

ANCA-pozitivni vaskulitisi -sa prikazom slučajeva-

Goran Imamović

UKC Tuzla

Interna klinika

Odjel za dijalizu

ANCA-pozitivni vaskulitisi sa bubrežnom afekcijom

1. Uvod
2. Prikaz slučaja I
3. Prikaz slučaja II
4. Zaključci i preporuke

VASKULITISI

- vaskulitisi se definišu prisustvom leukocita u zidovima krvnih sudova sa reaktivnim oštećenjem muralnih struktura.
 - gubitak integriteta dovodi do krvarenja.
 - sužavanje lumena dovodi do tkivne ishemije i nekroze.

KLASIFIKACIJA VASKULITISA

- Vaskulitis velikih krvnih sudova
 1. Takayasu arteritis– aorta i njezine primarne grane
 2. arteritis gigantskih ćelija– kranijalne grane arterija koje izlaze iz aortnog luka

KLASIFIKACIJA VASKULITISA

- Vaskulitis srednjih krvnih sudova
 1. Polyarteritis nodosa – sistemski nekrotizirajući vaskulitis
 2. Kawasaki bolešt – naročito koronarne arterije
 3. Izolirani CNS vaskulitis

KLASIFIKACIJA VASKULITISA

- Vaskulitis malih krvnih sudova
 1. Churg-Strauss arteritis
 2. Wegener granulomatosis
 3. Mikroskopski polyarteritis
 4. Vaskulitis ograničen na bubrege
 5. Hipersenzitivni vaskulitis
 6. Vaskulitis esencijalne krioglobulinemije
 7. Vaskulitis u bolestima vezivnog tkiva
 8. Vaskulitis u virusnim infekcijama
 - Hoffman GS et al. Classification of the systemic vasculitides: antineutrophil cytoplasmic antibodies, consensus and controversy. Clin Exp Rheumatol 1998 Mar-Apr;16(2):111-5.6

Kliničke manifestacije

- Simptomi
 1. sistemski simptomi (umor, slabost, groznica, artralgijske, abdominalna bol) uz
 2. disfunkciju jednog ili više organa

Kliničke manifestacije

- Znaci
 1. Mononeuritis multiplex (ili asimterička polineuropatija)
 2. Palpabilna purpura – hipersenzitivni vaskulitis. **Ako je zahvaćeno više organa, vjerojatno se radi o Henoch-Schonlein-u ili mikroskopskom poliarteritisu**
 3. Reno-pulmonalni sindrom

Reno-pulmonalni sindrom

- Kombinacija
 1. hemoptizija ili plućnih infiltrata
 2. bubrežnog oštećenja sugestivnog na GN
 - Pulmonary renal syndrome (Gallagher H. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. Am J Kidney Dis 2002 Jan;39(1):42-7.)

Reno-pulmonalni sindrom

- Sistemski vaskulitis (naročito WG i/ili vezane bolesti) –ANCA
- Vaskulitis sa purpustom (Henoch-Schonlein) (Markus HS et al. Pulmonary haemorrhage in Henoch-Schonlein purpura. Thorax 1989 Jun;44(6):525-6.) biopsija kože
- Goodpasture's sy - Anti-GBM bolest
- Lupus – ANA, nizak serumski komplement
- Akutni GN (npr. poststreptokokni) kompliciran plućnim edemom usljed volumnog opterećenja – ASTO, Anti-DNAase B ili hijaluronidase ili hemokultura
- Uremijom uvjetovan porast plućnog kapilarnog permeabiliteta
- Sepsa
- Plućna embolija zbog tromboze bubrežne vene u nefrotskom sindromu

ANCA klinički spektar

- Seo P et al. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Am J Med 2004 Jul 1;117(1):39-50
- **A**nti-**N**eutrophil **C**ytoplasmic **A**ntibodies
- IIF
- ELISA

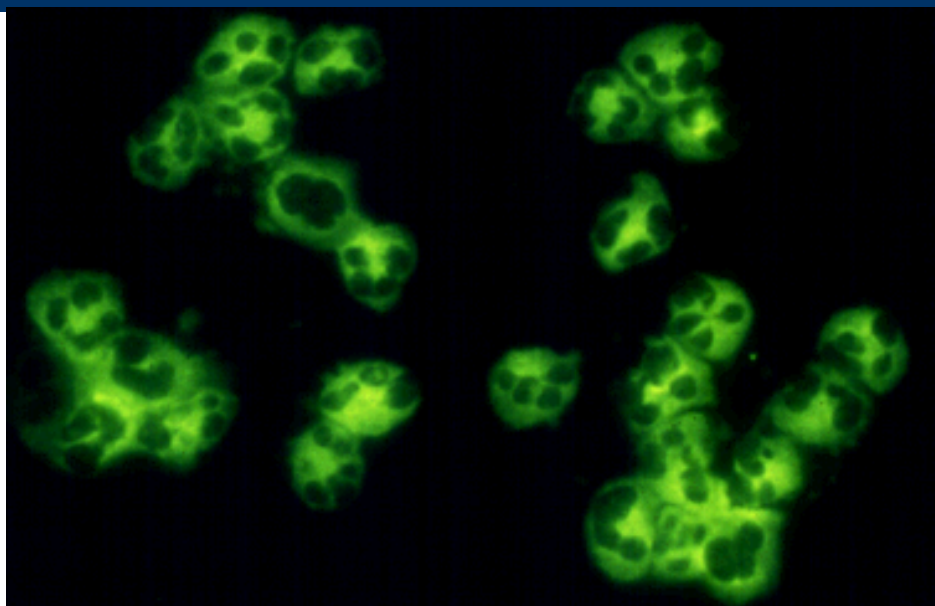
Patogeneza ANCA-pozitivnih vaskulitisa

- Immunološki odgovor na prethodno skrivene epitope proteina neutrofilnih granula nakon inicijalnog upalnog procesa
- Najčešći ciljni antigeni su
 - Proteinaza 3 (PR3)
 - Mijeloperoksidaza (MPO)

