

Dlaczego nie leczymy choroby wypisanej na twarzy? Trudności diagnostyczne w ograniczonym zapaleniu naczyń krwionośnych

Why don't we treat the disease written all over patient's face? Diagnostic difficulties in limited vasculitis

Maciej Krawczyk, Joanna Marszał, Alicja Przybycin, Paulina Podlawska

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Siodelkowata deformacja nosa najczęściej jest spowodowana urazem lub ma podłoże jatrogenne. Spośród pozostałych przyczyn, które mogą być powodem zgłoszenia się pacjenta do laryngologa, wyróżnia się ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA). W górnych drogach oddechowych choroba ta manifestuje się w postaci zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z krwisto-ropną wydzieliną, strupieniem, destrukcją chrząstek nosa i wytworzeniem nosa siodełkowatego. Można ponadto zaobserwować przewlekły proces zapalny ucha środkowego i wewnętrznego, co objawia się bólami uszu, pogorszeniem lub utratą słuchu, szumami usznymi oraz zawrotami głowy. Przedstawiamy przypadek 73-letniej pacjentki diagnozowanej w kierunku GPA, skupiając się na procesie diagnostycznym oraz trudnościach jemu towarzyszących.

Słowa kluczowe: nos siodełkowaty, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, ANCA, ziarniniakowatość Wegenera.

Abstract

Saddle nose deformity is most commonly caused by trauma or iatrogenic intervention. Among other causes, that may be the reason of referring the patient to otolaryngologist, granulomatosis with polyangiitis (GPA) stands out. In upper respiratory tract manifests itself by rhinosinusitis with bloody-purulent discharge, crusting, nasal cartilage destruction and saddle nose deformity. Furthermore, chronic otitis media and interna can be observed that appear as otalgia, worsening or loss of hearing, tinnitus and vertigo. We report a case of 73-years old woman with suspicion of GPA, pointing out the difficulties accompanying the diagnostic process.

Key words: saddle nose, granulomatosis with polyangiitis, ANCA, Wegener's granulomatosis.

(*Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi* 2021; 1: 11–16)

Wprowadzenie

Siodelkowata deformacja nosa najczęściej spowodowana jest wcześniejszym urazem lub jatrogennym następstwem uprzednio wykonanej operacji. Do rzad-

kich przyczyn należą: zgorzelinowe zapalenie skóry (*pyoderma gangrenosum*), eozynofilowe zwłóknienie angiocentryczne (*eosinophilic angiocentric fibrosis*), sarkoidoza, zapalenie szpiku wywołane przez grzyby



z rodzaju *Candida*, nawracające zapalenie wielochrzastkowe (*relapsing polychondritis*) [1–4]. Stale aktualne u dzieci rozpoznanie to kiła wrodzona, czyli choroba zakaźna wywołana przez krętka *Treponema pallidum* [5]. Kolejną grupą przyczyn martwiczych zapaleń tkanek miękkich z utratą elementów podporowych struktury nosa są zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*ANCA-associated vasculitis* – AAV), do których zaliczają się m.in. ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (*granulomatosis with polyangiitis* – GPA, dawniej ziarniniak Wegenera) i ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (*eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* – EGPA, dawniej choroba Churga i Strauss) [6].

Na podstawie opisanego przypadku omówiony zostanie schemat diagnostyki w zapaleniach małych i średnich naczyń krwionośnych oraz w zmianach martwiczych linii środkowej twarzy, a także przedstawione trudności diagnostyczne u pacjentów zgłaszających te objawy.

