



RESPIRATORNE MANIFESTACIJE ANCA VASKULITISA NA NEFROLOŠKOM ODJELU INTERNE KLINIKE UNIVERZITETSKOG KLINIČKOG CENTRA REPUBLIKE SRPSKE U PERIODU OD 2007-2023. GODINE

RESPIRATORY MANIFESTATIONS OF ANCA VASCULITIS IN THE NEPHROLOGY DEPARTMENT OF CLINIC FOR INTERNAL MEDICINE OF THE UNIVERSITY CLINICAL CENTER OF THE REPUBLIC OF SRPSKA IN THE PERIOD 2007-2023

Milorad Grujić^{*†} Bojan Stanetić^{*‡}, Snježana Popović-Pejić^{*§}

SAŽETAK *Uvod:* Respiratorne manifestacije ANCA vaskulitisa (manifestacije gornjegidonjeg respiratornog trakta) česta su klinička prezentacija ove vrste vaskulitisa. *Cilj rada:* Pokazati učestalost i vrstu respiratornih manifestacija u 3 kliničke prezentacije ANCA vaskulitisa i uticaj na preživljavanje bolesnika (1-godišnje, 3-godišnje i 5-godišnje) za sve bolesnike zajedno kao i razlike u preživljavanju kod 3 kliničke prezentacije ANCA vaskulitisa. *Metode:* Retrospektivna analiza 27 pacijenata sa ANCA vaskulitisom koji su ležali na nefrološkom odjelu Interne klinike Univerzitetskog kliničkog centra u periodu od 2007-2023. Analizirane su kliničke prezentacije ANCA vaskulitisa, razlike u zahvaćenosti pojedinih organskih sistema između 3 najvažnije kliničke prezentacije, respiratorne manifestacije bolesti i njihov uticaj na preživljavanje bolesnika. *Rezultati:* Ukupno je bilo 27 pacijenata, 14 muškaraca i 13 žena, prosječna dob bolesnika u vrijeme dijagnostikovanja bolesti bila je 57,8 godina. Vrijeme praćenja je bilo od 8mjeseci do 16 godina. Klinička prezentacija pacijenata sa ANCA vaskulitisom je bila mikroskopski poliangitis (MPA) 17 pacijenata, granulomatoza sa angiitisom (GPA) 7 pacijenata i izolovani renalni vaskulitis 4 pacijenata. 13 pacijenata je imalo respiratorne manifestacije bolesti, 3 sa manifestacijama gornjeg respiratornog trakta, 10 sa plućnim manifestacijama, 3 sa najtežom kliničkom slikom pulmarenalnog sindroma. Smrtni ishod jer imalo 4 pacijenta, svi sa MPA. Kumulativno 1-godišnje, 3-godišnje i 5-godišnje vrijeme preživljavanja je bilo 96, 3%, 92% and 88,2%. *Zaključak:* Respiratorne manifestacije bolesti u vrijeme dijagnostikovanja ANCA vaskulitisa nisu imale statistički značajan uticaj na preživljavanje pacijenata. Nije bilo značajne razlike u preživljavanju kod tri kliničke prezentacije ANCA vaskulitisa. *KLjučne riječi:* ANCA vaskulitis, respiratorne manifestacije, mikroskopski poliangitis.

UVOD

Vaskulitis je klinički patološki i imunološki proces koji karakterišu upalne promjene i nekroza krvnih sudova. Prema klasifikaciji iz Chapell Hilla 1994. godine, dijele se prema veličini zahvaćenih krvnih sudova na vaskulitise velikih, srednjih i malih krvnih sudova (1).

Posebna vrsta vaskulitisa malih krvnih sudova (uključujući arteriole, venule i kapilare) su ANCA vaskulitisi, prema vrsti anticitoplazmatskih antitijela koji ih izazivaju-heterogena cirkulišuća antitijela, uglavnom IgG, koja se stvaraju protiv enzima

neutrofilnih i monocitnih lizozomskih granula (2-4). Postoje dvije glavne vrste ANCA antitijela: cANCA usmjerena na proteinazu 3 (PR-3) i pANCA usmjerena na mijeloperoksidazu (MPO). ANCA IgG uzrokuju glomerulonefritis i vaskulitis vjerovatno direktnom interakcijom sa neutrofilima (i monocitima) što pokreće aktivaciju i oslobađanje litičkih enzima i reaktivnih radikala kiseonika izazivajući zapaljensko oštećenje glomerula i krvnih sudova.