Patogeneza ANCA-pozitivnih vaskulitisa

- Perzistentno vezivanje ANCA za neutrofile na endotelskoj površini može pojačati vaskularno oštećenje (Jennette, JC et al. Pathogenic potential of ANCA. Lab Invest 1994; 70:135)

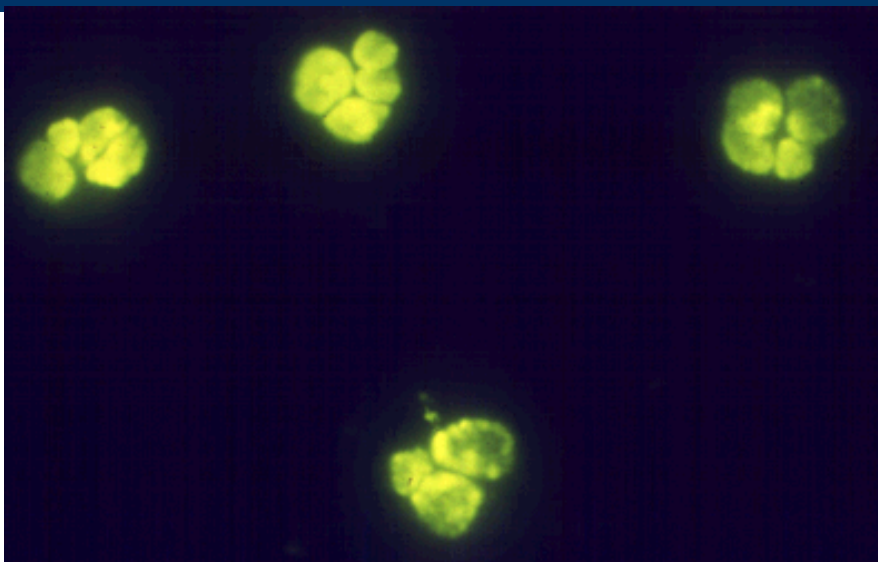
Patogeneza ANCA-pozitivnih vaskulitisa



C-ANCA
antigen – PR3

C-ANCA pattern Demonstration of **cytoplasmic** antineutrophil cytoplasmic antibodies (C-ANCA) by indirect immunofluorescence with normal neutrophils. There is heavy staining in the cytoplasm while the multilobulated nuclei (clear zones) are nonreactive. These antibodies are usually directed against proteinase 3 and most patients have Wegener's granulomatosis. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

Patogeneza ANCA-pozitivnih vaskulitisa



P-ANCA
antigen - MPO

P-ANCA pattern Demonstration of **perinuclear** antineutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA) by indirect immunofluorescence with normal neutrophils. Staining is limited to the perinuclear region and the cytoplasm is nonreactive. Among patients with vasculitis, the antibodies are usually directed against myeloperoxidase. However, a P-ANCA pattern can also be seen with autoantibodies against a number of other antigens including lactoferrin and elastase. Non-MPO P-ANCA can be seen in a variety of nonvasculitic disorders. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

Patogeneza ANCA-pozitivnih vaskulitisa

- Smanjen PR3 klirens sa mjesta upale?
- α -1 antitripsin (AAT) je primarni in vivo PR3 inhibitor
- Pacijenti sa AAT deficijencijom imaju povećan rizik za WG (Audrain MA et al. Analysis of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): frequency and specificity in a sample of 191 homozygous (PiZZ) alpha1-antitrypsin-deficient subjects. Nephrol Dial Transplant 2001 Jan;16(1):39-44.)

ANCA-pozitivni vaskulitisi

1. Wegener granulomatosis – PR3
2. Mikroskopski poliangiitis - MPO
3. Vaskulitis ograničen na bubrege - MPO
4. Lijekovima uvjetovan vaskulitični sindrom - MPO
5. Churg-Strauss sindrom - oba

Reumatske bolesti - non MPO

Autoimune gastrointestinal. bolesti - non MPO

TBC, HIV, multipli mijelom, neoplazme – non MPO

Wegener granulomatosis

- Wegener granulomatosis je sistemski vaskulitis srednjih i malih arterija kao i venula, arteriola i ponekad velikih arterija, sa granulomima na tkivnoj biopsiji. (Seo P; Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Am J Med 2004 Jul 1;117(1):39-50.)

Wegener granulomatosis

1. Klasična forma – gornji i donji respiratorni putevi i bubrezi
2. Ograničena forma – gornji respiratorni putevi ili pluća (1/4 slučajeva, 80% zahvati i bubrege)

Wegener granulomatosis

- (Reinhold-Keller E et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum 2000 May;43(5):1021-32.)
 - drugi organski sistemi koji mogu biti zahvaćeni:

Wegener granulomatosis

- Zglobovi (mijalgije, artralgijske, artritis)
- Oči (konjunktivitis, **kornealne ulceracije**, episkleritis)
- Koža (vesikule, **palpabilna purpura**, ulcerativne i hemoraške lezije)
- Nervni sistem (mononeuritis multiplex, poremećaj kranijalnih nerava, gubitak sluha)
- Srce (perikarditis, miokarditis, poremećaj sprovodnog sistema)
- Manje česte (gastrointestinalni tract, subglotis ili traheja, **tiroidna žlijezda**, jetra)

