

Dušanka Martinović Kaliterna¹
Ivanka Marinović²
Ilza Salamunić³

¹Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split

²Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split

³Odjel za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku
Klinički bolnički centar Split

Vaskulitisi povezani s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA)

Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated vasculitides

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Dušanka Martinović Kaliterna
Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Šoltanska 1 ♦ 21000 Split
d.martinovic@inet.hr

Sažetak

Vaskulitisi malih krvnih žila, koji su povezani s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA), skupina su rijetkih bolesti koje obilježava infiltracija upalnim stanicama i posljedična nekroza stijenki krvnih žila. Smatra se da ANCA imaju značajnu ulogu u patogenezi ovih bolesti. Dokazano je da potiču endotelnu aktivaciju te pojačavaju migraciju i adheziju neutrofila za stijenku krvne žile. Obilježje granulomatoznog poliangiitisa je nastajanje nekrotizirajućih granuloma gornjeg i donjeg dijela respi-

ratornog sustava. Najčešća radiološka obilježja na plućima su fiksni infiltrati, noduli i kavitacije. Mikroskopski poliangiitis zahvaća bubrege - glomerulonefritis i pluća - kapilaritis, a može zahvatiti i srednje velike krvne žile. Značajke eozinofilne granulomatoze s poliangiitisom su astma, periferna eozinofilija, eozinofilna infiltracija tkiva, najčešće pluća, te mononeuritis multiplex. Diferencijalno dijagnostički važno je razlikovati ANCA vaskulitise od infekcija, malignih bolesti i bolesti vezivnog tkiva.

Gljučne riječi

vaskulitisi, antineutrofilna citoplazmatska protutijela, krvna žila, upala, nekroza, poliangiitis

Summary

The anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitides are a group of uncommon diseases characterised by inflammatory cell infiltration and ne-

croisis of blood vessel walls. ANCA there has been considerable progress towards understanding their pathogenesis. This results in endothelial activation with in-

creased transmigration and adherence of neutrophils to vessel walls. Specific for granulomatosis with polyangiitis are nasal or oral inflammation and development of oral ulcers and purulent or bloody nasal discharge. The chest radiograph usually showed the presence of nodules or fixed infiltrates. Microscopic polyangiitis affects the smallest blood vessels and may also affect medium-sized vessels, demonstrates the tropism for the kidneys

- glomerulonephritis and lungs - pulmonary capillaritis. The characteristic features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis are asthma, eosinophilia in peripheral blood, sinusitis and pulmonary infiltrates which may be transient, than mononeuritis multiplex. It is important to differentiate ANCA vasculitis and syndromes that may mimic them, particularly infection, malignancy and connective tissue disease.

Keywords

vasculitis, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, blood vessel, inflammation, necrosis, polyangiitis

Uvod

Vaskulitisi povezani s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA) su rijetke bolesti obilježene infiltracijom stijenke krvne žile upalnim stanicama te posljedičnom nekrozom. Kliničke manifestacije ovise o veličini i lokaciji zahvaćene krvne žile. Kod ANCA povezanih vasku-

litisa (AAV) zahvaćene su najčešće male, a ponekad i srednje velike krvne žile (1). ANCA protutijela su, uz genetsku sklonost, bitna u etiopatogenezi ovih bolesti. Novije studije govore o povezanosti PR3-ANCA sa HLA-DP, SERPINA1 PRTN3, dok je MPO-ANCA povezan s HLA-DQ (2).

Definicija

Prema definiciji *Chapel Hill Consensus* (2012), AAV su nekrotizirajući vaskulitisi koji nemaju imune depozite te najčešće zahvaćaju male krvne žile (kapilare, venule, arteriole ili male arterije), te su povezani s MPO-ANCA ili PR3 ANCA. Nemaju svi bolesnici prisutna ova protutije-

la, neki su ANCA negativni. Stari naziv Wegenerova granulomatoza zamijenjen je s nazivom granulomatozni poliangiitis (GPA), za Churg-Strausov sindrom rabi se naziv eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA), a treći je oblik mikroskopski poliangiitis (MPA) (1).