Patogeno djelovanje pANCA i cANCA ostvaruje se na dv anačina: prvi je



njihovo proteolitičko djelovanje u vanćelijskoj materiji endotelnih ćelija gdje nastaju oskudni imuni kompleksi sa sposobnošću hemotaksije i aktivacije alternativnog puta komplementa, a drugi je njihovo djelovanje u endotelnim ćelijama koje proizvode slobodne radikale i indukuju apoptozu (5).

Dijagnoza vaskulitisa može biti teška, jer se simptomi često preklapaju sa simptomima drugih, češćih stanja. Klinička slika se u nekim slučajevima može pojaviti brzo, dok se u drugim slučajevima može razvijati postepeno tokom nekoliko sedmica ili mjeseci (6).

Na vaskulitis treba posumnjati kad su prisutni višestruki plućni infarkti kod pacijenata bez poznatih faktora rizika za tromboembolijsku bolest (7,8 9).

Opšti simptomi, poput groznice, gubitka težine, umora i noćnog znojenja, ili dokazi o oštećenju organa zbog vaskularne upale i ishemije, poput moždanog udara, gubitka vida, uveitisa ili senzorineuralnog gubitka sluha, trebali bi potaknuti razmatranje dijagnoze vaskulitisa (10).

Kliničko-patološki se ANCA vaskulitisi prezentuju u tri glavne slike: mikroskopski poliangitis-MPA, granulomatoza sa poliangitisom, i eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom-EGPA.

Takođe, može biti prisutan kao četvrta slika i izolovani bubrežni vaskulitis (češće povećan pANCA titar)-slabo imuni glomerulonefritis ograničen na bubrežni bez znakova sistemskog vaskulitisa.

Mikroskopski poliangitis (MPA) - pANCA vaskulitis je najčešći oblik ANCA vaskulitisa (incidenca je 20 na million stanovnika godišnje). Klinički se najčešće ispoljava kao istovremene bubrežne promjene (manifestovane kao rapidno progresivni glomerulonefritis), i plućne promjene u vidu traheobronhitisa ili plućnog kapilaritisa radiološki opisanog kao intersticijska pneumonija ili najteži oblik sa masivnim alveolarnim krvarenjima i manifestnom

respiratornom insuficijencijom-pulmorenalni sindrom). Nije sklon čestim recidivima, ima ozbiljnu prognozu i visok stepen smrtnosti, pogotovo ako nije prepoznat i liječen pravovremeno (11,12).

Granulomatoza sa poliangitisom- GPA (cANCA vaskulitis) - ranije Wegenerova granulomatoza je obilježena patohistološki granulomima u području gornjih i donjih disajnih puteva i bubrega. Incidenca bolesti je 10 novooboljelih na million stanovnika. Daleko češće nego kod MPA zahvaćen je gornji respiratorni trakt- klinički: ponavljani rinosinitisi, a nakon dužeg trajanja i deformacija septuma nosa (sedlast nos), rapidnoprogresivni glomerulonefritis i plućna krvarenja (11). Bolest je sklonija recidiviranju nego MPA. Javlja se u ranijem životnom dobu. Okidač (trigger) za aktivaciju bolesti je infekcija gornjih respiratornih puteva najčešće uzrokovana bakterijom *Staphylococcus aureus*. Bolest ima ozbiljnu prognozu, a uzrok smrti, kao i kod mikroskopskog poliangitisa, jesu masivna plućna krvarenja ili respiratorna insuficijencija i bubrežna insuficijencija. Danas se uz pravovremenu terapiju postiže kompletna remisija u 75% bolesnika.

Eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom - EGPA (ranije Churg-Strausov sindrom) je alergijski granulomatozni angitis malih krvnih udova. Klinički se karakteriše astmom, eozinofilijom i bubrežnim promjenama u vidu proteinurije, mikrohematurije, hipertenzije ili bubrežne insuficijencije. Više od 40% oboljelih ima blagi do umjereni tok bubrežne bolesti. U diferencijalnoj krvnoj slici je visok procenat eozinofila.

Cilj našeg rada je pokazati učestalost i vrstu respiratornih manifestacija u 3 kliničke prezentacije ANCA vaskulitisa i uticaj na preživljavanje bolesnika (1-godišnje, 3-godišnje i 5-godišnje) za sve bolesnike zajedno kao i razlike u preživljavanju kod 3 kliničke prezentacije ANCA vaskulitisa.



METODE

Retrospektivna analiza obuhvatila je 27 pacijenata sa ANCA vaskulitisom koji su ležali na nefrološkom odjelu Interne klinike Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u periodu od 2007-2023. godine.

Dio pacijenata je prije hospitalizacije na nefrološkom odjelu Interne klinike Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske hospitalizovan u Klinici za plućne bolesti, reumatološkom odjelu Interne klinike, ORL klinici, a 2 najteža pacijenta sa pulmorenalnim sindromom su dio liječenja proveli na odjeljenjima intenzivne njege. Dijagnoza ANCA vaskulitisa kao i svrstavanje u jedan od 3 kliničko patološka entiteta (MPA, GPA ili izolovani renalni vaskulitis) je postavljena na osnovu kliničke slike, imunoloških nalaza ANCA antitijela, na osnovu biopsije bubrega koja je analizirana u Klinici za patologiju. Nismo imali nijednog pacijenta sa dijagnostikovanim eozinofilnom granulomatozom sa poliangitisom.

Imunološki nalazi pANCA i cANCA antitijela su rađeni u Centralnoj laboratoriji Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske (pacijenti su testirani na ANCA antitijela imunofluorescencijom i ELISA testom na BIO-FLASH analyzeru). Jednoj pacijentkinji sa cANCA je rađena biopsija sluznice sinusa na klinici za ORL i potvrđena granulomatozna upala.

Respiratorne manifestacije bolesti u bile podijeljene u 2 grupe: prva su bili pacijenti sa manifestacijama od strane gornjeg respiratornog trakta (rinitis, sinusitis, perforacije septuma nosa i sedlast nos) koji su dijagnostikovani sa RTG sinusa, bismo grla i nosa, ili biopsijom sluznice sinusa, a druga grupa su bili pacijenti sa plućnim manifestacijama (intersticijska pneumonija, granulomatozne promjene u plućima, bronhiektazije, akutni respiratorni distress sindrom) koji su dijagnostikovani klinički i radiološki (RTG pluća i CT grudnog koša).

Statistička analiza je sprovedena korišćenjem softverskog paketa IBM SPSS Statistics (verzija 21). Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija (SD) ili medijana sa interkvartilnim rasponom (IQR), u zavisnosti od distribucije podataka. Normalnost raspodjele podataka procijenjena je odgovarajućim testovima normalnosti.

Za poređenje kontinuiranih varijabli između dvije grupe korišćen je Studentov t-test za nezavisne uzorke kod normalno raspodijeljenih podataka, odnosno Mann-Whitney U test kod nenormalne raspodjele. Za poređenje kontinuiranih varijabli između tri ili više grupa korišćena je jednofaktorska analiza varijanse (One-way ANOVA), uz primjenu LSD post hoc testa za dodatna međugrupna poređenja. Povezanost između kategorijskih varijabli analizirana je primjenom hi-kvadrat (χ^2) testa, odnosno Fisherovog egzaktnog testa kada su očekivane frekvencije bile male.

