

Streszczenie rozprawy doktorskiej lek. Anny Włodarczyk

Promotor: prof. dr hab. Wojciech Szczeklik

Temat pracy doktorskiej: „*Characteristics and prognosis of patients with systemic ANCA-associated vasculitides (granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) treated in intensive care units*” („*Charakterystyka i rokowanie pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii z układowymi ANCA-zależnymi zapaleniami naczyń (ziarniniakowością z zapaleniem naczyń, mikroskopowym zapaleniem naczyń i eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń*”) – cykl publikacji

Wstęp

Układowe zapalenia naczyń to grupa różnorodnych chorób, których wspólną cechą jest stan zapalny ściany naczyń krwionośnego mediowany przez układ immunologiczny. ANCA-zależne zapalenia naczyń (ang. *ANCA-associated vasculitides*, AAV) należą do grupy zapleń małych naczyń, gdzie istotną rolę w patomechanizmie odgrywają przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA). Grupa AAV obejmuje trzy jednostki chorobowe: ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, mikroskopowe zapalenie naczyń oraz eozynofilową ziarniniakowość z zapaleniem naczyń.

Obraz kliniczny poszczególnych schorzeń charakteryzuje się nieco odmiennymi częstościami manifestacji narządowych, najczęściej jednak dochodzi do zajęcia układu oddechowego, nerek, układu nerwowego, skóry i oczu. Przebieg choroby może być powolny i skąpoobjawowy, ale również burzliwy i stanowiący bezpośrednie zagrożenie życia. Ogromna większość pacjentów z AAV jest leczona na oddziałach internistycznych oraz ambulatoryjnie. Jednakże w przypadkach gwałtownego zaostrzenia czy groźnych powikłań, konieczne jest leczenie pacjentów na oddziałach intensywnej terapii (OIT).

Celem prowadzonych badań było scharakteryzowanie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń, którzy wymagali leczenia na oddziałach intensywnej terapii, przeanalizowanie stosowanych metod terapeutycznych, porównanie do chorych na inne schorzenia autoimmunologiczne oraz określenie rokowania na podstawie dłuższej obserwacji.

Material i metody

Przedstawione badania miały charakter obserwacyjny, retrospektywny i były prowadzone na pacjentach populacji polskiej. W pierwszej części badania przeprowadzono analizę dokumentacji medycznej Oddziału Intensywnej Terapii Kliniki Alergii i Immunologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Wśród pacjentów leczonych w latach 2001-2014 wyselekcjonowano wszystkich z chorobami o podłożu autoimmunologicznym. Wyodrębniono dwie grupy pacjentów: z zapaleniami małych naczyń (*small-vessel vasculitides*, SVV) oraz innymi układowymi chorobami autoimmunologicznymi (*systemic autoimmune diseases*,

SAD). Zidentyfikowano 74 pacjentów, wśród nich 23 z SVV i 51 z SAD. W grupie SVV 91% pacjentów stanowili chorzy z AAV.

W drugiej części badania przeprowadzono analizy na podstawie polskiego rejestru pacjentów z ANCA-zależnymi zapaleniami naczyń – POLVAS, w którym zgromadzono dane o pacjentach z AAV z 9 ośrodków w Polsce. Zanalizowano pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 1990 a 2016 rokiem. W grupie 537 pacjentów włączonych do rejestru POLVAS wyodrębniono 30 chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii.

Na podstawie zebranych danych przeprowadzono analizy demograficzne, kliniczne, porównawcze oraz oceniono przeżycie pacjentów w trakcie leczenia jak i w dłuższej obserwacji (1 rok i 5 lat).

Wyniki

W pierwszej części badań wykazano, iż pacjenci z AAV stanowili 28,4% wyodrębnionej grupy i byli drugą co do wielkości grupą spośród chorób autoimmunologicznych. Najczęstsze przyczyny hospitalizacji na OIT w tej grupie pacjentów to ostra niewydolność oddechowa oraz sepsa. U 26% pacjentów z zapaleniami naczyń rozpoznano przy przyjęciu krwawienie do pęcherzyków płucnych. W grupie zapaleń naczyń pacjenci częściej wymagali wentylacji mechanicznej (87% vs 65%, $p=0,049$), terapii nerkozastępczej (70% vs 22%, $p<0,001$) czy przetaczanie produktów krwiopochodnych (78% vs 49%, $p=0,02$). Byli też częściej leczeni immunosupresyjnie na OIT (stosowanie cyklofosfamidu 30% vs 4%, $p=0,001$). Pacjenci z zapaleniami naczyń mieli wyższe wartości punktacji w skalach APACHE II, APACHE III, SAPS II i SOFA w porównaniu do pacjentów z innymi chorobami autoimmunologicznymi. Śmiertelność na OIT w grupie zapaleń naczyń wynosiła 61%, jednak w obserwacji pięcioletniej śmiertelność wśród pacjentów z zapaleniami naczyń i innymi chorobami autoimmunologicznymi była zbliżona. Rozpoznanie DAH, chociaż częstsze w grupie zapaleń naczyń, nie pogarszało rokowania.