Opis przypadku

Kobieta, lat 73 zgłosiła się do Kliniki Laryngologii z powodu dolegliwości nasilających się od 4 lat. Przeważały objawy przewlekłego zapalenia zatok, obejmujące ból i uczucie ciężkości w rzucie zatok szczękowych i czołowych oraz krwisto-ropny, cuchnący wyciek z nosa z upośledzeniem jego drożności. Ponadto pacjentka podawała ewakuację ciemnych, suchych strupów z nosa oraz utratę węchu. Symptomy obejmowały także kaszel, okresowo z odkrztuszaniem płwociny zabarwionej na różowo, pogorszenie słuchu, ból gardła, bóle stawowe, epizody biegunki. Od kilku miesięcy do wymienionych dolegliwości dołączyło przewlekłe zapalenie spojówek z towarzyszącym uczuciem pieczenia oczu, światłowstrętem, podwójnym widzeniem, pogorszeniem ostrości wzroku.

Kobieta przewlekłe choruje na nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę typu 2, które leczone są farmakologicz-

nie z dobrym skutkiem. W wywiadzie pacjentka podaje wieloletnią pracę fizyczną w gospodarstwach rolnych i hodowlanych, bez przewlekłego narażenia na szkodliwe substancje wziewne.

W badaniu przedmiotowym uwagę zwracała siodełkowata deformacja nasady nosa, obecna według pacjentki od 8 miesięcy oraz liczne wybroczyny na skórze twarzy (ryc. 1). W nasofiberoskopii stwierdzono rozległą perforację przegrody nosa oraz egzofityczne, podkrwawiające ziarniniaki na krawędziach przegrody i na ścianach jam nosa. Poza tym uwidoczniło się całkowitą destrukcję przyśrodkowych ścian zatok szczękowych i małżowin nosowych oraz wytapetowanie jam nosa zaschniętą wydzieliną ze strupami.

W zakresie diagnostyki laboratoryjnej do czasu zgłoszenia się do Kliniki wykonano kilkakrotnie badania w kierunku autoprzeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) metodą immunofluorescencji pośredniej (IIF) oraz ELISA, profil przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). Oznaczono wartość czynnika reumatoidalnego (RF), stężenie kreatyniny z obliczeniem eGFR, białka C-reaktywnego (CRP), poziom elektrolitów, przeprowadzono koagulologię, morfologię oraz pobrano wymaz z nosa na posiew.

Badanie w kierunku ANCA przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA) wykazało najwyższą wartość 8,69 RU/ml, a w kierunku ANCA przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA) 3,56 RU/ml (norma: < 20). W profilu ANA stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych o typie świecenia centromerowym w mianie 1 : 320. Posiewy wymazów z nosa wykazały przewlekłe zakażenie bakteriami z gatunku *Staphylococcus aureus*. Poza wspomnianymi wynikami badań laboratoryjnych były prawidłowe.

Badanie metodą tomografii komputerowej twarzoczaszki z podaniem środka kontrastowego uwidoczniło rozległą destrukcję przegrody nosa, małżowin nosowych, sitowia, przyśrodkowych ścian oczodołów, zatok szczękowych, przednich ścian zatok kli-



Rycina 1. Siodełkowata deformacja nasady nosa u pacjentki



nowych, ścian w okolicy ujść zatok czołowych. Kolejne badania wykazały progresję zmian opisywanych w tomografii, nie stwierdzono zmian o charakterze nowotworowym.

Badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej uwidoczniło wzmocnienie rysunku odoskrzelowego i zwłóknienia o charakterze pozapalnym, pogrubienie opłucnej szczytowej oraz obwodowe rozdzęcie mięszu płucnego.

Pacjentka została dotąd trzykrotnie poddana biopsji jam nosa, w tym jednorazowo w znieczuleniu ogólnym. W wynikach badań histopatologicznych opisywano masywne polipowate nacieki zapalne o charakterze przewlekłym, złożone z limfocytów oraz plazmacytów. Opisy nie wspominały o obecności ziarniaków, cechach swoistości ani złośliwości.

Z powodu podawanych dolegliwości pacjentka była pod opieką poradni laryngologicznej, okulistycznej i reumatologicznej. Leczona była dotychczas objawowo analgetykami, irygacjami donosowymi, antybiotykami i kroplami nawilżającymi dospojówkowo oraz kilka razy w roku antybiotykoterapią doustną z chwilową poprawą. Nie podjęto leczenia przyczynowego z powodu braku ustalenia rozpoznania.

