

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ W JĘZYKU POLSKIM

Rozprawa doktorska składa się z cyklu 4 artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych. Są to opis przypadku, przegląd literatury, przegląd systematyczny z metaanalizą i praca badawcza. Łączna punktacja prac wynosi: 11,2 IF oraz 450 punktów MEiN.

Wstęp

Układowe zapalenia naczyń stanowią heterogenną grupę chorób, których istotą jest proces zapalny skutkujący pogrubieniem ściany naczyń krwionośnych oraz ich zwężeniem. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia ukrwienia tkanek dotkniętych chorobą. Proces zapalny może obejmować zarówno strefę wokół zmiany pierwotnej jak i obwodowe obszary i narządy. Układowe zapalenia naczyń można podzielić na podstawie wielkości zajętych naczyń (małe, średnie i duże), a także przyczyny stanu zapalnego (pierwotne – bez uchwytnej przyczyny i wtórne). Patogeneza postaci pierwotnej nie jest w pełni znana. Istotne wydają się czynniki genetyczne i autoimmunologiczne. Postawienie rozpoznania często stanowi wyzwanie i obejmuje przeprowadzenie licznych badań laboratoryjnych oraz obrazowych w celu wykluczenia innych chorób ogólnoustrojowych. Leczenie obejmuje stosowanie leków steroidowych i immunosupresyjnych, a także przeciwciał monoklonalnych. Zajęcie narządu wzroku w przebiegu pierwotnych układowych zapaleń naczyń zostało obszernie opisane. Pacjenci z wyżej wymienionymi chorobami nie są jednak objęci przesiewowymi badaniami okulistycznymi, mimo ryzyka wystąpienia poważnych powikłań okulistycznych wywołanych uogólnionym procesem zapalnym i niedokrwiennym.

Cel badań

Celem projektu było przeanalizowanie zarówno poprzez przegląd literatury jak i badanie obserwacyjne zajęcia narządu wzroku w przebiegu pierwotnych układowych zapaleń naczyń. Przeprowadzanie badań przesiewowych u pacjentów z tymi chorobami mogłoby ułatwić wykrycie wczesnych zmian patologicznych, tym samym przyspieszając proces diagnostyczny oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia. Dodatkowo celem badania obserwacyjnego było opracowanie nieinwazyjnych badań, które dzięki niższemu kosztom i krótszemu czasowi wykonywania w porównaniu do

badan inwazyjnych, moglyby zostac wykorzystane jako badania przesiewowe.

Materialy i metody

P1: Opis przypadku 69-letniej pacjentki z przednia niedokrwienaa neuropatia nerwu wzrokowego z zapaleniem tetnic w przebiegu olbrzymiokomorkowego zapalenia tetnic po infekcji COVID-19

P2: Przeglada dostepnej literatury dotyczacej zajecia narzadu wzroku w przebiegu choroby Buergera

P3: Przeglada systematyczny i metaanaliza na temat zajecia narzadu wzroku w przebiegu choroby Takayasu

P4: Prospektywne, obserwacyjne badanie, do ktorego zakwalifikowano 41 pacjentow chorujacych na nastepujace pierwotne ukkladowe zapalenia naczyin: chorebe Takayasu, olbrzymiokomorkowe zapalenie tetnic, chorebe Buergera, ziarniniakowatosc z zapaleniem naczyin i guzkowe zapalenie tetnic. Analizie poddano wyniki badan 78 oczu z grupy badanej oraz 88 oczu z grupy kontrolnej (44 zdrowych uczestnikow). Za pomoca OCT i angio-OCT oceniano parametry zwiazane z siatkowka (powierzchnie i obwod FAZ, wskaznik kolistosci) oraz naczyiniowka (grubosc naczyiniowki, naczyiniowy indeks naczyiniowkowy).

Wyniki

P1: Po analizie przypadku klinicznego stwierdzono, ze infekcja COVID-19 moze stanowic czynnik wyzwalajacy olbrzymiokomorkowe zapalenie tetnic wraz z powiklaniem w postaci przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego z zapaleniem tetnic.

P2: Przedstawiono wyniki przeglada literatury w oparciu o 13 prac naukowych. Zajecie narzadu wzroku w przebiegu choroby Buergera opisano u 44 pacjentow. Do mozliwych powiklan okulistycznych naleza: przednia niedokrwienaa neuropatia nerwu wzrokowego bez zapalenia tetnic, okluzyjne zapalenie naczyin siatkowki i zapalenie okołozylne, zapalenie zył tarczy nerwu wzrokowego, zamkniecie tetnicy srodkowej siatkowki, zamkniecie galęzi tetnicy srodkowej siatkowki, jaskra normalnego cisnienia, zapalenie błony naczyiniowej, zanik naczyiniowkowo-

siatkówkowy, zapalenie siatkówki, zapalenie tarczy nerwu wzrokowego, zanik nerwu wzrokowego, zmiany charakterystyczne dla retinopatii nadciśnieniowej. Mogą także występować nieprawidłowości w elektroretinografii.

