



Klinika i Katedra Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi

Joanna Krajewska (Wojciechowska)

***Badania nad obrazem klinicznym i jakością życia pacjentów z
układowym zapaleniem naczyń z objawami otolaryngologicznymi***

Rozprawa doktorska oparta o cykl powiązanych tematycznie
publikacji

Promotor

Prof. dr hab. Tomasz Kręcicki

Wrocław 2018

Streszczenie

Wstęp

Układowe zapalenie małych naczyń (ang. small vessel vasculitis, SVV) jest heterogeniczną grupą rzadkich, idiopatycznych chorób charakteryzujących się martwicą i zapaleniem małych naczyń. SVV z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic anti-body, ANCA) w surowicy krwi określa się jako układowe zapalenie naczyń z przeciwciałami ANCA (ang. ANCA-associated vasculitis, AAV). Wariantami AAV są ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA, wcześniej nazywana ziarniniakowatością Wegener'a), eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA), mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA) oraz zapalenie naczyń ograniczone do zmian w nerkach (ang. renal-limited vasculitis, RLV).

GPA i MPA są rzadkimi chorobami. W Europie roczna zapadalność na GPA i MPA waha się między 2-12 nowych zachorowań na milion, a chorobowość około 23-160 przypadków na milion.

Obecność przeciwciał ANCA w surowicy krwi stanowi kluczowy marker diagnostyczny AAV, aczkolwiek występują przypadki z ujemnymi wynikami przeciwciał (tzw. przypadki seronegatywne). ANCA klasyfikuje się jako przeciwciała skierowane przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA, tzw. c-ANCA) oraz przeciwciała skierowane przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA, tzw. p-ANCA). PR3-ANCA występują głównie u pacjentów z GPA, podczas gdy MPO-ANCA u pacjentów z MPA. Ujemne wyniki ANCA najczęściej obserwuje się u pacjentów we wczesnych stadiach choroby oraz u pacjentów ze zlokalizowaną postacią choroby, tj. ograniczoną do narządów górnych i dolnych dróg oddechowych. Dokładna diagnoza AAV jest niejednokrotnie trudna i opiera się na kombinacji m.in. specyficznych badań serologicznych, laboratoryjnych, obrazowych i histopatologicznych. Obraz kliniczny ma bardzo istotne, pomocnicze znaczenie w diagnostyce, a szczególnie w przypadkach z niejednoznacznymi lub ujemnymi wynikami przeciwciał ANCA czy badań patomorfologicznych.

Wyróżnia się grupę narządów, które szczególnie często ulegają dysfunkcji w przebiegu AAV, aczkolwiek w przebiegu choroby może dojść do zajęcia każdego narządu. W większości przypadków u pacjentów z GPA obserwuje się zajęcie narządów otorynolaryngologicznych, dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Manifestacje otorynolaryngologiczne są początkowymi objawami nawet u 80-95% pacjentów z GPA i zwykle poprzedzają progresję do postaci systemowej. Zajęcie narządów rejonu głowy i szyi w przebiegu MPA jest radsze.

Charakterystyczne dla MPA jest zajęcie dolnych dróg oddechowych oraz nerek.

Badania dotyczące pacjentów z AAV z manifestacjami otorynolaryngologicznymi, w szczególności dotyczące pacjentów z MPA, nie są częste. Rzadkością natomiast są badania analizujące jakość życia pacjentów z AAV.

Cel

Głównym celem projektu była analiza różnorodności obrazu klinicznego oraz odchyień w badaniach diagnostycznych pacjentów z AAV ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z manifestacjami otorynolaryngologicznymi. Z uwagi na przewlekły, wielokrotnie uogólniony i ciężki charakter choroby, analizie poddano również jakość życia pacjentów. Cel projektu zrealizowano przeprowadzając dwa randomizowane badania. Każde z badań stanowiło podstawę artykułu współtworzącego cykl.