Po zgłoszeniu się pacjentki do Kliniki powtórzono wszystkie wykonane badania laboratoryjne oraz RTG klatki piersiowej, badanie ogólne moczu, odczyn Bierackiego (OB). W znieczuleniu miejscowym pobrano do badania histopatologicznego duży ziarniak z obrzeża perforacji przegrody nosa. W skierowaniu na badanie histopatologiczne został dokładnie opisany obraz przedmiotowy i zaistniały u pacjentki problem diagnostyczny, poproszono patomorfologa o odniesienie się do podejrzenia GPA.

Wyniki badania wykazały z odchyłań: w badaniu ogólnym moczu leukocytozę 381,7/μl (norma: < 39); w badaniach z krwi niewielki wzrost CRP do 20,1 mg/l (norma: < 5); OB 47 mm/h (norma: < 20). Badania w kierunku ANCA ponownie wykazały wartości ujemne, w pozostałych badaniach również nie stwierdzono istotnych odchyłań.

Wynik badania histopatologicznego początkowo nie potwierdził jednoznacznie AAV; wykazał jednak obecność przewlekłego, ziarninującego zapalenia błony śluzowej jamy nosowej o dużym nasileniu. Po omówieniu przypadku z opisującym patologiem zlecił on dodatkowe badanie immunohistochemiczne w celu określenia ekspresji CD138, specyficznej dla plazmacytów. Dało ono wynik pozytywny w 30% komórek nacieku zapalnego. W interpretacji patologa uzyskany wynik przy uwzględnieniu obrazu klinicznego, pomimo braku pełnych wykładników, może odpowiadać rozpoznaniu GPA. Pacjentka z pełną dokumentacją z przeprowadzonej diagnostyki została skierowana do reumatologa w celu rozpoczęcia leczenia.

Omówienie

Zapalenie naczyń związane z ANCA jest ogólnoustrojowym stanem zapalnym małych i średnich naczyń charakteryzującym się zazwyczaj obecnością ANCA z możliwością wykrywania ich w surowicy. Detekcję tych przeciwciał jako narzędzie diagnostyczne i marker choroby w GPA opisali w 1985 r. Van der Woude i wsp. [7]. Od tego czasu zwiększyło się spektrum chorób związanych z ANCA. Obecnie zalicza się do nich procesy immunologiczne i zapalne, które uszkadzają małe i średnie naczynia krwionośne różnych narządów ciała [8]. Stany AAV obejmują mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA), ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i ziarniniakowatość eozynofilową z zapaleniem naczyń (EGPA) [9–13].

Podstawą diagnozy jest badanie przedmiotowe pacjenta, laboratoryjne badanie krwi w kierunku obecności ANCA oraz pobranie tkanki z miejsca zmienionego zapalnie do badania histopatologicznego.

Wykrywanie ANCA w zapaleniu naczyń opiera się na pierwotnym badaniu przesiewowym za pomocą testu immunofluorescencyjnego (*immunofluorescence test* – IFT) na neutrofilach, co pozwala wykryć przeciwciała o fluorescencji typu cytoplazmatycznego (c-ANCA) oraz okołojądrowego (p-ANCA). Po pozytywnym teście immunofluorescencji pośredniej (*indirect immunofluorescence* – IIF) należy zawsze wykonać specyficzne testy immunologiczne metodą ELISA w kierunku obecności PR3-ANCA i MPO-ANCA [14]. Występowanie PRC-ANCA zazwyczaj wiąże się z dodatnim wzorem fluorescencji cytoplazmatycznej c-ANCA, podczas gdy dla MPO-ANCA jest to wzór okołojądrowy p-ANCA [15].

