

OPIS PRZYPADKU / CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 15.02.2019 • Zaakceptowano/Accepted: 16.03.2019

© Akademia Medycyny

Multidyscyplinarne leczenie zagrażającego życiu krwawienia z przewodu pokarmowego będącego powikłaniem ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń – opis przypadku***Multidisciplinary management of life threatening gastrointestinal bleeding in granulomatosis with polyangiitis – a case report*****Natalia Kulczyk-Pałasz¹, Wojciech Serednicki¹, Ewa Zasada², Jarosław Woron¹**¹ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków² Department of Anaesthesia and Critical Care, The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom**Streszczenie**

Wstęp. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) to martwicze zapalenie małych i średnich naczyń krwionośnych. Choroba najczęściej dotyczy układu oddechowego oraz nerek, aczkolwiek inne narządy i układy mogą być objęte schorzeniem. Pacjenci, u których dochodzi do rozwoju zagrażającej życiu niewydolności wielonarządowej wymagają leczenia w obszarze oddziału intensywnej terapii (OIT) i wdrożenia agresywnego leczenia, m.in. steroidoterapii, immunoterapii, terapii nerkozastępczej, plazmaferezy. Niektórzy pacjenci mogą wymagać interwencji chirurgicznej. **Opis przypadku.** W artykule przedstawiono kliniczny przypadek 26 letniej pacjentki z GPA przyjętej do OIT ze stopniowo narastającymi objawami zagrażającej życiu niewydolności oddechowej, niewydolności nerek oraz krwawieniem z przewodu pokarmowego. **Wnioski.** Autorzy zaprezentowali konieczność wdrożenia interdyscyplinarnego leczenia u pacjentki z postępującym GPA oraz rolę komunikacji w zespole terapeutycznym celem osiągnięcia korzystnego efektu leczniczego. Współpraca pomiędzy specjalistami z różnych dziedzin medycyny koordynowana przez specjalistę intensywnej terapii pozwoliła skutecznie leczyć chorą z zagrażającym życiu GPA. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 35-40.*

Słowa kluczowe: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA), niewydolność wielonarządowa, oddział intensywnej terapii interdyscyplinarnej

Abstract

Background. Granulomatosis with polyangiitis – GPA is a necrotising vasculitis predominantly involving small – to medium-sized vessels. The disease usually affects respiratory tract and the kidneys although other organs and systems may be involved. Patients who develop life-threatening multiorgan failure require intensive care unit (ICU) admission and implementation of aggressive treatment including corticosteroids, immunosuppressants, renal replacement therapy, plasma exchange. Some patients may require surgical intervention. **Case report.** The paper presents a clinical case of a 26 years old female patient diagnosed with GPA admitted to multidisciplinary ICU with gradually progressing life-threatening symptoms including respiratory failure, renal failure and gastrointestinal bleeding. **Conclusions.** Authors present the importance of multidisciplinary approach in management of complicated GPA and the role of communication between healthcare providers to achieve positive clinical outcome. Cooperation between specialists from different disciplines coordinated

by intensivists allowed to deliver comprehensive care for patient with life – threatening GPA. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 35-40.*

Keywords: granulomatosis with polyangiitis (GPA), multiorgan failure, multidisciplinary intensive care unit

Wstęp

Zarniniakowatość z zapaleniem naczyń (granulomatosis with polyangiitis – GPA) charakteryzuje się obecnością nacieków leukocytarnych w ścianach naczyń i uszkodzeniem struktury ściany naczynia. Prowadzi to do zwężenia średnicy naczynia, niedokrwienia i martwicy zaopatrywanej tkanki. Patologia najczęściej dotyczy małych i średnich naczyń (kapilar, naczyń układu żylnego oraz układu tętniczego) górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek [1]. Choroba może również zajmować inne narządy i układy. Zajęcie układu pokarmowego nie występuje często, aczkolwiek może być przyczyną poważnych, zagrażających życiu komplikacji [2,3].

