

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με αυτοαντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA) με νεφρική προσβολή

Η ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα αποτελεί την πλέον συχνή αιτία επιθετικής σπειραματονεφρίτιδας και μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως νόσος περιορισμένη στον νεφρό, είτε ως μέρος της συστηματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας των μικρών αγγείων. Η ιστοπαθολογική εικόνα της αγγειίτιδας αυτής χαρακτηρίζεται από ένδεια ανοσοεναποθέσεων στον ανοσοφθορισμό, σε συνδυασμό με ινιδοειδή νέκρωση και δημιουργία μηνοειδών σχηματισμών κατά τη μελέτη στο οπτικό μικροσκόπιο. Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα, με ή χωρίς συστηματική αγγειίτιδα, έχουν αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA) στην κυκλοφορία τους και για τον λόγο αυτόν το σύνολο των συγκεκριμένων παθήσεων ονομάζονται ANCA-σχετιζόμενες αγγειίτιδες. Η ANCA σπειραματονεφρίτιδα συχνά εκδηλώνεται με κλινική εικόνα ταχείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από τα ειδικά κλινικά χαρακτηριστικά της συστηματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας των μικρών αγγείων, με έναν από τους εξής παρακάτω κλινικούς φαινότυπους: Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, συστηματική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα. Οι συγκεκριμένοι φαινότυποι συσχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα κλινικών αγγειοιτιδικών εκδηλώσεων τόσο κατά τη διάγνωση της νόσου όσο και κατά τη φυσική πορεία αυτής. Το καθοριστικό στοιχείο για την αντιμετώπιση της ANCA σπειραματονεφρίτιδας, είτε συνυπάρχει συστηματική αγγειίτιδα είτε όχι, είναι η έγκαιρη διάγνωσή της. Η κλινική αναγνώριση της νόσου είναι κρίσιμη για την άμεση έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, η οποία στοχεύει αφ' ενός στην ταχεία απομάκρυνση των παθογόνων αντισωμάτων και αφ' ετέρου στην καταστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανοσοπενική αγγειίτιδα χαρακτηρίζεται από ινιδοειδή νέκρωση και μηνοειδείς σχηματισμούς στο οπτικό μικροσκόπιο και ένδεια ανοσοεναποθέσεων στον ανοσοφθορισμό και είναι η πλέον συχνή αιτία της μηνοειδικής σπειραματονεφρίτιδας, δηλαδή της σπειραματονεφρίτιδας στην οποία 50% τουλάχιστον των σπειραμάτων καταλαμβάνονται από μηνοειδείς σχηματισμούς.¹ Μπορεί να εμφανιστεί είτε ως νόσος περιορισμένη στον νεφρό, είτε ως μέρος της κλινικής εικόνας της συστηματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας των μικρών αγγείων.¹ Η μεγάλη πλειοψηφία (85–90%) των ασθενών με ενεργό, μη θεραπευμένη, ανοσοπενική αγγειίτιδα χαρακτηρίζονται από την παρουσία στην κυκλοφορία τους αυτοαντισωμάτων έναντι του κυτταροπλάσματος των

ουδετεροφίλων (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies, ANCA) και γι' αυτόν το λόγο οι εν λόγω παθήσεις ονομάζονται ANCA-σχετιζόμενες αγγειίτιδες (ΑΣΑ).¹ Ανάλογα με την ειδικότητα των ANCA αντισωμάτων οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν διαφορετικά κλινικά σύνδρομα. Οι ΑΣΑ, με ή χωρίς νεφρική προσβολή, μπορεί να εκδηλωθούν με τους εξής κλινικούς φαινότυπους: Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, συστηματική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα.¹

Η παρούσα ανασκόπηση θα εστιάσει στην κλινική αναγνώριση, στη διάγνωση των ΑΣΑ με νεφρική προσβολή και στην τρέχουσα θεραπευτική αντιμετώπισή τους. Επί πλέον, θα αναλυθούν όλες οι πρόσφατες εξελίξεις στο εν λόγω πεδίο, περιλαμβανομένων των συσχετίσεων μεταξύ

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(2):207–220
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(2):207–220

Σ. Λιονάκη,
Ι.Ν. Μπολέτης

Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα
Μεταμόσχευσης Νεφρού, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Ιατρική
Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Antineutrophil cytoplasmic
autoantibody (ANCA) associated
vasculitis with renal involvement

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αγγειίτιδες
ANCA
Αυτοαντισώματα
Θεραπεία
Νεφρίτιδα

Υποβλήθηκε 12.7.2016
Εγκρίθηκε 18.7.2016

κλινικών, ορολογικών και εργαστηριακών παραμέτρων, που έχουν σημαντική προγνωστική αξία και έχουν συντελέσει στην καλύτερη κατανόηση των νοσημάτων αυτών.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ANCA σπειραματονεφρίτιδα είναι η πλέον συχνή αιτία επιθετικής σπειραματονεφρίτιδας³⁻⁵ και είναι συχνότερη σε μεγαλύτερες ηλικίες, με παρόμοια κατανομή μεταξύ των δύο φύλων.⁵⁻⁷ Ο επιπολασμός της ανοσοπενικής μηννοειδικής σπειραματονεφρίτιδας, με ή χωρίς συστηματική αγγειίτιδα, έχει υπολογιστεί στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) στις 3,1 περιπτώσεις/εκατομμύριο πληθυσμού/έτος, με τη συχνότητα να είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε Καυκάσιους, σε άνδρες και σε άτομα ηλικίας >65 ετών, ενώ 95% των περιπτώσεων είναι ANCA-θετικοί κατά τη χρονική στιγμή της διαγνωστικής βιοψίας.^{6,8} Στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό ο επιπολασμός είναι 1–2 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού^{7,9} με τάση αύξησης κατά τα τελευταία έτη και κυρίως μετά το 2000,¹⁰ γεγονός το οποίο μπορεί να αποτελεί συνέπεια είτε της πραγματικής αύξησης της συχνότητας της νόσου είτε της αυξημένης ευαισθητοποίησης του ιατρικού κόσμου, καθώς και της καλύτερης ικανότητας αναγνώρισης της νόσου μετά την εισαγωγή στην κλινική πράξη ρουτίνας της ανίχνευσης των ANCA. Αφού όμως ο επιπολασμός της νόσου παραμένει σταθερός από το 2000 και έπειτα, ενδεχομένως η αυξημένη επαγρύπνηση των ιατρών σε συνδυασμό με την ευρεία χρήση της δοκιμασίας ανίχνευσης των ANCA να αποτελεί την πιθανότερη αιτία.¹¹ Επί πλέον, ο επιπολασμός της συστηματικής κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα είναι σημαντικά μεγαλύτερος στη βόρεια Ευρώπη, ενώ η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα είναι ο επικρατέστερος κλινικός φαινότυπος της ΑΣΑ στη νότια Ευρώπη.¹¹⁻¹³

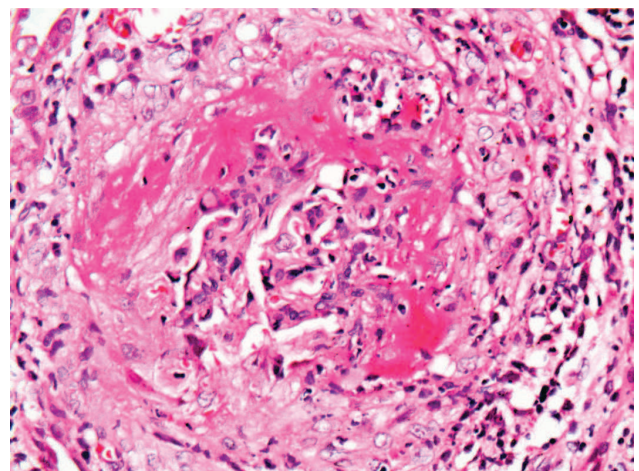
Η επίπτωση της ΑΣΑ έχει υπολογιστεί σε 46–184 περιπτώσεις/εκατομμύριο πληθυσμού,¹¹ με τη συχνότητα αυτή να έχει αυξηθεί κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Η βασική αιτία για το εν λόγω φαινόμενο σχετίζεται πιθανότατα με το γεγονός ότι η επιβίωση των ασθενών έχει βελτιωθεί σημαντικά κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης περιόδου, αφού οι θεραπείες είναι περισσότερο αποτελεσματικές, ενώ οι ιατροί έχουν πλέον υψηλότερο βαθμό επαγρύπνησης σε σχέση με τη νόσο. Οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο, όπως φαίνεται από μελέτες που δείχνουν ότι οι ΑΣΑ είναι σχετικά σπάνιες σε μη Καυκάσιους πληθυσμούς.¹¹ Μια μελέτη σε ένα πολυεθνικό δείγμα ασθενών από το πανεπιστήμιο της Βόρειας Καρολίνας, στο Chapel Hill, στις ΗΠΑ, έδειξε ότι η συστηματική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα είναι σπάνια στους Αφροαμερικανούς.¹⁴ Παράλληλα, οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι το HLA-DRB1*15 αλληλίο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση

της PR3-ANCA αγγειίτιδας στους Αφροαμερικανούς.¹⁴ Είναι πιθανό ότι υπάρχει παγκόσμια διακύμανση της κατανομής του HLA-DRB1*15 αλληλίου, γεγονός το οποίο επίσης αντανακλάται στη διακύμανση των κλινικών φαινοτύπων της νόσου κατά μήκος των διαφόρων γεωγραφικών περιοχών. Μια άλλη μελέτη, η οποία συνέκρινε δύο πληθυσμούς από διαφορετικά έθνη, λευκούς Καυκάσιους από το Ηνωμένο Βασίλειο και Ιάπωνες, έδειξε ότι, παρά το γεγονός πως ο επιπολασμός ήταν γενικά παρόμοιος, η συστηματική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και η PR3-ANCA αγγειίτιδα είναι πολύ πιο σπάνιες στην Ιαπωνία απ' ό,τι στην Ευρώπη.¹¹

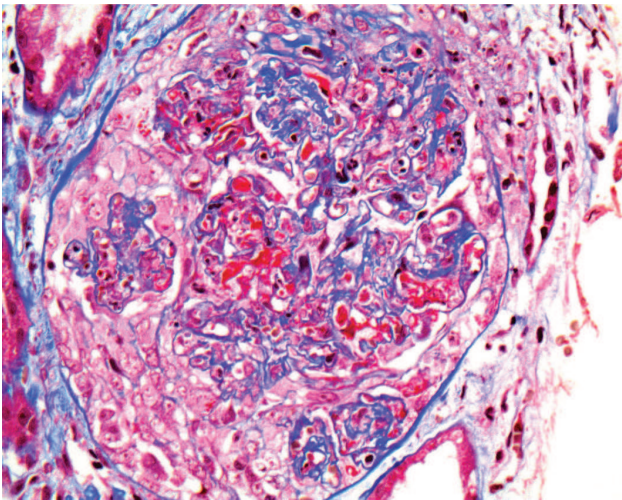
3. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ANCA-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑΣ

3.1. Ιστοπαθολογία νεφρίτιδας

Η χαρακτηριστική ιστοπαθολογική βλάβη της ANCA σπειραματονεφρίτιδας, η οποία, όπως προαναφέρθηκε, χαρακτηρίζεται ως ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα, είναι οι μηννοειδείς σχηματισμοί (εικ. 1) και η ινδοειδής νέκρωση, που παρατηρούνται με την ίδια συχνότητα ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη αγγειίτιδας.¹ Η έκταση των οξέων βλαβών κυμαίνεται από αυτή της εστιακής τμηματικής ινδοειδούς νέκρωσης που προσβάλλει >10% των σπειραμάτων μέχρι τη σοβαρή διάχυτη νεκρωτική και μηννοειδική σπειραματονεφρίτιδα, η οποία μπορεί να αφορά έως και στο σύνολο των σπειραμάτων¹ (εικ. 2). Το ποσοστό των μηννοειδών σχηματισμών δεν διαφέρει μεταξύ των ασθενών με PR3-ANCA και MPO-ANCA αγγειίτιδα.⁴ Τα ρήγματα στην κάψα του Bowman είναι συχνά,¹⁵ ενώ η περισπειραματική κοκκιωματώδης φλεγμονή, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί, δεν είναι ειδική για την εν λόγω σπειραματονεφρίτιδα.¹ Η



Εικόνα 1. Σπείραμα από ασθενή με PR3-ANCA μηννοειδική σπειραματονεφρίτιδα. Σημαντική ινδοειδής νέκρωση, η οποία περιβάλλεται από μηννοειδή σχηματισμό (H&M, ×400).