Wegener granulomatosis – Klinički kriteriji

1. Upala nosne ili usne šupljine
 2. Patološki RTG PC koji pokazuje nodule, fiksne infiltrate ili kavitete
 3. Patološki sediment urina (mikrohемaturija sa ili bez eritrocitnih cilindara)
 4. Granulomatозна upala na biopsiji arterije ili perivaskularne zone (lezija nazo-farinksa ili pluća)
- Prisustvo dva ili više kriterija nosi senzitivnost od 88% i specifičnost od 92%

Wegener granulomatosis – Klinički kriteriji

- Bubrežna biopsija pokazuje segmentni nekrotizirajući IF-negativni GN
 - Haas M; Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* 2004 Jun;65(6):2145-52.
- ona sama ne može dijagnosticirati WG ili MPA, izuzev ako su ANCA pozitivna
 - Jennette, JC et al. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:130

Wegener granulomatosis – RTG

- Pojedinačni ili multipli noduli u plućnom parenhimu su najčešći radiografski nalaz.

CT – Typical finding



Wegener's granulomatosis Ill-defined nodule with an air bronchogram due to hemorrhage and necrosis in Wegener's granulomatosis. Courtesy of Paul Stark, MD.



ANCA-pozitivni vaskulitis: Prikaz slučaja I



ANCA-pozitivni vaskulitis: Prikaz slučaja

- 19-godišnja djevojka koja se razboljela u januaru 2004. i liječena kao gripa.
- u julu 2004. se prezentirala slikom P-ANCA pozitivnog dijalizno-ovisnog reno-pulmonalnog sindroma (difuzni opaciteti u lijevom pluću kao i desno bazalno)



Patient made 9.7.04.

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja: biopsija bubrega

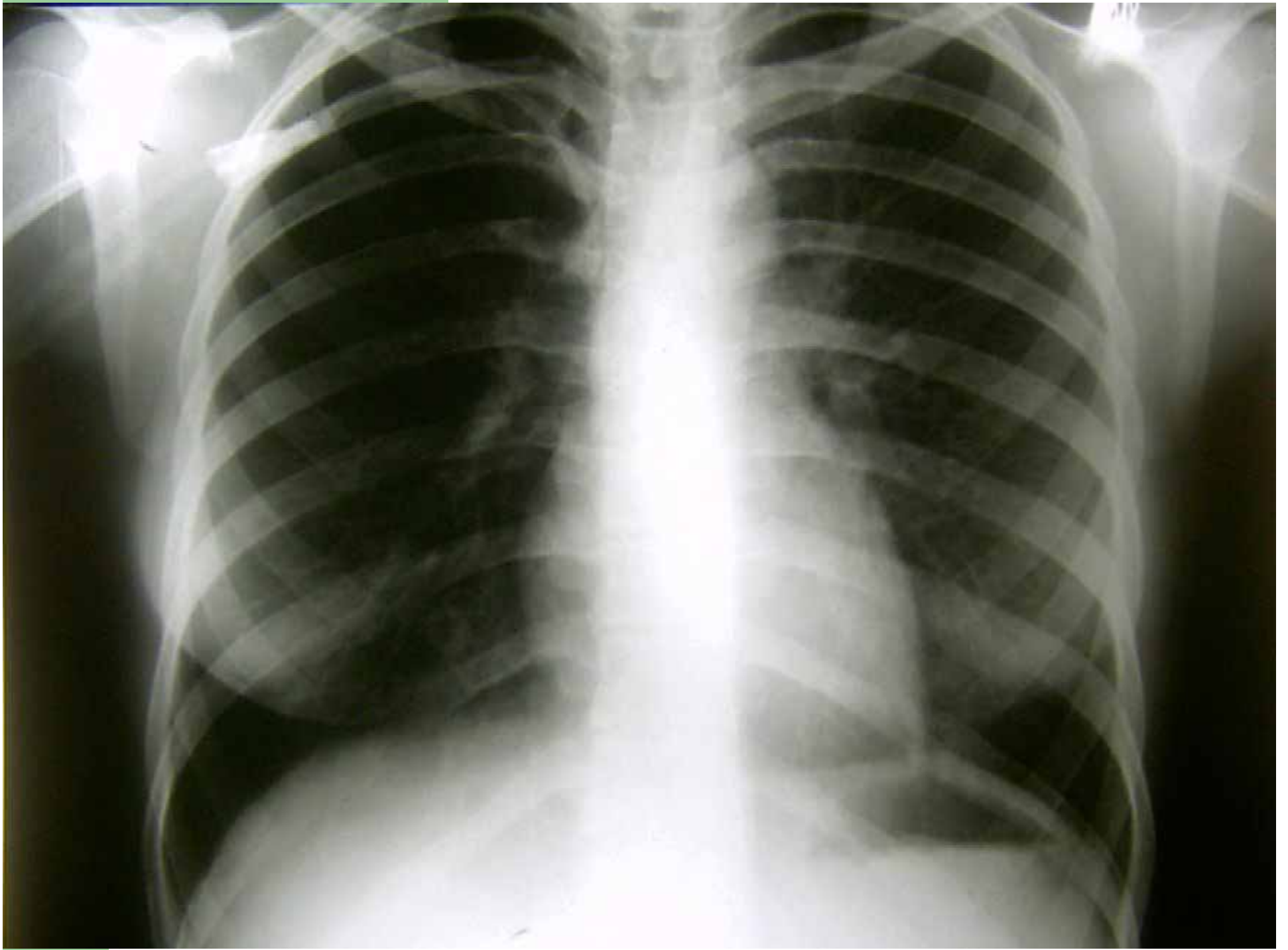
- ukupno 17 bubrežnih tjelašaca od kojih je 16 globalno sklerotičnih, a preostalo bubrežno tjelašce pokazuje segmentnu sklerozu. Morfološke karakteristike odgovaraju hroničnoj glomerulosklerozi koja vjerovatno predstavlja terminalni stadij glomerulonefritisa.

