

ANCA negativní pauciimunitní renální vaskulitidy

Eisenberger U, Fakhouri F, Vanbille P, Beaufils H, Mahr A, Guillevin L, Lesavre P, Noel LH. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Jul;20(7):1392-9.

V červencovém vydání časopisu *Nephrology Dialysis Transplantation* se francouzští autoři zabývali problematikou pauciimunitních ledvinových vaskulitid s negativitou protilátek proti cytoplasmě neutrofilů (tzv. ANCA).

Úvod: Pauciimunitní srpkovitá nekrotizující glomerulonefritida (GN) je definována histologicky jako GN s fokální nekrózou a extrakapilární proliferací při absenci významnějších glomerulárních imunitních depozit. Tento typ glomerulonefritidy, který poměrně často odpovídá za akutní selhání ledvin, je způsoben vaskulitidou malých tepen a vzniká u systémových onemocnění, jakými jsou mikroskopická polyangiitida (MPA), Wegenerova granulomatóza (WG), vzácněji u syndromu Churga-Straussové či v rámci renálně limitované vaskulitidy (RLV) (Jennette, 1997). Asociace ANCA protilátek s Wegenerovou granulomatózou byla popsána v roce 1985 (van der Woude, 1985). Popis této vazby představoval významný krok k odlišení pauciimunitní srpkovité nekrotizující GN od dalších příčin rychle progredujících glomerulonefritid (RPGN), jakými jsou např. postinfekční GN, kryoglobulinemická GN, GN s protilátkami proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM), IgA nefropatie či lupoidní nefritida. Nepřímou imunofluorescencí (IIF) lze prokázat pozitivní protilátky p-ANCA (v případě protilátek proti myeloperoxidáze – MPO) či protilátky c-ANCA (v případě protilátek proti proteináze 3 – PR3) s vysokou citlivostí, přičemž je lze pozorovat u více než 70–90 % neléčených nemocných s aktivní WG či MPA. Úzká vazba mezi těmito chorobami a ANCA protilátkami je silným argumentem svědčícím pro patogenetickou úlohu těchto protilátek při vývoji tohoto typu vaskulitid. U nezanedbatelného počtu pauciimunitních srpkovitých glomerulonefritid však ANCA protilátky chybějí. Doposud popsané soubory nemocných s pauciimunitní srpkovitou GN a negativními ANCA protilátkami byly velmi malé. Cílem práce bylo porovnat klinický průběh, histologické projevy a další vývoj u reprezentativního souboru nemocných s pauciimunitní srpkovitou GN a konzistentně nega-

tivními ANCA protilátkami se souborem nemocných s pauciimunitní srpkovitou GN a ANCA pozitivními protilátkami.

Pacienti a metody: V rámci této retrospektivní studie bylo ze souboru 625 nemocných, u nichž byla v letech 1990–2001 diagnostikována pauciimunitní GN, vybráno 20 nemocných s negativními ANCA protilátkami (při vyšetření IIF), zbylí nemocní tohoto souboru měli pozitivitu anti-PR3 (17 %) a anti-MPO (79 %). U všech nemocných byla provedena renální biopsie (RB) v době stanovení diagnózy. Vyšetření ANCA protilátek bylo provedeno nepřímou imunofluorescencí a metodou ELISA. Kromě běžných klinických údajů bylo u všech nemocných stanoveno tzv. BVAS skóre, odrážející aktivitu choroby. Při vyšetření RB byla kromě běžných vyšetřovacích postupů rovněž stanovena aktivita a chronicita choroby dle zavedeného standardizovaného protokolu.

