

## Διάγνωση των αγγειίτιδων που συσχετίζονται με ANCA αυτοαντισώματα

ΛΑΖΑΡΟΣ Ι. ΣΑΚΚΑΣ, MD, PhD  
(Λονδίνο)

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αγγειίτιδες που συσχετίζονται με τα ANCA αυτοαντισώματα (ΑΣΑ) είναι συστηματικές νεκρωτικές αγγειίτιδες κατά προτίμηση των μικρών αγγείων και περιλαμβάνουν την κοκκιωμάτωση Wegener, την αγγειίτιδα Churg-Strauss και την μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα. Οι ΑΣΑ συνοδεύονται από cANCA έναντι πρωτεΐνης-3 (PR3) ή pANCA έναντι μυελο-υπεροξειδάσης (MPO) που έχουν πολύ μεγάλη ειδικότητα για τις αγγειίτιδες αυτές. Εξαιτίας της τοξικότητας της θεραπείας που απαιτείται για τις ΑΣΑ, η διάγνυσή τους θα πρέπει να τεκμηριώνεται με βιοψία πάσχοντος ιστού ή οργάνου. Ωστόσο, όταν δεν είναι δυνατή η διενέργεια βιοψίας, η διάγνωση των ΑΣΑ μπορεί να γίνει με σχετική βεβαιότητα εφόσον διαπιστώνονται έμμεσοι δείκτες κοκκιωματώδους φλεγμονής στο αναπνευστικό και το πρόσωπο και ανιχνεύονται cANCA ή pANCA θετικά για την PR3 ή την MPO.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(3):213-217

**Όροι ευρετηρίου:** αγγειίτιδα, ANCA, αγγειίτιδα Churg-Strauss, κοκκιωμάτωση Wegener, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Οι αγγειίτιδες που συσχετίζονται με ANCA αυτοαντισώματα (ΑΣΑ) είναι συστηματικές νεκρωτικές αγγειίτιδες που προσβάλλουν κατά προτίμηση τα μικρά αγγεία. Ο όρος συστηματική σημαίνει ότι μπορεί να προσβάλλουν δύο ή περισσότερα όργανα ή ιστούς. Οι ΑΣΑ περιλαμβάνουν την κοκκιωμάτωση Wegener (WG), την αγγειίτιδα Churg-Strauss (CS) και τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) και έχουν τρία κοινά γνωρίσματα:

- (α) χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις που υποδηλώνουν αγγειίτιδα
- (β) αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA), και

Διευθυντής Σύνταξης  
Πανεπιστημιακή Ρευματολογική Κλινική,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
και Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Λάρισας

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΘΟΥΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑΣ

#### Λοιμώξεις

- Leptospira, Rickettsia, M.tuberculosis,
- HBV, HCV, HIV
- βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα με εμβολές

#### Νεοπλασία

- μη βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα με εμβολές
- νεοπλασματική αγγειίτιδα (π.χ. λευχαιμία τριχωτών κυττάρων)

#### Φάρμακα- Τοξικές Ουσίες

- αλλοπουρινόλη, προπυλθιουρακίλη, υδραλαζίνη
- κοκαΐνη

#### Καταστάσεις που μιμούνται αγγειίτιδα

- καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- θρομβοπενία
  - διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
  - θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
- εμβολή από κρυστάλλους χοληστερόλης
- μύξωμα αριστερού κόλπου
- ασβεστοφυλαξία (calciophylaxis)

(γ) απουσία ανοσοεναποθέσεων στις βλάβες (με ανοσοφθορισμό σε βιοψία)<sup>1</sup>.

Οι χαρακτηριστικές εκδηλώσεις της αγγειίτιδας περιλαμβάνουν:

- Πολλαπλή μονονευρίτιδα (με νευροφυσιολογικές εξετάσεις)
- Διαλείπουσα χωλότητα (ιστορικό)
- Κοιλιάγχη (ιστορικό)
- Πνευμονο-νεφριτιδικό σύνδρομο (διάχυτη πνευμονική αιμορραγία - ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα)
- Δερματικές εκδηλώσεις (γάγγραινα, επώδυνα οζίδια, έλκη, πετέχειες)

Η νεκρωτική φλεγμονή των μικρών αγγείων συχνά προκαλεί τυπικές εκδηλώσεις και ευρήματα από δυο όργανα, τη διάχυτη αιμορραγία από τους πνεύμονες, και την ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα από τους νεφρούς. Ωστόσο,

παρά το ότι υπάρχουν χαρακτηριστικές εκδηλώσεις αγγειίτιδας, άλλες νόσοι που προκαλούν παρόμοιες εκδηλώσεις πρέπει να αποκλεισθούν πριν την διάγνωση της ιδιοπαθούς συστηματικής αγγειίτιδας (Πίνακας 1).