P3: Przedstawiono wyniki analizy 106 prac naukowych. Zajęcie narządu wzroku w przebiegu choroby Takayasu dotyczyło 122 pacjentów. Średnia wieku pacjentów wynosiła 31,4, a stosunek kobiet do mężczyzn – 4,8:1. Zdecydowana większość była w wieku od 11 do 40 lat, ze szczytem w trzeciej dekadzie życia. Dominowały przypadki pochodzące z Azji. W ponad 74% przypadków zajęcie narządu wzroku wystąpiło przed rozpoznaniem choroby Takayasu. Do najczęściej występujących powikłań okulistycznych należały: niedokrwienie siatkówki, neuropatia nerwu wzrokowego, zaćma i zamknięcie naczyń tętniczych siatkówki. Glikokortykosteroidy w postaci doustnej, procedury naczyniowe oraz metotreksat stosowane były jako leczenie pierwszego rzutu. Pacjenci skarżyli się najczęściej na stopniowe pogorszenie widzenia, nagłe pogorszenie widzenia, ból oka, a także przemijające zaniewidzenie (ang. amaurosis fugax). Dominującą postacią zajęcia narządu wzroku u dzieci było niedokrwienie siatkówki i zapalenie błony naczyniowej.

P4: Zaprezentowano wyniki badań oceniających siatkówkę i naczyniówkę u pacjentów z 5 chorobami z kręgu układowych zapaleń naczyń. Średnia grubość naczyniówki w grupie badanej wynosiła 341 μm , a w grupie kontrolnej 262 μm . Średnia wartość naczyniowego indeksu naczyniówkowego wynosiła 49,6% w grupie badanej oraz 64,5% w grupie kontrolnej. W grupie badanej średnia powierzchnia FAZ wynosiła 0,34 mm^2 natomiast w grupie kontrolnej 0,26 mm^2 . Średnia wartość obwodu FAZ również była wyższa w grupie badanej (2,18 mm vs. 1,89 mm). Średnia wartość wskaźnika kolistości wynosiła 0,86 dla grupy badanej i 0,87 w grupie kontrolnej.

Wnioski

1. W przebiegu układowych zapaleń naczyń może dojść do zajęcia wielu struktur narządu wzroku.
2. Konieczna jest współpraca między okulistami, angiologami i reumatologami ze względu na możliwość wystąpienia powikłań okulistycznych przed postawieniem rozpoznania choroby podstawowej.
3. Wprowadzenie przesiewowych badań okulistycznych oceniających

naczyniówkę i siatkówkę u pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń może skutkować wykryciem patologicznych zmian zanim zostaną one zauważone przez pacjentów.

4. Naczyniowy indeks naczyniówkowy zdaje się szczególnie przydatny w ocenie naczyniówki ze względu na mniejszą podatność na wpływ innych czynników w porównaniu do grubości naczyniówki.
5. Konieczne jest szybkie rozpoznanie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic aby uniknąć wystąpienia poważnych powikłań takich jak obuoczna utrata widzenia.
6. Choroba Buergera może nie mieć charakteru miejscowej waskulopatii, lecz być zaburzeniem ogólnoustrojowym i – podobnie jak inne układowe zapalenia naczyń – obejmować wiele narządów.
7. W przypadku młodych pacjentów z zaburzeniami w obrębie narządu wzroku, bez współistniejących chorób należy rozważyć chorobę Takayasu.

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ W JĘZYKU ANGIELSKIM

The PhD dissertation consists of four publications: a case-report, a review of the literature, a systematic review with meta-analysis and an original study. The total impact factor and the MEiN score of the 4 articles equals 11.2 and 450 points respectively.

Introduction

Vasculitis is a term for a group of rare diseases in which an inflammation of the blood vessels develops. This results in thickening of the blood vessel wall, stenosis, and eventually reduction of blood flow to various tissues and organs. The pathological process may affect the area surrounding the lesion as well as peripheral areas and visceral organs. Vasculitis can be classified according to the size of the blood vessels affected by the inflammation (large, medium, or small vessel vasculitis) or the underlying cause of the disease — primary (with no certain cause) and secondary (to other diseases or drug-induced). The pathogenesis of primary vasculitis is not fully known. A combination of genetic and autoimmune factors is usually taken into account. The diagnostic process is often challenging and involves comprehensive examinations, including laboratory and imaging tests, to rule out other systemic diseases. The treatment of vasculitis typically involves the use of steroids and immunosuppressive drugs, with monoclonal antibodies also reported as beneficial. Ocular manifestations have been documented in various types of vasculitis. Although the association between primary vasculitis and ocular manifestations is well-known, routine ophthalmological examinations for patients with these diseases seem to be lacking, despite the potential for systemic inflammation and ischemia to lead to severe ophthalmic complications. To ensure holistic care together with the co-authors we aimed to investigate the involvement of the eye in the course of primary vasculitis.