Preživljavanje pacijenata i bubrežno preživljavanje analizirani su Kaplan-Meier metodom, pri čemu su izračunate stope jednogodišnjeg, trogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja ukupno i po grupama ispitanika (MPA, GPA i RLV). Vrijednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

REZULTATI

U periodu od 16. 04. 2007. do 31. 12. 2023. godine na nefrološkom odjelu Interne klinike je liječeno 27 pacijenata, 14 muškaraca i 13 žena. Prosječna dob bolesnika u vrijeme dijagnostikovanja bolesti je bila 57,8 godina (23–76) godina. Prosječna dob za pacijente sa MPA je 60,9 godina, za pacijente sa GPA 55 godina a za pacijente sa RLV 48,8 godina. Vrijeme praćenja je bilo od 8 mjeseci do 16 godina.

Klinička prezentacija pacijenata sa ANCA vaskulitisom je bila mikroskopski poliangitis (MPA)- 17 pacijenata, granulomatoza sa angiitisom (GPA) 6



pacijenata i izolovani renalni vaskulitis 4 pacijenata. Simptomi i zahvaćenost pojedinih

organskih simptoma svaka od 3 kliničko patološka entiteta navedeni su u tabeli 1.

Tabela 1. Demografski i klinički podaci

Parametri	Grupe pacijenata				p - value
	svi	MPA	GPA	RLV	
Broj pacijenata (%)	27 (100%)	17 (63%)	6 (22.2%)	4 (14.8%)	< 0,05
starost (SD)	57.8 ± 14.0	60.9 ± 14.2	55.0 ± 15.9	48.8 ± 6.3	0.266
žene	13 (48.1%)	10 (37.0%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)	0,339
muškarci	14 (51.9%)	7 (25.9%)	4 (14.8%)	3 (11.2%)	
Proteinurija (g/24h)	2.276	2.239	2.073	2.740 g	0.774
Početni kreatinin (μmol/L)	387.4	384.7	375.8	416.5	0.949
Hemodijaliza na početku	5 (18.5%)	3 (17.6%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0.415
Mikrohaematurija	25 (92.6%)	15 (88.2%)	6 (100%)	4 (100.0%)	0.530
Zahvaćenost organa					
Bubrezi	27 (100%)	17 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	-
Pluća	10 (37.0%)	7 (41.2%)	3 (50.0%)	-	0,233
Gornji respiratorni trakt	3 (11.0%)	-	3 (50.0%)	-	0.003
Koža	5 (18.5%)	4 (23.5%)	1 (16.7%)	-	0.547
Artralgije	4 (14.8%)	3 (17.6%)	1 (16.7%)	-	0.664
Perferni nervni sistem	5 (18.5%)	4 (23.5%)	1 (16.7%)	-	0.547
Gastrointestinalni sistem	5 (18.5%)	5 (29.4%)	-	-	0.165
Oči	2 (7.4%)	-	2 (33.3%)	-	0.023
Limfadenopatija	3 (11.1%)	2 (11.8%)	1 (16.7%)	-	0.707
Biopsija bubrega	21 (77.8%)	12 (70.6%)	5 (83.3%)	4 (100%)	

Nije bilo statistički značajne razlike između MPA, GPA i RLV u odnosu na dob, pol, nivo proteinurije, početni nivo kreatinina, prisustvo mikrohematurije i dijagnozu akutne hemodijalize. Pacijenti sa GPA imali su statistički značajno veću zahvaćenost očiju i gornjih disajnih puteva.

Osim pacijenata sa RLV, svi ostali pacijenti imali su opšte simptome („sindrom sličan gripi“).

Respiratorne manifestacije bolesti

1. Simptomi gornjih disajnih puteva -3 pacijenta

Ovi simptomi su se javljali praktično samo kod pacijenata sa GPA i postojala je statistički značajno veća zastupljenost nego kod pacijenata sa MPA i RLV.



Simptomi gornjih disajnih puteva kod pacijenta sa GPA bili su rinosinuitisi. Ponovljeni rinosinuitis je uzrokovao je gubitak nosne hrskavice („sedlasti nos“) kod jednog pacijenta.

2. Zahvaćenost pluća - 10 pacijenata

Najčešće se klinički manifestovala kao plućno krvarenje. Dva pacijenta su bila na vještačkoj ventilaciji (jedan od njih je završio

sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom, drugi sa dobrom remisijom bubrežne bolesti, oba bez sekvela plućnih promjena). Ukupno 3 pacijenta je imalo hemoptizije i imali su akutni pulmorenalni sindrom.