Τα αυτοαντισώματα ANCA ανιχνεύονται με έμμεσο ανοσοφθορισμό (IFA) και με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA). Στον έμμεσο ανοσοφθορισμό υπάρχουν 3 τύποι χρώσης, ο κυτταροπλασματικός (cANCA), ο περιπυρηνικός (pANCA) και ο άτυπος (aANCA), καθένας από τους οποίους συνήθως αναγνωρίζει ιδιαίτερο αυτοαντιγόνο με την ELISA. Τα cANCA αναγνωρίζουν συνήθως πρωτεΐνωση-3 (PR3), ενώ τα pANCA μπορεί να αναγνωρίζουν διάφορα αυτοαντιγόνα, όπως η μυελο-υπεροξειδάση (myeloperoxidase, MPO), η λυσοζύμη, η καθεψίνη, κ.α. αλλά μόνο αυτά έναντι της MPO συσχετίζονται με τις ΑΣΑ. Τα aANCA με διάχυτο κυτταροπλασματικό ανοσοφθορισμό χωρίς επίταση μεταξύ των λοβίων του πυρήνα συσχετίζονται με την πρωτεΐνη την αυξανούσα την βακτηριοκτόνο δράση/διαπερατότητα (bactericidal/permeability-increasing protein) και απαντούν κυρίως σε χρόνιες λοιμώξεις. Για το λόγο αυτό η ανίχνευση των ANCA θα πρέπει να γίνεται και με τους δυο τρόπους, IFA και ELISA για PR3 και MPO. Τα cANCA έναντι της PR3 και τα pANCA έναντι της MPO έχουν υψηλή ειδικότητα για ΑΣΑ, αλλά σπάνια μπορεί να ανιχνευθούν και σε υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, φυματίωση, ηπατίτιδα C, φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, συστηματική σκλήρυνση, φάρμακα κ.ά.<sup>2</sup>. Έτσι, όπως για κάθε διαγνωστικό τεστ, τα ANCA πρέπει να γίνονται σε περιπτώσεις με υψηλή προ-τεστ πιθανότητα για ΑΣΑ.

Αν και μπορεί να θεωρηθεί ότι οι ΑΣΑ αποτελούν μια νόσο, ωστόσο μέχρι ότου περισσότερα αιτιοπαθογενετικά δεδομένα επιτρέψουν την οριστική τους ταξινόμηση, οι ΑΣΑ θα πρέπει να διακρίνονται για επιδημιολογικούς λόγους ως ξεχωριστές νόσοι.

Η διάγνωση των ΑΣΑ πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή ύποπτο για αγγειίτιδα. Για τη διάγνωση τους χρησιμοποιούνται τα κριτήρια ταξινόμησης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΕΜΜΕΣΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΟΥΣ ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΑΣ

### Κατώτερο αναπνευστικό

- Ακτινολογικό (σε απλή ακτινογραφία ή CT) εύρημα όζου ή κοιλότητας ή σταθερού διηθήματος (επί > 1 μήνα) στους πνεύμονες.
- Στένωση τραχείας ή βρόγχου (απεικονιστικά με CT, MRI, ή λειτουργικά με καμπύλη ροής-όγκου)

### Ανώτερο αναπνευστικό

- έλκη ρινικού βλεννογόνου ή αιματηρές ρινικές εκκρίσεις
- χρόνια ιγμορίτιδα, ή αμφοτερόπλευρη μέση ωτίτιδα
- υπογλωττιδική στένωση τραχείας (απεικονιστικά με CT, MRI ή λειτουργικά με καμπύλη ροής-όγκου)
- παραμόρφωση μύτης τύπου σέλας (εφιπιοειδής παραμόρφωση)

### Πρόσωπο

- οπισθοβολβική φλεγμονώδης μάζα (με MRI)

(ACR)<sup>3</sup> και του Συνεδρίου Ομοφωνίας του Chapel Hill<sup>4</sup>.