Metody

Pacjentów z AAV zakwalifikowano jako chorujących na GPA lub MPA zgodnie z aktualnie obowiązującymi klasyfikacjami (American College of Rheumatology (ACR) classification oraz the Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)). Stopień zaawansowania choroby u każdego z pacjentów ustalono na podstawie aktualnych rekomendacji European Vasculitis Study Group (EUVAS). Badanie kliniczne pod kątem zajęcia narządów otorynolaryngologicznych zostało przeprowadzone przez jednego otolaryngologa, a ocena pod kątem systemowych manifestacji choroby przez jednego nefrologa. Do badania otolaryngologicznego wykorzystano zestaw standardowych narzędzi (wziernik nosowy, szpatałka laryngologiczna, otoskop) oraz sprzętu endoskopowego (sztywne i giętkie endoskopy firmy Karl Storz). Testy audiologiczne zostały wykonane przez jednego audiometrystę na jednakowym sprzęcie u wszystkich badanych. Diagnostykę radiologiczną przeprowadzono na sprzęcie dostępnym w szpitalu klinicznym, w którym realizowano projekt, natomiast materiał histopatologiczny analizowano w przyszpitalnym zakładzie patomorfologii. Badania laboratoryjne w tym morfologia krwi, przeciwciała ANCA, poziom kreatyniny, mocznika, OB, CRP, prokalcytoniny oraz badanie ogólne moczu, zostały wykonane w jednym laboratorium szpitalnym. U każdego z pacjentów analiza przeciwciał ANCA została wykonana przynajmniej dwukrotnie w odstępach czasu w celu wyeliminowania potencjalnych fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych wyników. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz SF-36 (ang. 36-Item Short Form Survey).

Wyniki i wnioski

Do pierwszego projektu włączono 64 pacjentów z AAV, 41 z GPA i 23 z MPA. U badanych analizowano obraz kliniczny, wyniki badań biochemicznych, mikrobiologicznych, obrazowych oraz histopatologicznych. Wyniki uzyskane u pacjentów z GPA zestawiono z wynikami pacjentów z MPA. Wyodrębniono również grupę pacjentów szczególnie trudnych w diagnostyce, a mianowicie pacjentów seronegatywnych. Analizując obraz kliniczny szczególną uwagę poświęcono manifestacjom otorynolaryngologicznym. Na podstawie przeprowadzonego badania wykazano, że u pacjentów z AAV najczęściej występowało zajęcie dolnych dróg oddechowych (76.56%), narządów otorynolaryngologicznych (75%) oraz nerek (73.44%). Zaobserwowano, że zajęcie narządów otorynolaryngologicznych, dolnych dróg oddechowych oraz układu nerwowego częściej występowało u pacjentów z GPA, natomiast zajęcie nerek, układu pokarmowego, narządu wzroku, skóry i układu sercowo-naczyniowego zdecydowanie częściej u pacjentów z MPA. Organami najczęściej zajęтыми u pacjentów z GPA były narządy otorynolaryngologiczne, nerki oraz dolne drogi oddechowe z częstością odpowiednio, 85.37%, 63.41% i 78.05% badanych. Wśród pacjentów z MPA dominowało zajęcie nerek, płuc oraz narządów otorynolaryngologicznych, z częstością odpowiednio 91.3%, 69.57% oraz 56.52%. Wykazano, że manifestacje otorynolaryngologiczne były obecne w początkowych stadiach choroby u większości pacjentów z GPA oraz u części pacjentów z MPA i poprzedzały niejednokrotnie progresję choroby to postaci systemowej. Średni czas od pierwszych objawów otorynolaryngologicznych do postawienia diagnozy AAV wynosił 14,5 miesiąca. Najczęstszymi manifestacjami otorynolaryngologicznymi zarówno u pacjentów z GPA, jak i z MPA, były przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych niereagujące na standardowe leczenie oraz nawracające krwawienia z nosa. Obserwowano również częste przypadki przewlekłego zapalenia ucha środkowego oraz niedosłuchu czuciowo-nerwowego.

Zajęcie krtani w większości manifestowało się chrypką oraz dusznością wdechową. Wśród badanych pacjentów zaobserwowano trzy przypadki zwężenia podgłośniowego krtani, dwa przypadki obwodowego porażenia nerwu twarzewego oraz dwa przypadki jednostronnego porażenia fałdu głosowego w przebiegu AAV.