Nije postojala statistički značajna razlika u zastupljenosti plućnih manifestacije između grupa pacijenata MPA, GPA, RLV.

Tabela 2. Plućne manifestacije bolesti kod pacijenata sa ANCA vaskulitisom

	Pol	god	Klinički simptomi	Radiološka dijagnostika	Tip ANCA
1.	Ž	44	Hemoptoa, gušenje	RTG pluća: granulomatozne sjene obostrano (mehanička ventilacija 4 dana) CT g. koša: granulomatozne obilne sjene	GPA
2.	Ž	47	Otežano disanje, hemoptizije	RTG pluća: obostrano intersticijska pneumonija	MPA
3.	M	72	Hemoptizije	RTG pluća nehomogene sjene obostrano	MPA
4.	M	56	Hemoptizije	RTG pluća: nehomogene konfluentne sjene; CT g. koša: bronhiektazije	GPA
5.	Ž	74	Hemoptoa, gušenje	RTG: Izražena intersticijska pneumonija; Th: O2; nakon 6 ned apsces pluća- Exitus letalis u Klinici za infektivne bolesti	MPA
6.	M	36	Suh kašalj	RTG pluća: diskretna interstic. pneumonija	GPA
7.	Ž	60	Hemoptizije	RTG pluća: intersticijska pneumonija	MPA
8.	Ž	54	Izrazita hemoptoa i gušenje	Transport helikopterom; RTG pluća: obilne slivene sjene obostrano, Pl. izliv lijevo CT g. koša: konfluentne sjene obostrano koje zauzimaju velike površine, KIM- mehanička ventilacija 8 dana, nakon toga nefro	MPA
9.	M	55	Hemoptizija	RTG pluća: manje nehomogene sjene obostrano	MPA
10.	M	60	Suh kašalj	RTG pluća: intersticijska pneumonija	MPA



Slika 1. Obostrana intersticijska pneumonija kod pacijentice sa MPA (Ž,60g)

Kod 3 pacijenta sa plućnim krvarenjima je rađena terapijska izmjena plazme 14 dana svaki 2. dan

Terapija ANCA vaskulitisa kod naših 27 pacijenata

1. Indukcija

-Ciklofosfamid (CYC) puls intravenski - svih 27 pacijenata (uglavnom 1x mjesečno 6 mjeseci) 15 mg/kg tjelesne težine (Smanjenje doze CYC-a za 25% izvršeno je za osobe starije od 65 godina i za brzinu glomerularne filtracije ispod 50 ml/min).

- CYC puls + metilprednizolon puls (500 mg i. v. tri uzastopna dana), kasnije prednizolon per os 1 mg/kg 4 - 6 mjeseci, postupno smanjivanje prednizolona na 10 mg dnevno - 17 pacijenata

-CYC puls + prednizolon per os - 10 pacijenata

Plazmafereza – 5 pacijenata (uglavnom za pacijente s plućnim krvarenjem ili teškim zatajenjem bubrega)

2. Terapija održavanja

-Azatioprin (2 mg/kg umjesto 1,5 mg/kg) plus prednizolon 12-30 mjeseci (uglavnom 18-24) - 17 pacijenata

-Mikofenolat mofetil 2 g dnevno - 2 pacijenta
- CYC pulse 1000 mg i. v. svaka 3 mjeseca - ukupno 1 godina - 2 pacijenta

Nismo imali dostupan rituksimab za naše pacijente.

Druga terapija

Trimetoprim-sulfametoksazol
uglavnom za spriječavanje pojave infekcije *Pneumocystis carinii*, infekcije gornjih disajnih puteva i naknadnog relapsa bolesti.

Terapija pacijenata sa plućnim manifestacijama bolesti nije se razlikovala od terapije drugih pacijenata s tim što smo se češće odlučivali za plazmaferezu (kod sva 3 pacijenta sa pulmorenalnim sindromom).