Τα χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα της κοκκιωμάτωσης Wegener (WG) είναι νεκρωτική αγγειίτιδα και κοκκίωμα. Επιπρόσθετο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η ανίχνευση με IFA cANCA αυτοαντισωμάτων που αναγνωρίζουν την πρωτεΐνη-3 (PR3) με ELISA. Κλινικά, οποιοδήποτε όργανο μπορεί να προσβληθεί, αλλά πιο συχνά οι εκδηλώσεις αφορούν το αναπνευστικό σύστημα και τους νεφρούς. Η αγγειίτιδα Churg-Strauss (CS) χαρακτηρίζεται ιστολογικά από νεκρωτική αγγειίτιδα και κοκκιωματώδη φλεγμονή πλούσια σε ηωσινοφιλα, σε ασθενή με γνωστό βρογχικό άσθμα ή αλλεργική ρινίτιδα. Στο αίμα μπορεί να υπάρχει ηωσινοφιλία (>10% ή 1,5x10<sup>3</sup>/μL). Κλινικά, οι εκδηλώσεις προέρχονται από τους πνεύμονες, το περιφερικό νευρικό σύστημα, το δέρμα και τους νεφρούς. Η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) χαρακτηρίζεται από νεκρωτική αγγειίτιδα μικρών αγγείων, χωρίς κοκκίωμα, πιο συχνά προσβάλλει τους νεφρούς, ενώ χαρακτη-

ριστική εκδήλωση της είναι η διάχυτη πνευμονική αιμορραγία.

Η CS μπορεί να διαγνωσθεί με σχετική ευκολία σύμφωνα με τα κριτήρια του ACR σε άτομο με συστηματική αγγειίτιδα, αλλεργική προδιάθεση (άσθμα ή αλλεργική ρινίτιδα) και περιφερική ηωσινοφιλία.. Σε ασθενείς με CS, το 38-70% έχουν θετικά ANCA τα οποία είναι συνήθως pANCA και σπανιότερα cANCA. Με ELISA τα pANCA αναγνωρίζουν τη μυελο-υπεροξειδάση (MPO) ενώ τα cANCA μπορεί να μη αναγνωρίζουν την PR3 στους ασθενείς αυτούς<sup>5</sup>.

Για τη διάγνωση της WG απαιτείται βιοψία πάσχοντος ιστού ή οργάνου, ωστόσο μερικές φορές αυτή δεν είναι διαθέσιμη. Στις περιπτώσεις αυτές η παρουσία εμμέσων δεικτών κοκκιωματώδους αγγειίτιδας στο αναπνευστικό (Πίνακας 2) με θετική ανίχνευση cANCA που αναγνωρίζουν την PR3 αυξάνει πολύ τις διαγνωστικές πιθανότητες για την κοκκιωμάτωση Wegener<sup>6</sup>.

Στην MPA δημιουργείται, αρκετές φορές, πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης με την οζώδη πολυαρτηρίτιδα και τη WG. Η διαφορική διάγνωση από την οζώδη πολυαρτηρίτιδα είναι σχετικά εύκολη, καθώς η τελευταία δεν προσβάλλει μικρά αγγεία και επομένως δεν προκαλεί σπειραματονεφρίτιδα, ούτε διάχυτη αιμορραγία, διηθήματα, ή όζους στους πνεύμονες και επιπρόσθετα, δεν έχει ANCA. Μεγάλη δυσκολία παρουσιάζεται αρκετές φορές στη διαφορική διάγνωση της MPA από την WG. Τα pANCA που αναγνωρίζουν την MPO ανευρίσκονται σε 60-85% των ασθενών με MPA αλλά σπάνια μπορεί κάποιος ασθενής να είναι θετικός και για την PR3. Σύμφωνα με ένα αλγόριθμο, όταν δεν είναι διαθέσιμη βιοψία προσβεβλημένου ιστού, τότε η παρουσία εμμέσων δεικτών κοκκιωματώδους αγγειίτιδας (Πίνακας 2) μαζί με την παρουσία cANCA ή pANCA (με PR3 ή MPO θετικό) κατευθύνει προς τη διάγνωση της KW<sup>6</sup>.