Dominującymi przeciwciałami ANCA stwierdzanymi w surowicy krwi pacjentów z GPA były PR3-ANCA, natomiast w surowicach pacjentów z MPA, MPO-ANCA. W zdecydowanej większości pacjenci seronegatywni chorowali na GPA i prezentowali zlokalizowaną postać choroby. Najczęstszym odchyleniem w morfologii krwi obwodowej była leukocytoza z neutrofilią, limfopenia i anemia, podczas gdy badanie ogólne moczu w większości ujawniało białkomocz z krwinko- lub krwimoczem. Podwyższony poziom kreatyniny i mocznika obserwowano u większości pacjentów z MPA. W badaniach radiologicznych klatki piersiowej przeważnie stwierdzono guzki w płucach oraz tzw. obraz mleczej szyby będący zwykle wynikiem krwawienia do pęcherzyków płucnych. Kolonizację jam nosa przez *Staphylococcus aureus* częściej identyfikowano u pacjentów z GPA niż z MPA. Większość skolonizowanych pacjentów prezentowała postać zlokalizowaną choroby.

Wyniki badania podkreślają powszechność manifestacji otorynolaryngologicznych nie tylko u pacjentów z GPA, ale również, choć w zdecydowanie mniejszym stopniu, u pacjentów z MPA. Ponadto są one często zapowiedzią progresji choroby do zagrażającej życiu postaci uogólnionej, jeśli w porę nie zostanie włączone odpowiednie leczenie.

W drugim projekcie analizie poddano jakość życia pacjentów z AAV. Do badania włączono 61 pacjentów w tym 41 pacjentów z GPA i 20 pacjentów z MPA. Do oceny jakości życia pacjentów wykorzystano zwalidowany kwestionariusz SF-36, który analizuje wpływ choroby zarówno na psychiczne jak i na fizyczne aspekty satysfakcji z życia. Poszczególne osiem kategorii wchodzących w skład kwestionariusza SF-36 (tj. zdrowie fizyczne - PF - ang. physical functioning; ból - BP - ang. bodily pain; wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne - RP - ang. role physical; ogólne postrzeganie zdrowia - GH - ang. general health; witalność - VT - ang. vitality; problemy socjalne - SF - ang. social functioning; zdrowie psychiczne - MH - ang. mental health), jak również dwie skale sumaryczne, tj. psychiczna (MCS, ang. Mental Component Summary) i fizyczna (PCS, ang. Physical Component Summary), będące zgrupowaniem poszczególnych ośmiu kategorii, zestawiono m.in. z aktywnością choroby, stadium choroby, zajęciem narządowym, specyficznym dla choroby profilem serologicznym, rodzajem leczenia, wiekiem oraz płcią pacjentów. Miało to na celu identyfikację czynników, które w największym stopniu wpływają na jakość życia badanych.

Na podstawie przeprowadzonego badania wykazano, że poziomy wszystkich ośmiu poszczególnych kategorii kwestionariusza SF-36, jak również poziomy skal sumarycznych, MCS i PCS, były istotnie niższe u pacjentów z układowym zapaleniem naczyń niż w populacji osób zdrowych. Zdrowie fizyczne było w większym stopniu obniżone niż zdrowie psychiczne. Spośród kategorii zdrowia fizycznego najbardziej obniżoną kategorią było funkcjonowanie w życiu codziennym (RP). Natomiast spośród kategorii zdrowia psychicznego najbardziej obniżona u badanych pacjentów była witalność (VT). Wysoka aktywność choroby w największym stopniu ujemnie korelowała z jakością życia pacjentów z układowym zapaleniem naczyń. Zaobserwowano istotny statystycznie negatywny wpływ zajęcia narządu wzroku i skóry na jakość życia. 34.4% badanych pacjentów oceniło swój obecny stan zdrowia jako gorszy w stosunku do stanu zdrowia sprzed roku. Nie wykazano istotnego wpływu stadium choroby, rodzaju układowego zapalenia małych naczyń, profilu serologicznego oraz rodzaju leczenia na żadną z poszczególnych ośmiu kategorii kwestionariusza SF-36, jak również na skale sumaryczne, MCS i PCS. Nie zaobserwowano również istotnej statystycznie różnicy

między jakością życia pacjentów z GPA i pacjentów z MPA. W projekcie zestawiono także wyniki analizy jakości życia pacjentów z AAV, z jakością życia pacjentów z innymi chorobami o charakterze przewlekłym, m.in. z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, nadciśnieniem tętniczym czy chorobą nowotworową. Wykazano, że jakość życia pacjentów z AAV jest gorsza w stosunku do pacjentów z powyższymi schorzeniami.

