

Nová klasifikační kritéria pro ANCA asociované vaskulitidy

Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al; DCVAS INVESTIGATORS. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis.

Ann Rheum Dis 2022;81:321–326.

Arthritis Rheumatol 2022;74:400–406.

Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al; DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis.

Ann Rheum Dis 2022;81:315–320.

Arthritis Rheumatol 2022;74:393–399.

Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.

Ann Rheum Dis 2022;81:309–314.

Arthritis Rheumatol 2022;74:386–392.

KLÍČOVÁ SLOVA: ANCA - eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou - granulomatóza s polyangiitidou - mikroskopická polyangiitida - vaskulitida

ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů) asociované vaskulitidy (AAV) jsou multisystémová onemocnění zánětlivě postihující malé cévy. Mezi tato onemocnění patří granulomatóza s polyangiitidou (GPA), mikroskopická polyangiitida (MPA) a eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA).

Na rozdíl od diagnostických kritérií (sloužících pro stanovení diagnózy) je účelem klasifikačních kritérií zajistit, aby k zařazení do klinických a jiných výzkumných studií byla vybrána homogenní skupina pacientů s danou diagnózou. Poslední kritéria pro klasifikaci GPA a EGPA byla vytvořena již v roce 1990,^{1,2} a pro MPA dosud dokonce neexistovala vůbec. Cílem komentovaných prací proto bylo vytvořit a validovat nová, americkou (American College of Rheumatology, ACR) i evropskou (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) revmatologickou společností schválená klasifikační kritéria pro jednotlivé typy AAV. Kritéria vycházejí

z aktivity projektu DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis).³

Studie probíhala v pěti fázích: 1. identifikace možných položek kritérií experty; 2. prospektivní observační studie zaznamenávající příznaky přítomné v době diagnózy u pacientů s diagnózou vaskulitidy nebo s onemocněním napodobujícím vaskulitidu; 3. snížení počtu možných položek kritérií na základě nasbíraných dat; 4. posouzení případů experty, ponechání těch se shodou na aspoň střední jistotě diagnózy; 5. odvození kritérií s bodovacím systémem dle váhy jednotlivých položek a jejich následná validace.

Na počátku bylo identifikováno více než 1 000 možných položek pro budoucí kritéria. Do observační studie bylo zařazeno celkem 6 991 pacientů a ze získaných dat bylo pak ve třetím kroku u AAV vybráno 91 položek, které byly posuzovány v dalších fázích. Ty budou, stejně jako finální podoba kritérií, popsány pro každou diagnózu zvlášť. Vždy platí, že kritéria by měla být použita pro klasifikaci

jednotlivých typů AAV pouze tam, kde již byla stanovena diagnóza vaskulitidy malých nebo středních cév a vyloučeny byly stavy nebo onemocnění napodobující vaskulitidu.

Granulomatóza s polyangiitidou

Pro vytvoření kritérií byla využita data od 578 pacientů s GPA a 652 kontrol s jiným typem vaskulitidy, ve validační fázi pak údaje od 146 pacientů s GPA a 161 kontrol. Pomocí statistické analýzy dat bylo identifikováno 26 možných položek kritérií u GPA, z nichž bylo nakonec ponecháno deset, tři kritéria jsou klinická, zbylá vyplývají z laboratorních výsledků, zobrazovacích metod nebo biopsie (v závorce jsou vždy uvedeny příslušné body za jednotlivé položky, které se počítají, pro diagnózu GPA je potřebné dosáhnout součtu ≥ 5):

- Krvavý výtok z nosu, vředy v nose, krusty, nosní kongesce, blokáda, defekt nebo perforace nosního septa (+3)
- Postižení chrupavek – zánět ušní nebo nosní chrupavky, chrapot nebo stridor, endobronchiální postižení, sedlovitý nos (+2)
- Převodní nebo percepční porucha sluchu (+1)
- Pozitivita c (cytoplazmatický typ)-ANCA nebo PR3 (proteináza 3)-ANCA (+5)
- Plicní noduly, ložiska nebo kavítace doložené vyšetřením zobrazovacími metodami (+2)
- Granulomy, extravaskulární granulomatózní zánět nebo obrovské buňky v biopsii (+2)
- Zánět, konsolidace nebo výpotek vedlejších dutin nosních nebo mastoiditida při vyšetření zobrazovacími metodami (+1)
- Pauciimunní glomerulonefritida v biopsii (+1)
- Pozitivita p (perinukleární typ)-ANCA nebo MPO (myeloperoxidáza)-ANCA (-1)
- Eozinofilie v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$ (-4)

Při ověření na validačním souboru byla senzitivita těchto kritérií 93 % (95% interval spolehlivosti [CI] 87–96 %) a specifita 94 % (95% CI 89–97 %).