Εικόνα 2. Σπείραμα από ασθενή με MPO-ANCA μηννοειδική σπειραματονεφρίτιδα (Masson τρίχρωμη χρώση) με έναν καλά διαμορφωμένο κυτταρικό μηννοειδή σχηματισμό και τμηματική νέκρωση.

ANCA σπειραματονεφρίτιδα είναι εξ ορισμού ανοσοπενική, ορισμός ο οποίος περιλαμβάνει από την πλήρη απουσία έως και την παρουσία ελάχιστων ανοσοεναποθέσεων στον ανοσοφθορισμό (<2+, στην κλίμακα 0–4+).¹ Σε πολλούς ασθενείς παρατηρείται το φαινόμενο να ανευρίσκονται βλάβες, είτε σπειραματικές είτε σωληναριακές, οι οποίες έχουν προκληθεί από την ίδια νόσο σε προγενέστερο χρόνο και που εκδηλώνονται είτε ως ινοκυτταρικοί μηννοειδείς σχηματισμοί, είτε ως εστίες διάμεσης ίνωσης. Οι συγκεκριμένες βλάβες μπορεί να παρατηρηθούν σε βιοπτικά υλικά ως διάφορα στάδια εξέλιξης της οξείας φλεγμονής ή σε φάσεις λύσης αυτής, αφού η νόσος συχνά ακολουθεί μια φυσική πορεία με εναλλαγή υφέσεων και εξάρσεων. Περιστασιακά, η φλεγμονή μπορεί να εντοπίζεται κυρίως στα ευθέα αγγεία του νεφρού, οπότε στην εν λόγω περίπτωση επικρατεί η ιστοπαθολογική εικόνα της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας.¹

3.2. Ιστοπαθολογία εξωνεφρικών εκδηλώσεων

Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των νεκρωτικών αγγειιτιδικών βλαβών της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας, της συστηματικής κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα και της ηωσινοφιλικής κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα δεν διαφέρουν από αυτά των βλαβών του νεφρικού παρεγχύματος. Για παράδειγμα, η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, η οποία προσβάλλει τα ευθέα αγγεία του νεφρού, προσομοιάζει με την αντίστοιχη βλάβη στα δερματικά τριχοειδή και στα φλεβίδια, η νεκρωτική τριχοειδίτιδα στα σπειράματα είναι ανάλογη εκείνης στα πνευμονικά τριχοειδή και η νεκρωτική αρτηριοίτιδα και η αρτηρίτιδα στις αρτηρίες εντός του νεφρικού παρεγχύματος είναι ιστοπαθολογικά

ταυτόσημη με τη νεκρωτική αρτηριοίτιδα και αρτηρίτιδα, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιονδήποτε άλλο ιστό του σώματος, όπως η περινευρική αρτηρίτιδα, που προκαλεί περιφερική νευροπάθεια, η αρτηρίτιδα του γαστρεντερικού σωλήνα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα εστιακή εξέλκωση και αιμορραγία, καθώς και η αρτηρίτιδα των γραμμωτών μυών, που προκαλεί μυαλγίες.¹ Σε κάθε περίπτωση, ωστόσο, ο ορισμός της ανοσοπενικής αγγειίτιδας προϋποθέτει την ένδεια εναποθέσεων στον ανοσοφθορισμό.¹ Ως εκ τούτου, σε απουσία νεφρικής προσβολής, η διάγνωση μπορεί να στοιχειοθετηθεί από ιστοπαθολογική εξέταση οποιουδήποτε ιστού έχει ενεργό νόσο. Αυτό δεν σημαίνει ότι η ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα πρέπει να καθυστερεί προκειμένου να ληφθεί ιστός για ιστολογική εξέταση, αλλά, αντίθετα, θα πρέπει να αρχίζει εμπειρικά εφόσον υπάρχει υψηλός βαθμός κλινικής υποψίας της νόσου,⁶ λαμβάνοντας υπ' όψη τις επί μέρους κλινικές, εργαστηριακές και ορολογικές παραμέτρους του συγκεκριμένου ασθενούς.¹⁶

Στους ασθενείς με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, η τυπική ιστοπαθολογική βλάβη στο αναπνευστικό σύστημα είναι η πνευμονική τριχοειδίτιδα, ενώ στους ασθενείς με συστηματική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα μπορεί επίσης να παρατηρηθεί κοκκιωματώδης φλεγμονή. Η νεκρωτική κοκκιωματώδης φλεγμονή συνήθως προσβάλλει τον ανώτερο και τον κατώτερο αναπνευστικό σωλήνα, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σε οποιονδήποτε ιστό του σώματος, όπως στο δέρμα και στο υποδόριο. Τα κοκκιώματα χαρακτηρίζονται ιστοπαθολογικά από μια ανώμαλη κεντρική περιοχή νέκρωσης, η οποία είναι δυνατόν να έχει μια γαλάζια απόχρωση κυρίως λόγω διασποράς των πυρηνικών υπολειμμάτων.¹ Τα επιθηλιοειδή μακροφάγα μπορεί να είναι πολυάριθμα, παρά το γεγονός ότι δεν έχουν την πυκνή διάταξη που παρατηρείται στη σαρκοείδωση.¹ Οι χρόνιες βλάβες χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη ινοβλαστική υπερπλασία και τελικά μετατρέπονται σε ουλές ινώδους ιστού. Οπωσδήποτε, για κάθε δείγμα βιοπτικού υλικού όπου παρατηρείται νεκρωτική κοκκιωματώδης φλεγμονή πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση από μείζονες παθολογοανατομικές οντότητες στις οποίες απουσιάζουν τα στοιχεία αγγειιτιδικής βλάβης, περιλαμβανομένων των μυκοβακτηριδιακών και των μυκητιασικών λοιμώξεων.¹ Υπάρχει δυνατότητα να ληφθεί διαγνωστική βιοψία από διάφορες θέσεις εξωνεφρικής εντόπισης της νόσου, όπως το δέρμα, τους πνεύμονες και τη ρινική κοιλότητα. Η βιοψία πνεύμονα διενεργείται συχνά μέσω ανοικτής βιοψίας ή μέσω θωρακοσκοπησης. Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών μπορεί να ληφθεί ικανοποιητική ποσότητα πνευμονικού ιστού, ώστε να τεθεί η διάγνωση, μέσω διαβρογχικής βιοψίας. Ωστόσο, η απουσία ευρημάτων κοκκιωματώδους αγγειίτιδας, σε δείγματα πνευμονικού ιστού που προέρχονται από

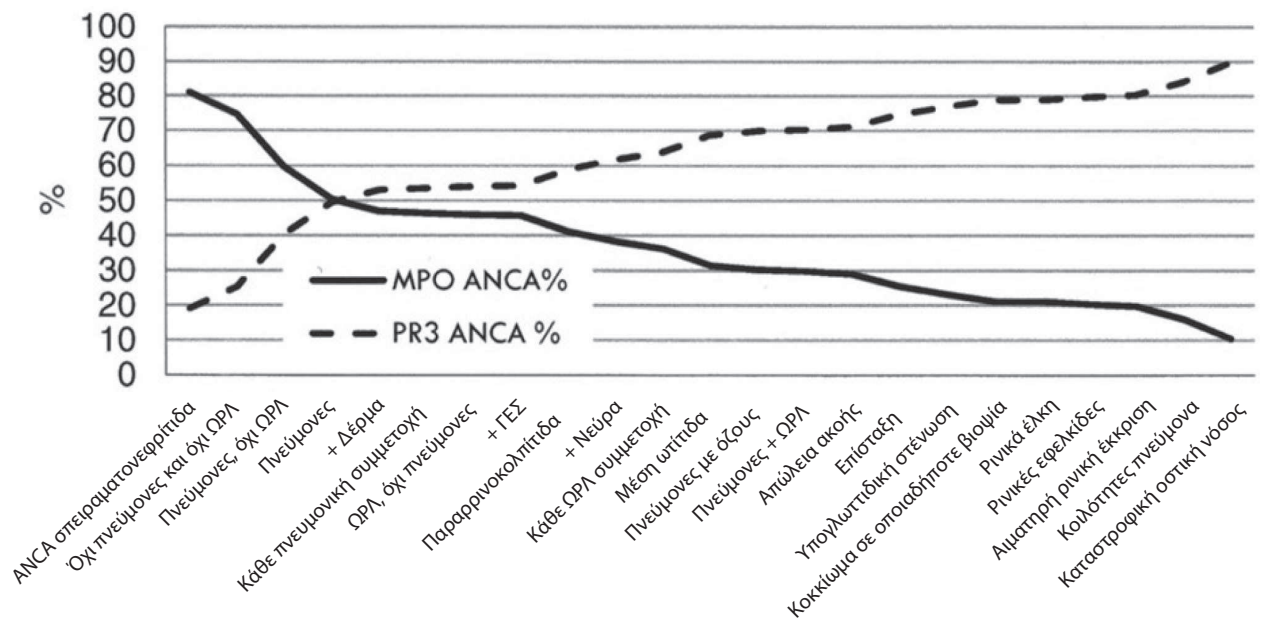
διαβρογχική λήψη, δεν πρέπει να θεωρείται επαρκής απόδειξη για τον αποκλεισμό της διάγνωσης της συστηματικής κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα.¹⁷ Η βιοψία της ρινικής κοιλότητας, παρ' ότι είναι σχετικά ευκολότερο να ληφθεί, έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία λόγω της αυξημένης συχνότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Αφού μια θετική βιοψία πνεύμονα είναι ικανή να στοιχειοθετήσει τη διάγνωση, θα μπορούσε κάποιος να ισχυριστεί ότι σε τέτοιες περιπτώσεις πιθανόν να μην είναι απαραίτητη η νεφρική βιοψία. Η νεφρική βιοψία ωστόσο συνεχίζει να έχει ένδειξη σε ασθενείς στους οποίους η αρχική διάγνωση τέθηκε μέσω βιοψίας πνεύμονα, ιδιαίτερα αν οι ασθενείς αυτοί είχαν κλινική εικόνα ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας, προκειμένου να εκτιμηθεί μέσω των ιστοπαθολογικών παραμέτρων η μακρόχρονη πρόγνωση και να σχεδιαστεί ανάλογα η απαιτούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ANCA ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ

Τα ANCA είναι αυτοαντισώματα ειδικά έναντι πρωτεϊνών των κυτταροπλασματικών κοκκίων των ουδετεροφίλων και των λυσοσωματίων των μονοκυττάρων. Περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τους Davies et al,¹⁸ ενώ το 1988 ανακαλύφθηκε ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ανοσοπενική μηννοειδική σπειραματονεφρίτιδα έχουν ANCA στην κυκλοφορία τους, περιλαμβανομένων των ασθενών με ή χωρίς συστηματική αγγειίτιδα.¹⁹ Τα εν λόγω αντισώματα διακρίνονται ανάλογα με το πρότυπο της χρώσης που εμφανίζουν στην άμεση μικροσκόπηση με ανοσοφθορισμό σε δύο μείζονες ειδικότητες, τα c-ANCA και τα p-ANCA (κυτταροπλασματικό και περιπυρηνικό πρότυπο κατανομής της χρώσης, αντίστοιχα) και ανάλογα με τη χρήση της μεθόδου ELISA, σε MPO-ANCA και PR3-ANCA (αντισώματα έναντι της μυελοϋπεροξειδάσης και της πρωτεΐνας-3, αντίστοιχα). Περίπου 90% των αντισωμάτων των c-ANCA κατευθύνονται έναντι της πρωτεΐνας 3 και ονομάζονται PR3-ANCA, ενώ 90% περίπου των p-ANCA κατευθύνονται έναντι της μυελοϋπεροξειδάσης και καλούνται MPO-ANCA. Οι ασθενείς με κλινικό φαινότυπο συστηματικής κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα έχουν συνήθως στην κυκλοφορία τους c-ANCA/PR3-ANCA, οι ασθενείς με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα έχουν ελαφρώς συχνότερα p-ANCA/MPO-ANCA, ενώ οι ασθενείς με ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και νόσο περιορισμένη στον νεφρό έχουν καθ' ύπεροχμή p-ANCA/MPO-ANCA.¹ Σημαντικότερο είναι το γεγονός ότι η ειδικότητα των ANCA έχει δειχθεί να συσχετίζεται ισχυρότατα με προσβολή συγκεκριμένων ιστών και οργάνων και με ειδικές κλινικές εικόνες της ανοσοπενικής αγγειίτιδας. Ειδικότερα, οι ασθενείς με νόσο περιορισμένη στον νεφρό ή με οποιαδήποτε άλλη μορφή αγγειίτιδας

χωρίς απεικονιστική ή ιστολογική απόδειξη κοκκιωμάτωσης φλεγμονής έχει βρεθεί ότι είναι πιθανότερο να έχουν MPO-ANCA στην κυκλοφορία τους, ενώ αυτοί με στοιχεία νεκρωτικής κοκκιωμάτωσης φλεγμονής είναι πιθανότερο να έχουν PR3-ANCA. Σε μια μελέτη μας, σε 523 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη νόσο, η πλειοψηφία αυτών με νόσο περιορισμένη στον νεφρό είχαν MPO-ANCA (81%), ενώ σχεδόν όλοι οι ασθενείς με προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού, που είχε ως αποτέλεσμα οστική καταστροφή στη συγκεκριμένη ανατομική περιοχή ή και κατάρρευση της ρινός (εφιπιοειδής μύτη), είχαν PR3-ANCA.²⁰ Ως εκ τούτου, η συσχέτιση μεταξύ της ειδικότητας των ANCA (PR3/MPO) και της ανατομικής θέσης της αγγειοιδικής προσβολής, με ή χωρίς την παρουσία κοκκιωμάτωσης φλεγμονής, αποδείχθηκε πολύ ισχυρή.²⁰ Συγκεκριμένα, όταν η αγγειίτιδα επεκτεινόταν από τους νεφρούς και προσέβαλλε τον γαστρεντερικό σωλήνα ή το αναπνευστικό σύστημα η συχνότητα των MPO-ANCA αντισωμάτων μειωνόταν, ενώ η συχνότητα των PR3-ANCA αυξανόταν²⁰ (εικ. 3). Έτσι, από τους 52 ασθενείς του συγκεκριμένου πληθυσμού με ιστολογική απόδειξη κοκκιωμάτωσης φλεγμονής, σε οποιοδήποτε όργανο ή ανατομική θέση, ποσοστό 79% είχαν PR3-ANCA και 21% είχαν MPO-ANCA. Η αρχή ότι η νόσος εκφράζεται με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά και σύνδρομα ανάλογα με την παρουσία των MPO-ANCA ή των PR3-ANCA ήταν καθοριστική για την ταξινόμηση της ΑΣΑ βάσει της ειδικότητας των ANCA.²⁰ Παράλληλα, μια μελέτη ανάλυσης του γονιδιώματος επιβεβαίωσε τη στενή συσχέτιση μεταξύ της παθογένειας της ΑΣΑ και του γενετικού υποστρώματος του ασθενούς, επισημαίνοντας ειδικές γενετικές διαφορές μεταξύ των επί μέρους κλινικών φαινοτύπων οι οποίες σχετίζονται με την ειδικότητα των ANCA και συγκεκριμένα από το γεγονός ότι η ανοσιακή απόκριση έναντι του αυτοαντιγόνου PR3 αποτελεί ένα κεντρικό παθογενετικό στοιχείο που χαρακτηρίζει τις PR3-ANCA ΑΣΑ.²¹

Η μεγάλη ευαισθησία και η ειδικότητα που χαρακτηρίζει τη δοκιμασία ανίχνευσης των ANCA αντισωμάτων είναι οπωσδήποτε καθοριστική για τη διαγνωστική αξία του αποτελέσματος. Έτσι, ενώ η συμβολή της δοκιμασίας ανίχνευσης των ANCA είναι αναμφισβήτητη σ' ό,τι αφορά στην κλινική αναγνώριση της νόσου και στην έγκαιρη έναρξη θεραπείας, η ανάγκη για ιστολογική επιβεβαίωσή της, με βιοψία του οργάνου-στόχου, έστω και σε δεύτερο χρόνο, παραμένει. Ο λόγος είναι ότι οι ασθενείς με ΑΣΑ συνήθως λαμβάνουν μακροχρόνιες κυτταροτοξικές θεραπείες με σημαντικές άμεσες και απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες και ως εκ τούτου είναι απόλυτα αναγκαία η ιστοπαθολογική τεκμηρίωσή της. Σ' ό,τι αφορά στη νεφρική προσβολή, οι πληροφορίες που παρέχονται από τη νεφρική βιοψία αποτελούν ανεκτίμητη παράμετρο για τον



Εικόνα 3. Συχνότητα της κάθε ειδικότητας των ANCA αντισωμάτων (c/PR3 έναντι p/MPO) σε σχέση με τον κλινικό φαινότυπο.²⁰ ΓΕΣ: Γαστεντερικό

σχεδιασμό της θεραπείας και σε ορισμένες περιπτώσεις για την αποφυγή της, εφόσον πρόκειται για ασθενή με ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ). Αυτή η τελευταία οντότητα παρατηρείται συχνότερα στους ασθενείς στους οποίους η διάγνωση τέθηκε με σημαντική καθυστέρηση και ανάλογα καθυστερημένη υπήρξε και η έναρξη της θεραπείας, αφού η φλεγμονώδης διεργασία, που παρατηρείται στις ΑΣΑ, μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη σπειραματοσκλήρυνση και ίνωση σε διάστημα λίγων εβδομάδων.

Ο παθογενετικός ρόλος των ANCA έχει προταθεί από έναν μεγάλο αριθμό *in vitro* μελετών, οι οποίες αναδεικνύουν ότι τόσο τα PR3-ANCA όσο και τα MPO-ANCA IgG αντισώματα ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα, τα οποία στη συνέχεια απελευθερώνουν μεσολαβητές της οξείας φλεγμονής.²²⁻²⁵ Τα ουδετερόφιλα, που έχουν ενεργοποιηθεί από τα ANCA IgG αντισώματα, είναι ικανά κάτω από ειδικές συνθήκες να φονεύσουν ενδοθηλιακά κύτταρα κυτταρικών καλλιιεργειών. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι η ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων από τα ANCA μπορεί να προκαλέσει προσκόλληση ιντεγκρινών και κυτταροκινών –μέσω ειδικών υποδοχέων– στα ενδοθηλιακά κύτταρα των καλλιιεργειών, με αποτέλεσμα μετανάστευση κατά μήκος του ενδοθηλίου,²⁶ αλλά και δομικές αλλαγές στις β ιντεγκρίνες, οι οποίες ενισχύουν τη λειτουργικότητα των συνδετών. Επί πλέον, όπως φαίνεται από δείγματα νεφρικών βιοψιών ασθενών με ΑΣΑ, τα υπάρχοντα και συχνά ακανόνιστα μόρια προσκόλλησης στις σπειραματικές βλάβες ενισχύουν την αντίδραση μεταξύ των ενεργοποιημένων από τα ANCA ουδετεροφίλων και