Na podstawie przeprowadzonego badania udowodniono, że jakość życia pacjentów z układowym zapaleniem małych naczyń jest znacząco obniżona. Negatywny wpływ na jakość życia tych pacjentów mają przede wszystkim wysoka aktywność choroby, liczne dysfunkcje narządowe w przebiegu choroby, zajęcie narządu wzroku i skóry, starszy wiek chorych oraz płeć męska. Powyższa wiedza stanowi podłoże do planowania bardziej zindywidualizowanego i ukierunkowanego leczenia.

Ostatnia praca, to praca pogładowa przedstawiająca przegląd aktualnej wiedzy na temat ziarniankowatości z zapaleniem naczyń w praktyce otorynolaryngologa. Praca przedstawia manifestacje kliniczne choroby w rejonie głowy i szyi, metody i trudności diagnostyczne oraz aktualne wytyczne dotyczące leczenia GPA.

Abstract

Introduction

Small vessel vasculitis (SVV) is a heterogeneous group of idiopathic disorders characterised by necrosis and inflammation of small-sized blood vessels. SVV with the serum presence of antineutrophil cytoplasmic anti-body (ANCA) is classified as ANCA-associated vasculitis (AAV). The main variants of AAV are granulomatosis with polyangiitis (GPA; previously Wegener's granulomatosis), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and microscopic polyangiitis (MPA), including renal-limited vasculitis (RLV). In Europe the estimated annual incidences of GPA and MPA range from 2 to 12 cases per million population, with a prevalence of 23 to 160 cases per million population. The presence of ANCA in sera constitutes a crucial serologic marker of AAV, however there are cases with negative ANCA. ANCA patterns are classified as anti-proteinase 3 (PR3) – ANCA (cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody, c-ANCA), and anti-myeloperoxidase (MPO) – ANCA (perinuclear- anti-neutrophil cytoplasmic antibody, p-ANCA). PR3-ANCAs are typically observed in GPA patients, whereas MPO-ANCAs in MPA. ANCA negativity is mainly observed in patients in early stages of the disease or in those with localised disease that is limited to organs of the upper respiratory tract and lungs. The exact diagnosis of AAV is often difficult and is based on the combination of particular serologic, laboratory, imaging and histopathologic analysis. Moreover, clinical manifestations are of great value in early disease recognition and further management, especially in seronegative patients. There are several organs that are mainly affected in AAV, nevertheless, any organ may be involved. In the majority of cases, GPA affects upper and lower respiratory tract with coexisting renal dysfunction. Otorhinolaryngological manifestations are the initial symptoms of GPA in 80-95% of cases and usually precede its conversion to systemic disease. In MPA, involvement of head and neck organs is less common. Individuals with MPA typically present pulmonary abnormalities and renal dysfunction. Studies analysing patients with AAV with otorhinolaryngological manifestations, especially those with MPA, are rare. Researches investigating quality of life in these patients are ever less frequent.

Objective

The main aim of this project was to analyse the heterogeneity of clinicopathological features of individuals with AAV, focusing on otorhinolaryngological manifestations. Because of the chronic, often systemic nature of the disease, quality of life was also assessed in studied group. The objective was achieved by conducting two randomised studies. Each of the studies provided the basis for the articles in the series of publications.

Methods

The American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for vasculitis, and the Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) classification were used to assign patients to particular subgroups as GPA or MPA, respectively. Disease severity stages of enrolled patients were assessed using European Vasculitis Study Group (EUVAS) recommendations. Clinical assessment was performed by one otolaryngologist and one nephrologist to minimise bias. Otorhinolaryngological investigation was based on standard clinical examination consequently supported by endoscopic evaluation (flexible and rigid Karl Storz endoscopes) in patients with positive or uncertain findings. Audiology test were performed by one

audiometrist using the same devices in all patients. Imaging and pathologic analysis were done at the same hospital where the project took place. Laboratory investigation comprised complete blood count (CBC), presence of ANCA serum creatinine levels, serum urea levels, urinalysis, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and procalcitonin levels. All laboratory tests were performed at the same hospital laboratory. ANCA assessment was done at least twice, in time intervals, to eliminate possible false negative or false positive results.

