides* (zapalenia naczyń związane z ANCA)
- **ACR** — *American College of Rheumatology*
- **ADVOCATE** — *Avacopan Development in Vasculitis to Obtain Corticosteroid Elimination* (badanie kliniczne)
- **ANCA** — *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów)
- **AZA** — *azathioprine* (azatiopryna)
- **BVAS** — *Birmingham Vasculitis Activity Score*
- **c-ANCA** — *cytoplasmic ANCA* (cytoplazmatyczny typ świecenia w IF)
- **C5a** — składowa dopełniacza C5a (anafilatoksyna)
- **CPRD** — *Clinical Practice Research Datalink*
- **CPRD-HES** — *Clinical Practice Research Datalink – Hospital Episode Statistics* (baza danych UK)
- **CRP** — *C-reactive protein* (białko C-reaktywne)
- **CRSwNP** — *chronic rhinosinusitis with nasal polyps* (przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa)
- **CT** — *computed tomography* (tomografia komputerowa)
- **CTD** — *connective tissue disease* (choroba tkanki łącznej)
- **CYC** — *cyclophosphamide* (cyklofosfamid)
- **CYCAZAREM** — *Cyclophosphamide–Azathioprine Remission Maintenance* (badanie EUVAS)
- **CYCLOPS** — *Cyclophosphamide Oral versus Pulse in ANCA-Associated Vasculitis* (badanie kliniczne)
- **CVD** – *cardiovascular diseases* – choroby sercowo-naczyniowe
- **DLCO** — *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide* (pojemność dyfuzyjna dla CO)
- **DCVAS** — *Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis* (projekt badawczy)
- **DOI** — *Digital Object Identifier* (identyfikator cyfrowy dokumentu)
- **DPB1** — DPB1 (locus genu HLA klasy II; np. allele HLA-DPB1)
- **EGPA** — *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń)
- **ELK** – *ear, nose, throat, lung, kidney* (ucho-nos-gardło-płuca-nerki)
- **EMG** — *electromyography* (elektromiografia)
- **ENT** — *ear, nose and throat* (ucho–nos–gardło; obszar górnych dróg oddechowych)
- **ENT-dominant** — fenotyp z dominującym zajęciem obszaru ENT
- **ESKD** — *end-stage kidney disease* (schyłkowa niewydolność nerek)
- **EULAR** — *European Alliance of Associations for Rheumatology* (dawniej: *European League Against Rheumatism*)
- **EUVAS** — *European Vasculitis Study Group* (European Vasculitis Society; grupa badawcza EUVAS)
- **Fab2** — fragment przeciwciała wiążący antygen (F(ab')₂)
- **Fc** — fragment Fc przeciwciała (fragment krystalizujący)
- **FFS** — *Five-Factor Score* (skala prognostyczna w zapaleniach naczyń)
- **FimH** — FimH (bakteryjna adhezyna; białko fimbrialne)

- **GDO** — górne drogi oddechowe
- **GKS** — *glucocorticosteroids* (glikokortykosteroidy)
- **GPA** — *granulomatosis with polyangiitis* (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń)
- **HES** — *Hospital Episode Statistics* (w CPRD–HES)
- **HLA** — *human leukocyte antigen* (układ zgodności tkankowej)
- **HLA-DP** — antygen zgodności tkankowej HLA-DP (locus HLA klasy II)
- **HRCT** — *high-resolution computed tomography* (wysokorozdzielcza TK)
- **IF** — *immunofluorescence* (immunofluorescencja)
- **IFN-gamma** — *interferon gamma* (IFN- γ)
- **IgE** — immunoglobulina E
- **IL-1** — *interleukin 1* (interleukina 1)
- **IL-5** — *interleukin 5* (interleukina 5)
- **IL-10** — *interleukin 10* (interleukina 10)
- **IL-12** — *interleukin 12* (interleukina 12)
- **IL-18** — *interleukin 18* (interleukina 18)
- **ILC2** — *type 2 innate lymphoid cells* (wrodzone komórki limfoidalne typu 2)
- **i.v.** — *intravenous* (dożylnie)
- **KZN** — kłębuszkowe zapalenie nerek
- **LAMP-2** — *lysosome-associated membrane protein 2* (białko błony lizosomów 2)
- **LEF** — *leflunomide* (leflunomid)
- **MAINRITSAN** — *Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis* (badanie kliniczne)
- **MAINRITSAN2** — MAINRITSAN2 (badanie kliniczne; schematy RTX w podtrzymaniu remisji AAV)
- **MANDARA** — MANDARA (badanie kliniczne w EGPA; porównanie terapii biologicznych anty-IL-5/IL-5R)
- **MMF** — *mycophenolate mofetil* (mykofenolan mofetylu)
- **MPA** — *microscopic polyangiitis* (mikroskopowe zapalenie naczyń)
- **MPO** — *myeloperoxidase* (mieloperoksydaza)
- **MPO-ANCA** — przeciwciała ANCA przeciw MPO
- **MTX** — *methotrexate* (metotreksat)
- **MYCYC** — *Mycophenolate mofetil versus Cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis* (badanie kliniczne)
- **NETs** — *neutrophil extracellular traps* (zewnątrzkomórkowe pułapki neutrofilowe)
- **NORAM** — *Nonrenal Wegener's Granulomatosis treated with Methotrexate* (badanie EUVAS)
- **OB** — odczyn Biernackiego
- **OUN** — ośrodkowy układ nerwowy
- **p-ANCA** — *perinuclear ANCA* (okołojądrowy typ świecenia w IF)
- **PEXIVAS** — *Plasma Exchange and Glucocorticoids for Treatment of ANCA-Associated Vasculitis* (badanie kliniczne)
- **Pi*S** — allel Pi*S genu *SERPINA1* (alfa-1-antytrypsyna)
- **Pi*Z** — allel Pi*Z genu *SERPINA1* (alfa-1-antytrypsyna)
- **PMCID** — *PubMed Central Identifier* (identyfikator rekordu w PubMed Central)
- **PMID** — *PubMed Identifier* (identyfikator rekordu w PubMed)
- **PR3** — *proteinase 3* (proteinaza 3)
- **PR3-ANCA** — przeciwciała ANCA przeciw PR3
- **PRTN3** — PRTN3 (gen kodujący proteinazę 3)

- **RA** — *rheumatoid arthritis* (reumatoidalne zapalenie stawów)
- **RAVE** — *Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis* (badanie kliniczne)
- **RITAZAREM** — *Rituximab versus Azathioprine for Maintenance of Remission in ANCA-associated vasculitis*(badanie kliniczne)
- **RITUXVAS** — *Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis* (badanie kliniczne)
- **RTG** — radiogram/radiografia (badanie rentgenowskie)
- **RTX** — *rituximab* (rytuksymab)
- **SCr** — *serum creatinine* (stężenie kreatyniny w surowicy)
- **SERPINA-1** — *SERPINA1* (gen kodujący alfa-1-antytrypsynę)
- **SLE** — *systemic lupus erythematosus* (toczeń rumieniowaty układowy)
- **SVV** — *small-vessel vasculitides* (zapalenia naczyń małego kalibru)
- **Th1** — *T helper 1* (limfocyty T pomocnicze typu 1)
- **Th2** — *T helper 2* (limfocyty T pomocnicze typu 2)
- **Th17** — *T helper 17* (limfocyty T pomocnicze typu 17)
- **TK** — tomografia komputerowa
- **TMP-SMX** — *trimethoprim-sulfamethoxazole* (trimetoprim/sulfametoksazol)
- **TNF-alfa** — *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α)
- **UV** — *ultraviolet* (promieniowanie ultrafioletowe)
- **WEGENT** — *WEGener's granulomatosis-ENTretien* (badanie porównujące AZA i MTX w leczeniu podtrzymującym)

2. Streszczenie w języku polskim

Cel pracy: Celem rozprawy doktorskiej jest wieloaspektowa analiza obrazu klinicznego i obciążenia systemu ochrony zdrowia związanego z wybranymi zapaleniami naczyń z grupy ANCA-zależnych (AAV) w warunkach polskich.

Metodologia: Praca opiera się na cyklu trzech komplementarnych publikacji. Perspektywę populacyjną uzyskano poprzez ogólnopolską analizę danych hospitalizacyjnych pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA) w latach 2014–2023. Perspektywę kliniczną oparto na analizie kohorty pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) leczonych w ośrodku referencyjnym w latach 2010–2025. Ramę konceptualną i diagnostyczną stanowił przegląd narracyjny dotyczący EGPA, porządkujący mechanizmy choroby i diagnostykę różnicową w spektrum eozynofilii.