Η διαφορική διάγνωση των ΑΣΑ θα πρέπει να περιλαμβάνει και άλλες αγγειίτιδες μικρών αγγείων, όπως την ιδιοπαθή μικτή κρουσφαιριναιμία, την αγγειίτιδα Henoch-Schoenlein, τη νόσο

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΕΜΜΕΣΟΥ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΥ ΣΕ ΤΑΧΕΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ**

χωρίς ανοσοεναποθέσεις αγγειίτιδες ANCA ιδιοπαθής μηνοειδικήGMN	κοκκιώδεις ανοσοεναποθέσεις κρουσφαιριναιμία ΣΕΛ Henoch-Schoenlein μεταστρεπτοκοκκική GMN βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα	γραμμικές ανοσοεναποθέσεις σύνδρομο Goodpasture
--	--	---

GMN = σπειραματονεφρίτιδα

Αδαμαντιάδη-Behcet, το σύνδρομο Goodpasture, το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) αλλά και καταστάσεις που μιμούνται αγγειίτιδα όπως η υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα. Στις περιπτώσεις αυτές συνήθως υπάρχουν τυπικές κλινικές εκδηλώσεις και εργαστηριακά ευρήματα που οδηγούν στη σωστή διάγνωση. Έτσι, στη μικτή κρουσφαιριναιμία ανιχνεύονται κρουσφαιρίνες και λοίμωξη από ηπατίτιδα C (HCV) στον ορό του ασθενούς, στην αγγειίτιδα Henoch-Schoenlein συνυπάρχουν πετέχειες στο κάτω ήμισυ του σώματος και εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων με κυρίαρχη την IgA σε βιοψία δέρματος ή νεφρού, στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet συνυπάρχουν έλκη στόματος και γεννητικών οργάνων. Στον ΣΕΛ μπορεί να υπάρχει τυπικό εξάνθημα πεταλούδας στο πρόσωπο, αντιπυρηνικά αντισώματα, αντι-dsDNA ή και αντι-Sm αυτοαντισώματα στον ορό, και τυπικά ευρήματα αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, λευκοπενίας και θρομβοπενία στο αίμα των ασθενών. Σε περίπτωση οξείας σπειραματονεφρίτιδας με λίγες εξωνεφρικές εκδηλώσεις και ευρήματα, η βιοψία νεφρού με ανοσοφθορισμό είναι πολύ χρήσιμη για τη διαφορική διάγνωση (Πίνακας 3).

Συμπερασματικά, λόγω της τοξικότητας της θεραπείας που απαιτείται για τις ΑΣΑ, η διάγνωση τους θα πρέπει να τεκμηριώνεται με βιοψία πάσχοντος ιστού ή οργάνου. Ωστόσο, όταν δεν είναι αυτή διαθέσιμη, η παρουσία εμμέσων δεικτών κοκκιωματώδους αγγειίτιδας (Πίνακας 2) με παρουσία θετικών για PR3 cANCA ή για MPO pANCA κάνει σχεδόν βέβαιη τη διάγνωση ΑΣΑ,

αφού αποκλεισθούν οι καταστάσεις του Πίνακα 1.

**ABSTRACT****Diagnostis of ANCA-associated vasculitis**

Lazaros I. Sakkas, MD, PhD, Editor  
Rheumatology Department, Thessaly University  
School of Medicine, Larisa 41 110, Greece

ANCA-associated vasculitides (AAV) are systemic necrotizing vasculitides of small vessels that include Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss angiitis and microscopic polyangiitis. AAV are associated with cANCA that recognize proteinase-3 (PR3) or pANCA that recognizes myeloperoxidase (MPO), and these autoantibodies are highly specific for AAV. Treatment of AAV is toxic and, therefore, diagnosis should be established by biopsy. However, when biopsy is not available, diagnosis can be made with high degree of certainty when surrogate markers of granulomatous vasculitis of the respiratory tract are present along with cANCA or pANCA against PR3(+) and MPO(+), respectively.

Hellenic Rheumatology 2007; 18(3):213-217

**Key words:** ANCA, Churg-Strauss, microscopic polyangiitis, vasculitis, Wegener's granulomatosis.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Jannette CJ, Falk R. Small vessel vasculitis. N Engl J Med 1997;337 :1512-23
2. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil

- cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006;368: 404-18
3. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: summary. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1135-6.
  4. Jennette JK, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37: 187-92.
  5. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143: 632-8
  6. Watts R, Lane S, Hanlik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 222-7