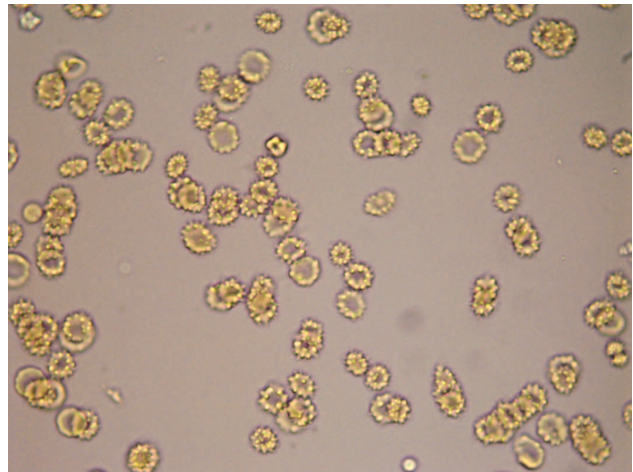
των αγγείων.²⁷ Οποσδήποτε, η πλέον πειστική απόδειξη ότι τα ANCA αντισώματα είναι παθογόνα προέρχεται από μελέτες *in vivo* και, συγκεκριμένα, από ένα ζωικό μοντέλο σε επίμους, στο οποίο η παθητική μεταφορά αντι-MPO IgG (MPO-ANCA) αντισωμάτων ή αντι-MPO λεμφοκυττάρων οδήγησε στην επαγωγή σπειραματονεφρίτιδας στα εν λόγω πειραματόζωα.²⁸ Αναπτύχθηκε ένα μοντέλο, στο οποίο η ενδοφλέβια χορήγηση αντι-MPO IgG, είτε σε ανοσοεπαρκείς επίμους, είτε σε Rag2-/- επίμους, οι οποίοι διαθέτουν μη λειτουργικά T- ή B-κύτταρα, προκαλεί ανοσοπενική μηννοειδική σπειραματονεφρίτιδα και αγγειίτιδα των μικρών αγγείων, αξιοσημείωτα παρόμοια με αυτή της ανθρώπινης νόσου.²⁸ Εντός 6 ημερών από την ενδοφλέβια χορήγηση όλοι οι μύες αναπτύσσουν σπειραματονεφρίτιδα, ενώ κάποια από τα εν λόγω πειραματόζωα εκδηλώνουν και συστηματική αγγειίτιδα, με λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, νεκρωτική αρτηρίτιδα, κυψελιδική τριχοειδίτιδα και νεκρωτική κοκκιωματώδη φλεγμονή.²⁸⁻³¹ Παρομοίως, σοβαρή μηννοειδική σπειραματονεφρίτιδα και συστηματική αγγειίτιδα μπορεί να επαχθεί με την παθητική μεταφορά σπληνικών κυττάρων MPO-/- μυών, οι οποίοι έχουν ανοσοποιηθεί με MPO που προέρχεται από τους μύς. Η νεφρική βλάβη σε αυτό το μοντέλο επιδεινώνεται μετά από διέγερση με λιποπολυσακχαρίτες³⁰ και φαίνεται να εξαρτάται από την ύπαρξη μιας άθικτης εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και την παρουσία ουδετεροφίλων.³² Ένα άλλο ζωικό μοντέλο σε επίμους είχε ως αποτέλεσμα την εκδήλωση εστιακής τμηματικής ανοσοπενικής σπειραματονεφρίτιδας και εστιακής πνευμονικής τριχοειδίτιδας μέσω ανοσοποίησης με ανθρώπινη MPO, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την επαγωγή

αντι-MPO αντισωμάτων τα οποία δίνουν διασταυρούμενη αντίδραση τόσο με την ανθρώπινη όσο και με την MPO των επίμυων.³³

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι υπάρχουν ασθενείς με σαφείς κλινικές εκδηλώσεις και ιστοπαθολογικές αποδείξεις ανοσοπενικής αγγειίτιδας των μικρών αγγείων ή και ανοσοπενικής νεκρωτικής και μηνοειδικής σπειραματονεφρίτιδας, οι οποίοι εμφανίζονται ANCA αρνητικοί σε επανειλημμένες δοκιμασίες. Το θέμα είναι σημαντικό, βασικά επειδή ο αρνητικός ορολογικός έλεγχος συχνά είναι η αιτία για σοβαρή καθυστέρηση στην τεκμηρίωση της διάγνωσης και την έναρξη κατάλληλης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Μια πολυκεντρική μελέτη πρόσφατα διερεύνησε το εν λόγω θέμα και, τελικά, ανακοίνωσε τη δημιουργία μιας καινοτόμου δοκιμασίας για την ταυτοποίηση των ειδικών επιτόπων που αφορούν στα ANCA.³⁴ Η σχετική μεθοδολογία οδήγησε στην ανακάλυψη MPO-ANCA αντισωμάτων σε ANCA αρνητικούς ασθενείς, τα οποία αντιδρούν έναντι μιας μοναδικής γραμμικής αλληλουχίας. Τα αυτοαντισώματα έναντι αυτού του επιτόπου αποδείχθηκε ότι έχουν παθογενετικές ιδιότητες, αφού έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα *in vitro* και να επάγουν νεφρίτιδα στους επίμυες. Ο συγχυτικός παράγοντας ο οποίος εμποδίζει την ανάδειξη των εν λόγω αντισωμάτων στις δοκιμασίες ρουτίνας φάνηκε ότι ήταν η παρουσία ενός κλάσματος της σερουλοπλασμίνης στον ορό των ασθενών αυτών, το οποίο εξαλείφθηκε με τη χρήση κεκαθαρμένης IgG, γεγονός που επέτρεψε την ανίχνευσή τους.³⁴

5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ANCA ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑΣ

Η ANCA σπειραματονεφρίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί με διάφορες κλινικές εικόνες, που περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα, από την ασυμπτωματική μικροσκοπική αιματοουρία έως πολύ σοβαρές μορφές σπειραματονεφρίτιδας, όπως η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα. Ένα τυπικό εύρημα είναι το ενεργό ίζημα ούρων, το οποίο κατά τη μικροσκοπική ανάλυση των ούρων αναδεικνύει τα χαρακτηριστικά δύσμορφα ερυθρά αιμοσφαίρια, που έχουν υποστεί παραμόρφωση του σχήματός τους εξ αιτίας της διόδου τους από σπειραματικά τριχοειδή, τα οποία εμφανίζουν φλεγμονώδεις βλάβες ως αποτέλεσμα προσβολής από την αγγειίτιδα (εικ. 4). Η παρουσία των δύσμορφων ερυθρών (σπειραματική αιματοουρία), η οποία δεν αποτελεί ειδικό χαρακτηριστικό της ANCA σπειραματονεφρίτιδας αλλά γενικό χαρακτηριστικό όλων των σπειραματικών παθήσεων με κλινική εικόνα νεφριτιδικού συνδρόμου, μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από την παρουσία ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων και άλλοτε άλλου βαθμού πρωτεϊνουρίας. Τέλος,



Εικόνα 4. Σπειραματική αιματοουρία. Ερυθρά αιμοσφαίρια (δύσμορφα ή σπειραματικά RBCs), τα οποία έχουν υποστεί παραμόρφωση κατά τη διόδου τους μέσα από σπειραματικά τριχοειδή που φλεγμαίνουν.

οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίσουν οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (οξεία σπειραματονεφρίτιδα), με αιφνίδια αύξηση της κρεατινίνης του ορού, η οποία εφόσον εξελίσσεται ραγδαία, σε διάστημα ημερών ή και εβδομάδων, ονομάζεται ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα και αποτελεί μια ιδιαίτερα επείγουσα κατάσταση.

Σε μια προοπτική μελέτη με συμμετοχή 70 ασθενών με ANCA σπειραματονεφρίτιδα, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 24 μήνες μετά τη διάγνωση της νόσου, η αιματοουρία ήταν κοινό χαρακτηριστικό, καθώς και η πρωτεϊνουρία, με μέση ημερήσια απέκκριση πρωτεΐνης 2,5 g/24ωρο και μέση κρεατινίνη ορού κατά τη διάγνωση 5,5(±4,1) mg/dL. Από τους ασθενείς αυτούς, το 24,3% χρειάστηκε εξωνεφρική κάθαρση κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.³⁵ Γενικά συμπτώματα, όπως χαμηλού βαθμού πυρετός, καταβολή δυνάμεων, απώλεια βάρους, μυαλγίες, αρθραλγίες, συχνά προηγούνται της πλήρους εγκατάστασης της νόσου.^{35,36} Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών (94%) ανέφεραν μια πρόδρομη φάση με συμπτωματολογία «γριπώδους συνδρομής» πριν από την εμφάνιση του αγγειιτιδικού συνδρόμου.³⁵ Περίπου το 75% των ασθενών με ANCA σπειραματονεφρίτιδα είχαν κλινικές εκδηλώσεις συστηματικής αγγειίτιδας των μικρών αγγείων κατά τη διάγνωση της νόσου ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.³⁸ Κλινικές ενδείξεις ή ιστοπαθολογικά ευρήματα νεφρικής προσβολής παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 90% των ασθενών με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, στο 80% των ασθενών με συστηματική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και στο 45% των ασθενών με ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα.³⁹⁻⁴⁵

Η κατανομή των κλινικών φαινοτύπων σε ένα δείγμα 350

ασθενών με ιστολογικά επιβεβαιωμένη ANCA σπειραματονεφρίτιδα είχε ως εξής: 58% παρουσίαζαν μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, 25% είχαν νόσο περιορισμένη στον νεφρό και 17% είχαν συστηματική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα.⁸ Οι συγκεκριμένοι κλινικοί φαινότυποι έχουν πολλά κοινά στοιχεία, αλλά ο καθένας από αυτούς διακρίνεται και από κάποια ειδικά χαρακτηριστικά.^{39-43,46,47}

6. ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΕΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος παρατηρείται στο 90% των ασθενών με συστηματική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, με διαφορετικές μορφές και ποικίλους βαθμούς βαρύτητας.^{36,41} Περιλαμβάνει συμπτώματα όπως ρινική απόφραξη από εφελκιδιοποιημένες αγγειιτιδικές βλάβες, ρινική καταρροή με πρόσμιξη αίματος, επίσταξη που σχετίζεται με έλκη του ρινικού βλεννογόνου, άλγος στην ανατομική περιοχή των ιγμορείων και εκκρίσεις, μέση ωτίτιδα και απώλεια ακοής. Η προσβολή των αγγείων που αιματώνουν το ρινικό διάφραγμα μπορεί να προκαλέσει διάτρηση αυτού ή και πλήρη καταστροφή των πέριξ οστικών δομών, η οποία καταλαμβάνει τη γύρω ανατομική περιοχή με ή χωρίς την παρουσία κοκκιωμάτων. Η παραμόρφωση της μύτης, που προκύπτει μετά από τέτοια κατάρρευση των ρινικών οστικών δομών (εφιπιοειδής μύτη), αλλά και η παράλυση του προσωπικού νεύρου, λόγω παγίδευσης του νεύρου, αποτελούν χαρακτηριστικές εκδηλώσεις προσβολής του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος από τη νόσο. Ωστόσο, η πλέον επικίνδυνη κατάσταση είναι αυτή που προκύπτει από την ανάπτυξη φλεγμονής στην τραχεία, συχνά στην υπογλωττιδική περιοχή, με αποτέλεσμα τη στένωση των αεραγωγών (υπογλωττιδική στένωση). Η πνευμονική προσβολή μπορεί να παρουσιαστεί ως νεκρωτική κοκκιωματώδης φλεγμονή ή κυψελιδική τριχοειδίτιδα, βλάβες που εμφανίζονται απεικονιστικά ως οζώδεις σκιάσεις ή πνευμονικά διηθήματα, αντίστοιχα. Οι πνευμονικοί όζοι μπορεί να εξελιχθούν σε κοιλότητες, γεγονός που καθιστά την αντιμετώπιση της νόσου ιδιαίτερα προβληματική, ειδικά στην περίπτωση επιπλοκής με λοιμογόνους παράγοντες. Η τριχοειδίτιδα, η αρτηρίτιδα, αλλά και η κοκκιωματώδης φλεγμονή των πνευμόνων μπορεί να προκαλέσουν αιμόπτυση ή και μαζική πνευμονική αιμορραγία, καταστάσεις ιδιαίτερα απειλητικές για τη ζωή, που απαιτούν άμεση έναρξη θεραπείας. Σε έναν πληθυσμό 70 ασθενών με ιστολογικά επιβεβαιωμένη ΑΣΑ, 53% αυτών είχαν πνευμονική συμμετοχή, που εκδηλώθηκε ως αιμόπτυση ή και μαζική πνευμονική αιμορραγία, η οποία εξελίχθηκε ραγδαία και απέβη θανατηφόρα στις μισές περιπτώσεις.³⁵ Δερματική προσβολή με ψηλαφητή πορφύρα και υποδόρια οζίδια