Mikroskopická polyangiitida

U této diagnózy byla využita data 149 pacientů s MPA a 408 kontrol s jiným typem vaskulitidy, ve validační fázi pak údaje od 142 pacientů s MPA a 414 kontrol. Statistická analýza dat vedla k výběru deseti možných položek kri-

terií MPA, z nichž bylo nakonec ponecháno šest, jedno kritérium je klinické, zbývající zohledňují výsledky laboratorních vyšetření, zobrazovacích metod nebo biopsie (v závorce jsou vždy uvedeny příslušné body za jednotlivé položky, které se počítají, pro diagnózu MPA je potřebné dosáhnout součtu ≥ 5):

- Krvavý výtok z nosu, vředy v nose, krusty, nosní kongesce, blokáda, defekt nebo perforace nosního septa (-3)
- Pozitivita p (perinukleární typ)-ANCA nebo MPO (myeloperoxidáza)-ANCA (+6)
- Fibróza nebo intersticiální plicní proces při vyšetření hrudníku zobrazovací metodou (+3)
- Pauciimunní glomerulonefritida v biopsii (+3)
- Pozitivita c (cytoplazmatický typ)-ANCA nebo PR3 (proteináza 3)-ANCA (-1)
- Eozinofilie v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$ (-4)

Senzitivita kritérií byla 91 % (95% CI 85–95 %) a specifita 94 % (95% CI 92–96 %).

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou

Zde bylo využito dat od 107 pacientů s EGPA a 450 kontrol s jiným typem vaskulitidy a výsledky byly validovány u 119 pacientů s EGPA a 437 kontrol. Na základě statistické analýzy bylo vybráno 11 možných položek kritérií u EGPA, z nichž bylo nakonec v konečné verzi ponecháno sedm, tři kritéria jsou klinická, zbylá opět využívají laboratorní výsledky, zobrazovací metody nebo biopsie (v závorce jsou vždy uvedeny příslušné body za jednotlivé položky, které se počítají, pro diagnózu EGPA je potřebné dosáhnout součtu ≥ 6):

- Obstrukční onemocnění dýchacích cest (+3)
- Nosní polypy (+3)
- Mononeuritis multiplex (+1)
- Maximální počet eozinofilů v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$ (+5)
- Extravaskulární zánět s převahou eozinofilů v biopsii (+2)
- Pozitivita c (cytoplazmatický typ)-ANCA nebo PR3 (proteináza 3)-ANCA (-3)
- Hematurie (-1)

Senzitivita kritérií byla 85 % (95% CI 77–91 %) a specifita 99 % (95% CI 98–100 %).

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

ANCA asociované vaskulitidy (AAV) jsou vzácná, ale potenciálně život ohrožující onemocnění. Přes všechna zlepšení a nové možnosti terapie v posledních desetiletích jsou stále spojena s vyšší mortalitou, morbiditou a sníženou kvalitou života takto nemocných v porovnání se stejně starou zdravou populací.^{4,5}

Jako vzácná onemocnění vyžadují v klinickém výzkumu AAV mezinárodní multicentrickou spolupráci pro získání větších a smysluplnějších souborů pacientů, a právě pro jednoznačné a shodné zařazení pacientů pod jednotlivé diagnózy mají sloužit navržená klasifikační kritéria, která byla již dlouho očekávána.

Nyní publikovaná kritéria jsou výsledkem mnohaleté snahy velké mezinárodní skupiny odborníků v rámci projektu DCVAS³ využívající striktní metodiku, prospektivně získaný soubor dat, expertní posouzení jistoty diagnózy u každého případu, modernější možnosti analýz a bodovací systém s relativní váhou pro jednotlivé součásti kritérií tak, jak je dnes zvykem i u jiných diagnóz.⁶ Kritéria mají vysokou specifitu i senzitivitu, ale jak autoři sami ukazují, v „nepročištěném“ souboru dat zůstane vysoká specifita, ale senzitivita kritérií bude klesat. Bude proto zajímavé sledovat, jak si kritéria povedou v „reálném životě“, a lze očekávat, že nás v brzké době čeká celá série validací těchto kritérií.