Kluczowe wyniki: Z perspektywy populacyjnej, analiza EGPA wykazała średnią roczną zapadalność szpitalną na poziomie 2,38/1 000 000 mieszkańców. Stwierdzono proces „starzenia się” hospitalizowanej kohorty oraz rosnące obciążenie chorobami sercowo-naczyniowymi, szczególnie w populacji wiejskiej. Jednocześnie odnotowano skrócenie czasu hospitalizacji i spadek częstości rejestrowania chorób płuc i astmy u kobiet, co może odzwierciedlać optymalizację opieki ambulatoryjnej. Z perspektywy klinicznej, analiza kohorty pacjentów z GPA potwierdziła dominację fenotypu ELK (*ear, nose, throat, lung, kidney* - ucho, nos, gardło, płuca, nerki) z przewagą PR3-ANCA (70%). Zidentyfikowano fenotypy narządowe zależne od płci: u kobiet częściej występowało podgłośniowe zwężenie tchawicy i destrukcja chrząstki nosa, podczas gdy u mężczyzn dominowały ciężkie manifestacje płucne (guzki, jamy, krwotok pęcherzykowy). Zaobserwowano ewolucję praktyki klinicznej w kierunku terapii celowanych (rytuksymab, avacopan) i strategii oszczędzających glikokortykosteroidy. Z perspektywy diagnostycznej, w odniesieniu do EGPA podkreślono jej heterogenność, manifestującą się jako dwa endotypy: ANCA-ujemny (eozynofilowy) i ANCA-dodatni (naczyniowy). Zaproponowano ustrukturyzowany algorytm diagnostyczny w „spektrum eozynofilii”, który zakłada w pierwszej kolejności wykluczenie przyczyn wtórnych i klonalnych eozynofilii, a następnie precyzyjne profilowanie narządowe i serologiczne w celu wyboru terapii celowanej.

Główne wnioski końcowe: Populacja pacjentów z AAV hospitalizowanych w Polsce charakteryzuje się rosnącym wiekiem i narastającym obciążeniem chorobami współistniejącymi, zwłaszcza sercowo-naczyniowymi. Fenotypy kliniczne AAV w Polsce są zgodne ze wzorcami europejskimi, jednak istnieją istotne, zależne od płci różnice w profilu zajęcia narządowego. Praktyka kliniczna w leczeniu AAV ewoluuje zgodnie z międzynarodowymi standardami, z rosnącym wykorzystaniem terapii celowanych. W diagnostyce różnicowej chorób z eozynofilią kluczowe jest wdrożenie algorytmu postępowania, który wyklucza przyczyny wtórne i klonalne, a następnie precyzyjnie profiluje pacjenta pod kątem endotypu immunologicznego, co warunkuje wybór optymalnego leczenia.

3. Streszczenie w języku angielskim

Aim of the work: The aim of the doctoral dissertation is a multifaceted analysis of the clinical presentation and healthcare system burden associated with selected ANCA-associated vasculitides (AAV) in the Polish setting.

Methodology: The dissertation is based on a series of three complementary publications. The population perspective was obtained through a nationwide analysis of hospitalization data for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) from 2014–2023. The clinical perspective was based on an analysis of a cohort of patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA) treated at a tertiary referral center from 2010–2025. The conceptual and diagnostic framework was provided by a narrative review on EGPA, which systematized the disease mechanisms and differential diagnosis within the eosinophilic spectrum.

Key results: From a population perspective, the analysis of EGPA revealed a mean annual hospital-based incidence of 2.38/1,000,000 inhabitants. An "aging" process of the hospitalized cohort was observed, along with an increasing burden of cardiovascular diseases, particularly in the rural population. Concurrently, a shortening of hospitalization duration and a decrease in the recorded frequency of pulmonary diseases and asthma in women were noted, which may reflect the optimization of outpatient care. From a clinical perspective, the analysis of the GPA patient cohort confirmed the predominance of the ELK (ear, nose, throat, lung, kidney) phenotype with a majority of PR3-ANCA positivity (70%). Sex-dependent organ phenotypes were identified: women more frequently presented with subglottic stenosis and nasal cartilage destruction, whereas men were dominated by severe pulmonary manifestations (nodules, cavities, alveolar hemorrhage). An evolution in clinical practice towards targeted therapies (rituximab, avacopan) and glucocorticoid-sparing strategies was observed. From a diagnostic perspective, regarding EGPA, its heterogeneity was emphasized, manifesting as two endotypes: ANCA-negative (eosinophilic) and ANCA-positive (vasculitic). A structured diagnostic algorithm for the "eosinophilic spectrum" was proposed, which first assumes the exclusion of secondary and clonal causes of eosinophilia, followed by precise organ and serological profiling to select targeted therapy.

Main final conclusions: The population of AAV patients hospitalized in Poland is characterized by increasing age and a growing burden of comorbidities, especially cardiovascular diseases. The clinical phenotypes of AAV in Poland are consistent with European patterns, yet there are significant sex-dependent differences in the organ involvement profile. Clinical practice in AAV treatment is evolving in line with international standards, with increasing use of targeted therapies. In the differential diagnosis of diseases with eosinophilia, it is crucial to implement a diagnostic algorithm that first excludes secondary and clonal causes and then precisely profiles the patient for the immunological endotype, which determines the choice of optimal treatment.

4. Wstęp

4.1 Zapalenia małych naczyń związane z ANCA – miejsce GPA i EGPA w grupie AAV

Zapalenia naczyń małego kalibru (small-vessel vasculitides, SVV) stanowią heterogenną grupę chorób zapalnych, w których dominującym mechanizmem jest uszkodzenie ściany drobnych naczyń krwionośnych, prowadzące do niedokrwienia i dysfunkcji tkanek oraz narządów.

Szczególne miejsce w tej grupie zajmują zapalenia naczyń związane z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA-associated vasculitides, AAV), obejmujące przede wszystkim ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (granulomatosis with polyangiitis, GPA), eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) oraz mikroskopowe zapalenie naczyń (microscopic polyangiitis, MPA) [1].

Znaczenie kliniczne AAV wynika z możliwości szybkiej progresji choroby i zajęcia narządów krytycznych – w tym nerek, płuc, układu nerwowego czy serca – co może skutkować nieodwracalnym uszkodzeniem narządowym, a w skrajnych przypadkach stanami bezpośrednio zagrażającymi życiu [2]. Z tego względu kluczowe pozostają: wczesne rozpoznanie, sprawna ocena zajęcia narządowego i szybkie wdrożenie leczenia. Jednocześnie AAV charakteryzują się znaczną heterogennością fenotypową, co przekłada się na zmienność obrazu klinicznego, trudności diagnostyczne oraz konieczność indywidualizacji strategii terapeutycznej zależnie od dominującego fenotypu i ciężkości przebiegu [1, 2].

AAV należą do chorób rzadkich, jednak ich znaczenie kliniczne i systemowe jest nieproporcjonalnie duże w stosunku do częstości występowania. Wynika to z potencjalnie gwałtownego przebiegu z zajęciem narządów krytycznych, konieczności prowadzenia kosztownej diagnostyki różnicowej, częstych hospitalizacji – zarówno w fazie rozpoznania, jak i w okresach zaostrzeń – oraz z długoterminowego leczenia immunosupresyjnego wymagającego ścisłego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa [3].

W regionie Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce, dostępność opracowań populacyjnych i analiz opartych na danych rzeczywistych pozostaje ograniczona, co utrudnia całościową ocenę skali problemu i identyfikację obszarów

wymagających optymalizacji (np. skrócenia czasu do rozpoznania czy ograniczenia szkód związanych z przewlekłą immunosupresją) [4].

W niniejszej rozprawie wykorzystano zarówno dane kliniczne, jak i systemowe, aby możliwie kompleksowo opisać obraz tych chorób w polskich realiach opieki zdrowotnej, łącząc perspektywę przebiegu choroby i leczenia z wymiarem populacyjnym i hospitalizacyjnym.

4.1 Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń

4.1.1 Wprowadzenie

GPA (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń) jest klasycznym przykładem AAV o wysokim ryzyku narządowym, w którym dominują manifestacje ze strony górnych dróg oddechowych (ENT- Ear, Nose, Throat), płuc i nerek, choć zajęcie może dotyczyć praktycznie każdego narządu [5].