Idealnie byłoby, gdyby wszystkie trzy testy były użyte w każdej próbce [16, 17]. Od czasu ustalenia tego konsensusu pojawiło się wiele nowych testów immunologicznych specyficznych dla antygeny, co podważyło pozycję IFT w algorytmie testowania ANCA w zapaleniu naczyń [18, 19]. Ponadto konieczne jest opracowanie algorytmu przesiewowego obejmującego politykę bramkowania klinicznego, aby wspomagać przebieg analizy w laboratoriach diagnostycznych. W odpowiednim kontekście klinicznym dodatni test na PR3 lub MPO-ANCA ma wysoką czułość i swoistość w diagnostyce AAV.

Należy jednak zdać sobie sprawę, że pojedyncze testy immunologiczne nigdy nie mają czułości i swoistości 100%. W przypadku silnego podejrzenia klinicznego i ujemnego wyniku testu można zastosować drugi test immunologiczny lub IIF w celu zwiększenia czułości. Wykonanie drugiego testu lub IIF może również (marginalnie) zwiększyć swoistość w przypadku (niskich) pozytywnych wyników testu. Podczas gdy wykazano, że PR3 i MPO-ANCA są wysoce specyficzne dla AAV, ich wartość diagnostyczna w stanach nienaczyniowych jest ograniczona. Przeszacowanie znaczenia diagnostycznego



pozytywnego testu ANCA może błędnie skierować klinicystów i opóźnić odpowiednie leczenie. Dlatego dokładność diagnostyczna testów ANCA powinna być uzupełniona przez przedlaboratoryjną poprawę czułości. Można to osiągnąć, stosując „politykę bramkowania” opartą na podaniu wyczerpujących informacji klinicznych przekazanych laboratorium w momencie kierowania surowicy do analizy. Ta polityka ogranicza testy ANCA wyłącznie do scenariuszy klinicznych, które mogą sugerować diagnozę martwiczego zapalenia naczyń [20]. Arnold i wsp. zbadali wpływ „polityki bramkowania” w jednym ośrodku regionalnym i wykazali, że przestrzeganie „polityki bramkowania” dla testów ANCA w połączeniu ze ścisłą współpracą między lekarzem a laboratorium nie skutkuje pominięciem lub opóźnioną diagnozą AAV [21]. Nowe zalecenia mówią też, że testy immunologiczne PR3 i MPO-ANCA mogą być stosowane do dokładnego diagnozowania zapalenia naczyń związanego z ANCA, bez konieczności IIF [20, 22]. W GPA stwierdza się obecność c-ANCA/PRC-ANCA u 79–95% pacjentów [23]. Pozostali klasyfikowani jako ANCA-negative wymagają w celu potwierdzenia rozpoznania uwzględnienia szeregu klinicznych kryteriów.

W badaniach laboratoryjnych wykonywanych w diagnostyce GPA można stwierdzić liczne, niespecyficzne odchylenia. Spośród nich na pierwszy plan wysuwają się podwyższone wartości CRP i OB, leukocytoza i nadpłytkowość. Istotne jest monitorowanie poziomu kreatyniny i obliczanie eGFR. W badaniu ogólnym moczu można zaobserwować „aktywny” osad moczu z występowaniem krwinkomoczu lub wałeczków erytrocytarnych oraz białkomocz, który może być pierwszym objawem zajęcia nerek.

Jako martwicze zapalenie małych i średnich naczyń GPA może w swoim przebiegu obejmować poszczególne narządy i przyjmować postać uogólnioną bądź ograniczoną. Najczęściej zmiany umiejscawiają się w górnych i dolnych drogach oddechowych oraz w nerkach [13]. W przebiegu choroby występuje również zapalenie spojówek, zmiany w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym oraz zajęcie serca. Z zakresu zainteresowania laryngologa przewlekłym procesem zapalnym może być objęte również ucho środkowe i wewnętrzne. Objawia się to bólami uszu, pogorszeniem lub utra-

tą słuchu, szumami usznymi oraz zawrotami głowy. W górnych drogach oddechowych GPA manifestuje się w postaci zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z krwisto-ropną wydzieliną, strupieniem, destrukcją chrząstek nosa i wytworzeniem nosa siodełkowatego.