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja: terapija

1. steroidni pulsevi
2. ciklofosfamid

5 dana



ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja: ishod

- Kompletna plućna remisija, ANCA negativnost, ali dominantna glomeruloskleroza i bubrežno zatajenje koje je zahtijevalo CAPD tretman.
- Azatioprin uveden na otpustu umjesto ciklofosfamida
 - Jayne D. et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003;349-36
- Dijagnoza na otpustu je bila Wegener granulomatoza

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- Ponovni prijem u oktobru sa:
 1. teškom deterioracijom
 2. febrilnošću
 3. znacima mijelosupresije (L: 2,5)
 4. herpetičnim keratitisom

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja: trilema

1. toksični efekat lijekova
2. relaps osnovne bolesti
3. sepsa

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja: toksični efekat lijekova

- AZA bi trebalo isključiti zbog mijelosupresije
- steroide bi trebalo isključiti zbog herpetičkog keratitisa i neposredne opasnosti od perforacije rožnjače i sljepila

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja: relaps osnovne bolesi

- imunosupresiju bi trebalo intenzivirati

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja: sepsa

- tretman sepse (na kojemu je i bila nakon što su uzete hemokulture)

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja: odluka

- Lijekovi su isključeni, a uključen je sulfametoxazol-trimetoprim (ST) kao jedan od alternativnih lijekova za WG, ali...

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- ... to je dovelo do daljeg pada L na 1,4 zbog čega je i ST isključen, jer je poznato i njegovo mijelosupresivno djelovanje