W drugiej części badań, na podstawie rejestru POLVAS wykazano, iż 5% ze wszystkich zgromadzonych w bazie pacjentów wymagała leczenia na OIT. Wszyscy w tej grupie prezentowali wielonarządową manifestację choroby, a najczęściej zajęte były układ oddechowy, nerki i układ nerwowy. Pacjenci na OIT częściej wymagali leczenia nerkozastępczego (48% vs 22%, $p=0,001$). Częściej występowały też infekcje (72% vs 37%, $p=0,0001$). Podobnie jak w poprzednim etapie badań wykazano wysoką śmiertelność pacjentów z AAV leczonych na OIT, wynoszącą blisko 54% (w grupie niewymagającej leczenia na OIT wynosiła 8%; $p<0,001$).

Wnioski

U pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń leczonych na oddziałach intensywnej terapii najczęściej dochodzi do zajęcia układu oddechowego, nerek i układu nerwowego. Są oni przyjmowani na OIT w cięższym stanie ogólnym niż inni pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi i częściej wymagają specjalistycznego leczenia jak mechaniczna wentylacja płuc czy leczenie nerkozastępcze. Przyjęcie na oddział intensywnej terapii pogarsza rokowanie pacjentów z AAV.

Słowa kluczowe: zapalenia naczyń, ANCA, ANCA-zależne zapalenia naczyń, rozsiane krwawienie do pęcherzyków płucnych, intensywna terapia

Streszczenie w języku angielskim

Introduction

Systemic vasculitides are a group of various diseases where immune-mediated inflammation of the blood vessel wall leads to organ dysfunction. ANCA-associated vasculitides (AAV) are classified as small vessel vasculitides, where anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) play a significant role in the disease's pathomechanism. The AAV group includes three entities: granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (eGPA).

The clinical presentation differs in organ manifestations, but most often the respiratory system, kidneys, nervous system, skin, and eyes are affected. The course of the disease can be slow and mildly symptomatic, as well as fulminant leading to a direct threat to life. The vast majority of AAV patients are treated in internal medicine and outpatient departments. However, in cases of acute exacerbation or serious complications, it is necessary to treat patients in intensive care units (ICU).

The aim of the research was to characterize patients with systemic vasculitides who required treatment in intensive care units, to analyze the therapeutic methods used, to compare them to patients with other autoimmune diseases, and to determine the prognosis based on longer observation.

Material and methods

The presented studies were observational and retrospective. They were conducted on patients from the Polish population. In the first part of the study, an analysis of the medical records of the Intensive Care Unit of the Allergy and Immunology Department of the University Hospital in Krakow was conducted. All patients treated in the years 2001-2014 with autoimmune diseases were selected. Two groups of patients were identified: small-vessel vasculitides (SVV) and other systemic autoimmune diseases (SAD). 74 patients were enrolled, including 23 with SVV and 51 with SAD. In the SVV group, 91% of patients were AAV patients.

In the second part of the study, analyzes were performed based on the Polish registry of patients with ANCA-vasculitides – POLVAS registry. The data on patients with AAV diagnosed between 1990 and 2016 from 9 centers in Poland were collected. In the group of 537 patients included in the POLVAS registry, 30 patients were found to be treated in the intensive care units.

Demographic, clinical and comparative analyzes were performed. Patients' survival during treatment and in the longer follow-up (1 and 5 years) was assessed.

Results

The first part of the study showed that patients with AAV accounted for 28.4% of the studied group and were the second largest group among autoimmune diseases. The most common causes of ICU admission were acute respiratory failure and sepsis. Alveolar bleeding was diagnosed in 26% of patients with vasculitis. In the group of vasculitides, patients more often required specialized treatment methods, such as mechanical ventilation (87% vs 65%, $p=0.049$), renal replacement therapy (70% vs 22%, $p < 0.001$) or blood products transfusion (78% vs 49%, $p=0.02$). They were also more often treated with immunosuppressants in ICU (cyclophosphamide use 30% vs 4%, $p=0.001$). Patients with vasculitis had higher APACHE II, APACHE III, SAPS II, and SOFA scores compared to patients with other autoimmune diseases. Mortality in the ICU in the group of vasculitides was 61%, however, in the five-year follow-up, the mortality among patients with vasculitis and other autoimmune diseases was similar. The diagnosis of DAH, although more frequent in the vasculitides group, did not worsen the prognosis.

In the second part of the study, based on the POLVAS registry, it was shown that 5% of all patients recorded in the database required treatment at the ICU. Everyone in this group presented a multi-organ manifestation of the disease, and the respiratory system, kidneys and nervous system were the most commonly involved. ICU patients more frequently required renal replacement therapy (48% vs 22%, $p=0.001$). Infections were also more common, probably as a complication of immunosuppressive treatment (72% vs 37%, $p=0.0001$). As in the previous part of the study, high mortality of patients with AAV treated in the ICU was demonstrated, reaching nearly 54% (in the non-ICU group it was 8%; $p < 0.001$).

Conclusions

In patients with systemic vasculitides treated in the intensive care units, the respiratory system, kidneys and nervous system are most commonly involved. Vasculitis patients are admitted to the ICU in a more severe general condition than other patients with autoimmune diseases and more often require specialized treatment such as mechanical ventilation or renal replacement therapy. Admission to the intensive care unit worsens the prognosis of AAV patients.

Keywords: vasculitis, ANCA, ANCA-associated vasculitis, diffuse alveolar hemorrhage, intensive care unit