Etiologija i patogeneza

Davies i suradnici su prvi put opisali ANCA protutijela 1982. godine, dok se njihova povezanost s GPA spominje 1985. godine. Citoplazmatska ANCA (cANCA) usmjerena su na serin PR3 smješten u azurofilnim granulama, dok su perinuklearna ANCA (pANCA) usmjerena na MPO, enzim iz auzorofilnih granula koji katalizira peroksidaciju klorida u hipoklorit. Anti-PR3 protutijela su visoko specifična (>90%) za GPA, dok su protutijela na MPO vezana za MPA i EGPA ali su manje specifična. ANCA protutijela prate aktivnost bolesti što podržava njihov značaj u patogenezi bolesti (3).

Čimbenici okoliša, infekcije, brojni lijekovi mogu potaknuti otpuštanje proinflammatornih citokina i kemokina koji utječu na pojačanu ekspresiju adhezijskih molekula i neutrofila. Translokacija ANCA antigena (PR3 i MPO) iz lizozomalnog dijela na staničnu površinu omogućava kontakt s ANCA što rezultira endotelnom aktivaci-

jom te pojačanom migracijom i adherencijom neutrofila prema stijenci krvnih žila. ANCA posredovana aktivacija neutrofila potiče stvaranje reaktivnih kisikovih radikala, degranulaciju neutrofila i otpuštanje proteolitičkih enzima (4). Usporedna aktivacija neutrofila i endotela vodi ka razvoju vaskulitisa. *In vivo* studije su pokazale patološki potencijal MPO-ANCA za razvoj nekrotizirajućeg glomerulonefritisa i plućnog kapilaritisa, dok za PR3-AAV nedostaje animalni model. Duna i suradnici su ispitivali učinak inhalacijskih čimbenika na razvoj GPA, te su našli povezanost sa zahvaćenošću pluća. Kao mogući okidači spominju se i solventi, silika, cjepiva i alergije (5).

Brojni lijekovi se povezuju s AAV. Pojavnost visokog titra MPO protutijela povezuje se s uzimanjem hidralazina, propiltiouracila i alopurinola, dok se razvoj EGPA povezuje s uzimanjem leukotriena (6,7).

Klinička slika

Granulomatozni poliangiitis (GPA)

Obilježje GPA je nastajanje nekrotizirajućih granuloma gornjeg i donjeg dijela respiratornog sustava. Bezbolne

ulceracije sluznice usne i nosne šupljine, rinoreja, epistaksa, razaranje nosne hrskavice i kosti te sedlasta promjena izgleda nosa, karakteristična su obilježja ove bo-

lesti. Kod 85% bolesnika, tijekom trajanja bolesti, javlja se recidivirajući sinusitis sa radiološki vidljivim koštanim erozijama. Često se javljaju grlobolje i promuklost, rjeđe opstrukcije gornjih dišnih puteva, dok laringotrahealna bolest može biti i asimptomatska (6).

Promjene na plućima javljaju se u 87% bolesnika i mogu izazvati kašalj, zaduhu, hemoptizu i pleuritis. Najčešća radiološka obilježja su fiksni plućni infiltrati i noduli, kavitacije, hemoragije i hilarna adenopatija (8). Zahvaćenost bubrega javlja se u 18% bolesnika i može biti asimptomatska. Klinički se može očitovati od asimptomatske mikro ili makrohematurije, blage proteinurije, sve do brzo progresivnog glomerulonefritisa koji može dovesti do renalne insuficijencije i koji zahtijeva imunosupresivnu terapiju te ponekad i dijalizu (9). Histološko obilježje bolesti je granulomatozna upala, vaskulitis i nekroza. Kožne manifestacije javljaju se u 50% bolesnika u obliku ulceracija, palpabilne purpore, papula i nodula (8). *Mononeuritis multiplex* je rjeđe klinički izražen ali može biti otkriven u subkliničkom obliku u $\leq 50\%$ bolesnika (10). Bolest oka javlja se u 50% bolesnika. Može zahvatiti bilo koji segment oka, te se očitovati kao keratitis, konjunktivitis, skleritis, episkleritis, uveitis, orbitalni pseudotumor, okluzija retinalnih krvnih žila te optički neuritis (9). Gubitak vida opisan je u $\leq 8\%$ bolesnika (11). Bolesnici se žale na pojačan umor, opću slabost, mialgije i artralgijske, dok je sinovitis prisutan u oko 25% bolesnika (11).