Systemowe objawy kliniczne, takie jak gorączka, utrata masy ciała, bóle stawów są mało charakterystyczne, dlatego też diagnoza często jest stawiana z opóźnieniem. Tymczasem wczesne wdrożenie prawidłowego leczenia może w znaczący sposób wpłynąć na rokowanie. Niewyjaśnione krwioplucie, krwawienia z nosa, stany zapalne w obrębie gałki ocznej (głównie twardówki), obecność białka w moczu powinny skłonić lekarza do wdrożenia diagnostyki w kierunku GPA – oceny poziomu przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie własnych granulocytów obojętnochłonnych (ANCA) [4]. U pacjentów z objawami ze strony układu oddechowego pomocne w postawieniu diagnozy jest zdjęcie radiologiczne lub tomografia komputerowa klatki piersiowej. Badaniem rozstrzygającym, aczkolwiek nie zawsze możliwym do wykonania, jest biopsja zajętego narządu. Choroba jest wynikiem dysfunkcji układu immunologicznego, przy czym dokładna etiologia GPA nie jest dotychczas wyjaśniona. Leczenie polega na stosowaniu w fazie ostrej zachorowania cyklofosfamidu lub zamiennie rytuksymabu, glikokortykosteroidów, a w najcięższych postaciach choroby, głównie w razie wystąpienia kłębuszkowego zapalenia nerek (KZN) o piorunującym przebiegu, również zabiegów plazmaferezy w połączeniu z zastosowaniem technik terapii nerkozastępczej [3,5-7].

Standardowa terapia cyklofosfamidem lub rytuksymabem pozwala na osiągnięcie remisji u 90%

chorych. 80% przeżywa 8 lat od wdrożenia leczenia. Przyczyną pogorszenia stanu chorych, a często bezpośrednią przyczyną zgonu w razie nieskuteczności zastosowanej terapii, bywa najczęściej narastająca niewydolność oddechowa lub niewydolność nerek oraz powikłania związane z zakażeniami o ciężkim przebiegu klinicznym. 50% chorych, u których wystąpiło gwałtownie postępujące zapalenie nerek w ciągu 5 lat rozwija się następowo schyłkową niewydolność nerek, co wymaga wdrożenia leczenia hemodializami.

Każde z pojawiających się powikłań choroby podstawowej (krwawienie pęcherzykowe, niewydolność nerek wymagająca zastosowania metod nerkozastępczych, krwawienie z przewodu pokarmowego), jak również powikłania leczenia (z których najważniejsze to immunosupresja prowadząca do ciężkich, opornych na leczenie zakażeń) w sposób znaczący pogarszają rokowanie zarówno w zakresie remisji choroby podstawowej, jak i w opanowaniu odległych skutków klinicznych powikłań, takich jak ślepota, głuchota, schyłkowa niewydolność nerek, nawracające zakażenia dróg oddechowych, nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego czy zwężenia krtani wymagające leczenia chirurgicznego [7,8].

Podawana w literaturze, stosunkowo ubogiej w tym zakresie, śmiertelność pacjentów wymagających leczenia w obszarze intensywnej terapii waha się od 11-52% i dotyczy wszystkich postaci zapalenia małych naczyń, przy czym GPA jest najczęstszym schorzeniem wymagającym leczenia w OIT [9-11].

Opis przypadku

26-letnia, dotąd zdrowa pacjentka, została przyjęta do Oddziału Klinicznego Alergologii i Immunologii UJ CM z podejrzeniem choroby układowej. Główne objawy kliniczne w momencie przyjęcia to narastające osłabienie, ból stawów, zmiany skórne o charakterze wysypki plamisto-grudkowej na skórze głowy, jak również trwająca od kilku dni gorączka oraz biegunka. Przy przyjęciu pacjentka w stanie ogólnym dość dobrym. W zdjęciu przeglądowym klatki piersiowej zmiany śródmiąższowe płuca prawego z podejrzeniem

krwawienia do pęcherzyków płucnych. Wykonano bronchoskopię, potwierdzając krwawienie dopęcherzykowe. Zaobserwowano narastającą niewydolność nerek. W wykonanych dodatkowych badaniach laboratoryjnych stwierdzono dodatnie przeciwciała c-ANCA, dodatnie przeciwciała anty PR-3 oraz ANA w mianie 1:160 z ujemnym wynikiem anty-ENA. Postawiono rozpoznanie ziarniniakowości z zapaleniem naczyń. W późniejszym czasie diagnoza potwierdzona została również w badaniu histopatologicznym wycinka z jelit. We wstępnym leczeniu zastosowano steroidoterapię dożylną (Dexaven w dawce 4-4-0 mg). W drugiej dobie hospitalizacji podano cyklofosfamid w dawce 900 mg (12,5 mg/kg mc). Po kolejnych 48 godzinach wykonano zabieg plazmaferezy z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej. W tym samym czasie zaobserwowano pierwsze objawy krwawienia z przewodu pokarmowego.