Preživljavanje pacijenata sa ANCA vaskulitisom

Četiri pacijenta su završili sa smrtnim ishodom, svi sa MPA (uzroci smrti: dva pacijenta kardijalna dekompenzacija, po jedan apsces pluća i sepsa, plućna



tromboembolija) -stepen mortaliteta je bio 14,8%.

Kumulativno 1-godišnje, 3-godišnje i 5-godišnje vrijeme preživljavanja je bilo 96,3%, 92% i 88,2%, 1-godišnje, 3-godišnje i 5-godišnje vrijeme preživljavanja pacijenata sa MPA je bilo 94.1%, 87.5% i 81.8%, 1-

godišnje, 3-godišnje i 5-godišnje vrijeme preživljavanja pacijenata sa GPA i RLV je bilo 100%.

Iako su sva 4 umrla pacijenta bila sa MPA ta razlika nije dostigla statističku značajnost.

Uticaj plućnih manifestacija bolesti na preživljavanje

Tabela 3. Razlika u smrtnosti pacijenata sa ili bez plućne manifestacije bolesti (X² test)

	Ukupno	Pacijenti bez plućnih manifestacija	Pacijenti sa plućnim manifestacijama	<i>p</i> - value
Umrli	4	1	3	0,088
Remisija ili HD	23	16	7	
Ukupno	27	17	10	

Nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju između grupe sa ili bez plućnih manifestacija bolesti

Tabela 4. Razlika u prosječnoj starosti između pacijenata koji su umrli i preživjelih pacijenata (t-test za nezavisne uzorke)

Ishod	Broj pacijenata	Prosječne godine	SD	P nivo
Umrli	4	69,75	6,702	0,012
HD ili remisija	23	55,69	14,011	
Ukupno	27	57,78	14,042	

SD-standardna devijacija, HD-hemodijaliza, P-nivo statističke značajnosti

DISKUSIJA

Najčešća klinička manifestacija AAV u našoj studiji bila je MPA (63%), zatim GPA (22,2%) i RLV (14,8%). MPA je bila najčešći AAV u studijama Jennette C i Nachman P. i Cisternas M. i saradnika, gdje je postotak MPA unutar AAV 49-52,8% (13,14). U kineskoj populaciji ovaj postotak je još veći, 92,8% u studiji Hong Y. i saradnika (15). U nekim studijama najčešći AAV je GPA

(16,17). Prediktori smrtnog ishoda uključuju dob >65 godina, nivo kreatinina prilikom pregleda, obim i težinu bolesti prilikom dijagnoze, plućno krvarenje i infekciju povezanu s liječenjem (14-17). Kod naših pacijenata smo imali statistički značajan uticaj godina života (preko 65g) na smrtni ishod (Tabela 4.) Prisustvo plućnog krvarenja je najvažniji faktor preživljavanja pacijenata (18). Zahvaćenost pluća je češća kod pacijenata sa GPA nego sa MPA, u studiji



Jennette C. i sar. 81,2% naspram 59,5%, u studiji Cisternas M. i saradnika 62% naspram 28% a u našoj studiji 50 naspram 41,2% (13,14). Kod naših pacijenata nije bilo statistički značajne veze između prisustva plućnih manifestacija bolesti i smrtnog ishoda (Tabela 3). Zahvaćenost gornjih disajnih puteva karakteristična je za GPA i varira 28,5%-57% (19,20). U našoj studiji je bila u tim okvirima i iznosi 50%. Akutni Pulmorenalni sindrom (kombinacija difuzne aleveolarne hemoragije i rapidnoproresivnog glomerulonefritisa) smo imali kod naša 3 pacijenta (2 su bila na mehaničkoj ventilaciji i jedan na oksigenoterapiji). Nismo imali smrtnog ishoda kod ovih pacijenata, moguće da uticaj ima i mali broj pacijenata. Dva pacijenta su imala smrtni ishod vezan za pluća ali oni nisu imali akutni pulmorenalni sindrom- jedan je imao emboliju pluća u kasnijem toku bolesti, drugi smrt zbog septičnog stanja zbog apscesa pluća 6 nedelja nakon početka indukcionog terapije ali se to može smatrati kao infekcija pluća povezana sa liječenjem. Inače smrtnost od renopulmonalnog sindroma je i dalje visoka (41,6% kod indijskih autora, 50% kod irskih) (21,22). U našoj studiji, jednogodišnje preživljavanje je bilo vrlo dobro, 96,3%. Slične rezultate imali su Galešić K. i saradnici, 94,2% (23). Niže jednogodišnje preživljavanje pronađeno je u studiji Weidner S. i saradnika, 86% (24), i Booth AD i saradnika 82 (25).