Aim:

The aim of the research project was to emphasize the involvement of various structures of the eye in the course of vasculitis. Conducting screenings for patients with those diseases may be beneficial in detecting early abnormalities and accelerating the administration of appropriate treatment. The objective of the original study was to use non-invasive methods, which would not be time- and cost-

consuming, yet would be helpful in routine tests. The goal of conducting such examinations is to detect ocular complications of the disease, even before the patients notice any symptoms.

Materials and methods:

P1: Case report of arteritic anterior ischemic optic neuropathy in the course of giant cell arteritis after COVID-19 in a 69-year old woman

P2: Review of available literature data on the topic of ocular manifestations of Buerger's disease.

P3: Systematic review and metaanalysis of available literature on ocular manifestations of Takayasu's arteritis.

P4: A prospective and observational study was conducted in 41 patients with 5 types of primary vasculitis: TA, GCA, Buerger's disease, GPA and PN. A total of 78 eyes were included in the study group. In addition, 44 healthy individuals were enrolled in the control group for comparison (88 eyes). The retina and the choroid were assessed with the use of OCT and OCTA. The following parameters were measured: choroidal thickness, choroidal vascularity index, area and perimeter of FAZ as well as circularity index.

Results:

P1: The case analysis led us to conclude that SARS-CoV-2 infection might be a possible risk factor for the onset of giant cell arteritis and its ocular manifestation, such as arteritic anterior ischemic optic neuropathy.

P2: 13 articles concerning 44 patients with ocular manifestations of Buerger's disease were analyzed. Those patients may develop: non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, occlusive retinal vasculitis and periphlebitis, papillophlebitis, central retinal artery occlusion, branch retinal artery occlusion, normal tension glaucoma, uveitis, chorioretinal atrophy, retinitis, papillitis, optic atrophy, changes typical for hypertensive retinopathy. Additionally, the abnormalities in electroretinography might be present.

P3: 106 articles concerning 122 patients with ocular manifestations of Takayasu's

arteritis were analyzed. The mean age of those patients was 31.4 years, with a female-to-male ratio of 4.8:1. The vast majority were aged between 11 and 40 with the peak in the third decade. Most patients were from Asia. In over 74% of cases, the ocular manifestations preceded the diagnosis of TA. The most common eye disorder accompanying the disease was retinal ischemia, followed by optic neuropathy, cataract and retinal artery occlusion. Systemic steroid therapy, vascular procedures, and methotrexate were predominantly used as primary treatments for TA. Patients mostly complained of gradual vision acuity loss, sudden vision acuity loss, ocular pain and amaurosis fugax. Children (under the age of 18) presented mainly with retinal ischemia and uveitis.

P4: The findings of examinations evaluating the choroid and retina in patients with 5 diseases representing primary vasculitis were presented. The mean choroidal thickness in the study group equaled 341 μm , whereas in the control group, it measured 262 μm . Regarding central choroidal vascularity index, the mean value in our study group was 49.6%, compared to 64.5% in the control group. In the study group, the mean FAZ area equaled 0.34 mm^2 , while in the control group it measured 0.26 mm^2 . Similarly, the mean FAZ perimeter was higher in the study group (2.18 mm vs. 1.89 mm). Regarding the circularity index, the mean values were 0.86 for the study group and 0.87 for the control group.

Conclusions:

1. Vasculitis is a group of diseases affecting various structures of the eyes.
2. The multidisciplinary cooperation between ophthalmologists, angiologists, and rheumatologists is crucial, as eye disorders may be the first sign of vasculitis.
3. Conducting routine ophthalmological examinations in patients diagnosed with vasculitis with the assessment of the retina and choroid could be beneficial, as they may detect pathological changes before any ocular symptoms alarm the patients.
4. Choroidal vascularity index seems to be especially promising for choroidal evaluation, as it appears to be less influenced by various factors compared to choroidal thickness.
5. The diagnosis of giant cell arteritis should be made as soon as possible to

avoid serious complications of the disease, such as bilateral vision loss.

6. Buerger's disease may not be localized vasculopathy but a systemic disease and - like other vasculitis – it may affect various organs and systems.
7. In the case of young patients presenting with ocular disorders and without any known comorbidities Takayasu's arteritis should be considered as a possible diagnosis.