Kolejnego dnia leczenia zaobserwowano pierwszy epizod omdlenia w pozycji siedzącej z opadaniem głowy. Podobne epizody pojawiały się kilkakrotnie, bez uchwytniej przyczyny neurologicznej czy metabolicznej. Z powodu utrzymującego się krwawienia z przewodu pokarmowego oraz narastających objawów niewydolności krążeniowo oddechowej chora została przeniesiona do Kliniki Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM w Centrum Urazowym Medycyny Ratunkowej i Katastrof (CUMRiK) w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie.

Przy przyjęciu do OIT chora przytomna, w logicznym kontakcie, przy czym kilkakrotnie zaobserwowano epizody krótkotrwałej utraty przytomności z opadaniem głowy. Chora prezentowała objawy narastającej niewydolności oddechowej i niestabilności układu krążenia oraz objawy masywnego krwawienia z przewodu pokarmowego. U pacjentki wykonano gastro- i kolonoskopię. Niestety nie uwidoczniono miejsca aktywnego krwawienia. Chora została zaintubowana, rozpoczęto wentylację mechaniczną. Przetaczano preparaty krwi, jednakże pomimo wielokrotnych przetoczeń poziom Hb utrzymywał się na poziomie 4-4,5 mg/dl. Wykonano angiografię naczyń łożyska trzewnego stwierdzając krwawienie z jednego z odgałęzień tętnicy krezkowej górnej. Wykonano embolizację naczynia. W kolejnych trzech badaniach angiograficznych nie uwidoczniono miejsca krwawienia, pomimo utrzymującej się utraty krwi do przewodu pokarmowego. Ze względu na cechy narastającej niewydolności nerek oraz trudności w utrzymaniu pra-

widłowego bilansu płynowego (masywne przetoczenia preparatów krwiopochodnych, albumin) w jedenastym dniu hospitalizacji włączono terapię nerkozastępczą CVVHDF Ci-Ca, którą kontynuowano (z krótkimi przerwami) przez kolejnych 50 dni. W dwunastym dniu terapii, z uwagi na cechy utraty krwi, przy ujemnych wynikach badań angiograficznych, zdecydowano o wykonaniu laparotomii zwiadowczej. Podczas zabiegu operacyjnego stwierdzono na całej długości jelita cienkiego, w odległości kilkunastu centymetrów od siebie, od strony brzegu przeciwkrezkowego jelita obecność plackowatych zmian o średnicy od kilku do kilkunastu milimetrów o poszerzonej sieci naczyń. W części poziomej dwunastnicy zlokalizowano skrzep na brzegu owrzodzenia. Spłukano go, stwierdzając nieznaczne krwawienie miejscowe. Ze względu na umiejscowienie zmiany, ciężki stan ogólny chorej oraz znaczną hipoalbuminemię odstąpiono od wykonywania duodenotomii i podklucia zmiany. Roztworem adrenaliny ostrzyknięto zmianę, uzyskując zatrzymanie krwawienia oraz wyłoniono jejunostomię pętlową w lewym śródbrzuszu.

Ze względu na krytyczny stan ogólny oraz towarzyszącą infekcję płucną, po konsultacji z Kliniką Immunologii UJ CM, zrezygnowano z leczenia cyklofosfamidem, utrzymano steroidoterapię oraz włączono do leczenia immunoglobulinę (podawano kilkakrotnie w pulsach raz dziennie przez 3 dni w dawce 0,4 g/kg mc, z zachowaniem co najmniej trzydniowej przerwy pomiędzy pulsami). Po kolejnych 7 dniach leczenia z powodu obecności dużej ilości płynu w lewej jamie opłucnej założono drenaż opłucnowy (usunięty po tygodniu).