Health-related quality of life (HRQOL) was assessed using SF-36 questionnaire (36-Item Short Form Survey).

Results and conclusions

The first research project enrolled 64 patients with AAV, 41 with GPA and 23 with MPA. The study analysed disease-related clinicopathological features. The results found in GPA patients were juxtaposed with those observed in MPA patients. Evaluation of clinical manifestations focused on otorhinolaryngological dysfunctions. The results revealed that the most commonly affected area in studied group was lower respiratory tract (76.56%), followed by ENT (75%) and renal (73.44%) involvement. Dysfunction of ENT, lungs and nervous system was more frequent in GPA, whereas renal, gastrointestinal, ocular, cutaneous and cardiovascular in MPA. The most commonly affected areas in patients with GPA were ENT, kidneys and lower respiratory tract, reaching 85.37%, 63.41% and 78.05%, respectively. For MPA, the most frequent manifestations were renal, pulmonary and ENT disorders reaching 91.3%, 69.57% and 56.52%, respectively. ENT manifestations detected in the study were present at the initial phase of AAV (in the vast majority of cases with GPA and in several with MPA). They preceded AAV diagnosis and often progression to systemic disease. The mean duration since first ENT symptoms to AAV diagnosis reached 14.5 months. The most common disease manifestation in the head and neck area in both groups, GPA and MPA, was chronic rhinosinusitis followed by recurrent epistaxis. It was proven that ears were also frequently affected with chronic otitis media and sensorineural hearing loss as the most frequent disorders. The majority of laryngeal disorders appeared as hoarseness (not related to smoking) and inspiratory dyspnoea. There were three cases of subglottic stenosis and no subject presenting supraglottic stenosis. The study identified two individuals with peripheral facial nerve palsy and two patients with vocal fold palsy.

Patients with GPA were mainly positive for PR3-ANCA, whereas individuals with MPA were positive for MPO-ANCA in the majority of cases. Seronegative patients typically presented ENT disorders and were diagnosed with GPA. It was revealed that complete blood count typically presented leukocytosis with neutrophilia, lymphopenia and anaemia, while urinalysis presented proteinuria with microscopic haematuria and gross haematuria in most cases. Increased level of serum creatinine and serum urea were identified in the vast majority of MPA patients. The most common radiologic findings were pulmonary nodules and diffuse ground-glass opacity – a result of diffuse alveolar haemorrhage. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* was mainly detected in GPA patients, especially in those with localised form of the disease.

The results of the project imply the high frequency of ENT manifestations especially in GPA patients and also, but in the lower extent, in MPA patients. Moreover, ENT manifestations are often initial symptoms of AAV (specially GPA) preceding its progression to systemic, life-threatening disease if the proper treatment is not provided quickly.

The second project evaluated health-related quality of life in 61 patients with AAV, 41 with GPA and 20 with MPA. HRQOL was assessed using validated SF-36 questionnaire. Eight SF-36 subscales and two summary scores, Physical Composite Score (PCS) and Mental Composite Score (MCS), were juxtaposed with disease stage and activity, organ involvement, serologic profile, treatment, age and gender. The main aim of this analysis was to identify disease-related factors that influence patients' HRQOL mostly.

SF-36 subscales, PCS and MCS, were lower in patients with AAV than in general population. Physical health was more reduced than mental health. The most significantly reduced physical and mental SF-36 domains were Role Physical and Vitality, respectively. The strongest negative correlation between QOL and SVV was observed for high disease activity. It was found that eye and cutaneous involvement significantly, negatively influenced HRQOL. 34.4% patients reported their current health as worse than year ago. The study revealed that subscale and summary SF-36 components were not affected by vasculitis type, serologic profile, disease stage/duration, or treatment. There was no significant difference in HRQOL in GPA and MPA patients.

It was proven that HRQOL in patients with AAV is decreased and is negatively influenced by high disease activity, high number of organ dysfunction, ocular and dermal manifestations, older age, and male gender.

The last publication in the series is a review article that presents an overview of the currently available data concerning GPA in otolaryngologist practice. The manuscript presents GPA manifestations in head and neck area, diagnostic methods and diagnostic difficulties, and current treatment guidelines.