Výsledky: Ledvinné postižení – U většiny nemocných byla hlavním typem postižení akutní selhání ledvin. Vstupní hodnota sérové koncentrace kreatininu byla v průměru 267 $\mu\text{mol/l}$, průměrná doba mezi iniciálními příznaky a renální biopsií byla dva měsíce. **Extra-renální postižení** – Nespecifické příznaky, jako únavu, noční pocení apod., byly přítomny u 17 z 20 nemocných. Z orgánového postižení byly nejčastěji pozorovány myalgie a artralgie (8/20), kožní vaskulitická postižení (10/20), postižení v oblasti nasofaryngu (4/20), postižení plicní (3/20) a neurologická (3/20). U většiny nemocných byly postiženy přinejmenším dva orgány. Medián BVAS skóre činil 18,5. **Diagnóza** – Mikroskopická polyangiitida byla stanovena u 17/20, Wegenerova granulomatóza u 2/20 a renálně limitovaná vaskulitida u 1/20 nemocných. **Imunologie** – IIF byla trvale negativní u všech 20 nemocných, ELISA testy (anti-MPO, anti-PR3), provedené u 11/20 nemocných, byly rovněž negativní. Dodatečně provedená vyšetření metodou capture-ELISA u všech 20 nemocných byla také negativní. Kryoglobulinémie byla prokázána u tří ze 16 vyšetřených nemocných, anti-nukleární protilátky rovněž u tří z 19 vyšetřených nemocných. Anti-GBM byly u pěti vyšetřených nemocných negativní. **Renální biopsie** – U 50 % postižených glomerulů byly přítomny srpky (obvykle celulární), u 21 % byly přítomny globálně sklerotické změny, 29 % glomerulů nebylo postiženo. U 28 % glomerulů se srpky byla přítomna fibrinoidní nekróza glomerulárního trsu, u dvou nemocných byly přítomny nekrotické změny bez srpků. Mírná infiltrace kapilárních klíčků (převážně polymorfonukleáry) byla přítomna u 75 % RB. U 95 % RB byly přítomny intersticiální infiltráty a u 80 % známky intersticiální fibrózy. U všech nemocných byla imunofluorescenčně prokázána absence významných imunitních depozit.

Léčba: Většina nemocných (16/20) byla primárně léčena podáním kortikosteroidů a perorálními či pulsními dávkami cyklofosfamidů v rámci standardního imunosupresivního protokolu. Čtyři z 20 nemocných



byli iniciálně léčeni kortikosteroidy. Léčba plazmaferézami byla ojedinělá.

Další vývoj onemocnění: Přežití bylo významně ovlivněno věkem nemocných. Sedm z 20 (35 %) nemocných zemřelo, ve všech případech do jednoho roku od stanovení diagnózy. Medián glomerulární filtrace v době poslední ambulantní kontroly byl 26 ml/min, pouze u jednoho nemocného progredovalo onemocnění do stadia chronického selhání ledvin. U 20 % pacientů došlo k relapsu onemocnění.

Diskuse: Autoři v diskusi zdůraznili fakt, že prací s obdobnou tematikou bylo dosud publikováno velmi málo, přičemž často v nich nebyla jednoznačně potvrzena negativita ANCA protilátek (Hauer HA, 2002). Při porovnání histologických změn pozorovaných u nemocných s ANCA negativitou ve srovnání s údaji získanými od 121 nemocných s ANCA pozitivitou (58 MPO+ a 63 anti PR3) bylo možno nalézt obdobné množství aktivních renálních lézí mezi jednotlivými podtypy vaskulitid (ANCA negativita, anti-MPO+, anti-PR3). Závažné chronické změny – fibrotické poškození glomerulů a intersticia – byly častější u nemocných s ANCA negativitou a MPO pozitivitou ve srovnání s nemocnými s anti-PR3 pozitivitou. Mechanismus iniciace a vývoje ANCA negativní vaskulitidy je dosud nejasný a spekulativní. Klinický průběh tohoto podtypu vaskulitidy se nijak neliší od klinického průběhu u vaskulitidy s pozitivitou ANCA protilátek. Významnými faktory predikce renálního a celkového přežívání představují: vstupní sérová koncentrace kreatininu, rozsah orgánového poškození (tzv. DEI skóre) a věk nemocných.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaný článek si zaslouží pozornost proto, že je jednou z mála prací, která poněkud osvětluje problematiku ANCA negativních pauciimunitních glomerulonefritid. V současné době je již přítomnost vazby ANCA protilátek na různé typy vaskulitid (WG, MPA, RLV) dobře známa. Pozornost je věnována nejen mechanismu vývoje ANCA protilátek, jejich různým podtypům (zvl. anti-MPO, anti-PR3), ale také jejich významu v patogenezi onemocnění. Je zřejmé, že ANCA protilátky nejsou pouze projevem onemocnění, ale podílejí se rovněž na jeho rozvoji (zvláště cestou aktivace neutrofilních buněk). Průkaz ANCA protilátek u nemocných s renálními (nebo extrarenálními) projevy vaskulitidy je významný jak v počátečním období onemocnění – pro stanovení diagnózy a včasné zahájení léčby, tak i v pozdějším období – především pro monitoraci léčby a záchytu případného relapsu onemocnění. Z tohoto pohledu kladou ANCA negativní protilátky zvýšené nároky na stanovení správného diagnostického a léčebného postupu. Zatímco u řady nemocných s charakteristickým klinickým průběhem svědčícím pro některou z výše uvedených vaskulitid lze