Mikroskopski poliangiitis (MPA)

Za MPA je karakterističan nekrotizirajući vaskulitis i zahvaćenost bubrega i pluća. Bolesnici s MPA imaju ne-

ka slična klinička obilježja kao oboljeli od GPA vaskulitisa te ih je u ranoj fazi bolesti teško razlikovati (9,10). Glavna klinička obilježja bolesti su glomerulonefritis i kapilaritis s alveolarnim krvarenjima. Za bolest bubrega karakterističan je histološki nalaz paucimunog fokalnog nekrotizirajućeg vaskulitisa malih krvnih žila (arterija i vena), bez granulomatozne upale. *Mononeuritis multiplex* javlja se kod 20% oboljelih. Očni i nazofaringealni simptomi rijeđi su nego u GPA, te se javljaju u 30% slučajeva (9).

Eozinofilna granulomatoza sa poliangiitisom (EGPA)

Astma, periferna eozinofilija i sistemski vaskulitis su glavna obilježja ove bolesti. Astma se javlja kasno s obzirom na životnu dob i pogoršava se progresijom vaskulitisa (10). Zahvaćenost gornjih dišnih puteva uključuje alergijski rinitis, recidivirajući sinusitis i nazalnu polipozu. *Mononeuritis multiplex* je važno obilježje EGPA i javlja se u 70% oboljelih (8). Bolest srca je česta, javlja se u 47% oboljelih i najčešći je uzrok smrti kod ovih bolesnika. Klinički se očituje kao kongestivno zatajenje srca, restriktivna kardiomiopatija i perikarditis, bubrezi su rijetko zahvaćeni (11).

Histološki se radi o granulomatoznom nekrotizirajućem vaskulitisu s eozinofilnom ekstravaskularnom infiltracijom. Radiološkom obradom pluća, u 77% bolesnika, uočljivi su prolazni infiltrati koji uz astmu, eozinofiliju, sinusitis, mononeuritis multiplex i ekstavaskularnu eozinofiliju u biopatu tvore klasifikacijske kriterije za EGPA. Prisutnost ≥ 4 navedenih kriterija ima senzitivnost 85,0% i specifičnost od 99,7% (1,7).

Dijagnostika

Važno je razmišljati o sistemskom vaskulitisu u bolesnika koji se prezentira kliničkom slikom zahvaćenosti više organskih sustava kao što je slučaj kod bolesnika s malignitetom, infekcijama i bolestima vezivnog tkiva (10). Posebno je važno isključiti infekcije jer se u liječenju vaskulitisa koriste kortikosteroidi i drugi imunosupresivni lijekovi (12).

Procjena organskih oštećenja

Analiza urina je osjetljiva pretraga u otkrivanju oštećenja bubrega. Aktivni sediment urina s prisutnim eritrocitima ili njihovim partiklima upućuje na glomerularnu bolest. Unatoč urednim vrijednostima ureje i kreatinina, bolest bubrega može biti aktivna, stoga je neophodna biopsija bubrega u cilju potvrde dijagnoze i procjene stupnja upale (13). Leukocitoza je specifična za vaskulitis premda može biti povezana s infekcijom, leukopenija se rijetko sreće u vaskulitisu, u načelu je povezana s sistemskim lupusom (SLE) ili prethodnom imunosupresivnom terapijom (12). Značajna eozinofilija u perifernom razmazu karakteristična je za EGPA (6). Anemija je najčešće hipokromna i nastaje uslijed kronične upale. Može nastati i kao posljedica krvarenja iz gastrointestinalnog i respiratornog sustava (14,15).

Reaktanti akutne faze (CRP i SE) povišeni su u vaskulitisima kao i u drugim upalnim stanjima. Preporuča se odrediti vrijednosti komponenti komplementa i antinuklearnih protutijela koje su bitne u diferencijalnoj dijagnozi sistemskog lupusa (12).