4.1.2 Epidemiologia GPA

GPA jest chorobą rzadką, ale stanowi jedną z najczęstszych postaci AAV w populacjach europejskich. W badaniach europejskich opisywano roczną zapadalność (*incidence*) zwykle rzędu 3–14 przypadków na 1 000 000 osób/rok oraz chorobowość (*prevalence*) w szerokim zakresie, zależnym od regionu i metod identyfikacji chorych (m.in. dostępności diagnostyki i przeżywalności) [6]. W dużej analizie brytyjskiej (CPRD–HES) oszacowano zapadalność na 11,8/1 000 000 osób/rok, a chorobowość w 2013 r. na 134,9/1 000 000 [7]. Dostępne dane polskie oparte na rejestrach hospitalizacji wskazują na porównywalny rząd wielkości – w latach 2011–2015 średnia roczna zapadalność wynosiła 7,7/1 000 000 osób/rok, a chorobowość punktowa na koniec 2015 r. 36/1 000 000 [8].

GPA występuje przede wszystkim u dorosłych i osób starszych; w badaniu brytyjskim najwyższe współczynniki zachorowalności obserwowano w grupie 55–69 lat, a zachorowania pediatryczne były rzadkie (ok. 0,88/1 000 000 osób/rok) [7]. W wielu populacjach notuje się niewielką przewagę mężczyzn, choć

różnice płciowe nie są tak wyraźne jak w części innych chorób autoimmunologicznych [7].

Istotną cechą epidemiologii GPA jest także zróżnicowanie geograficzne – klasycznie opisywano wyższe wskaźniki w północnej Europie i pewien „gradient szerokości geograficznej”, a także związek fenotypu GPA z przewagą odpowiedzi PR3-ANCA w populacjach europejskich [9].

4.1.3 Etiologia i patogeneza GPA

Dokładna etiologia GPA jest nieznana, czynnikami wpływającymi na pojawienie się objawów choroby są czynniki: genetyczne, środowiskowe i immunologiczne [1–8].

Charakterystyczna manifestacja choroby wśród populacji białej ma związek z czynnikami genetycznymi, tj. ekspresja wybranych genów układu zgodności tkankowej.

Czynniki genetyczne takie jak ekspresja wybranych genów układu zgodności tkankowej *HLA DPB1* 04* czy też *PRTN3* kodującego białko PR3 manifestują się częstszym występowaniem choroby wśród populacji rasy białej. Wykazano, że obecność nieprawidłowych alleli *Pi*Z* i *Pi*S* genu *SERPINA-1*, genu kodującego alfa-1-antytrypsynę- kluczowe białko chroniące tkanki ludzkie przed proteazami, może przyczyniać się do cięższego przebiegu choroby [10].

Do czynników środowiskowych należą styl życia, przyjmowane leki, choroby współwystępujące czy zakażenia. Przykładowo, udowodniono, że znaczenie dla rozwinięcia się GPA mają: nosicielstwo *Staphylococcus aureus* [11], ekspozycja na pył krzemionkowy [5], życie na wyższej szerokości geograficznej i niższa ekspozycja na promieniowanie UV [12].

Czynniki immunologiczne, czyli dwa toru aktywacji układu odpornościowego to podstawa zachodzącego procesu chorobowego. W tym istotne są: zarówno udział makrofagów i limfocytów Th1, Th2 i Th17 i synteza cytokin zapalnych: IL-1, IL-12, IL-18, TNF-alfa, IFN-gamma; jak i aktywacja limfocytów B i plazmocytów syntezujących przeciwciała PR3-ANCA wpływające na aktywację neutrofilów oraz apoptozę komórek śródbłonna, co razem prowadzi do uszkodzenia naczyń, nacieków

leukocytowych i ubogo immunologicznego kłębuszkowego zapalenia nerek [13,14,15,16].

Istnieje kilka hipotez dotyczących patogenezы GPA. Teoria molekularnej mimikry zakłada istnienie podobieństwa budowy LAMP-2 (*Lysosome-associated membrane protein 2*) z bakteryjną adhezyną FimH [15]. Krążące przeciwciała anti-FimH reagują krzyżowo z LAMP-2 i powodują inicjację zapalenia naczyń. Inna hipoteza zakłada powstanie przeciwciał anti-PR3, z powodu odpowiedzi immunologicznej na epitopy bakteryjne, pierwotniaki i wirusy. Przetrwale infekcje np. infekcyjne zapalenie wsierdza może również doprowadzić do powstania innych przeciwciał takich jak ANCA, czy krioglobulin. Inna teoria zakłada, że ekspozycja na konkretne substancje tj. np. leki: propylotiouracyl, hydralazyna, D-penicylamina, minocyklina i anty-TNF może indukować powstanie przeciwciał [16].

Obecna hipoteza zapalenia naczyń silnie podkreśla rolę przeciwciał ANCA, dla których głównymi antygenami są mieloperoksydaza (MPO) i proteinaza serynowa 3 (PR3), białkowe enzymy w ziarnistościach neutrofilii i lizosomach monocytów. Przeciwciała LAMP-2 towarzyszą przeciwciałom MPO i PR3. ANCA poprzez receptory Fc łączą się z MPO i PR3 wydostającymi się na powierzchnię neutrofilii, a przez Fab2 bezpośrednio z błoną komórkową. W efekcie następuje wybuch tlenowy i degranulacja ziarnistości cytoplazmatycznych oraz wydzielenie NETs (*neutrophil extracellular traps*), uszkadzając komórki śródbłónka oraz czynniki aktywujące alternatywną drogę dopełniacza, która generuje C5a. Odbywa się to w czasie przylegania i diapedezy neutrofilii do ścian naczyń prowadząc do wydzielania litycznych enzymów i toksycznych metabolitów tlenu, co powoduje uszkodzenie komórek śródbłónka. Ostatnie badania sugerują, że komórki śródbłónka hamują wytwarzanie nadtlenu przez neutrofile aktywowane ANCA, a uszkodzenie komórek śródbłónka jest spowodowane proteinazą serynową [17].

4.1.4 Kryteria klasyfikacyjne GPA

W klasyfikacji ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) w badaniach naukowych stosuje się kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR 2022. Kryteria obejmują elementy kliniczne, laboratoryjne, obrazowe i histopatologiczne, którym przypisano punktację; do klasyfikacji chorego jako GPA sumuje się punkty z 10 pozycji, a wynik ≥ 5 stanowi próg klasyfikacji. Przed zastosowaniem kryteriów należy wykluczyć

rozpoznania naśladujące zapalenie naczyń, a także uprzednio potwierdzić, że rozważany pacjent należy do populacji z podejrzeniem zapalenia naczyń (tj. spełnia warunki wstępne algorytmu klasyfikacyjnego) [18].

KRYTERIA KLINICZNE	PUNKTACJA
Zajęcie nosa: krwawa wydzielina z nosa, wrzody, strupy, zatkanie, blokada lub defekty przegrody nosa/perforacje	+3
Zajęcie chrząstki: zapalenie chrząstki uszu lub nosa, chrypka, stridor krtaniowy, zajęcie oskrzeli, lub siodłowaty nos	+2
Przewodzeniowa lub odbiorcza utrata słuchu	+1
KRYTERIA LABORATORYJNE, BADANIA OBRAZOWE I BIOPSJA	
Pozytywny test dla cytoplazmatycznych przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (cANCA) lub przeciw proteinazie 3 (anti-PR3)	+5
Guzki, nacieki lub jamy w obrazowaniu klatki piersiowej	+2
Ziarniniaki, ziarniniakowate zapalenie pozanaczyniowe lub komórki olbrzymie w biopsji	+2
Zapalenie, zagęszczenia lub wysięk w zatokach przynosowych, lub zapalenie wyrostka sutkowatego w badaniach obrazowych	+1
Zapalenie kłębuszków nerkowych bez obecności złogów immunologicznych (pauci-immune) w biopsji	+1
Pozytywny test dla okołojądrowych przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (pANCA) lub przeciwko mieloperoksydazie (anty-MPO)	-1
Liczba eozynofili we krwi $\geq 1 \cdot 10^9 / l$	-4

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne dla ziraniniakowatości z zapaleniem naczyń według American College of Rheumatology (ACR)/ European League against Rheumatism (EULAR) 2022 [18].