Pozytywna biopsja silnie wspiera rozpoznanie zapalenia naczyń i jest zalecana, aby pomóc zarówno w ustaleniu nowej diagnozy, jak i w dalszej ocenie u pacjentów z podejrzeniem nawracającego zapalenia naczyń. Biopsje wykazują nieswoisty przewlekły stan zapalny, a bardziej specyficzne zmiany w postaci ziarniników i zapalenia naczyń są obserwowane rzadziej. Pozytywna biopsja AAV jest pomocna przy rozważaniu wstępnej diagnozy lub nawrotu choroby. Histopatologiczne dowody zapalenia naczyń, takie jak martwicze zapalenie naczyń w dowolnym narządzie, są złotym standardem w celach diagnostycznych. Prawdopodobna wydajność diagnostyczna jest różna i zależy od docelowego narządu. U pacjentów z GPA z zajęciem nerek wydajność diagnostyczna biopsji nerki może wynosić nawet 91,5%. Pobranie wycinków z pozostałych narządów pozwala na postawienie diagnozy u 63% pacjentów, a w przypadku wykonania biopsji otwartej płuc nawet u 80–90% [24]. Tak zwana triada Wegenera obejmuje obecność ziarniników, martwicę oraz zapalenie naczyń. Typowe zmiany w wycinkach z górnych dróg oddechowych spotyka się jednak tylko u 15% pacjentów. Dlatego w przypadku uzyskania niespecyficznego wyniku biopsji istotne jest wykazanie dodatkowych cech towarzyszących zapaleniu w GPA, takich jak naciek złożony z neutrofilów i/lub komórek plazmatycznych [25–27].

Kryteria klasyfikacji zapaleń naczyń z 1990 r. zaproponowane przez American College of Rheumatology (ACR) od wielu lat są przydatnym narzędziem pomocnym w diagnostyce pacjentów (tab. 1). Powstały one jednak przed wprowadzeniem oznaczenia ANCA do codziennej praktyki klinicznej, jak również przed wyodrębnieniem MPA jako osobnej jednostki chorobowej [28]. Jako odpowiedź na powyższe ograniczenia powstały kolejne algorytmy klasyfikacji. European Medicines Agency (EMA) w 2007 r. zaproponowała nowy schemat postępowania w diagnostyce AAV. W 2012 r. z kolei Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitides (CHCC) ujednotliło ich definicje [13, 29]. W związku z wciąż pojawiającymi się w codziennej praktyce wątpliwościami dotyczącymi diagnostyki zapaleń naczyń w 2017 r. grupa robocza ACR/EULAR zaprezentowała propozycję nowych kryteriów klasyfikacji GPA (*ACR/EULAR 2017 Provisional Classification Criteria for GPA*, tab. 2). Wraz z nimi klinicyści otrzymali proste narzędzie wspomagające postawienie diagnozy za pomocą przypisania poszczególnym objawom i wynikom badań konkretnej wartości punktowej. Uzyskanie sumy punktów równej 5 lub więcej silnie wspiera podejrzenie GPA.

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne wg American College of Rheumatology (ACR) z 1990 r.

1. „Aktywny” osad moczu – obecność wałeczków erytrocytarnych lub krwinkomocz (> 5 erytrocytów w polu widzenia)
2. Zmiany radiologiczne w płucach (guzki, jamy, nacieki)
3. Zajęcie górnych dróg oddechowych – owrzodzenia jamy ustnej, ropna wydzielina z nosa
4. Typowe zmiany histopatologiczne w materiale biopsyjnym z zajętych narządów

Stwierdzenie 2 lub więcej z powyższych kryteriów świadczy o rozpoznaniu ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA)



Tabela 2. Propozycja kryteriów klasyfikacyjnych ziarniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) wg ACR/EULAR z 2017 r.