ZAKLJUČAK

Prisustvo respiratornih manifestacija kod ANCA vaskulitisa je često i na njih treba misliti. Često su one prvi znak bolesti i pacijenti započinju svoje liječenje na odjeljenjima pulmologija ponekad i na intenzivnoj njezi. Zbog toga je kod ovakvih slučajeva neophodna saradnja pulmologa, nefrologa i intenziviste. Rana dijagnostika i terapija su vrlo važni jer značajno utiču na tok bolesti.

Manifestacije gornjeg respiratornog trakta su statistički značajno češće kod GPA nego kod MPA kao što je i opisano u literaturi. Na smrtnost su kod naših pacijenata uticale

godine starosti a prisustvo plućnih manifestacija nije imalo statistički značajan uticaj.

LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus conference Arthritis Rheum. 1994; 37:187-92
2. Puechal X. Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. Joint Bone Spine 2007; 74:427-35.
3. Božić, B, Tišljarić, M, Galešić, K. Brzoprogresivni glomerulonefritis. Bolesti glomerula, primarne i sekundarne, Medicinska akademija Zagreb; 2014:187-98
4. Kitching, A. R, Anders, H. J, Basu, N, Brouwer, E, Gordon, J, Jayne, D. et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2020, 6, 71. [ŠCrossRef](#) [ŠPubMed](#)
5. Ehrlich JH, Apostolopoulos J, Wun TC. et al. Renal expression of tissue factor pathway inhibitor and evidence for a role in crescentic glomerulonephritis in rabbits. *J Clin Invest* 1996; 98:325-35.
6. Fraticelli, P. ; Benfaremo, D. ; Gabrielli, A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern. Emerg. Med.* 2021, 16, 831–41. [ŠCrossRef](#)
7. Shigemitsu, H. ; Nagai, S. ; Sharma, O. P. Pulmonary hypertension and granulomatous vasculitis in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007, 13, 434–38. [ŠCrossRef](#)
8. Piggott, K. ; Biousse, V. ; Newman, N. J. ; Goronzy, J. J. ; Weyand, C. M. Vascular damage in giant cell arteritis. *Autoimmunity* 2009, 42, 596–604. [ŠCrossRef](#)
9. Okada, H. Multiple Thromboembolic Cerebral Infarctions from the Aorta in a Patient with Churg-Strauss Syndrome. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017, 26, e32–e33. [ŠCrossRef](#)
10. Fouka E, Drakopanagiotakis F, Paschalis S, Pathogenesis of Pulmonary Manifestations in ANCA-Associated Vasculitis and Goodpasture Syndrome, *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 5278. <https://doi.org/10.3390/ijms25105278>