4.1.5 Objawy podmiotowe i przedmiotowe GPA

GPA daje zwykle obraz wielonarządowy: u ok. 50% chorych na początku pojawiają się objawy ogólne (osłabienie, gorączka, utrata apetytu i spadek masy ciała), a najczęściej zajęte są górne drogi oddechowe (początkowo ok. 75%, ostatecznie do 90%) z uczuciem zatkania i bólem nosa, ropną lub krwisto-ropną wydzieliną, owrzodzeniami błony śluzowej i krwawieniami, a w cięższych przypadkach perforacją przegrody i destrukcją chrząstki z wytworzeniem nosa siodełkowatego; typowe są też przewlekłe zapalenie zatok (ból i tkliwość uciskowa, destrukcje kostne), zapalenie ucha (szumy uszne, niedosłuch aż do głuchoty) oraz owrzodzenia w jamie ustnej i ciężkie zapalenie dziąseł. Zajęcie krtani i tchawicy bywa początkowo skąpoobjawowe, później występuje chrypka, kaszel, krwioplucie i narastające objawy zwężenia podgłośniowego (stridor, niedrożność dróg oddechowych). Dolne drogi oddechowe w przebiegu choroby zajęte są często (ostatecznie do ok. 90%): od zapalenia

oskrzeli z kaszlem, dusznością i bólem opłucnowym, po zmiany w płucach (u ~30% bezobjawowe) z naciekami i guzkami o tendencji do jam oraz krwiopluciem (nasilonym przy rozlanym krwawieniu pęcherzykowym). Nerki są zajęte u >70% (często bezobjawowo – jedynie nieprawidłowości w osadzie moczu), a KZN może prowadzić do zespołu płucno-nerkowego; częste są też bóle mięśni i stawów, zmiany oczne (m.in. zapalenia twardówki/rogówki/spojówek, suchość oka, rzadziej pseudoguz oczodołu), skórne (plamica uniesiona, wrzodziejące guzki, wybroczyny podpaznokciowe), a następnie także neurologiczne (mononeuropatia wieloogniskowa, rzadziej uszkodzenia nerwów czaszkowych), rzadziej sercowe (wysiękowe zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego/wsierdzia), z przewodu pokarmowego (ból brzucha, biegunki i krwawienia z owrzodzeń) oraz moczowo-płciowe; w zaawansowanym stadium dominują objawy niedokrwienia i ciężkie powikłania narządowe (np. nerkopochodne nadciśnienie w zwężeniu tętnicy nerkowej czy niedokrwienie mózgu).

4.1.6 Diagnostyka GPA

Diagnostyka GPA opiera się na zestawieniu obrazu klinicznego z badaniami laboratoryjnymi, obrazowymi, serologią i (gdy to możliwe) histopatologią. W badaniach podstawowych typowe są cechy stanu zapalnego (\uparrow OB, \uparrow CRP, leukocytoza – nawet $>20\ 000/\mu\text{l}$, trombocytoza) oraz często niewielka niedokrwistość normocytowa chorób przewlekłych; kluczowe dla zajęcia nerek są białkomocz i aktywny osad moczu z dysmorficznymi erytrocytami oraz wałeczkami (erytrocytowe/szkliste) i możliwy wzrost kreatyniny. W serologii ocenia się ANCA: w immunofluorescencji pośredniej określa się typ (najczęściej c-ANCA/PR3-ANCA ~80% lub p-ANCA/MPO-ANCA ~10%), a dodatni wynik potwierdza się testem immunoenzymatycznym (PR3 lub MPO). Trzeba pamiętać, że brak ANCA nie wyklucza GPA (nieobecne u 10–20% chorych, a w postaci ograniczonej nawet u 50%), a same dodatnie ANCA bez objawów klinicznych nie upoważniają do rozpoznania. W obrazowaniu wykorzystuje się RTG (klatki piersiowej, czaszki i zatok) oraz TK/HRCT (szczególnie klatki piersiowej i twarzoczaszki): w zatokach typowe są przewlekłe zapalenie i destrukcja kości, a w płucach zmiany mogą obejmować guzki i nacieki (często wędrujące/ustępujące), guzki z rozpadem oraz – w ciężkich przypadkach – krwawienie pęcherzykowe. Uzupełniająco wykonuje się

badania czynnościowe płuc (najczęściej obturacja; przy krwawieniu pęcherzykowym możliwy przejściowy \uparrow DLCO) i bronchoskopię (potwierdzenie krwawienia pęcherzykowego oraz wykluczenie nowotworu), a przy podejrzeniu neuropatii – EMG. Rozpoznanie wzmacnia biopsja: klasyczna triada histopatologiczna to zmiany ziarniniakowe, martwica i zapalenie naczyń (materiał najczęściej z nerki, płuca, skóry lub mięśni; w GDO biopsja z nosa/zatok/okolicy podgłośniowej, ale typowa triada występuje tam tylko u ok. 15%). W diagnostyce różnicowej uwzględnia się m.in. infekcje, nowotwory, inne zapalenia naczyń (MPA, EGPA, PAN), CTD (np. SLE, RZS), destrukcyjne choroby GDO oraz samoistne szybko postępujące KZN [19].

4.1.6 Postaci i przebieg GPA

W obrazie klinicznym wyróżnia się postaci ograniczone (często z przewagą objawów ENT i/lub płucnych, bez pełnoobjawowego zajęcia nerek) oraz postaci uogólnione, w których rozwija się zapalenie wielonarządowe z możliwością wystąpienia stanów zagrażających utratą życia lub narządu. Ocena ciężkości choroby może być porządkowana według stanów choroby opracowanych w ramach EUVAS (*European Vasculitis Study Group*), co ułatwia standaryzację podejścia terapeutycznego w zależności od ryzyka narządowego [20]. Postać miejscowa dotyczy głównie górnych, czasem także dolnych dróg oddechowych i innych lokalizacji (np. oko, skóra), bez typowych cech ciężkiego zajęcia narządów krytycznych (zwłaszcza nerek) [20]. W tej postaci przebieg może być łagodny. Postać wczesna układowa ma charakter wielonarządowy, ale przebiega bez cech bezpośredniego zagrożenia funkcji narządów krytycznych i życia, przy zachowanej funkcji nerek (SCr $<120 \mu\text{mol/l}$; $<1,4 \text{ mg/dl}$) [20]. Postać uogólniona odpowiada przebiegowi *organ-threatening*, z upośledzeniem czynności nerek lub innych narządów, przy SCr $<500 \mu\text{mol/l}$ ($<5,7 \text{ mg/dl}$), natomiast postać ciężka wiąże się z niewydolnością nerek i/lub innych narządów, a SCr przekracza $500 \mu\text{mol/l}$ ($>5,7 \text{ mg/dl}$) [20, 21]. Najcięższa jest postać oporna (*refractory*), w której aktywność choroby utrzymuje się lub narasta pomimo leczenia standardowego (glikokortykosteroidy i cyklofosfamid), a klinicznie mogą występować stany zagrażające życiu, takie jak gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, rozlane krwawienie pęcherzykowe, krytyczne zwężenie podgłośniowe czy zajęcie OUN lub serca [2, 20]. W praktyce klinicznej często opisuje się też GPA

według dominującego narządu (np. postać ENT, płucna, nerkowa lub płucno-nerkowa), co ułatwia ocenę ryzyka i planowanie diagnostyki oraz leczenia [2].

BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*) jest podstawowym narzędziem oceny aktywności choroby w zapaleniach naczyń. W wersji BVAS v.3 obejmuje 56 manifestacji w 9 domenach narządowych, a każdej pozycji przypisana jest wartość punktowa; domeny mają również zdefiniowane limity („*ceiling scores*”), co ma odzwierciedlać kliniczną wagę manifestacji [22]. Manifestacje punktuje się wyłącznie wtedy, gdy są przypisywane aktywnemu zapaleniu naczyń oraz były aktywne w zdefiniowanym oknie czasowym (w BVAS v.3 – zasadniczo ostatnie 4 tygodnie), a nie wynikają np. z infekcji lub powikłań leczenia [22,23]. BVAS rozróżnia objawy nowe/pogarszające się (*new/worse*) oraz utrzymujące się jako aktywne (*persistent*), co pozwala odróżnić dynamikę aktywności choroby w czasie [22]. Do kluczowych wyzwań w przebiegu GPA należą: dynamiczny przebieg, ryzyko wczesnego uszkodzenia narządowego w ciężkich postaciach, nawrotowość oraz kumulacja uszkodzeń narządowych zarówno chorobowych, jak i polekowych (szczególnie przy długotrwałej immunosupresji), co stanowi istotny determinant rokowania i jakości życia chorych [24,25,26].