Z uwagi na niejasny klinicznie stan jamy brzusznej w dwudziestej dobie leczenia zdecydowano o wykonaniu relaparotomii. Podczas zabiegu stwierdzono około 6 cm od więzadła Treitza i ok. 25 cm od jejunostomii, duży otwór perforacyjny obejmujący większą część obwodu jelita z martwicą jego brzegów. Ze względu na cechy rozlanego zapalenia otrzewnej zdecydowano o wycięciu fragmentu jelita czczego z otworem perforacyjnym i odstąpieniu od sytuacyjnego zespolenia oraz zaplanowano kolejne laparotomie z płukaniem jamy otrzewnej oraz żołądka ze skrzepów, treści krwistej oraz ropnej. Po 14 dniach od rozpoczęcia wentylacji mechanicznej wykonano tracheotomię przezskórną metodą Griggsa. W wykonanej w tym czasie bronchoskopii stwierdzono liczne nacieki podśluzówkowe o typie ziaren oraz znaczną ilość skrzepów

w drzewie oskrzelowym. Chora w tym czasie w stanie ciężkim, niestabilna hemodynamicznie, wentylowana mechanicznie, z utrzymującą się pomimo leczenia pozaustrojowego kwasica metaboliczną. Po konsultacji z hematologiem zdecydowano o podjęciu próby leczenia rituksymabem, mając na uwadze relatywnie niskie prawdopodobieństwo pogorszenia stanu ogólnego w stosunku do spodziewanych rezultatów leczenia choroby podstawowej. Podano 750 mg produktu leczniczego rytuksymab (MabThera, w dawce 375 mg/m²). Modyfikowano w tym czasie leczenie przeciwdrobnoustrojowe wg wyników posiewów – pacjentka otrzymywała antybiotyki, w tym leki zapobiegające rozwojowi zakażeń oportunistycznych, leczenie p/grzybicze oraz p/wirusowe (m.in. Meropenem, Linezolid, Kolistynę, Amikacynę, Worikonazol, Amfoterycynę B, Acyclovir). Jednocześnie kontynuowano steroidoterapię.

W 33 dobie od przyjęcia do szpitala i w 27 od przyjęcia na OIT podano drugą dawkę rytuksymabu. Jednocześnie regularnie kontrolowano poziom immunoglobulin, w miarę potrzeby włączając do leczenia suplementację preparatem Kiovig. Równocześnie prowadzono zaawansowaną terapię żywieniową dojelitową. Pozyskane z proksymalnej stomii soki trawienne przelewano z worka stomijnego do butelki, następnie podłączano w układzie T wraz z żywnieniem przemysłowym do drenu w stomii dystalnej. Jednocześnie kontynuowano wdrożone już w początkowym okresie pobytu żywienie pozajelitowe z odpowiednimi modyfikacjami. Suplementowano witaminy dodatkowymi preparatami: wit. C i K dożylnie, wit. D dodawano do żywienia dojelitowego. Tym sposobem uzyskano optymalne w zaistniałej sytuacji odżywienie pacjentki – wzrost stężenia albumin oraz białka całkowitego.

W trzeciej dobie po podaniu drugiej dawki rytuksymabu stwierdzono objawy krwawienia z przewodu pokarmowego w postaci zalegającej, brunatnej treści w sondzie żołądkowej oraz worku stomijnym. Kontynuowano leczenie zachowawcze poprzez wypłukiwanie skrzepów za pomocą zimnego 0,9% roztworu NaCl przez sondę żołądkową oraz dren założony do proksymalnej stomii. Postanowiono jak najdłużej odroczyć decyzję o relaparotomii. Ostatecznie uzyskano poprawę.

W 53 dobie terapii stwierdzono istotne pogorszenie kliniczne. Zaobserwowano narastanie zmian skórnych, znaczące pogorszenie parametrów wymiany gazowej, spadek poziomu albumin, nawrót niestabilności hemo-

dynamicznej.

Pomimo braku pełnego konsensusu w czasie spotkania konsylium interdyscyplinarnego zdecydowano o włączeniu trzeciej dawki rytuksymabu w dawce 500 mg uzyskując istotną poprawę kliniczną. Od 60 dnia pacjentka stopniowo wyprowadzana z analgo-sedacji – uzyskano logiczny kontakt. Pacjentka współpracująca, nastrój adekwatny do sytuacji. Stopniowo intensyfikowano działania fizyko- i fizjoterapeutyczne. Zdecydowano o zaprzestaniu ciągłej terapii nerkoza-
stępczej. Forsowano diurezę dwoma lekami diuretycznymi (Furosemidem w ciągłym wlewie dożylnym oraz Torasemidem podawanym w bolusach). Pomimo pozytywnego skutku (diureza godzinowa ok. 100 ml) obserwowano narastanie parametrów nerkowych, dlatego zdecydowano o wdrożeniu dializoterapii przerywanej (IHD). Pacjentka odzwyczajana od respiratora, kontrolne parametry gazometryczne w normie.