ANCA-pozitivni vaskulitis

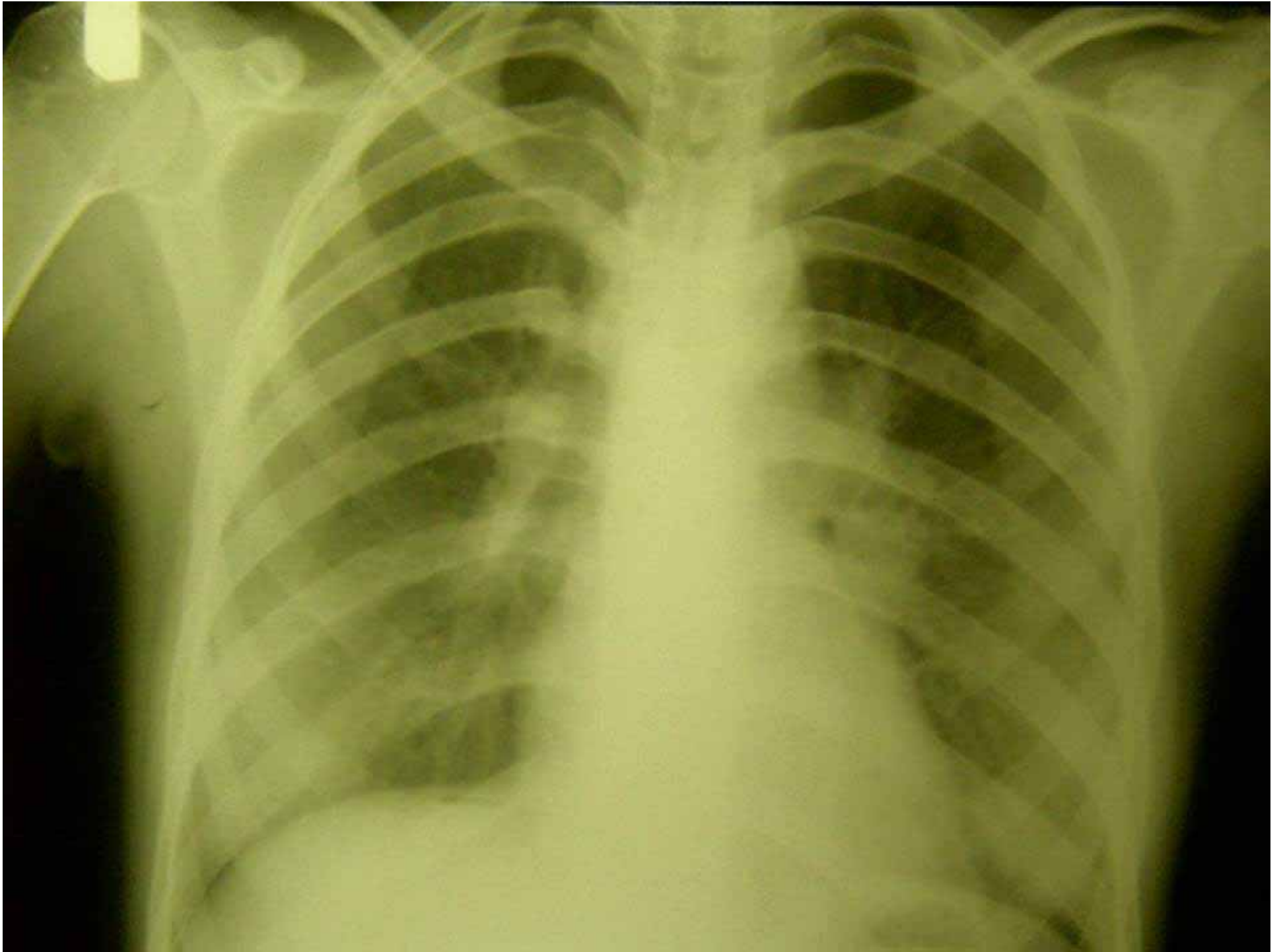
Prikaz slučaja

- temperature su i dalje bile septične, a hemo- i urinokulture sterilne

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

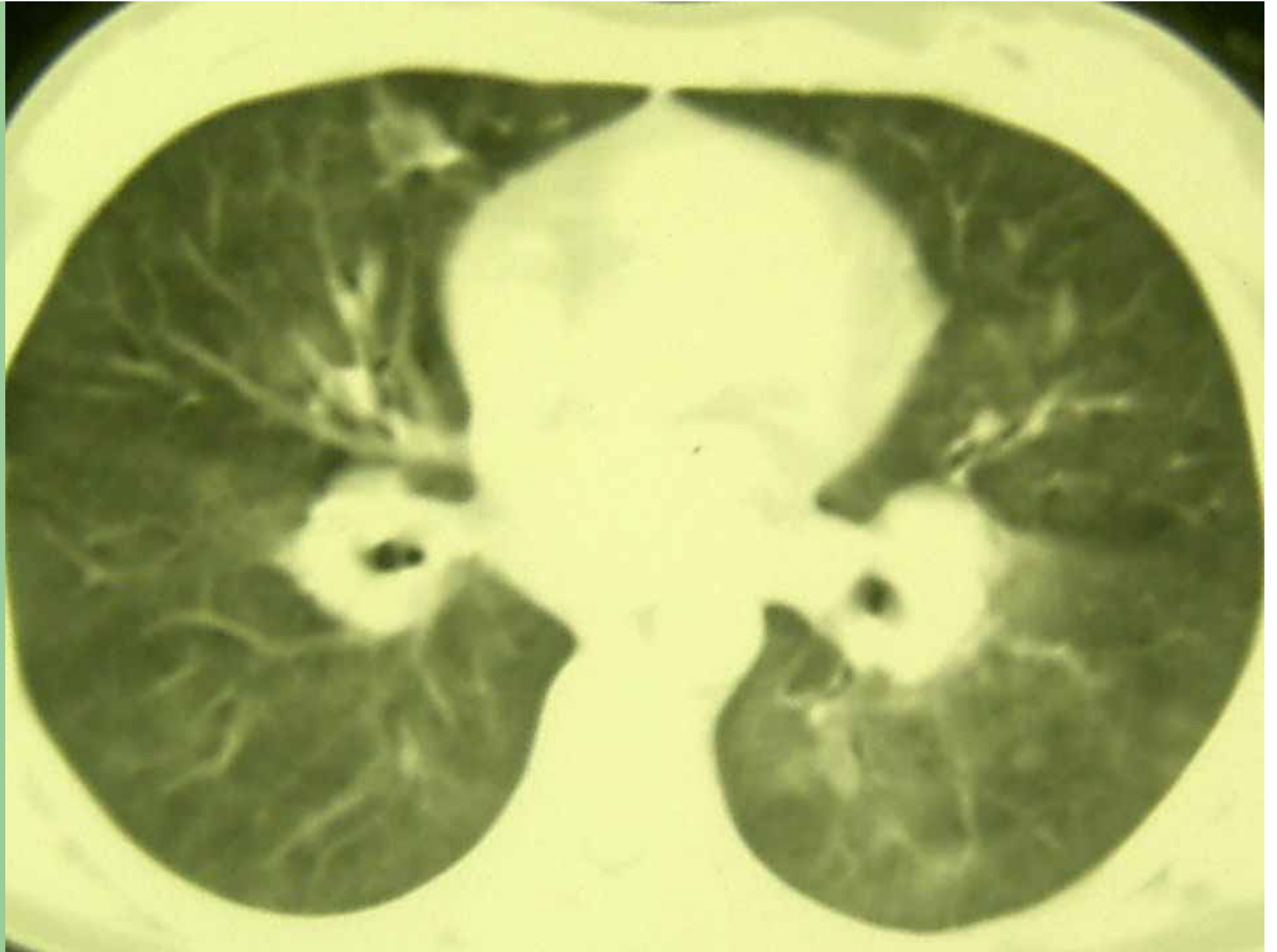
- ANCA su bila negativna ovog puta, anti-GBM i anti-dsDNA, takodje.
- RTG PC nije pokazao nodule niti kavitacije, nego uvećane, iregularne i zvjezdasto-oblikovane periferne ogranke plućne arterije.



ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- CT je pokazao raširene acinarne infiltrate kao i intersticijsku imbibiciju



ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- U prilog relapsa
 - septične temperature, sa sterilnim hemokulturama
- Protiv relapsa (u korist jatro-toksičnosti)
 1. Leukopenia
 2. Herpetični keratitis
 3. ANCA negativnost
 4. Bez nodula na RTG PC
 5. Bez nodula na CT
 6. Oportunistička infekcija?

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- Oportunistička infekcija je isključena
 1. Pneumocystis carinii neg.
 2. CMV-DNA neg.
 3. BK neg.
 4. Hexagon TB test neg.

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- Na koncu, pacijentica je razvila:
 1. palpabilnu purpuru po bedrima
 2. subacutni thyroiditis...
- ...nagovješćujući da se ipak radi o aberantnoj imunološkoj reakciji

Wegener granulomatosis – RTG PC

1. Noduli (koji mogu preći u kavitete)
 2. Alveolarni opaciteti
 3. Pleuralni opaciteti
 4. Difuzni maglušasti opaciteti
- Cordier, JF et al. Pulmonary WG. A clinical and imaging study of 77 cases. Chest 1990; 97:906

Wegener granulomatosis - CXR

- rjedji nalazi: pleuralne efuzije, **bilateralni difuzni infiltrati (udruženi sa alveolarnom hemoragijom)**, **hilarna adenopatija**, spontani PNTX

Wegener granulomatosis – CT...