4.1.7 Leczenie GPA

Współczesne leczenie GPA (analogicznie MPA) jest konsekwencją historycznego przełomu, jaki dokonał się w AAV: nieleczone ciężkie postaci zapaleń małych naczyń zależnych od ANCA były niemal zawsze śmiertelne w ciągu pierwszego roku, a samo wprowadzenie glikokortykosteroidów (GKS) istotnie poprawiło rokowanie, jednak dopiero dodanie cyklofosfamidu (CYC) – i klasyczne już skojarzenie GKS + CYC – zasadniczo zmieniło naturalny przebieg choroby, zmniejszając śmiertelność (spadek 2-letniej śmiertelności z ok. 90% do ok. 20%) [27, 28,29,30,31]. Rozwój terapii biologicznych stanowi kolejny kamień milowy: rytuksymab (RTX) okazał się porównywalny z CYC w indukcji remisji (RAVE, RITUXVAS), a w leczeniu podtrzymującym wykazano przewagę RTX nad AZA (MAINRITSAN; potwierdzenie w RITAZAREM) [32, 33]. Alternatywą w łagodniejszych postaciach (miejscowych/wczesnych układowych) jest mykofenolan mofetylu (MMF), ale w badaniu MYCYC wiązał się z większą liczbą nawrotów niż CYC [34,35,36,37].

Plazmaferezę rezerwuje się dla wybranych chorych z gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek lub zagrażającym życiu krwawieniem pęcherzykowym, ale badanie PEXIVAS nie wykazało korzyści w zakresie przeżycia ani ustąpienia ciężkiej niewydolności nerek, a jednocześnie potwierdziło, że schemat z zredukowaną dawką GKS zmniejsza ryzyko ciężkich zakażeń bez pogorszenia skuteczności [38]. Coraz większe znaczenie mają też strategie steroidoszczędne i leczenie ukierunkowane na układ dopełniacza (blokada osi C5a), a badanie nad zastosowaniem avacopanu (ADVOCATE) pokazało, że lek ten może ograniczać potrzebę stosowania wysokich dawek GKS, poprawiać wyniki nerkowe i redukować ciężkie infekcje [39,40]. W codziennej praktyce integralną częścią postępowania pozostaje profilaktyka powikłań immunosupresji (w tym profilaktyka *Pneumocystis jirovecii*) oraz długoterminowe monitorowanie nawrotów i uszkodzenia chorobowego i polekowego, które w największym stopniu determinują jakość życia i rokowanie pacjentów [2,41,42].

Podjęcie EULAR/EUVAS opiera się na stratyfikacji ciężkości (postać miejscowa/ograniczona, wczesna układowa, uogólniona, ciężka uogólniona) oraz na podziale na indukcję remisji i leczenie podtrzymujące [2]. W postaciach miejscowych stosuje się zwykle metotreksat (MTX) z GKS, a w podtrzymaniu małe dawki GKS z azatiopryną (AZA) lub leflunomidem (LEF) lub MTX [2, 31]; przy czym w GPA często dodaje się trimetoprim z sulfametoksazolem (TMP-SMX) w celu profilaktyki zakażeń [41]. W postaci wczesnej układowej indukcja obejmuje MTX lub (rzadziej) CYC + GKS, a w leczeniu podtrzymującym małe dawki GKS + AZA lub MTX, przy czym podkreśla się, że postaci miejscowej i wczesnej układowej zwykle nie leczy się CYC [2, 31]. W postaci uogólnionej (*organ-threatening*) oraz ciężkiej uogólnionej (*organ failure*) indukcję prowadzi się CYC (w tym w schematach pulsacyjnych) lub RTX w skojarzeniu z GKS, a w najcięższych sytuacjach rozważa się także plazmaferezę [2, 30]; w leczeniu podtrzymującym stosuje się AZA lub MTX (alternatywnie m.in. LEF), przy czym w badaniach porównawczych oceniano zarówno strategię przejścia z CYC na AZA, jak i wybór leku podtrzymującego (AZA vs MTX) [29,43, 44]. W leczeniu podtrzymującym najlepsze miejsce ma RTX, którego przewagę nad AZA potwierdzono w badaniach MAINRITSAN oraz RITAZAREM [35, 37].

4.1.8 Powikłania i rokowanie w GPA

W przebiegu GPA mogą wystąpić liczne powikłania narządowe wynikające zarówno z aktywnej choroby, jak i leczenia. Do typowych następstw w obrębie GDO należą perforacja przegrody i destrukcja chrząstek z wytworzeniem nosa siodełkowatego, a także powikłania oczne (m.in. pseudoguz oczodołu, dolegliwości bólowe i wytrzeszcz, a w skrajnych sytuacjach zmiany niedokrwienne z ryzykiem utraty wzroku). Szczególnie groźne jest zwężenie podgłośniowe/tchawicze prowadzące do narastającej duszności i niedrożności dróg oddechowych (czasem z koniecznością tracheotomii) oraz zwężenia oskrzeli sprzyjające nawrotowym zapaleniom płuc. W płucach ciężkim powikłaniem jest zapalenie naczyń włosowatych z krwawieniem pęcherzykowym, mogące prowadzić do niewydolności oddechowej. Zajęcie nerek skutkuje m.in. nadciśnieniem, obrzękami i może przejść w gwałtownie narastającą niewydolność nerek w przebiegu szybko postępującego KZN. W aspekcie jatrogennym kluczowe znaczenie mają ciężkie infekcje oraz działania niepożądane immunosupresji (szczególnie przy CYC) [19].

Rokowanie bez leczenia jest bardzo niekorzystne, natomiast współczesna immunosupresja pozwala na uzyskanie remisji u większości chorych (w praktyce klinicznej >90%), choć choroba ma tendencję do nawrotów, dlatego konieczne jest długotrwałe, ściśle monitorowanie – zwłaszcza przy każdej zmianie dawkowania leków – zarówno pod kątem aktywności zapalenia, jak i toksyczności terapii [2].

4.2 Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń

4.2.1 Wprowadzenie

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (*eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA; dawniej określana jako alergiczne zapalenie naczyń z ziarniniakowatością, zespół Churga–Strauss) jest martwiczym, ziarniniakowym zapaleniem naczyń małego i średniego kalibru, zaliczanym do zapaleń naczyń związanych z ANCA (AAV) [45]. Choroba charakteryzuje się obecnością nacieków eozynofilowych, szczególnie w obrębie układu oddechowego,

układu nerwowego oraz skóry, czemu zwykle towarzyszy eozynofilia krwi obwodowej [46]. EGPA rozwija się najczęściej u pacjentów z wcześniejszym wywiadem alergicznym — typowo z przewlekłym nieżytem nosa (często z polipowatością) oraz/lub astmą o początku w wieku dorosłym [46]. W jej przebiegu mogą występować również eozynofilowe zajęcie narządów w postaci nieziarniniakowego zapalenia płuc, zapalenia mięśnia sercowego oraz zmian w obrębie przewodu pokarmowego [46].

4.2.2 Epidemiologia EGPA

EGPA jest chorobą rzadką. W populacjach europejskich często podaje się częstość występowania rzędu 1/70 000–1/100 000 (czyli ok. 10–14/milion), natomiast w różnych opracowaniach wartości te mogą się istotnie różnić w zależności od przyjętej definicji przypadku i źródła danych [47, 48]. Z kolei zapadalność w Europie szacuje się zwykle na około 0,5–6,8 nowych przypadków na milion rocznie [47]. Metaanaliza badań populacyjnych potwierdza niską zapadalność (ok. 2,15/1 000 000 osób/rok) oraz niską chorobowość (rzędu kilkunastu–kilkudziesięciu przypadków na milion), przy dużej zmienności pomiędzy krajami i projektami badań [48, 49]. Choroba ujawnia się zazwyczaj w wieku dorosłym (często w 4.–6. dekadzie życia), a rozkład płci jest zbliżony [45,50,51,52,53]. EGPA jest silnie związana z chorobami alergicznymi dróg oddechowych — typowo przebiega z astmą o późnym początku i eozynofilią; serologicznie ANCA wykrywa się jedynie u części chorych (najczęściej 30–40%, zwykle MPO-ANCA), co odróżnia EGPA od pozostałych AAV [45].

4.2.3 Etiologia i patogeneza EGPA

Etiologia EGPA pozostaje wieloczynnikowa i obejmuje współdziałanie predyspozycji genetycznej, czynników środowiskowych oraz złożonej, wieloosiowej aktywacji układu odpornościowego. Klasycznie opisuje się ewolucję choroby od fazy alergiczno-astmatycznej, przez fazę eozynofilową, do fazy pełnoobjawowego zapalenia naczyń, przy czym fazy te mogą się nakładać i nie muszą występować sekwencyjnie u każdego chorego [54,55]. Wśród potencjalnych czynników środowiskowych wymienia się m.in. leki stosowane w astmie (szczególnie antagoniści receptora leukotrienowego), które mogą ujawniać obraz EGPA w trakcie modyfikacji terapii przeciwastmatycznej;

związek ten jest najlepiej udokumentowany obserwacyjnie, bez jednoznacznego potwierdzenia bezpośredniego mechanizmu przyczynowego [56].