W 68 dniu od przyjęcia do szpitala a 62 dobie od przyjęcia do OIT chora w dobrym stanie ogólnym, oddychająca spontanicznie przez tracheotomijną rurkę fonacyjną została wypisana do Kliniki Alergologii i Immunologii UJ CM. W kolejnych dwóch tygodniach leczenia usunięto rurkę tracheotomijną oraz wykonano zabieg odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego. Przebieg pooperacyjny typowy, bez powikłań.

W rok po wypisie z CUMRiK choroba podstawowa w fazie remisji – nie obserwowano nowych objawów chorobowych; w badaniach laboratoryjnych ANCA oraz anty PR-3 ujemne.

Wnioski

Przedstawiony przypadek kliniczny w znakomity sposób pokazuje rolę terapii interdyscyplinarnej opartej na współpracy specjalistów wielu dziedzin medycznych we wspólnym wysiłku leczenia szczególnie skomplikowanych przypadków chorobowych. Na szczególne podkreślenie zasługuje rola współdziałania lekarzy dyscyplin zabiegowych i niezabiegowych podczas długotrwałego leczenia choroby podstawowej, mieszczącej się w tradycyjnym pojęciu w grupie zachorowań medycznych, a w przebiegu leczenia powikłanej poważnymi powikłaniami wymagającymi leczenia chirurgicznego. Realizacja powyższego, przy uwzględnieniu ciężkiego stanu chorej, możliwa była jedynie w obszarze intensywnej terapii interdyscyplinarnej, integrującej możliwości leczenia zabiegowego z zaawansowanymi możliwościami leczenia podtrzy-

mującego funkcje życiowe, rozbudowanymi możliwościami diagnostycznymi i zintegrowaną rehabilitacją medyczną.

Kluczowym dla sukcesu procesu terapeutycznego wydaje się podjęcie agresywnego leczenia choroby podstawowej oraz indywidualizacja podejścia. Ogromne znaczenie w procesie leczenia miała ciągła i szczegółowa obserwacja pacjentki oraz dynamiczne reagowanie na zmiany zachodzące w stanie klinicznym, nie zawsze mające czasowy bezpośredni związek z wynikami badań. Przykładem może być pogorszenie stanu ogólnego, kliniczne cechy nawrotu choroby, pomimo satysfakcjonującego poziomu LimfT DC20+ oraz immunoglobulin.

Trzykrotne zastosowanie rituksymabu oraz wlewu immunoglobulin przyniosło korzystne efekty pomimo braku jednoznacznego konsensusu zespołu co do uzasadnienia takiego postępowania w oparciu o EBM.

Niezwykle ważne, być może wręcz decydujące, okazało się również stosowanie intensywnego odżywiania pacjentki oraz wykorzystanie soków trawienych chorej celem jak najdokładniejszego odtworzenia fizjologicznej drogi odżywiania w danych warunkach, połączonego z zastosowaniem dodatkowej suplementacji witaminowej. Doprowadziło to do wyrównania poziomu albumin oraz białka całkowitego, co przy remisji ziarniniakowatego zapalenia naczyń, umożliwiło gojenie tkanek, uszkodzonych w przebiegu choroby podstawowej, jak i urazu chirurgicznego.

Z kolei zastosowanie rozszerzonego monitorowania hemodynamicznego oraz pomiar ELVI pozwoliło na optymalizację postępowania związanego z utrzymaniem hemostazy wodnej ustroju. Bardziej efektywne, dzięki temu, wykorzystanie możliwości ciągłych technik nerkozastępczych i następnie zastosowanie technik przerywanych, pozwoliło na doprowadzenie do powrotu funkcji układu wydalniczego.

Opisany przypadek dowodzi, iż w stanach krytycznych należy rozważyć ryzyka i spodziewane korzyści agresywnego leczenia, nawet wychodzące poza przyjęte schematy. Przykładem jest decyzja dotycząca odstąpienia od potencjalnie skutecznej, aczkolwiek niepozbawionej skutków ubocznych plazmaferezy,

czy też decyzja o wykonaniu tracheostomii, pomimo opisywanego w literaturze przedmiotu, ogromnego ryzyka zwężenia tchawicy.