Radiološka pretraga pluća je neophodna za postavljanje dijagnoze vaskulitisa. Visokorezolutni CT važan je diferencijalno dijagnostički za dodatnu potvrdu dijagnoze i za praćenje učinka terapije (14).

Ultrazvučni pregled srca je neophodan radi isključenja dijagnoze bakterijskog endokarditisa i miksoma atrija. Miokarditis je posebice čest u EGPA (15,16).

Kod zahvaćenost gornjih dišnih puteva u dijagnostici se koristi standardni rentgenogram MRI, CT, te laringoskopija. Biopsija promjena gornjeg dišnog sustava se rjeđe izvodi jer je nalaz biopata nespecifičan (12). Biopsija pluća, bubrega, mišića i perifernih živaca važna je za procjenu težine vaskularnih zbiljanja (9).

ANCA protutijela dokazuju se metodom indirektno imuno fluorescencije. Oko 90% bolesnika s aktivnim GPA su ANCA pozitivni, premda odsutnost ANCA ne isključuje

dijagnozu GPA Kod njih je povišen titar C-ANCA, a samo 10% bolesnika ima povišen titar P-ANCA (16).

P-ANCA se nalazi u povišenom titru kod 70% oboljelih od MPA i 50% oboljelih od EGPA (17).

Procjena aktivnosti bolesti

Brojni složeni sustavi su postavljeni za procjenu aktivnosti bolesti kod vaskulitisa, a najprikladniji od njih je *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), te su

tu i *Groningen index* i *Vasculitis Activity Index* (VAI) (18,19). Oštećenja koja nastaju u vaskulitisu posljedica su bolesti i dijelom primjenjene terapije, te mogu biti trajna kada više nisu ovisna o upali ili aktivnosti bolesti (18,20).

Funkcionalna sposobnost bolesnika s vaskulitisom procjenjuje se SF-36 indeksom koji je dio *Vasculitis Integrated Assessment Log* (VITAL) (20).

Prognoza

Neliječeni AAV je brzo progresivna, najčešće smrtonosna bolest. Primjena immunosupresivne terapije povećala je petogodišnje preživljenje na 80-90%. Aktivni oblik bolesti i infekcije najčešći su uzrok smrti u prvoj godini

trajanja bolesti. Lošiju prognozu bolesti imaju bolesnici stariji od 50 godina, a prediktor loše prognoze je zahvaćenost bubrega, srca, gastrointestinalnog i respiratornog sustava te središnjeg živčanog sustava (18,20).

Literatura

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 Jan;65(1):1-11.
2. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S. et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med* 2012 Jul;367(3):214-23.
3. Pollock W, Jovanovich S, Savige J. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) testing of routine sera varies in different laboratories but concordance is greater for cytoplasmic fluorescence (C-ANCA) and myeloperoxidase specificity (MPO-ANCA). *J Immunol Methods* 2009;347:19-23
4. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis - a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Jan;51(1):100-9.
5. Duna GF, Cotch MF, Galperin C, Hoffman DB, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: role of environmental exposures. *Clin Exp Rheumatol* 1998 Nov-Dec;16(6):669-70.
6. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000 Feb; 43(2):405-13.
7. Wechsler M, Finn D, Gunawardena D. et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000 Mar;117(3):708-13.
8. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2011 Oct;50(10):1916-20.
9. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DG, Macgregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012 May;51(5):926-31.
10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an inter-

- national consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 Feb;37(2):187-92.
11. Watts RA, Lane SE, Scott DG. et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001 Dec;60(12):1156-7.
12. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992 Mar;116(6):488-98.
13. Savage C, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *QJM* 1985 Aug;56(220):467-83.
14. Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DG. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998 Mar;91(3):219-29.
15. Masi AT, Hunder GG, Lie JT. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990 Aug;33(8):1094-100.
16. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S. et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985 Feb;1(8426):425-9.
17. Hagen EC, Daha MR, Hermans J. et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis: EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998 Mar;53(3):743-53.
18. Carruthers D, Bacon P. Activity, damage and outcome in systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001 Jun;15(2):225-38.
19. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ. et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994 Nov;87(11):671-8.
20. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA. et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997 Feb;40(2):371-80.