Współczesne ujęcie patogenezy podkreśla istnienie co najmniej dwóch dominujących endotypów EGPA: (1) postaci z przewagą mechanizmów „eozynofilowych” (często ANCA-ujemnej) oraz (2) postaci „waskulitycznej” częściej związanej z MPO-ANCA, w której typowe są manifestacje wynikające z martwiczego zapalenia drobnych naczyń [50,55]. ANCA wykrywa się u mniejszości chorych (najczęściej MPO-ANCA), a obecność ANCA koreluje z odmiennym fenotypem klinicznym i wzorcem zajęcia narządowego [55]. Dane genetyczne dodatkowo wspierają heterogenność choroby: wykazano odrębne sygnały ryzyka dla podgrup EGPA zależnych od statusu ANCA, co sugeruje, że EGPA nie jest jednorodną jednostką, lecz spektrum pokrewnych procesów immunopatologicznych [57]. Dla postaci ANCA-ujemnej opisywano także związek z polimorfizmami genów modulujących odpowiedź przeciwzapalną (np. IL10), co może sprzyjać przewlekłej, eozynofilowej aktywacji immunologicznej [57].

Kluczową rolę w „eozynofilowym” komponencie EGPA odgrywa odpowiedź typu 2 (Th2/ILC2) oraz cytokiny i chemokiny determinujące przeżycie, dojrzewanie i migrację eozynofilów (szczególnie oś IL-5), z udziałem mediatorów nabłonkowych („alarmin”) i sprzężeń zwrotnych nasilających rekrutację eozynofilów do tkanek [51, 59]. Eozynofile, poprzez degranulację i uwalnianie białek ziarnistości oraz mediatorów lipidowych i cytokin, mogą bezpośrednio uszkadzać tkanki i sprzyjać procesom zakrzepowo-zapalnym, co klinicznie przekłada się m.in. na eozynofilowe zapalenie płuc, zajęcie przewodu pokarmowego czy potencjalnie groźne zajęcie serca (np. eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego) [51,58]. Z perspektywy patofizjologii EGPA istotne jest również, że choroba wykazuje cechy wspólne z zespołami hipereozynofilowymi, co wspiera koncepcję „podwójnego” mechanizmu uszkodzenia narządowego: infiltracji eozynofilowej i zapalenia naczyń [58].

W endotypie „waskulitycznym” większe znaczenie mają mechanizmy typowe dla AAV: aktywacja neutrofilii, uszkodzenie śródbłonna i martwicze zapalenie naczyń, przy czym EGPA pozostaje pod tym względem jednostką pośrednią między klasycznymi AAV a chorobami eozynofilowymi. Konsekwencją kliniczną jest znaczne zróżnicowanie obrazu choroby, tempa progresji oraz dominującego narządu

krytycznego, co stanowi jedno z głównych wyzwań diagnostycznych i uzasadnia potrzebę łączenia danych klinicznych z analizą „real-world” w ocenie ścieżek pacjenta i skutków systemowych choroby [53,59].

4.2.4 Kryteria klasyfikacyjne EGPA

Kryteria klasyfikacyjne powinny być zastosowane w celu klasyfikacji pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń, gdy rozpoznanie zapaleniem małych lub średnich naczyń jest postawione. Inne rozpoznanie naśladujące zapalenie naczyń powinno być wykluczone przed zastosowaniem tych kryteriów. Należy zsumować wszystkie 7 pozycji. Wynik ≥ 6 jest konieczny dla rozpoznania EGPA [60].

KRYTERIA KLINICZNE	PUNKTACJA
Obturacyjna choroba dróg oddechowych	+3
Polipy nosa	+3
Mononeuritis multiplex	+1
LABORATORYJNE KRYTERIA i BIOPSJA	
Liczba eozynofili w krwi $\geq 1 \times 10^9/l$	+5
Pozanaczyniowe z przewagą eozynofilów zapalenie w biopsji	+2
Pozytywny test dla cytoplazmatycznych przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (cANCA) lub antyproteinazie 3 (anti-PR3)	-3
Krwimocz	-1

Tabela 2. Kryteria klasyfikacyjne EGPA wg ACR/EULAR 2022 [60].

4.2.5 Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Obraz kliniczny EGPA jest wielonarządowy. Częste są objawy ogólne (ok. 70–100%): osłabienie, gorączka, utrata łaknienia i spadek masy ciała [45,50,52]. Zajęcie górnych dróg oddechowych dotyczy ok. 70% chorych i obejmuje alergiczny nieżyt nosa, polipowatość oraz ostre lub przewlekłe zapalenie zatok z bólem lub tkliwością [45,50, 52]. Zajęcie płuc występuje u większości pacjentów (ok. 70–90%) i może manifestować się zmiennymi, przemijającymi naciekami (w tym obrazem typu „matowej szyby”), zmianami guzkowymi bez tworzenia jam oraz wysiękiem opłucnowym; przebieg bywa

bezobjawowy lub z kaszlem, dusznością i rzadziej krwiopluciem [45,50,52]. Charakterystycznym elementem jest astma (zwykle u dorosłych, często o cięższym przebiegu) [45,50,52]. Zajęcie układu nerwowego obejmuje zwłaszcza neuropatię obwodową (60–70%; mononeuropatia mnoga lub asymetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa z nagłymi niedowładami), rzadziej ośrodkowy układ nerwowy (5–25%; m.in. udar niedokrwienny, krwawienia, napady padaczkowe) oraz możliwe porażenia w przebiegu zajęcia nerwów czaszkowych [45,50,52]. Zmiany skórne pojawiają się często w fazie naczyniowej (ok. 50%) i obejmują palpacyjną plamicę, wybroczyny, guzki z tendencją do owrzodzeń oraz niekiedy martwicę skóry palców rąk i stóp [45, 50, 52]. Istotne klinicznie jest także zajęcie serca (często opisywane w szerokim zakresie, w części kohort nawet do ok. 60%), obejmujące eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, zaburzenia przewodzenia/arytmie, chorobę niedokrwienną oraz kardiomiopatię [61]. Zajęcie nerek ma zwykle łagodniejszy charakter, występuje u 16–49%, najczęściej jako ogniskowe segmentalne martwicze KZN z półksiężycami; niewydolność nerek występuje rzadko [45,50,52]. Dolegliwości ze strony układu ruchu (ból dużych stawów u 20–50% chorych oraz ból mięśni >50%) są częste, zwykle bez destrukcji stawów [45,50,52]. Zajęcie przewodu pokarmowego może mieć ciężki przebieg (14–62%): występują nawracające bóle brzucha w przebiegu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit, a w skrajnych przypadkach niedokrwienie, martwica i perforacja jelit z powikłaniami w postaci niedrożności lub perforacji [45,50,52]. Rzadziej (<5% chorych) obserwuje się m.in. zajęcie narządu wzroku (np. *uveitis*), ślinianek, węzłów chłonnych, śledziony i wątroby [45,50,52].

4.2. 6 Diagnostyka EGPA

Diagnostyka EGPA opiera się na rozpoznaniu typowego fenotypu klinicznego (zwłaszcza astma o późnym początku, przewlekłe zapalenie zatok z polipowatością, eozynofilia) oraz na potwierdzeniu zajęcia narządowego i – jeśli możliwe – weryfikacji histopatologicznej [45,47,50]. W praktyce wstępną ocenę obejmuje morfologia z liczbą eozynofiliów (często istotnie podwyższona), markery zapalne (OB/CRP), IgE, badanie ogólne moczu i parametry nerkowe (krwimocz/białkomocz, kreatynina), a także oznaczenie ANCA (u części chorych dodatnie, zwykle MPO/p-ANCA, ale u znacznego

odsetka są ujemne, co utrudnia rozpoznanie) [45,54]. W zależności od objawów wykonuje się badania obrazowe (RTG/HRCT klatki piersiowej, TK zatok), ocenę neuropatii (EMG) oraz badania ukierunkowane na najgroźniejsze manifestacje narządowe (szczególnie zajęcie serca) [45,47,50]. Kluczową rolę w diagnostyce może mieć biopsja zajętego narządu (najczęściej płuca; rzadziej przewodu pokarmowego, nerek), gdzie poszukuje się zmian typowych dla EGPA, tj. zapalenia naczyń i nacieków eozynofilowych (często z przewagą eozynofilów poza naczyniami) [45,47]. Diagnostyka różnicowa obejmuje przede wszystkim inne zapalenia naczyń małych i średnich (GPA, MPA), choroby tkanki łącznej (np. SLE) oraz stany przebiegające z eozynofilią i zajęciem narządowym, takie jak zespół hipereozynofilowy, przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, eozynofilowe choroby przewodu pokarmowego, reakcje polekowe, pasożyty czy choroby rozrostowe układu krwiotwórczego [45, 50].