Nowoczesna interdyscyplinarna intensywna terapia powinna w swoim działaniu opierać się na zasadach dokładnie oddających jej nazwę. Działania lecznicze powinny być zintegrowane co do celu – wyleczenia oraz oparte na działaniach multidyscyplinarnych przy założeniu intensyfikacji działań diagnostycznych i terapeutycznych z zachowaniem priorytetowego dla chorego bezpieczeństwa. Wymaga to współpracy specjalistów wielu dziedzin medycznych, przy czym zasadniczą integracyjną rolę odgrywa tutaj lekarz intensywiści – zarządzający całością procesu leczniczego z uwzględnieniem i priorytetyzacją działań leczniczych i diagnostycznych przy jednoczesnym uwzględnieniu bezpieczeństwa ich zastosowania w oparciu, o dostępne jedynie w obszarze intensywnej terapii, rozbudowane i zaawansowane możliwości ciągłego monitorowania stanu chorego zarówno w zakresie przyrządowym, jak i klinicznym.

Powyżej opisany przypadek kliniczny, którego leczenie wymagało współpracy lekarzy alergologów, immunologów, hematologów, nefrologów, lekarzy chorób metabolicznych, radiologów interwencyjnych, kardiologów, chirurgów, dermatologów, dietetyków, rehabilitantów, psychologów klinicznych, farmakologów, jak również pielęgniarek oraz innych pracowników ochrony zdrowia zintegrowanej co do całości przez lekarza anestezjologii i intensywnej terapii, znakomicie potwierdza powyżej opisane wnioski.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Natalia Kulczyk-Pałasz

Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej

Uniwersytet Jagielloński CM

św. Anny 12; 31-008 Kraków

☎ (+48 12) 422 04 11

✉ n.kulczykpalasz@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Simple D, Keogh J, Forni L, Venn R. Clinical review: Vasculitis on the intensive care unit – part 1: diagnosis. *Crit Care*. 2005;9:92-7.
2. Masiak A, Zdrojewski L, Zdrojewski Z, Bullo-Pintecka B, Rutkowski B. Gastrointestinal tract involvement in granulomatosis with polyangiitis. *Gastroenterology Rev*. 2016;11(4):270-5.
3. Srivastava S, Devlin A, Yan-Naing Winn L, Tez D, Giles M. Wegener's granulomatosis – an unusual case of colonic haemorrhage, *QJM: Intern J Med*. 2014;107(10):841-3. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs026>.
4. Falk RJ, Merkel PA, King TE. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestation and diagnosis. In: Glasscock RJ, Appel GB, Lam AQ, Ramirez Curtis M (eds.), *UptoDate*. 2019. Available from <https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
5. Simple D, Keogh J, Forni L, Venn R. Clinical review: Vasculitis on the intensive care unit – part 2: treatment and prognosis. *Crit Care*. 2005;9:193-7.
6. Merkel PA, Kaplan AA, Falc RJ. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Initial immunosuppressive therapy. In: Appel GB, Fervenza FC, Lam AQ, Ramirez Curtis M (eds.). *UptoDate*. 2019. Available from <https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-initial-immunosuppressive-therapy>.
7. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab – a critical care perspective. *Crit Care*. 2012;16(4):231. Published 2012 Aug 31. doi:10.1186/cc11304.
8. Masiak A, Struk-Panfill M, Zdrojewski Z. Infectious complication or exacerbation of granulomatosis with polyangiitis? *Reumatologia/Rheumatology*. 2015;53(5):286-91. doi:10.5114/reum.2015.55833.
9. Włodarczyk A, Polok K, Górka J, Hałek A, Biedroń G, Krawczyk P, Musiał J, et al. Patients with small-vessel vasculitides have the highest mortality among systemic autoimmune diseases patients treated in intensive care unit: A retrospective study with 5-year follow-up. *J Crit Care*. 2018;48:166-71.
10. Kimmoun A, Baux EI, Das V, Terzi N, Talec P, Asfar P, et al. Outcomes of patients admitted to intensive care units for acute manifestation off small-vessel vasculitis: a multicenter, retrospective study. *Crit Care* 2016 20:27 <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1189-5>.
11. Demiselle J, Auchabie J, Beloncle F, Gatault P, Grangé S, Du Cheyron D, et al. Patients with ANCA-associated vasculitis admitted to the intensive care unit with acute vasculitis manifestations: a retrospective and comparative multicentric study. *Ann Intensive Care*. 2017;7:39. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0262-9>.