Je nutné připomenout, že klasifikační kritéria mají za cíl jednak odlišit jednotlivé typy AAV mezi sebou a jednak odlišit AAV od jiných typů vaskulitidy malých a středních cév, ale předpokládají, že diagnóza vaskulitidy již byla stanovena a jiné možné příčiny onemocnění vyloučeny. To je jistě i slabinou celého přístupu, protože otázce, jak přesně vaskulitidu diagnostikovat, se tato (a ani žádná jiná) kritéria nevěnují a je známo, že jako diagnostická bývají v praxi často využívána původní kritéria ACR^{1,2} či tzv. chapelhillské názvosloví pro vaskulitidy,⁷ i když to ani v jednom případě nebylo cílem. Jedním z nejdůležitějších faktorů pro dlouhodobě příznivou prognózu pacienta s AAV je stanovení časné diagnózy, a diagnostická kritéria k možnému využití pro širší odbornou veřejnost by tak byla jistě vítána.⁸

Na rozdíl od původních kritérií, kde nebyla pozitivita ANCA zohledňována vůbec, současná kritéria pro klasifikaci AAV na protilátky ANCA velmi spoléhají a dávají jim vyšší bodovou hodnotu než jakýmkoli klinickým položkám, takže pro pacienty

s ANCA-negativní nebo „opačně“ ANCA-pozitivní vaskulitidou (tedy s MPO-ANCA pozitivitou u GPA nebo PR3-ANCA u MPA) bude poměrně těžké kritéria splnit, zejména v případech s limitovaným onemocněním nebo postižením jediného orgánu. Z nefrologického pohledu možná překvapí malá váha pro diagnózu typické pauciimunní glomerulonefritidy, ale (jak autoři také sami diskutují) ta je stěžejní pro stanovení diagnózy AAV, nikoli pro odlišení jednotlivých typů AAV mezi sebou.

Zásadní, i když možná až provokativní otázkou, kterou se zabývali i autoři editoriału doprovázejícího kritéria,⁸ je, jaký význam vlastně má striktní odlišení GPA od MPA v klinické praxi. V mnoha studiích bylo totiž prokázáno, že pro charakteristiku i prognózu pacienta je důležitější rozlišení mezi PR3-ANCA a MPO-ANCA pozitivní vaskulitidou než mezi GPA a MPA.⁸ I když se zatím doporučení pro léčbu PR3-ANCA a MPO-ANCA asociované vaskulitidy striktně neliší, již nyní je doporučováno u PR3-ANCA ponechat udržovací terapii dlouhodoběji, přihlídnout k vyššímu riziku relapsu, či dokonce upřednostnit rituximab před cyklofosfamidem, případně se terapie upravuje podle závažnosti onemocnění.⁹ Protilátky ANCA (a nikoli klinická diagnóza GPA či MPA) byly využívány i při randomizaci pacientů ve větších studiích.¹⁰ Na druhou stranu nová kritéria právě pozitivitu ANCA zohledňují a bylo by velmi zajímavé tato nová kritéria aplikovat na starší soubory dat, např. na studii GWAS, kde asociace genetického pozadí byla s typem ANCA silnější než s klinickou diagnózou.¹¹

Přes některé výhrady a nejasnosti ohledně širšího využití klasifikačních kritérií jde jistě o významný počín na poli ANCA asociovaných vaskulitid a čas ukáže, nakolik byla kritéria pokroková.

LITERATURA

1. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101–1107.
2. 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;33:1094–1100.
3. Craven A, Robson J, Ponte C, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop diagnostic and classification criteria for vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol* 2013;17:619–621.
4. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al; European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488–494.
5. Basu N, Jones GT, Fluck N, et al. Fatigue: a principal contributor to impaired quality of life in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1383–1390.
6. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1400–1412.
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference Nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
8. Dejaco C, Guillevin L. New Classification Criteria for Small-Vessel Vasculitis: Is Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Inclusion Their Major Advance? *Arthritis Rheumatol* 2022;74:383–385.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S): S1–S276.

10. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622–631.
11. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214–223.