- Na RTG PC neuočene kavitacije u nodulima ili **alveolarni apaciteti**
- uvećani, iregularni i zvjezdasto-oblikovani periferni ogranci plućne arterije (**vaskulitični znak**) Buschman DL et al. Churg-Strauss pulmonary vasculitis. High-resolution computed tomography scanning and pathologic findings. Am Rev Respir Dis 1990 Aug;142(2):458-61.

...Wegener granulomatosis - CT

- **Rašireni acinarni infiltrati koji često konfluiraju (i mogu biti povezani sa difuznom plućnom hemoragijom)**
- **Intersticijska šara (u manjine pacijenata)**
- **prethodno neprepoznata stenoza traheje**

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- ordinirani su steroidni pulsevi, sa svakodnevnim oftalmološkim kontrolama

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

1. Nakon prvog pulsa pacijentica je postala afebrilna
2. Nakon drugog nije imala simptome tireoiditisa
3. Nakon trećeg su se povukle kožne promjene

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- Njeno opšte stanje se dramatično popravilo, zajedno sa kornealnim lezijama za koje se pokazalo da su bile uvjetovane vaskulitisom, a ne herpetičkim keratitisom
 - “Kolega, ja nikad u životu nisam vidjela Wegenera na oku!”
- L su porasli na 8,2.

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- Ciklofosfamid je ponovo uveden u terapiju.

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- Dijagnoza je potrjena supervizijom Reumatološkog odjela bolnice Peter Deržaj u Ljubljani
 - “Wegenerjeva granulomatoza z ledvično in pljučno prizadetostjo potekala dokaj težko in zapleteno”

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- po preporuci iz Ljubljane je isprimala mjesečne ciklofosfamidne pulseve godinu dana

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja: zaključci



Wegener granulomatosis

- C-ANCA (koja su specifičnija za WG nego P-ANCA) se nalaze u 65-90% slučajeva sistemskog WG, (Hoffman GS. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Arthritis Rheum 1998 Sep;41(9):1521-37.).
- P-ANCA u manjine (**naš pacijent**)
- Još uvijek je 10% ANCA-negativnih (**uključujući našeg pacijenta tokom relapsa**)
- Plućni simptomi u odsustvu simptoma gornjeg resp. trakta su neuobičajeni.

Microscopic polyangiitis

- MPA primarno zahvata kapilare, venule ili arteriole, bez formiranja granuloma i sa gornjim resp. traktom koji je pošteđen.
- u 70% slučajeva je P-ANCA (**kao sa našim pacijentom!**)

Microskopski poliangiitis

- ...ima lezije koje su ekvivalentne WG-u, ali barem u početku bez simptomatske ili histološke respiratorne afekcije. Neki potom razviju klasične respiratorne lezije.
 - (Wo odworth TG. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1987 May;66(3):181-91)

Vaskulitis ograničen na bubrege

- P-ANCA u 80% (**uključujući našeg pacijenta**).
- Ova je bolest dio WG/MPA spektra.
- Dokaz slične patogeneze ovih bolesti je da neki pacijenti sa idiopatskim IF-negativnim GN kasnije razviju **ekstrarenalne manifestacije bilo WG ili MPA**.(Woodworth TG. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1987 May;66(3):181-91).

WG vs. MPA

- Budući da se obje ANCA mogu naći u obje bolesti, one se ne mogu razlikovati na bazi ANCA specifičnosti

WG vs. MPA vs. VOB

- Prediktivna vrijednost ANCA testiranja ovisi o kliničkoj prezentaciji.
- Povišena ANCA sa akutnim ili RPGN pretpostavljaju prisustvo WG, MPA ili idiopatskog nekrotizirajućeg GN sa 98% tačnošću, za razliku od primarne respiratorne afekcije, kada je neophodna biopsija pluća.

Od čega boluje naš pacijent?

- Distinkcija između WG i MPA je bazirana samo na teoriji.
- Nema kliničkog značaja, jer se obje bolesti liječe na isti način
- Budući da nije uradjena biopsija pluća, ne možemo tvrditi da se radi o WG
- Ako je, uz purpuru, zahvaćeno više organa, vjerojatno se radi o Henoch-Schonlein-u ili mikroskopskom poliangiitisu
- P-ANCA pozitivnost
- Vjerujemo da naša pacijentica boluje od MPA.



ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja II



ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- 20-godišnji mladić se razbolio naglo, u februaru 2005. poremećajem opšteg stanja, visokom febrilnošću, bolovima i otocima zglobova, ospom po koži, hemoptizijama, hematemezom i melenom.