παρατηρείται στο 25% των ασθενών περίπου. Ωστόσο, και άλλες δερματικές βλάβες είναι δυνατόν να εμφανιστούν, όπως ερυθματώδεις βλάβες, έμφρακτα και νεκρωτικά έλκη. Οι αγγειιτιδικές βλάβες στους βλεννογόνους μπορεί να λάβουν τη μορφή της αφθώδους στοματίτιδας ή των στοματικών ελκών. Οι οφθαλμολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν επιπεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα, βλεφαρίτιδα, κερατίτιδα, συχνά με αιφνίδια απώλεια της όρασης ή και οπισθοβολβική μάζα. Περίπου 30% των ασθενών αναφέρουν συμπτώματα κοιλιακού άλγους, γαστρίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας ή παγκρεατίτιδας λόγω προσβολής των αγγείων των αντίστοιχων ενδοκοιλιακών οργάνων. Περιστασιακή απόφραξη του εντέρου με διήθηση των αγγείων και επακόλουθη σήψη είναι δυνατόν να οδηγήσει σε φαινόμενα απειλητικά για τη ζωή. Παράλυση των εγκεφαλικών συζυγιών και πολλαπλή μονονευρίτιδα μπορεί επίσης να παρατηρηθούν. Η περιφερική νευροπάθεια που προκαλεί η αγγειίτιδα στα αρτηρίδια των νεύρων και στις αρτηρίες συμβαίνει στο 30% περίπου των ασθενών. Τα αγγεία του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί επίσης να προσβληθούν, με αποτέλεσμα αιφνίδια εκδήλωση σπασμών, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και συγχυτικών διαταραχών. Οι εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις παρατηρούνται συχνότερα στους ασθενείς με ΑΣΑ συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό ή τους ασθενείς με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.⁴⁸ Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι έχουν ανιχνευτεί αντισώματα έναντι του πλασμινογόνου σε ασθενείς με PR3-ANCA σπειραματονεφρίτιδα, ως αποτέλεσμα αξιοποίησης ενός πεπτιδίου που κωδικοποιείται από το γονίδιο *PRTN3*.⁴⁹

Η αλλεργική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα αντιπροσωπεύει μια κατά κάποιον τρόπο διαφορετική νόσο, που εκδηλώνεται με άσθμα, ηωσινοφιλία και κοκκιωματώδη φλεγμονή στους πνεύμονες. Τα ANCA ανευρίσκονται θετικά στο 70% των ασθενών και είναι συχνότερα MPO-ANCA,⁴⁰ ενώ συχνή είναι η περιφερική ηωσινοφιλία με >10% ηωσινόφιλα στο περιφερικό αίμα. Η νεφρική προσβολή είναι πιο σπάνια και λιγότερο σοβαρή στους εν λόγω ασθενείς, σε αντίθεση με τη νευροπάθεια και τη συμμετοχή του μυοκαρδίου, που είναι συχνότερες. Η αρτηρίτιδα των στεφανιαίων αγγείων και η μυοκαρδίτιδα είναι οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με τον κλινικό αυτό φαινότυπο και είναι υπεύθυνες για το 50% περίπου των θανάτων. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η πλειοψηφία των ασθενών με αλλεργική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα που είναι ANCA θετικοί εμφανίζουν και σπειραματονεφρίτιδα, ενώ εκείνοι που είναι ANCA αρνητικοί εκδηλώνουν συχνότερα μυοκαρδιακή προσβολή.⁵⁰

7. ΕΚΒΑΣΗ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία στις ΑΣΑ με νεφρική προσβολή στοχεύει στην επαγωγή της ύφεσης, η οποία χαρακτηρίζεται από σταθεροποίηση ή και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, αποδρομή της αιματοουρίας, καθώς και εξάλειψη κάθε αγγειιτιδικής εξωνεφρικής εκδήλωσης.⁵¹ Όταν ωστόσο παρατηρείται ανεπαρκής ή και μη ανταπόκριση στη θεραπεία, η νόσος θεωρείται ανθεκτική και χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, σταθερά ενεργό ίζημα ούρων, επιμένουσες ή και νέες εξωνεφρικές αγγειιτιδικές εκδηλώσεις. Υπάρχουν και ασθενείς οι οποίοι, ενώ αρχικά ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, αποφεύγοντας φαινόμενα απειλητικά για τη ζωή ή και μη αναστρέψιμες βλάβες σε διάφορα όργανα και ιστούς, δεν κατόρθωσαν ποτέ να επιτύχουν πλήρη εκρίζωση της παθογενετικής διαδικασίας, με αποτέλεσμα να διατηρούν έναν χαμηλό βαθμό ενεργότητας της νόσου, φαινόμενο που αναφέρεται ως «έρπουσα νόσος». Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν ύφεση, είτε πλήρη είτε υπό θεραπεία, μπορεί στη συνέχεια να εκδηλώσουν μία ή περισσότερες υποτροπές της νόσου. Η υποτροπή χαρακτηρίζεται από την εκ νέου εμφάνιση αγγειιτιδικών συμπτωμάτων ή σημείων σε οποιοδήποτε όργανο ή σύστημα σε ασθενή στον οποίο προηγουμένως είχε επιτευχθεί ύφεση. Οι υποτροπές τείνουν να αφορούν στα ίδια όργανα-συστήματα, ενώ η προσβολή νέων οργάνων αναφέρεται μόνο στο 23% των ασθενών με υποτροπή.⁵¹

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΥΦΕΣΗΣ

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας στις ΑΣΑ είναι ο συνδυασμός των γλυκοκορτικοειδών με τον κυτταροτοξικό παράγοντα κυκλοφωσφαμίδη.^{6,41,47,52} Τα γλυκοκορτικοειδή χορηγούνται σε ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (7 mg/kg σωματικού βάρους για 3 συνεχείς ημέρες), που ακολουθείται από *per os* χορήγηση πρεδνιζολόνης (1 mg/kg σωματικού βάρους για τις 4 πρώτες εβδομάδες), σε βαθμιαία μείωση κατά τη διάρκεια των επόμενων 3–5 μηνών. Η κυκλοφωσφαμίδη χορηγείται είτε ενδοφλεβίως σε μηνιαία βάση και σε δόση που αρχίζει από 0,5 g/m² επιφάνειας σώματος και φθάνει το 1 g/m² είτε από του στόματος σε δόση 2 mg/kg σωματικού βάρους ανά 24ωρο, πάντοτε προσαρμοσμένη βάσει του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η διάρκεια της θεραπείας με την κυκλοφωσφαμίδη είναι συνήθως 6–12 μήνες, γεγονός που εξαρτάται κυρίως από την αρχική ανταπόκριση.^{35,51} Τόσο η ενδοφλέβια όσο και η από του στόματος θεραπεία με την κυκλοφωσφαμίδη έχουν αποδειχθεί ισοδύναμοι επαγωγείς της ύφεσης^{35,53} στους

ασθενείς με ΑΣΑ, με τη διαφορά ότι η αθροιστική δόση του κυτταροτοξικού αυτού παράγοντα είναι σημαντικά μικρότερη με την παρεντερική χορήγηση, με αποτέλεσμα περιορισμένη τοξικότητα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση, σχετικά με το θέμα αυτό, έχει δείξει ότι το ενδοφλέβιο σχήμα οδηγεί σε σημαντικά υψηλότερους ρυθμούς επαγωγής της ύφεσης χωρίς επακόλουθα υψηλότερα ποσοστά υποτροπών.⁵³ Ωστόσο, μια αναδρομική μελέτη⁵⁴ έδειξε ότι η θεραπεία με το ενδοφλέβιο σχήμα κυκλοφωσφαμίδης συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπών στη συνέχεια, συγκριτικά με το από του στόματος σχήμα, χωρίς όμως αυτό να συνδέεται με μεγαλύτερη συχνότητα ΧΝΝΤΣ, νοσηρότητας και θνητότητας.⁵⁴

Η ριτουξιμάμπη (rituximab), ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τους CD20 υποδοχείς των Β-λεμφοκυττάρων, έχει επίσης ενταχθεί στη θεραπεία επαγωγής των ΑΣΑ, είτε σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή είτε μαζί με κυκλοφωσφαμίδη και γλυκοκορτικοειδή.^{55,56} Οι Jones et al⁵⁵ συνέκριναν τη ριτουξιμάμπη και την κυκλοφωσφαμίδη, ως θεραπείες επαγωγής, σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα ΑΣΑ και νεφρική προσβολή, χρησιμοποιώντας είτε γλυκοκορτικοειδή μαζί με ριτουξιμάμπη και δύο ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης, είτε γλυκοκορτικοειδή με ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης για 3–6 μήνες, που ακολουθείται από θεραπεία συντήρησης με αζαθειοπρίνη. Το σχήμα που περιείχε ριτουξιμάμπη αποδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερο του κλασικού σχήματος με την κυκλοφωσφαμίδη, αφού επιτεύχθηκαν ισοδύναμοι ρυθμοί ύφεσης και στις δύο ομάδες, ενώ η συχνότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την πρώιμη φάση δεν διέφεραν. Μια δεύτερη μελέτη, σε 197 ANCA θετικούς ασθενείς που είχαν κλινικό φαινότυπο είτε συστηματικής κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα είτε μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας, με σχετικά ήπια ενεργότητα νόσου, συνέκρινε τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη με την από του στόματος κυκλοφωσφαμίδη, σ' ό,τι αφορά στην επαγωγή της ύφεσης. Το σχήμα που περιείχε ριτουξιμάμπη αποδείχθηκε περισσότερο αποτελεσματικό από εκείνο της κυκλοφωσφαμίδης για την επαγωγή της ύφεσης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο.⁵⁶

Υπάρχουν δύο σαφείς ενδείξεις για την προσθήκη της πλασμαφαίρεσης στην επαγωγική θεραπεία της ΑΣΑ: (α) Οι ασθενείς με πνευμονική αιμορραγία και (β) οι ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (κρεατινίνη ορού >500 μmol/L). Η πνευμονική αιμορραγία, είτε ως μεμονωμένη κυψελιδική αιμορραγία είτε ως μέρος του πνευμονο-νεφρικού συνδρόμου, αποτελεί συχνά μια κατάσταση απειλητική για τη ζωή με πολύ υψηλά ποσοστά θνητότητας.⁵¹ Μια αναδρομική μελέτη⁵⁷ έδειξε ότι η έγκαιρη προσθήκη της πλασμαφαίρεσης στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι 100% σωτήρια για τη ζωή, στους ασθενείς με ταχέως

εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα και διάχυτη πνευμονική αιμορραγία, σε σύγκριση με ιστορικούς ασθενείς, που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες στην εν λόγω μελέτη και στους οποίους η επιβίωση ανήλθε μόνο στο 50%. Μια τυχαίοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη σε 137 ασθενείς με ANCA σπειραματονεφρίτιδα, προερχόμενους από την Ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης των αγγειιτιδών, έδειξε επίσης ότι υπάρχει σαφές όφελος από την προσθήκη της πλασμαφαίρεσης στο κλασικό σχήμα θεραπείας, σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού >500 μmol/L.⁵⁸ Συγκεκριμένα, η προσθήκη της πλασμαφαίρεσης συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου για πρόοδο σε ΧΝΝΤΣ κατά 24%, στους 12 μήνες από την αρχική διάγνωση. Η προσθήκη της πλασμαφαίρεσης στη θεραπεία επίσης έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με υψηλότερες πιθανότητες απεξάρτησης από την αιμοκάθαρση στο 1ο έτος μετά τη διάγνωση,⁵⁹ στους ασθενείς στους οποίους η εγκατάσταση της νόσου συνδυάστηκε με νεφρική ανεπάρκεια.