považovat souběh charakteristického klinického průběhu a přítomnosti pozitivních ANCA protilátek za natolik typický, že není třeba pro stanovení diagnózy vždy provést renální biopsii, je tomu u ANCA negativních pauciimunitních glomerulonefritid jinak. Odlišit pauciimunitní GN s negativními ANCA protilátkami od jiných příčin rychle progredujících glomerulonefritid, případně i od jiných onemocnění ledvin, může být bez provedení renální biopsie poměrně obtížné až nemožné. To je důležité mít na paměti proto, že nasazení účinné léčby u tohoto onemocnění (obvykle kortikosteroidy v kombinaci s cyklofosfamidem) může být provázeno vznikem řady nežádoucích účinků, často závažných. „Nevýhoda“ ANCA-negativity se může projevit i v dalším klinickém průběhu choroby, kdy absence tvorby protilátek neumožňuje použít stanovení ANCA protilátek k (částečné) monitoraci aktivity choroby.

Početní výskyt takovýchto ANCA negativních vaskulitid s pauciimunitní glomerulonefritidou lze jen přibližně odhadovat. Zatímco v komentované práci se tento podíl ANCA negativních a ANCA pozitivních pauciimunitních GN pohybuje kolem 3 % (20/625), je tento podíl v jiných souborech odlišný – např. Hedger uvádí až 27 % (Hedger, 2000). Lze předpokládat, že výsledky komentované studie, podložené systematickým vyšetřováním ANCA protilátek (resp. snahou o jejich průkaz), odrážejí věrněji reálnou klinickou situaci. Klinické zkušenosti našeho pracoviště tomu rovněž nasvědčují (nepublikovaná pozorování).

Další klad komentované práce spočívá v tom, že přináší dostatek důkazů o tom, že klinický průběh onemocnění u nemocných s ANCA negativní pauciimunitní glomerulonefritidou se významně neliší od průběhu ANCA pozitivních vaskulitid. Klinické údaje rovněž nasvědčují tomu, že přítomnost ANCA protilátek neovlivňuje léčebné výsledky založené na podání kombinované imunosupresivní léčby.

Konečně z hlediska etiologického a patogenetického přináší práce spíše náměty k dalšímu výzkumu. Klinický průběh i analýza histologických nálezů nasvědčují tomu, že kromě již známých protilátek (typu ANCA) existují nejspíše další mechanismy (buněčné či protilátkové povahy?), které jsou schopny spouštět kaskádu procesů, ústících do vývoje vaskulitického poškození (včetně renálního), jinak neodlišitelného od poškození v rámci ANCA pozitivní vaskulitidy.

Literatura

- Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002;61:80–89.
- Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, Roderick P. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1593–1599.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512–1523.
- 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;1:425–429.