Objaw	Punkty
krwisty wyciek z nosa, owrzodzenia, strupienie	3
polipy jam nosa	-4
utrata lub pogorszenie słuchu	1
zajęcie chrząstek	2
zaczerwienienie lub bolesność oczu	1
obecność c-ANCA lub PR3-ANCA	5
liczba eozynofiliów ≥ 1 ($\times 10^9/l$)	-3
guzki, nacieki lub jamy w obrazowaniu klatki piersiowej	2
ziarniniak w biopsji	3
GPA: wynik równy lub większy od 5	

ACR – American College of Rheumatology, EULAR – European League Against Rheumatism, GPA – ziarniakowość z zapaleniem naczyń, c-ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, PR3-ANCA – ANCA przeciwko proteinazie 3.

W przypadku postępowania po postawieniu diagnozy AAV aktualizacja zaleceń z 2009 r. została w 2015 r. opracowana przez międzynarodową grupę zadaniową reprezentującą EULAR (*European League Against Rheumatism*), Europejskie Stowarzyszenie Nefrologiczne i Europejskie Towarzystwo Zapalenia Naczyń (EUVAS). Zalecenia z 2015 r. opierają się na dowodach z systematycznych przeglądów piśmiennictwa i opinii ekspertów. Stwierdzenia są określane jako „zalecenia”, w przeciwieństwie do „wytycznych” lub „punktów do rozważenia”, ponieważ oferują wskazówki, które muszą być dostosowane do indywidualnego obrazu klinicznego [10].

Przedstawiona pacjentka do czasu zgłoszenia się do Kliniki nie miała ustalonego rozpoznania. Wykonano u niej liczne badania, z których wiele powtarzano kilkakrotnie, lecz nie doprowadziły one do konsensusu diagnostycznego. Najistotniejszym czynnikiem, który umożliwił postawienie u niej diagnozy, była ścisła współpraca z doświadczonym patomorfologiem. Kluczowymi okazały się dokładne opisanie problemu diagnostycznego na skierowaniu materiału biopsyjnego do badania histopatologicznego oraz zlecenie dodatkowego oznaczenia immunohistochemicznego po uzyskaniu początkowo niespecyficznego wyniku biopsji. Brak wyczerpujących informacji klinicznych i określenia celu pobrania tkanki do badania utrudnia, a w niektórych przypadkach uniemożliwia ustalenie właściwego rozpoznania. Pragniemy podkreślić zasadność bezpośredniej komunikacji z patomorfologami, zwłaszcza w sytuacjach wątpliwych. Dodatkowo należy zauważyć potencjalną wartość wspomnianej propozycji kryteriów ACR/EULAR klasyfikacji GPA z 2017 r. Opisana pacjentka uzyskała na podstawie zgłaszanych objawów i uzyskanych wyników badań 10 pkt (wyciek z nosa – 3 pkt, pogorszenie słuchu – 1 pkt, zajęcie chrząstek – 2 pkt, zapalenie spojówek – 1 pkt, ziarniniak – 3 pkt). Rezultat przekraczający 5 pkt pozwala zgodnie z owymi