11.2.7. Przebieg EGPA

Przebieg eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń ma zwykle charakter etapowy, choć poszczególne fazy mogą na siebie nachodzić i nie zawsze występują w klasycznej kolejności [53, 57]. U części chorych obserwuje się postać miejscową, ograniczoną do górnych lub dolnych dróg oddechowych, natomiast typowy, pełnoobjawowy obraz ma charakter ogólnoustrojowy i bywa opisywany w trzech klinicznych fazach [53, 57]. Faza prodromalna dotyczy najczęściej manifestacji atopowo-astmatycznych: pojawia się astma, alergiczny nieżyt nosa, zapalenie zatok oraz polipowatość nosa lub zatok (łącznie u większości chorych); etap ten może trwać miesiące do wielu lat (w jednej z serii średnio ok. 28 miesięcy; zakres 4–72 miesiące) [57, 62]. Następnie może ujawnić się faza eozynofilii, w której dominuje eozynofilia krwi obwodowej i tkanek oraz eozynofilowe naciekanie narządów, typowo w postaci eozynofilowego zapalenia płuc, zajęcia przewodu pokarmowego oraz serca [57]. Ostatnia jest faza zapalenia naczyń – potencjalnie zagrażające życiu układowe zapalenie naczyń, które zwykle rozwija się po kilku latach od początku objawów astmy (w przeglądach podaje się najczęściej rząd wielkości 3–10 lat; średnio ok. 9 lat w niektórych opracowaniach) [57, 58]. W momencie przejścia do fazy naczyniowej bywa opisywane paradoksalne zjawisko zmniejszenia nasilenia astmy przy jednoczesnym

ujawnieniu się objawów narządowych związanych
[50].

z zapaleniem naczyń

4.2 .8 Leczenie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń

Leczenie EGPA powinno być prowadzone fenotypowo i wg ciężkości przebiegu, z kluczowym rozróżnieniem na postaci bez manifestacji zagrażających życiu/narządowi (*non-severe*) oraz ciężkie (*severe/organ-threatening*), co opiera się na ocenie zajęcia narządowego (zwłaszcza serca, OUN, krwawienia pęcherzykowego, niedokrwienia krezki) oraz narzędziach prognostycznych takich jak Five-Factor Score (FFS; m.in. białkomocz >1 g/dobę, kreatynina >1,58 mg/dl, zajęcie serca, przewodu pokarmowego lub OUN) [63].

W postaciach bez manifestacji zagrażających życiu/narządowi podstawą pozostają GKS, przy równoległej optymalizacji leczenia chorób towarzyszących (astma) i dążeniu do możliwie szybkiej redukcji ekspozycji na GKS; u chorych z aktywną chorobą o profilu eozynofilowym lub nawrotowym, wymagających przewlekłego stosowania GKS, rekomenduje się strategię redukcji GKS z leczeniem przeciwciałami anti-IL-5 (mepolizumab), które w badaniu randomizowanym zwiększało odsetek chorych utrzymujących remisję oraz ułatwiało redukcję GKS [64,65].

W postaciach ciężkich/*organ-threatening* (np. zapalenie mięśnia sercowego, ciężka neuropatia, KZN, krwawienie do pęcherzyków płucnych) leczenie indukcyjne obejmuje zwykle terapię pulsacyjną *i.v.* GKS (gdy klinicznie wskazane) + duże dawki doustnych GKS oraz dołączenie leczenia immunosupresyjnego: CYC (strategia oparta m.in. danymi z badań u chorych z czynnikami złego rokowania) lub alternatywnie rytuksymabu (RTX) w wybranych sytuacjach klinicznych [2,45,66].

Następnie po uzyskaniu kontroli choroby przechodzi się do leczenia podtrzymującego z redukcją GKS i zastosowaniem leków modyfikujących przebieg (np. AZA/MTX/MMF) oraz/lub terapii biologicznych ukierunkowanych na eozynofile (mepolizumab), dobieranych do fenotypu (eozynofilowy vs „waskulityczny”), ryzyka nawrotu i tolerancji leczenia [2,45].

W ostatnim czasie rośnie też znaczenie benralizumabu (anty-IL-5R α) jako opcji leczenia biologicznego: w badaniu MANDARA benralizumab wykazał nie gorszą skuteczność względem mepolizumabu w kontroli choroby, a istotna klinicznie pozostaje możliwość dalszej redukcji GKS u części chorych [67].

Niezależnie od wybranego sposobu, leczenie EGPA wymaga stałej kontroli zapalenia (aktywna destrukcja narządowa wynikająca z zapalenia naczyń) z profilaktyką, zwłaszcza infekcji i monitorowaniem toksyczności oraz regularnej oceny narządowej – szczególnie układu krążenia i układu nerwowego – ponieważ zajęcie tych układów w determinuje decyzje o intensyfikacji immunosupresji oraz rokowanie [2, 45].

4.2.9 Powikłania i rokowanie w EGPA

Najważniejsze powikłania wynikają z wielonarządowego zajęcia w fazie naczyniowej oraz z utrwalonych następstw uszkodzeń narządowych. Do najpoważniejszych należą powikłania kardiologiczne (niewydolność serca, zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), niewydolność nerek, krwawienia śródczaszkowe, niewydolność oddechowa, a także powikłania ze strony przewodu pokarmowego – przede wszystkim perforacja, krwotok i niedrożność [45,50,52,61]. Częstym problemem są również trwałe ubytki neurologiczne po neuropatii (zwykle objawy stopniowo ustępują, ale u części chorych pozostają trwałe zaburzenia, najczęściej czuciowe) [45, 50].

Rokowanie w EGPA jest zróżnicowane i zależy głównie od tego, czy dochodzi do zajęcia narządów krytycznych (szczególnie serca, OUN, przewodu pokarmowego i nerek), co odzwierciedlają skale oceny ciężkości (np. FFS [63] lub BVAS). Po leczeniu GKS z cyklofosfamidem remisję osiąga >80% chorych, jednak u większości utrzymują się objawy astmy wymagające przewlekłego leczenia GKS [2,47]. 5-letnie przeżycie w różnych kohortach szacuje się szeroko (ok. 60–90%) i zależy od profilu zajęcia narządowego oraz odpowiedzi na leczenie [45,47]. W kontekście leczenia biologicznego, mepolizumab i benralizumab wykazuje działanie oszczędzające GKS i poprawę kontroli choroby u chorych z EGPA nawrotową/oporną, co może przekładać się na lepszą długoterminową stabilizację kliniczną u części pacjentów [45,64,65].

5. Cele pracy

Celem rozprawy doktorskiej jest wieloaspektowa analiza obrazu klinicznego i obciążenia systemu ochrony zdrowia związanego z wybranymi zapaleniami naczyń z grupy ANCA-zależnych (AAV) w warunkach polskich, w oparciu o cykl trzech publikacji: (1) ogólnopolską analizę hospitalizacji pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA) w latach 2014–2023, (2) analizę kohorty pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) leczonych w ośrodku referencyjnym w latach 2010–2025 z uwzględnieniem fenotypów narządowych, serologii oraz zmian w praktyce klinicznej, oraz (3) narracyjny przegląd EGPA porządkujący mechanizmy choroby i przedstawiający praktyczną diagnostykę różnicową w „spektrum eozynofilowym”.

W ujęciu syntetycznym praca ma na celu połączenie perspektywy populacyjnej (trendy i struktura hospitalizacji EGPA w skali kraju) z perspektywą kliniczną (szczegółowa charakterystyka pacjentów z GPA w codziennej polskiej praktyce lekarskiej) oraz perspektywą konceptualną (endotypy EGPA i uporządkowana diagnostyka różnicowa), aby opisać kluczowe cechy populacji chorych na AAV w Polsce, identyfikować obszary zwiększonego ryzyka powikłań oraz wskazać elementy ścieżki diagnostycznej szczególnie istotne dla wczesnego i trafego rozpoznania.