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- c-ANCA: preko 100 (POZITIVAN)
- p-ANCA: 0,21 (NEGATIVAN)
- ANTI GBM: NEGATIVAN
- Primljen na kliniku za zarazne bolesi zbog febrilnog stanja
- BIURET: 14 g
- KREATININ: 64

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- zbog afekcije zglobova konsultovan reumatolog koji traži biopsiju bubrega (uznapredovali ekstrakapilarni priliferativni glomerulonephritis)
- dijagnoza: WG
- reumatolog na otpustu krajem aprila traži konsultaciju nefrologa zbog porasta kreatinina (170) i otpušta pacijenta sa dozom Endoxana od 2 mg/kg i sa preporukom da se dalje kontroliše kod nefrologa

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- II međunarodni nefrološki kongres u Tuzli
- Prof. Samtleben iz Minhena (CYP>2 mg/kg?)
- 2,5 mg/kg
- kreatinin normalan na sljedećoj mjesečnoj kontroli sve do danas, uz vraćanje na dozu od 2 mg/kg
- C-ANCA granična (7,9)
- ali, perzistira biuret > 10 g

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- u oktobru se CYP opet povisuje na 2,5 mg/kg zbog
 - izrazite HLP
 - porasta c-ANCA na 48
- u decembru se CHOL normalizira, a TGL su tek neznatno povišeni. C-ANCA i dalje povišena (44) kao i biuret (10)
- CYP i dalje 2,5 mg/kg

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- na godišnjoj kontroli u februaru 2006. se CYP snizuje na 2 mg/kg zbog straha od toksičnosti i pored i dalje povišenih ANCA (49)
- Medrol se povisuje sa 24 na 32 mg na II dan

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- Da li je postignuta remisija nakon godinu dana terapije CYP i steroidima?
 - prelaz na terapiju održavanja?
- pacijent potpuno asimptomatičan uz
 - ANCA>40
 - nefrotski sindrom
- predloženu re-biopsiju bubrega radi evaluacije nefrotskog sindroma pacijent odbija
 - indexi aktiviteta i hroniciteta (klirens kreatinina lako deprimiran)

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja

- Prof. Samtleben (Minhen)
 - “Postignuta je remisija! Nisam zabrinut zbog povišenih ANCA, dok god je CRP uredan. Treba preći na Cellcept umjesto Endoxana.”
- Prof. Batuman (New Orleans)
 - “To još nije remisija! Treba produžiti sa Endoxanom.”

ANCA-pozitivni vaskulitis

Prikaz slučaja: odluka

- produžili smo sa Endoxanom
- na zadnjoj kontroli 05.10.2006.
 - biuret: 3,3 g!
 - c-ANCA: NEGATIVNA!

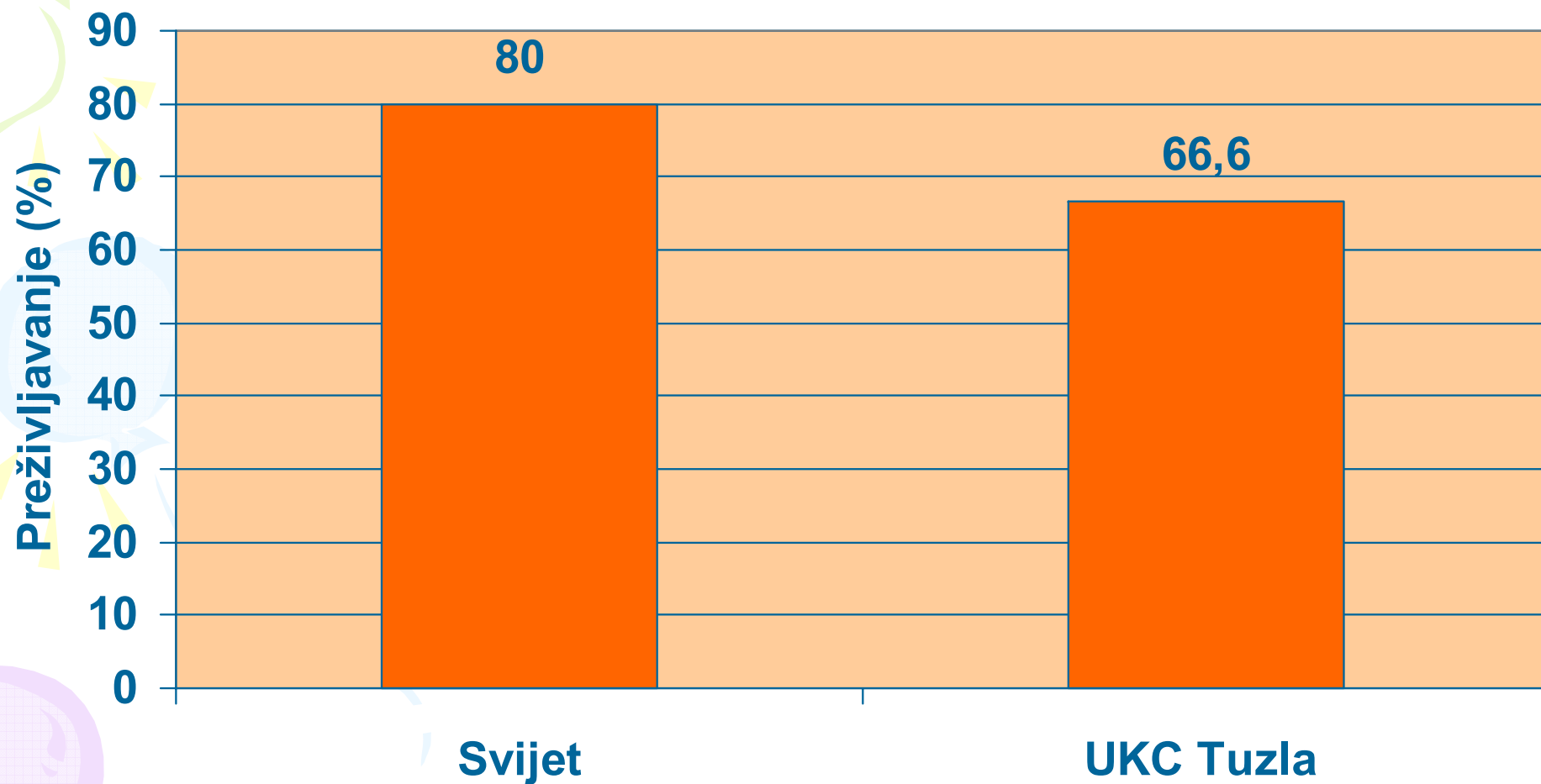


ANCA-pozitivni vaskulitis

Zaključci i preporuke



Preživljavanje ANCA-pozitivnog vaskulitisa sa bubrežnom afekcijom u svijetu i UKC Tuzla