Η επιθετική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες στους ασθενείς με ΑΣΑ δικαιολογείται πλήρως από τη δραματικά υψηλή θνητότητα και την αναλόγως πτωχή νεφρική επιβίωση, που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει θεραπεία.⁴¹ Όμως, η τοξικότητα που σχετίζεται με τις θεραπείες αυτές παραμένει ένα σοβαρό πρόβλημα. Ειδικότερα, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή έχει συσχετιστεί με οστεοπόρωση, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και μακροπρόθεσμες μεταβολές του σωματότυπου, ενώ οι λοιμώξεις που είναι απειλητικές για τη ζωή παρατηρούνται κυρίως στην οξεία φάση. Ο επιπολασμός των σοβαρών λοιμώξεων αυξάνεται από 10% σε 20% με την προσθήκη κυκλοφωσφαμίδης στο θεραπευτικό σχήμα των σχετικών παθήσεων. Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοφωσφαμίδης είναι η μυελοκαταστολή και η αιμορραγική κυστίτιδα, η οποία παρατηρείται στο 10% των ασθενών. Η επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης έχει υπολογιστεί σε 5% στα 10 έτη και 16% στα 15 έτη από την αρχική διάγνωση, σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει μακρόχρονη θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη. Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, τα λεμφώματα, ο καρκίνος του δέρματος και η γοναδική δυσλειτουργία έχουν επίσης συσχετιστεί με τη χρόνια θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη.⁵⁹ Προκειμένου να μειωθεί η τοξικότητα στο ουροθήλιο έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα προφυλακτικά μέτρα, τα οποία έχουν αποδειχθεί επικουρικά, περιλαμβανομένης της επαρκούς ενυδάτωσης και της χορήγησης του παράγοντα 2-mercaptoethanesulfone.

9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΥΦΕΣΗΣ

Η μακρόχρονη κλινική εμπειρία^{6,8} έχει δείξει ότι η πορεία της νόσου μετά την επίτευξη ύφεσης ποικίλλει σημαντικά

μεταξύ των ασθενών με ΑΣΑ. Υποτροπή της νόσου μπορεί να συμβεί στο 30–50% των ασθενών που έχουν επιτύχει ύφεση μετά την ολοκλήρωση της επαγωγικής θεραπείας. Στην πλειοψηφία των ασθενών επιτυγχάνεται ύφεση, είτε μακρόχρονη, συνεχιζόμενη ύφεση, είτε με μία ή περισσότερες υποτροπές ενδιάμεσα, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ενώ κάποιοι άλλοι διατηρούν έναν επίμονο, χαμηλό βαθμό ενεργότητας.^{8,41} Πολύ σημαντική είναι η παρατήρηση, που προκύπτει από τη μελέτη της έκβασης των ασθενών στους οποίους η ανοσοκατασταλτική θεραπεία διακόπηκε μετά την επίτευξη ύφεσης, ότι ο ρυθμός των υποτροπών των ασθενών αυτών είναι παρόμοιος με τον αντίστοιχο ρυθμό των υποτροπών των ασθενών οι οποίοι παρέμειναν υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.⁸ Εν όψει των μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία, αλλά και του γεγονότος ότι ο ρυθμός των υποτροπών εμφανίζεται παρόμοιος μεταξύ των ασθενών σε ύφεση οι οποίοι λαμβάνουν μακρόχρονες θεραπείες και αυτών σε ύφεση που έχουν διακόψει τη θεραπεία, είναι πιθανόν ότι πρέπει να εξετασθεί η απόφαση σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας.⁸ Με βάση τα στοιχεία που προέκυψαν από την προαναφερόμενη μελέτη, η οποία περιλάμβανε 350 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη ΑΣΑ, η θεραπεία συντήρησης αφορά κυρίως στους ασθενείς υψηλού κινδύνου υποτροπής, οι οποίοι ήδη έχουν εμφανίσει μία υποτροπή, και για εκείνους που συντηρούν έναν βαθμό ενεργότητας της νόσου παρά τη λήψη της κατάλληλης θεραπείας. Αναμφισβήτητα, η αναγνώριση των συγκεκριμένων ασθενών στους οποίους είναι ασφαλής η διακοπή της θεραπείας, σε αντίθεση με εκείνους που χρειάζονται θεραπεία συντήρησης της ύφεσης, αποτελεί μια πρόκληση για τον κλινικό ιατρό.⁸ Ένας πρακτικός τρόπος προσέγγισης αυτού του θέματος είναι η αξιοποίηση των προγνωστικών δεικτών της υποτροπής, ώστε να διακριθούν οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Σαφείς και ισχυροί προγνωστικοί δείκτες υποτροπής της νόσου στις ΑΣΑ έχουν δείχθει να είναι η παρουσία των PR3-ANCA αντισωμάτων,²⁰ η πνευμονική προσβολή και η προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, με την κάθε μία να συσχετίζεται με περίπου διπλάσια αύξηση του κινδύνου για υποτροπή. Σημειωτέον ότι οι υποτροπές συνέβησαν στο 26% των ασθενών με κανέναν από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου και στο 73% των ασθενών που είχαν όλους τους ανωτέρω παράγοντες.⁸ Η οριστική ωστόσο απάντηση στο εν λόγω κλινικό πρόβλημα αναμένεται να δοθεί από την τυχαίοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη REMAIN, που σχεδιάστηκε με αφορμή τα παραπάνω ευρήματα και βρίσκεται υπό εξέλιξη, από την ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης των ΑΣΑ (EUVAS), και η οποία θα συγκρίνει τη συνέχιση της θεραπείας με τη χορήγηση αζαθειοπρίνης για 30 επί

πλέον μήνες, σε σύγκριση με τη διακοπή αυτής μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης.

Προκειμένου να επιτευχθεί συντήρηση της ύφεσης, μια ασφαλής επιλογή, η οποία συνδυάζεται και με μικρότερη τοξικότητα, είναι η μετατροπή της θεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη σε αζαθειοπρίνη, σε δόση 2 mg/kg σωματικού βάρους ανά 24ωρο.⁹ Μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που διεξήχθη σε 157 ασθενείς από 42 κέντρα σε 11 ευρωπαϊκές χώρες έδειξε ότι η χορήγηση του μυκοφαινολικού οξέος ήταν λιγότερο αποτελεσματική για τη συντήρηση της ύφεσης, ενώ δεν υπήρξε διαφορά στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των δύο παραγόντων.⁶⁰

Η πρόσφατη ένταξη της ριτουξιμάμπης στη θεραπεία συντήρησης των ΑΣΑ δοκιμάστηκε σε 115 ασθενείς όλων των κλινικών φαινοτύπων μετά από την επίτευξη πλήρους ύφεσης με το κλασικό σχήμα επαγωγής με κυκλοφωσφαμίδη και γλυκοκορτικοειδή.⁶¹ Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε 500 mg ριτουξιμάμπης τις ημέρες 0 και 14, καθώς και τον 6ο, τον 12ο και τον 18ο μήνα μετά την ένταξη, είτε καθημερινή χορήγηση αζαθειοπρίνης μέχρι τον 22ο μήνα. Τελικά, φάνηκε ότι περισσότεροι ασθενείς από αυτούς που έλαβαν ριτουξιμάμπη ως θεραπεία συντήρησης είχαν συνεχιζόμενη, σταθερή ύφεση στον 28ο μήνα, συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν αζαθειοπρίνη, ενώ η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια.⁶¹ Ειδικότερα, 29% των ασθενών που είχαν λάβει αζαθειοπρίνη ως θεραπεία συντήρησης εκδήλωσαν μείζονα υποτροπή μέχρι τον 28ο μήνα, έναντι μόνο 5% των ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει ριτουξιμάμπη (HR [hazard ratio]: 6,61, 95% CI [confidence interval]: 3–9, p=0,002).⁶¹ Ο αντιμικροβιακός παράγοντας κοτριμοξαζόλη έχει επίσης δειχθεί σημαντικός για την πρόληψη των υποτροπών σε ασθενείς με συστηματική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, κυρίως μέσω της μείωσης των επεισοδίων λοίμωξης, που πιθανότατα σχετίζονται με την κάθαρση του χρυσίζοντα σταφυλοκόκκου από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα.⁶²

10. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ Ή ΚΑΙ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΝΟΣΟ

Διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί ως πιθανές εναλλακτικές λύσεις προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η τοξικότητα που σχετίζεται με την κυτταροτοξική θεραπεία στους ασθενείς με ΑΣΑ. Μεταξύ άλλων, στη θεραπευτική των παθήσεων αυτών έχει δοκιμαστεί ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης με γλυκοκορτικοειδή, ο οποίος συσχετίστηκε με υψηλά ποσοστά ύφεσης (60–90%),^{63,64} αλλά και με αυξημένο ρυθμό υποτροπών στη συνέχεια.^{53,65} Η κλινική όμως εμπειρία από τη χρήση της μεθοτρεξάτης είναι περιορισμένη και αφορά ειδικότερα στους ασθενείς

με εξωνεφρικές κυρίως αγγειοιδικές εκδηλώσεις, οι οποίοι διατηρούν πολύ καλό επίπεδο σπειραματικής διήθησης. Συνεπώς, οι ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη νεφρικής συμμετοχής δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Σε μια πιλοτική μελέτη,⁶⁶ το μυκοφαινολικό οξύ αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματικός εναλλακτικός παράγοντας για όλους τους ασθενείς εκτός από έναν, με μη απειλητικές για τη ζωή, υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές μορφές ΑΣΑ, αν και άλλοι μελετητές έχουν αναφέρει σημαντική τάση υποτροπής με τον εν λόγω παράγοντα.⁶⁷ Η προσθήκη μιας μέτριας δόσης κυκλοσπορίνης στο μυκοφαινολικό οξύ έχει φανεί αποτελεσματική για την επαγωγή της ύφεσης, σε μια μικρή σειρά ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΑΣΑ.⁶⁸ Υπάρχουν επίσης πολλές πρόσφατες αναφορές που περιγράφουν σειρές ασθενών με ανθεκτική νόσο, οι οποίοι, τελικά, πέτυχαν ύφεση μετά από θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα ριτουξιμάμπη, το οποίο συνδυάστηκε είτε με κορτικοστεροειδή είτε με κυκλοφωσφαμίδη ή και με τα δύο.⁶⁹

11. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η πρόγνωση στις ΑΣΑ αποτελεί πολύ σημαντικό θέμα τόσο για τον κλινικό ιατρό όσο και για τον ασθενή. Μια προοπτική μελέτη σε ασθενείς με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος θανάτου ήταν περίπου 9 φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς που είχαν πνευμονική αιμορραγία κατά τη διάγνωση και 4 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με c-ANCA συγκριτικά με εκείνους που είχαν p-ANCA, ενώ ο σχετικός κίνδυνος πνευμονικής αιμορραγίας δεν διέφερε ανάλογα με το πρότυπο των ANCA.⁴⁶ Η χρήση της κυκλοφωσφαμίδης μείωσε τον κίνδυνο θανάτου περίπου 6 φορές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με γλυκοκορτικοειδή.⁴⁶ Η μακροχρόνια ανάλυση των ασθενών με συστηματική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, που είχαν αντιμετωπιστεί με τον συνδυασμό γλυκοκορτικοειδών και κυκλοφωσφαμίδης, έδειξε ότι η ηλικία >50 έτη κατά τη διάγνωση, η πνευμονική ή η νεφρική προσβολή συσχετίζονται με αύξηση σχεδόν κατά 4 φορές του κινδύνου θανάτου.⁴⁶

Σ' ό,τι αφορά στη μακροχρόνια νεφρική επιβίωση, φάνηκε ότι οι ισχυρότεροι προγνωστικοί δείκτες είναι η κρεατινίνη ορού κατά την πρώτη διάγνωση, η μαύρη φυλή και η σημαντική αρτηριοσκλήρυνση στη νεφρική βιοψία. Παρ' ό,τι ήταν σαφές πως όσο υψηλότερη ήταν η κρεατινίνη εισόδου τόσο χειρότερη ήταν η μακροχρόνια πρόγνωση, ωστόσο δεν κατέστη δυνατόν να καθοριστεί ένα επίπεδο κρεατινίνης πάνω από το οποίο η θεραπεία θα ήταν ανώφελη, αφού το

50% των ασθενών που ήταν εξαρτώμενοι από αιμοκάθαρση κατά τη διάγνωση επανέκτησαν νεφρική λειτουργία σε τέτοιο βαθμό ώστε να επιτρέψει διακοπή της αιμοκάθαρσης.⁴⁶ Ως εκ τούτου, η έγκαιρη έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας παραμένει η σημαντικότερη παράμετρος στη θεραπεία των ΑΣΑ. Ο κίνδυνος προόδου σε ΧΝΝΤΣ, μετά την αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία, σε ασθενείς με ANCA σπειραματονεφρίτιδα έχειδειχθεί να συσχετίζεται με τη μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης εντός 4 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Συγκεκριμένα, η ανάλυση, η οποία έλαβε υπόψη την κρεατινίνη βάσης, το είδος της θεραπείας και τον τύπο των ANCA, έδειξε ότι οι ασθενείς με μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ≥ 8 mL/min/1,73 m² ήταν 5,6 φορές πιο πιθανό να εξελιχθούν σε ΧΝΝΤΣ απ' ό,τι οι ασθενείς με σταθερό ρυθμό σπειραματικής διήθησης.⁸ Η υποτροπή από μόνη της φάνηκε επίσης ότι αυξάνει την πιθανότητα προόδου σε ΧΝΝΤΣ κατά 4,7 φορές, με τον σχετικό κίνδυνο να αποδίδεται εξ ολοκλήρου στην υποτροπή της νεφρίτιδας. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, οφειλόμενη σε ANCA σπειραματονεφρίτιδα, οι δείκτες πρόγνωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης 12 μήνες μετά τη διάγνωση ήταν η ηλικία, το ποσοστό των φυσιολογικών σπειραμάτων, ο βαθμός της σωληναριακής ατροφίας και οι ενδοεπιθηλιακές διηθήσεις στη νεφρική βιοψία.⁷⁰ Επίσης, οι πιθανότητες ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας αυξάνονται σημαντικά με την προσθήκη της πλασμαφαίρεσης στην επαγωγική θεραπεία.⁷¹ Η ανάλυση κλινικών, ιστοπαθολογικών και ορολογικών δεδομένων σε ένα μεγάλο δείγμα ασθενών με ΑΣΑ, που στρατολογήθηκαν λόγω της νεφρικής προσβολής, έδειξε ότι το 23% από ένα σύνολο 334 ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία αποδείχθηκαν ανθεκτικοί σε αυτή. Η πλειοψηφία από αυτούς οδηγήθηκε σε ΧΝΝΤΣ εντός 2 μηνών. Το θήλυ φύλο, η μαύρη φυλή και η σοβαρότητα της νεφρικής προσβολής αποτελούν προγνωστικούς δείκτες αντίστασης στη θεραπεία. Ο σχετικός κίνδυνος αντίστασης στην ανοσοκαταστολή φάνηκε να αυξάνεται κατά 1,28 φορές για κάθε αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά 100 μmol/L (1,13 mg/dL).⁸ Είναι χαρακτηριστικό ότι οι ασθενείς που ακολουθούν μια πορεία με εξάρσεις και υφέσεις της νόσου, οι οποίες δεν αναγνωρίζονται έγκαιρα από τον κλινικό ιατρό, ανευρίσκονται στη συνέχεια με προχωρημένη σπειραματοσκλήρυνση και εκτεταμένη διάμεση ίνωση τη χρονική στιγμή της διαγνωστικής βιοψίας. Πιο πρόσφατα, μια μελέτη που συμπεριέλαβε 155 ασθενείς,⁷² οι οποίοι κατά τη διάγνωση είχαν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, έδειξε ότι εντός 4 μηνών από τη νεφρική βιοψία 51% των ασθενών είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία, 35% παρέμειναν εξαρτώμενοι από αιμοκάθαρση και 14% απεβίωσαν. Η ανάλυση με μοντέλο συντρέχοντος κινδύνου έδειξε ότι οι υπολογιζόμενοι ρυθμοί ΧΝΝΤΣ και

θνητότητας σχετιζόμενης με τη νόσο ήταν 26% και 17% στο 1ο έτος, ενώ στα 5 έτη ήταν 32% και 28%, αντίστοιχα.⁷² Η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και η σχετική ανταπόκριση στον 4ο μήνα φάνηκε να συσχετίζονται ανεξάρτητα με τη νεφρική επιβίωση και την επιβίωση του ασθενούς, μετά από προσαρμογή για το ποσοστό των φυσιολογικών σπειραμάτων, τον ιστολογικό δείκτη χρονιότητας και τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά.⁷² Μόνο 5% των ασθενών από αυτούς που παρέμειναν εξαρτώμενοι από αιμοκάθαρση 4 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας ανέκτησαν νεφρική λειτουργία. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη, η πιθανότητα ανταπόκρισης βρέθηκε >14% ακόμη και αν είχαν τον υψηλότερο δείκτη χρονιότητας στη νεφρική βιοψία και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν <10 mL/min/1,73 m². Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, παρά το γεγονός πως το χαμηλό επίπεδο νεφρικής λειτουργίας και οι σοβαρές νεφρικές βλάβες σχετίζονται με μικρότερες πιθανότητες ανταπόκρισης στη θεραπεία, εν τούτοις δεν μπορεί να προσδιοριστεί ένα επίπεδο νεφρικής λειτουργίας πάνω από το οποίο η θεραπεία κρίνεται ανώφελη, ενώ η συνέχιση της ανοσοκαταστολής πέρα από τους 4 μήνες είναι απίθανο να ωφελήσει τους ασθενείς οι οποίοι συνεχίζουν να παραμένουν εξαρτώμενοι από αιμοκάθαρση.⁷²

Σ' ό,τι αφορά στους ασθενείς οι οποίοι εντάσσονται σε χρόνιο πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης, ως αποτέλεσμα ANCA σπειραματονεφρίτιδας, έχει βρεθεί ότι ο ρυθμός υποτροπής της νόσου, εκφραζόμενος ως επεισόδια έξαρσης/ασθενή-έτος, μειώνεται σημαντικά συγκριτικά με τον αντίστοιχο ρυθμό υποτροπών των ίδιων ασθενών πριν από την ένταξη σε χρόνια αιμοκάθαρση (από 0,08 επεισόδια/ασθενή-έτος σε 0,02 επεισόδια/ασθενή-έτος), αλλά και συγκριτικά με τους ασθενείς που έχουν καλή νεφρική λειτουργία (0,16 επεισόδια/ασθενή-έτος).⁷³ Αντίθετα, στη χρόνια αιμοκάθαρση αυξάνεται σημαντικά η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων, οι οποίες αποτελούν και την κύρια αιτία θανάτου στη συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών. Ως εκ τούτου, η χρήση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΑΣΑ οι οποίοι βρίσκονται υπό χρόνια αιμοκάθαρση πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή και μόνο σε αυτούς τους ασθενείς που έχουν ενεργό νόσο σε εξωνεφρικό όργανο, η οποία έχει επιβεβαιωθεί ιστολογικά.⁷³

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε τον συνεργάτη μας, ειδικό παθολογοανατόμο νεφρού κ. Γ. Λιάπη, για τις υψηλής ποιότητας εικόνες 1 και 2 με ANCA σπειραματονεφρίτιδα.

ABSTRACT

Antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) associated vasculitis with renal involvement

S. LIONAKI, J.N. BOLETIS

*Department of Nephrology and Transplantation Unit, "Laiko" General Hospital, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(2):207–220*

Pauci-immune glomerulonephritis, which is the most common cause of aggressive glomerulonephritis, may occur as a renal-limited disease or as a component of systemic necrotizing small-vessel vasculitis. It is characterized histologically by paucity of staining for immunoglobulins, and by immunofluorescence along with fibrinoid necrosis and crescent formation on light microscopy. The vast majority of patients have antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in their circulation, which participate in the pathogenesis of the disease. Pauci-immune glomerulonephritis often manifests with a rapid deterioration in kidney function. This may be accompanied by distinctive clinical features of systemic necrotizing small-vessel vasculitis of one the following clinical phenotypes: Microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis or eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Small vessel vasculitis associated with ANCA may present with a wide spectrum of vasculitic manifestations in various organ systems, both at the time of clinical presentation and during the course of the disease. ANCA specificity is associated with distinct clinical syndromes each with a different prognostic profile. The key element in the management of patients with ANCA associated vasculitis, with or without glomerulonephritis, is clinical acumen, which results in timely diagnosis. Speed in diagnosis is crucial for the timely institution of immunosuppressive therapy aimed at removing circulating autoantibodies and quelling the inflammatory process.