11. Grujić M. Glomerulske bolesti u sistemskim autoimunim bolestima. Glomerulske bolesti bubrega. Medicinskifakultet Banja Luka. 2020; 11: 106-18.
12. Mayer M, Crnogorac M, Čulo MI, Zagorec N, Šenjug P, Galešić K, Galešić-Ljubanović D. Bolesti bubrega u sklopu sistemskih autoimunih bolesti. Bolesti glomerula, primarne i sekundarne. Medicinska naklada Zagreb. 2025; 17: 341-415.
13. Jennette C, Nachman P. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12: 1680-91.
14. Cisternas M, Soto L, Jacobelli S, et al. Clinical features of Wegener granulomatosis and microscopic polyangiitis in Chilean patients. Rev Med Chil. 2005; 133: 273-8.
15. Hong Y, Shi P, Liu X, et al. Distinction between MPO-ANCA and PR3-ANCA-associated glomerulonephritis in Chinese patients: a retrospective single-center study. Clin Rheumatol. 2019; 38 (6): 1665-73.
16. Rihova Z, Jancova E, Merta M, et al. Long-term outcome of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis with renal involvement. Kidney Blood Press Res. 2005; 28: 144-52.
17. Weidner S, Geuss S, Racht SH, et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19: 1403-411.
18. Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G, Davies KD. The clinical spectrum of primary vasculitis. Semin Arthritis Rheum. 2005; 35: 95-111.
19. Hong Y, Shi P, Liu X, et al. Distinction between MPO-ANCA and PR3-ANCA-associated glomerulonephritis in Chinese patients: a retrospective single-center study. Clin Rheumatol. 2019; 38 (6): 1665-73.
20. Frausova D, Brejnikova M, Hruskova Z, Rihova Z, Tesar V. Outcome of thirty patients with ANCA-associated renal vasculitis admitted to the intensive care unit. Ren Fail. 2008; 30 (9): 890-5.
21. Talwar D, Vadala R, Talwar S, et al. (January 17, 2022) Pulmonary-Renal Syndrome: A Real-World Experience From a Tertiary Care Pulmonary Center in North India. Cureus 14 (1): e21327. DOI 10. 7759/cureus. 21327
22. Boyle N, O'Callaghan M, Ataya A, et al. Pulmonary renal syndrome: a clinical review. Breathe 2022; 18: 220208. DOI: 10. 1183/20734735. 0208-2022
23. Galešić K, Morović-Vergles J, Ljubanović D. Renal changes in vasculitis: case report. Lijec Vjesn. 2009; 131 (1-2): 4-9.
24. Weidner S, Geuss S, Racht SH, et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19: 1403-411.
25. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: A 5-year retrospective study. Am J Kidney Dis. 2003; 41: 776-84.



ABSTRACT Introduction: Respiratory manifestations of ANCA vasculitis (manifestations of the upper and lower respiratory tract) are a common clinical presentation of this type of vasculitis. **The aim:** Show the frequency and type of respiratory manifestations in 3 clinical presentations of ANCA vasculitis as well as the impact on patient survival (1-year, 3-year and 5-year) for all patients together as well as the differences in survival in 3 clinical presentations of ANCA vasculitis. **Methods:** Retrospective analysis of 27 patients with ANCA vasculitis who were admitted to the nephrology department of the Internal Medicine Clinic of the University Clinical Center in the period from 2007-2023. The clinical presentations of ANCA vasculitis, differences in the involvement of individual organ systems between the 3 most important clinical presentations, respiratory manifestations of the disease and their impact on patient survival were analyzed. **Results:** There were 27 patients, 14 men and 13 women, the average age of patients at the time of diagnosis of the disease was 57. 8 years. The follow-up time was from 8 months to 16 years. The clinical presentation of patients with ANCA vasculitis was microscopic polyangiitis (MPA) in 17 patients, granulomatosis with angiitis (GPA) in 7 patients and isolated renal vasculitis in 4 patients. 13 patients had respiratory manifestations of the disease, 3 with manifestations of the upper respiratory tract, 10 with pulmonary manifestations, 3 with the most severe clinical picture of pulmonary syndrome. Fatal outcome because there were 4 patients, all with MPA. Cumulative 1-year, 3-year and 5-year survival times were 96. 3%, 92% and 88. 2%. **Conclusion:** Respiratory manifestations of the disease at the time of diagnosis of ANCA vasculitis did not have a statistically significant effect on patient survival. There was no significant difference in survival in the 3 clinical presentations of ANCA vasculitis.

Keywords: ANCA vasculitis, respiratory manifestations, microscopic polyangiitis.

*Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

†Interna klinika, nefrološki odjel, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

‡Klinika za kardiovaskularne bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

§Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske

Autor za korespondenciju:

Milorad Grujić

E-mail: milorad.grujic@med.unibl.org, grujic-m@hotmail.com