ANCA-pozitivni vaskulitis

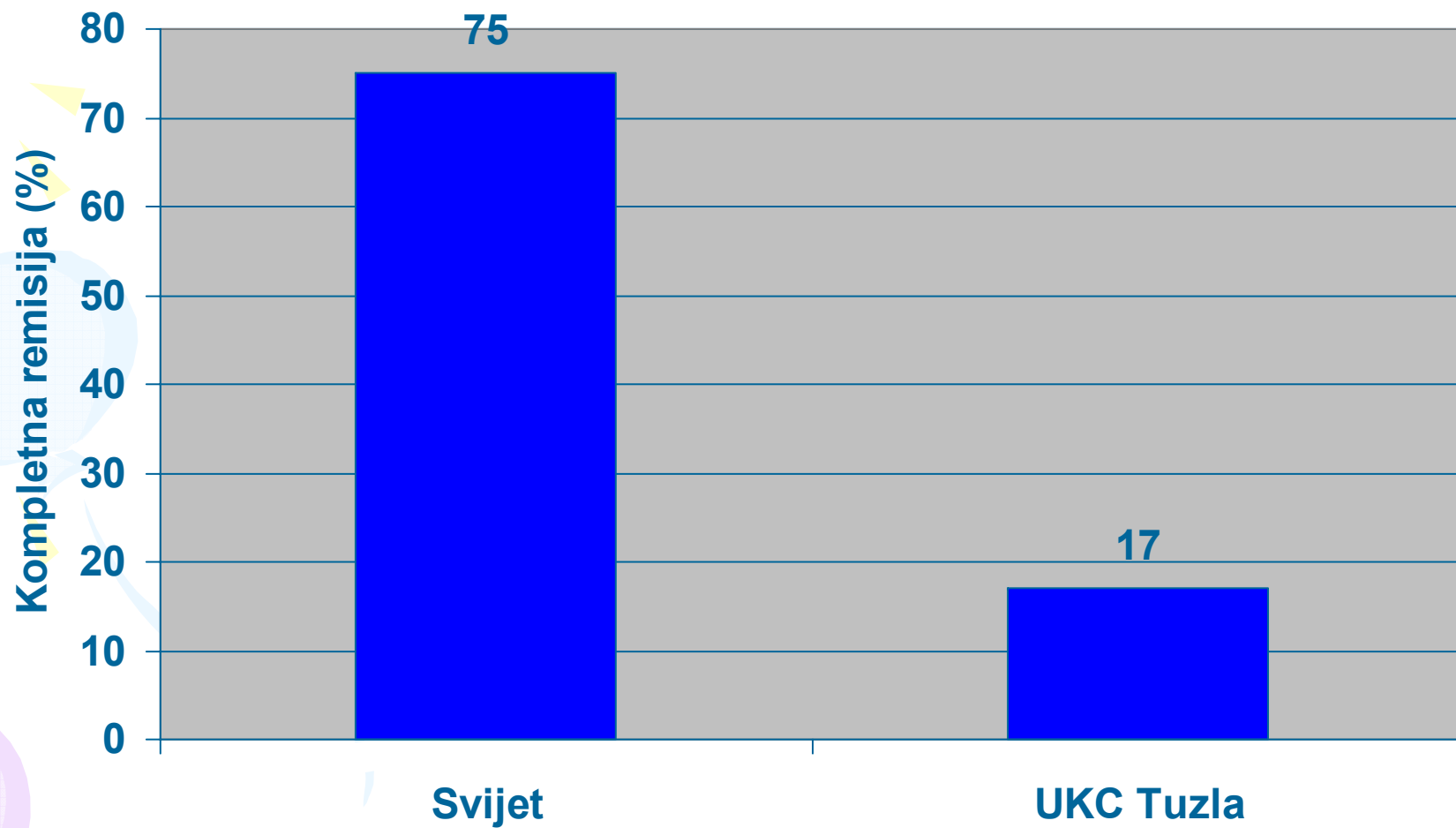
- uzroci smrtnosti su:
 1. osnovna bolest,
 2. terapijski nus efekti ili
 3. oboje

ANCA-pozitivni vaskulitis

Nefrologija, UKC Tuzla

- 2 smrtna slučaja zbog
 1. respiratorne insuficijencije
 2. steroidima uvjetovane akcelerirajuće maligne hipertenzije

Dostizanje kompletne remisije u svijetu i UKC Tuzla



Zašto je naša statistika lošija?

- u svijetu se ANCA vaskulitis prepoznaje već pri početnoj retenciji azotnih produkata metabolizma, a na našem Odjelu samo jedan i on je jedini i danas u kompletnoj remisiji
- svi ostali naši slučajevi su se prezentirali u stadiju dijalizno-ovisne uremije

Zašto je naša statistika lošija?

Rješenja

1. dobra medicinska dodiplomska izobrazba
2. dobra primarna zdravstvena zaštita – rano prepoznavanje reno-pulmonalnog sindroma
3. stalna poslije-diplomska edukacija
4. kompjuterska pismenost - pretraživanje najboljih baza podataka (ACP, UTD)

Hvala na pažnji!