Key words: ANCA, Autoantibodies, Glomerulonephritis, Management, Vasculitis

Βιβλιογραφία

- JENNETTE JC, OLSON JL, SCHWARTZ MM, SILVA FG. Primer on the pathologic diagnosis of renal disease. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds) *Heptinstall's pathology of the kidney*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007:97–123
- JENNETTE JC, FALK RJ, BACON PA, BASU N, CID MC, FERRARIO F ET AL. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013, 65:1–11
- JENNETTE JC, 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, 37:187–192
- LIONAKI S, JENNETTE JC, FALK RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GBM) autoantibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2007, 29:459–474
- JENNETTE JC, FALK RJ. Clinical and pathological classification of ANCA-associated vasculitis: What are the controversies? *Clin Exp Immunol* 1995, 101(Suppl 1):18–22
- FALK RJ. ANCA-associated renal disease. *Kidney Int* 1990, 38:998–1010
- PETTERSSON EE, SUNDELIN B, HEIGL Z. Incidence and outcome of pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 1995, 43:141–149
- HOGAN SL, FALK RJ, CHIN H, CAI J, JENNETTE CE, JENNETTE JC ET AL. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005, 143:621–631
- SAVAGE CO, HARPER L, ADU D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997, 349:553–558
- KNIGHT A, EKBOM A, BRANDT L, ASKLING J. Increasing incidence of Wegener's granulomatosis in Sweden, 1975–2001. *J Rheumatol* 2006, 33:2060–2063
- WATTS RA, MAHR A, MOHAMMAD AJ, GATENBY P, BASU N, FLORES-SUÁREZ LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015, (Suppl 1):i14–i22
- HAUGEBERG G, BIE R, BENDVOLD A, LARSEN AS, JOHNSEN V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: A retrospective study. *Clin Rheumatol* 1998, 17:364–368
- WATTS RA, LANE SE, BENTHAM G, SCOTT DG. Epidemiology of systemic vasculitis: A ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000, 43:414–419
- CAO Y, SCHMITZ JL, YANG J, HOGAN SL, BUNCH D, HU Y ET AL. DRB1*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans. *J Am Soc Nephrol* 2011, 22:1161–1167
- FERRARIO F, TADROS MT, NAPODANO P, SINICO RA, FELLIN G, D'AMICO G. Critical re-evaluation of 41 cases of "idiopathic" crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1994, 41:1–9
- LIONAKI S, MAVRAGANI CP, KARRAS A, LIAPIS G, SOMARAKIS G, BOLETIS JN ET AL. Predictors of renal histopathology in antineu-

- trophil cytoplasmic antibody associated glomerulonephritis. *J Autoimmun* 2016, pii: S0896-8411(16)30055-5
17. SCHNABEL A, HOLL-ULRICH K, DALHOFF K, REUTER M, GROSS WL. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997, 10:2738-2743
 18. DAVIES DJ, MORAN JE, NIALL JF, RYAN GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: Possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982, 285:606
 19. FALK RJ, JENNETTE JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988, 318:1651-1657
 20. LIONAKI S, BLYTH ER, HOGAN SL, HU Y, SENIOR BA, JENNETTE CE ET AL. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012, 64:3452-3462
 21. LYONS PA, RAYNER TF, TRIVEDI S, HOLLE JU, WATTS RA, JAYNE DR ET AL. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012, 367:214-223
 22. FALK RJ, TERRELL RS, CHARLES LA, JENNETTE JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87:4115-4119
 23. SCHREIBER A, BUSJAHN A, LUFT FC, KETTRITZ R. Membrane expression of proteinase 3 is genetically determined. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:68-75
 24. SCHREIBER A, LUFT FC, KETTRITZ R. Membrane proteinase 3 expression and ANCA-induced neutrophil activation. *Kidney Int* 2004, 65:2172-2183
 25. CHARLES LA, CALDAS ML, FALK RJ, TERRELL RS, JENNETTE JC. Antibodies against granule proteins activate neutrophils *in vitro*. *J Leukoc Biol* 1991, 50:539-546
 26. RADFORD DJ, LUU NT, HEWINS P, NASH GB, SAVAGE CO. Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial cells. *Arthritis Rheum* 2001, 44:2851-2861
 27. MOON KC, PARK SY, KIM HW, HONG HK, LEE HS. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in human crescentic glomerulonephritis. *Histopathology* 2002, 41:158-165
 28. XIAO H, HEERINGA P, HU P, LIU Z, ZHAO M, ARATANI Y ET AL. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002, 110:955-963
 29. XIAO H, HEERINGA P, LIU Z, HUUGEN D, HU P, MAEDA N ET AL. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol* 2005, 167:39-45
 30. HUUGEN D, XIAO H, VAN ESCH A, FALK RJ, PEUTZ-KOOTSTRA CJ, BUURMAN WA ET AL. Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide: Role of tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol* 2005, 167:47-58
 31. JENNETTE JC, XIAO H, FALK RJ. Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17:1235-1242
 32. XIAO H, SCHREIBER A, HEERINGA P, FALK RJ, JENNETTE JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007, 170:52-64
 33. LITTLE MA, SMYTH CL, YADAV R, AMBROSE L, COOK HT, NOURSHARGH S ET AL. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions *in vivo*. *Blood* 2005, 106:2050-2058
 34. ROTH AJ, OOI JD, HESS JJ, VAN TIMMEREN MM, BERG EA, POULTON CE ET AL. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013, 123:1773-1783
 35. FALK RJ, HOGAN S, CAREY TS, JENNETTE JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990, 113:656-663
 36. PENDERGRAFT WF 3rd, PRESTON GA, SHAH RR, TROPSHA A, CARTER CW Jr, JENNETTE JC ET AL. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004, 10:72-79
 37. WOODWORTH TG, ABUELO JG, AUSTIN HA 3rd, ESPARZA A. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1987, 66:181-191
 38. GUILLEVIN L, LHOTE F. Classification and management of necrotizing vasculitides. *Drugs* 1997, 53:805-816
 39. LHOTE F, GUILLEVIN L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995, 21:911-947
 40. FAUCI AS, HAYNES BF, KATZ P, WOLFF SM. Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983, 98:76-85
 41. HOFFMAN GS, KERR GS, LEAVITT RY, HALLAHAN CW, LEBOVICS RS, TRAVIS WD ET AL. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992, 116:488-498
 42. LEAVITT RY, FAUCI AS, BLOCH DA, MICHEL BA, HUNDER GG, AREND WP ET AL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990, 33:1101-1107
 43. NACHMAN PH, REISNER HM, YANG JJ, JENNETTE JC, FALK RJ. Shared idiotype among patients with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis and vasculitis. *Lab Invest* 1996, 74:519-527
 44. SAVAGE CO, WINEARLS CG, EVANS DJ, REES AJ, LOCKWOOD CM. Microscopic polyarteritis: Presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985, 56:467-483
 45. DAHA MR, FALK RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies and clinical associations. *Neth J Med* 1990, 36:152-153
 46. HOGAN SL, NACHMAN PH, WILKMAN AS, JENNETTE JC, FALK RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7:23-32
 47. MERKEL PA, LO GH, HOLBROOK JT, TIBBS AK, ALLEN NB, DAVIS JC Jr ET AL. Brief communication: High incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis:

- The Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med* 2005, 142:620–626
48. WEIDNER S, HAFEZI-RACHTI S, RUPPRECHT HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006, 55:146–149
 49. BAUTZ DJ, PRESTON GA, LIONAKI S, HEWINS P, WOLBERG AS, YANG JJ ET AL. Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19:2421–2429
 50. FALK RJ, HOFFMAN GS. Controversies in small vessel vasculitis – comparing the rheumatology and nephrology views. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19:1–9
 51. NACHMAN PH, HOGAN SL, JENNETTE JC, FALK RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7:33–39
 52. NOVACK SN, PEARSON CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971, 284:938–942
 53. DE GROOT K, JAYNE DR, TESAR V, SAVAGE CO. European, multi-center randomized controlled trial of daily oral versus pulse cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16:7A
 54. HARPER L, MORGAN MD, WALSH M, HOGLUND P, WESTMAN K, FLOSSMANN O ET AL. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012, 71:955–960
 55. JONES RB, TERVAERT JW, HAUSER T, LUQMANNI R, MORGAN MD, PEH CA ET AL. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010, 363:211–220
 56. STONE JH, MERKEL PA, SPIERA R, SEO P, LANGFORD CA, HOFFMAN GS ET AL. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010, 363:221–232
 57. KLEMMER PJ, CHALERSKULRAT W, REIF MS, HOGAN SL, HENKE DC, FALK RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003, 42:1149–1153
 58. DE LIND VAN WIJNGAARDEN RA, HAUER HA, WOLTERBEEK R, JAYNE DR, GASKIN G, RASMUSSEN N ET AL. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17:2264–2274
 59. BEIMLER JH, ANDRASSY K. Cyclophosphamide treatment in systemic necrotizing vasculitis and lupus nephritis. How long? How much? *Pediatr Nephrol* 2004, 19:949–955
 60. HIEMSTRA TF, WALSH M, MAHR A, SAVAGE CO, DE GROOT K, HARPER L ET AL. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010, 304:2381–2388
 61. GUILLEVIN L, PAGNOUX C, KARRAS A, KHOUATRA C, AUMAÏTRE O, COHEN P ET AL. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014, 371:1771–1780
 62. STEGEMAN CA, TERVAERT JW, DE JONG PE, KALLENBERG CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996, 335:16–20
 63. LANGFORD CA, TALAR-WILLIAMS C, BARRON KS, SNELLER MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: Induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2666–2673
 64. LANGFORD CA, TALAR-WILLIAMS C, SNELLER MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000, 43:1836–1840
 65. FURST DE. Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995, 34(Suppl 2):20–25
 66. JOY MS, HOGAN SL, JENNETTE JC, FALK RJ, NACHMAN PH. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20:2725–2732
 67. KOUKOULAKI M, JAYNE DR. Mycophenolate mofetil in antineutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2006, 102:c100–c107
 68. COOPER JD, HOGAN SL, CHIN H, FALK RJ, NACHMAN PH. Mycophenolate mofetil (MMF) + cyclosporine-A (CyA) therapy for active ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17:574A
 69. MCGREGOR JG, HOGAN SL, KOTZEN ES, POULTON CJ, HU Y, NEGRET-LOPEZ R ET AL. Rituximab as an immunosuppressant in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015, 30(Suppl 1):i123–i131
 70. JAYNE D, RASMUSSEN N, ANDRASSY K, BACON P, TERVAERT JW, DADONIENÉ J ET AL. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003, 349:36–44
 71. REINHOLD-KELLER E, BEUGE N, LATZA U, DE GROOT K, RUDERT H, NÖLLE B ET AL. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000, 43:1021–1032
 72. LEE T, GASIM A, DEREBAIL VK, CHUNG Y, MCGREGOR JG, LIONAKI S ET AL. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014, 9:905–913
 73. LIONAKI S, HOGAN SL, JENNETTE CE, HU Y, HAMRA JB, JENNETTE JC ET AL. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009, 76:644–651
- Corresponding author:*
- S. Lionaki, "Laiko" General Hospital, 17 Aghiou Thoma street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: sofia.lionaki@gmail.com