5.1 Uzasadnienie wyboru tematu i połączenia publikacji w cykl

AAV należą do chorób rzadkich i heterogennych, a ich przebieg może obejmować zarówno postaci ograniczone narządowo, jak i formy uogólnione z zajęciem narządów krytycznych. W tej grupie jednostek chorobowych szczególne znaczenie mają dane „real-world”, pozwalające ocenić, jak choroba manifestuje się w określonej populacji, jakie generuje obciążenie hospitalizacyjne oraz jakie współchorobowości współkształtują rokowanie i potrzeby opieki. Dane takie są szczególnie potrzebne w Europie Środkowo-Wschodniej, gdzie dostępność opracowań populacyjnych jest ograniczona [1,11].

Dobór EGPA i GPA wynika z ich odmiennych profili klinicznych i diagnostycznych, które wzajemnie się uzupełniają w ramach cyklu publikacyjnego.

Analiza ogólnopolska EGPA pozwala uchwycić trendy hospitalizacji, strukturę demograficzną, czas hospitalizacji oraz znaczenie współchorobowości w skali kraju.

Z kolei analiza kohorty GPA w ośrodku referencyjnym umożliwi szczegółowe opisanie fenotypów narządowych, serologii (PR3/MPO-ANCA) oraz różnic zależnych od płci, a także ocenę, jak w czasie zmienia się praktyka kliniczna w odpowiedzi na rozwój standardów postępowania. [GPA] Trzeci element cyklu – przegląd narracyjny EGPA – stanowi ramę interpretacyjną dla wyników epidemiologicznych i klinicznych, porządkując endotypy choroby oraz przedstawiając praktyczną diagnostykę różnicową w sytuacjach, w których eozynofilia i objawy oddechowe mogą prowadzić do istotnych trudności diagnostycznych.

5.2. Cele szczegółowe

5.2.1. Cele wynikające z analizy populacyjnej EGPA (Polska, 2014–2023)

1. Oszacowanie częstości występowania EGPA w ujęciu szpitalnym, w tym rocznej zapadalności w oparciu o pierwsze hospitalizacje kodowane jako EGPA oraz rocznych wskaźników wszystkich hospitalizacji związanych z EGPA.
2. Ocena trendów czasowych, w tym wskaźników w latach 2014–2023, z uwzględnieniem potencjalnych zakłóceń organizacyjnych i epidemiologicznych na poziomie systemowym.
3. Charakterystyka demograficzno-epidemiologiczna hospitalizowanych pacjentów (wiek, płeć, miejsce zamieszkania) oraz analiza zmian tych parametrów w czasie.
4. Opis obciążenia współchorobowością oraz jej trendów (ze szczególnym uwzględnieniem chorób sercowo-naczyniowych, płucnych i astmy) oraz ocena różnic zależnych od wieku, płci i miejsca zamieszkania.
5. Ocena wykorzystania zasobów szpitalnych na podstawie długości pobytu i jej zmian w czasie.

5.2.2. Cele wynikające z analizy klinicznej GPA (ośrodek referencyjny, 2010–2025)

1. Charakterystyka kohorty pacjentów z GPA w warunkach polskich z uwzględnieniem profilu zajęcia narządowego oraz aktywności choroby.
2. Ocena serologii ANCA (w tym przewagi PR3-ANCA) oraz analiza powiązań pomiędzy profilem serologicznym a fenotypem klinicznym.
3. Analiza różnic zależnych od płci w prezentacji klinicznej i serologii.
4. Opis zmian w praktyce klinicznej w latach 2010–2025 (kierunkowe przesunięcia w strategiach leczenia oraz podejściu do ograniczania ekspozycji na glikokortykosteroidy), jako element interpretacji wyników obserwacji „*real-world*” w kontekście rozwoju standardów postępowania.

5.2.3. Cele wynikające z przeglądu narracyjnego EGPA

1. Synteza aktualnej wiedzy dotyczącej patogenezy EGPA, ze szczególnym uwzględnieniem dwóch dominujących endotypów immunologicznych (ANCA-dodatniego i ANCA-ujemnego) oraz ich odmienności klinicznych.
2. Uporządkowanie kluczowych elementów obrazu klinicznego EGPA oraz aktualnych kryteriów klasyfikacyjnych i zaleceń, istotnych dla praktyki klinicznej.
3. Opracowanie praktycznej, porównawczej diagnostyki różnicowej EGPA w odniesieniu do najważniejszych jednostek przebiegających z eozynofilią (m.in. wtórne przyczyny eozynofilii, zespoły hipereozynofilowe, eozynofilowe choroby płuc, ABPA, reakcje polekowe, EGID, choroby hematologiczne z eozynofilią).
4. Zaproponowanie pragmatycznego algorytmu diagnostycznego, który w pierwszej kolejności ukierunkowuje na wykluczenie przyczyn wtórnych i klonalnych eozynofilii, a następnie na profilowanie zajęcia narządowego i endotypu immunologicznego, w celu ograniczenia opóźnień diagnostycznych i błędnych rozpoznań w „spektrum eozynofilowym”.

5.2.4 Spójność i komplementarność cyklu publikacji

Przedstawione trzy publikacje tworzą spójny cykl, ponieważ dotyczą wspólnej problematyki AAV, ujmując ją na trzech uzupełniających się poziomach: (1) populacyjnym (EGPA – analiza ogólnopolska hospitalizacji), (2) klinicznym (GPA – szczegółowa charakterystyka kohorty ośrodka referencyjnego) oraz (3) interpretacyjnym i diagnostycznym (EGPA – przegląd mechanizmów i diagnostyki różnicowej).

Tak skonstruowany cykl pozwala: (a) ocenić obciążenie chorobą i dynamikę hospitalizacji w skali kraju, (b) zrozumieć szczegółowy profil kliniczny i serologiczny pacjentów leczonych w praktyce ośrodka referencyjnego oraz (c) osadzić wyniki obserwacji w aktualnym stanie wiedzy o mechanizmach choroby i najczęstszych problemach diagnostycznych. W efekcie uzyskuje się całościowy obraz AAV w warunkach polskich, łączący dane epidemiologiczne i kliniczne z praktycznymi implikacjami diagnostycznymi. [wszystkie trzy prace

5.2.5. Znaczenie praktyczne i potencjalny wpływ wyników na praktykę kliniczną

Wyniki cyklu mogą przyczynić się do lepszego planowania opieki nad pacjentami z AAV poprzez wskazanie trendów hospitalizacji, zmian profilu demograficznego oraz roli współchorobowości w EGPA, co jest istotne dla projektowania ścieżek opieki interdyscyplinarnej (reumatologia, pulmonologia, kardiologia, POZ) i działań profilaktycznych ukierunkowanych na modyfikowalne czynniki ryzyka.

Równocześnie, pogłębiona charakterystyka kohorty GPA wraz z analizą serologii i różnic zależnych od płci może wspierać lepsze rozpoznawanie fenotypów klinicznych w praktyce, a także interpretację przebiegu choroby i obserwowanych zmian w postępowaniu na przestrzeni lat.

Przeгляд narracyjny EGPA z uporządkowaną diagnostyką różnicową i algorytmem postępowania może stanowić praktyczne narzędzie wspierające klinicystów w sytuacjach niejednoznacznych (eozynofilia, astma, objawy narządowe), zmniejszając ryzyko błędnych rozpoznań w grupie chorób, w których strategie postępowania mogą znacząco się różnić.

6. Publikacje wchodzące w skład pracy

Article

Analyses of Final Trends and Comorbidity of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Patients Hospitalized in Poland in 2014–2023

Aleksandra Hus¹, Krzysztof Kanecki², Katarzyna Lewtak³, Paweł Goryński⁴ and Małgorzata Wisłowska^{1,*} 

¹ Department of Rheumatology, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Spartańska 1 Street, 02-637 Warsaw, Poland; aleksandra.hus@spartanska.pl

² Department of Social Medicine and Public Health, Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 61 Street, 02-091 Warsaw, Poland

³ National Institute of Public Health NIH—National Research Institute, Chocimska 24 Street, 00-791 Warsaw, Poland; katarzyna.lewtak@wum.edu.pl

⁴ Centre of Postgraduate Medical Education, Kleczewska 61-63 Street, 01-826 Warsaw, Poland

* Correspondence: mwisłowska@wp.pl



Received: 21 November 2025

Revised: 9 December 2025

Accepted: 10 December 2025

Published: 18 December 2025

Citation: Hus, A.; Kanecki, K.; Lewtak, K.; Goryński, P.; Wisłowska,

M. Analyses of Final Trends and Comorbidity of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Patients Hospitalized in Poland in 2014–2023. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 8950. <https://doi.org/10.3390/jcm14248950>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).