kryteriami na postawienie silnego podejrzenia GPA u tej pacjentki, co byłoby niemożliwe przy zastosowaniu kryteriów klasyfikacyjnych wg ACR z 1990 r. Należy jednak zaznaczyć, że dotąd mamy do czynienia jedynie z propozycją narzędzia diagnostycznego, które wciąż jest poddawane weryfikacjom. W przyszłości może ono stanowić cenną pomoc w rozpoznawaniu GPA, które pomimo postępu w nauce wciąż stanowi wyzwanie, co staraliśmy się wykazać w omawianym przypadku. Pomimo kilkuletniego już przebiegu choroby u pacjentki nie stwierdzono wykładników zajęcia nerek, płuc, serca ani układu nerwowego, co jest dobrym czynnikiem prognostycznym i niesie nadzieję na dobre efekty przyszłego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Tomioka T, Soma K, Sato Y, et al. Pyoderma gangrenosum on the nose. *Auris Nasus Larynx* 2018; 45: 1130-4.
2. Shimamura S, Yokogawa N, Murata K, et al. Saddle nose with sarcoidosis: "a great imitator" of relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol* 2018; 28: 1053-7.
3. Kaushal D, Sharma A, Kesarwani A, Kalita JM. Chronic Candida osteomyelitis of hard palate and nose: a diagnostic quandary. *Med Mycol Case Rep* 2019; 24: 1-4.
4. Nutalapati S, O'Neal R, O'Connor W, et al. Challenges in medicine: the odyssey of a patient with isolated IgG4-related eosinophilic angiocentric fibrosis presenting as a locally destructive sinonasal mass. *Case Rep Rheumatol* 2021; 2021: 6668184.
5. Tsang SH, Sharma T. Syphilis. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1085: 219-21.
6. Rahmattulla C, De Lind Van Wijngaarden RAF, Berden AE, et al. Renal function and ear, nose, throat involvement in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prospective data from the European Vasculitis Society clinical trials. *Rheumatology* 2014; 54: 899-907.
7. Van Der Woude FJ, Lobatto S, Permin H, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 325: 425-9.
8. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016; 3: 122-33.
9. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med J R Coll Physicians* 2017; 17: 60-4.



10. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583-94.
11. Harigai M, Nagasaka K, Amano K, et al. 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 2019; 29: 20-30.
12. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2014; 53: 2306-9.
13. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
14. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): A multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 647-53.
15. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651-7.
16. Savage J, Gillis D, Benson E, et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.
17. Savage J, Gillis D, Benson E, et al. Addendum to the International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies: Quality Control Guidelines, Comments, and Recommendations for Testing in Other Autoimmune Diseases. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-8.
18. Tervaert JWC, Damoiseaux J. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: how are they detected and what is their use for diagnosis, classification and follow-up? *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 43: 211-9.
19. Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 494-501.
20. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 683-92.
21. Arnold DF, Timms A, Luqmani R, Misbah SA. Does a gating policy for ANCA overlook patients with ANCA associated vasculitis? An audit of 263 patients. *J Clin Pathol* 2010; 63: 678-80.
22. Rao DA, Wei K, Merola JF, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies (mpo-anca) and proteinase 3-anca without immunofluorescent ANCA found by routine clinical testing. *J Rheumatol* 2015; 42: 847-52.
23. McCarthy E, Mustafa M, Watts M. ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis: a difficult diagnosis. *Eur J Case Rep Intern Med* 2017; 4: 000625.
24. Masiak A, Zdrojewski Z, Pęksa R, et al. The usefulness of histopathological examinations of non-renal biopsies in the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis. *Reumatologia* 2017; 55: 230-6.
25. Mueller A, Brieske C, Schinke S, et al. Plasma cells within granulomatous inflammation display signs pointing to autoreactivity and destruction in granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R55.
26. Zhao Y, Odell E, Choong LM, et al. Granulomatosis with polyangiitis involves sustained mucosal inflammation that is rich in b-cell survival factors and autoantigen. *Rheumatology* 2012; 51: 1580-6.
27. Voswinkel J, Assmann G, Held G, et al. Single cell analysis of B lymphocytes from Wegener's granulomatosis: B cell receptors display affinity maturation within the granulomatous lesions. *Clin Exp Immunol* 2008; 154: 339-45.
28. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
29. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vascu-

litides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222-7.

Adres do korespondencji:

Maciej Krawczyk
 Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii
 Laryngologicznej
 Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Przybyszewskiego 49
 60-355 Poznań
 e-mail: maciej.krawczyk7@gmail.com

