

Klasyfikacja i patogeneza układowych zapaleń naczyń

Zbigniew HRUBY

Oddział Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Słowa kluczowe:

- układowe zapalenie naczyń
- kłębuszkowe zapalenie nerek
- przeciwciała ANCA
- patogeneza zapaleń naczyń
- klasyfikacja zapaleń naczyń

Key words:

- systemic vasculitis
- glomerulonephritis
- ANCA antibodies
- pathogenesis of vasculitis
- classification of vasculitis

Artykuł streszcza aktualny stan wiedzy na temat klasyfikacji i patomechanizmu układowych zapaleń naczyń z zajęciem nerek, określając podstawy systematyki tych schorzeń. Szczególną rolę w klasyfikacji vasculitis odgrywa odkrycie związku ich przebiegu klinicznego z obecnością w surowicy chorych auto-przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom cytoplazmatycznym neutrofilii (ANCA). Przeciwciała ANCA odgrywają również czołową rolę w patogenezie zmian zapalnych w ścianie naczyń, co zostało w niniejszym opracowaniu podkreślone, oprócz opisu innych elementów i specyfiki immunopatogenezy układowych zapaleń naczyń.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 193-196)

Classification and pathogenesis of systemic vasculitis

Current knowledge on classification and pathogenesis of systemic vasculitis with renal involvement is summarized, accounting for basis of classification of these entities. Particular role in classification of vasculitis is played by discovery of autoantibodies present in patients' sera, directed against neutrophil cytoplasmic antigens (ANCA). These antibodies also bear pivotal importance in pathogenesis of inflammation in the vessel wall, emphasized in this article, along with other components of immunopathogenesis of systemic vasculitis.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 193-196)

Zapalenie naczyń (*vasculitis, angiitis*) to uszkodzenie ścian naczyń krwionośnych wywołane przez odczyn zapalny, prowadzące do zaburzenia ich funkcji i przez to do upośledzenia czynności narządów przez nie unaczynianych. Układowe zapalenie naczyń (*vasculitis systemica*) to wielonarządowy zespół kliniczny, charakteryzujący się zapaleniem i martwicą włóknikową ścian naczyń krwionośnych (rycina 1). Ze względu na to, że najczęściej występujące układowe zapalenia naczyń dotyczą przede wszystkim drobnych naczyń krwionośnych, które są bogato reprezentowane w łożysku naczyniowym nerek, zajęcie tego właśnie narządu jest typowe dla układowych zapaleń naczyń.

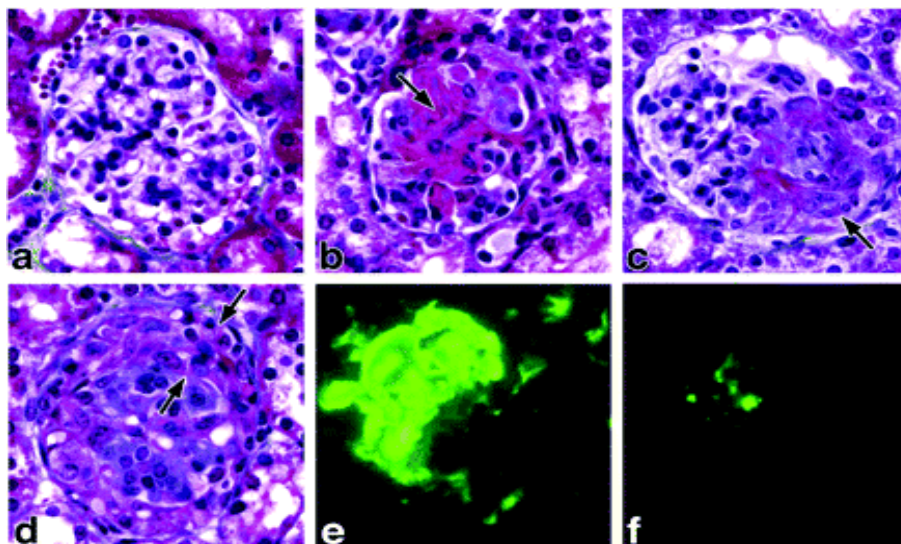
Jako pomocnicze kryterium klasyfikacyjne można przyjąć założenia etiologiczne choroby opisując zapalenie naczyń jako pierwotne, gdy nie można określić jego jednoznacznej przyczyny oraz wtórne, o ile czynnik sprawczy jest ewidentny, jak infekcja, choroba nowotworowa, czy choroba autoimmunologiczna. Od czasu pojawienia się pierwszych opisów ziarniniakowości *Wegenera*, jako modelowego układowego zapalenia naczyń, przeważały tendencje do klasyfikowania tych schorzeń w oparciu o kryteria histopatologiczne. Jako wyróżnik przyjmowano wówczas występowanie ognisk martwicy włóknikowej i zajęcie przez proces zapalny co najmniej dwóch układów. Pierwsza usystematyzowana klasyfikacja układowych zapaleń nerek pochodząca ze środowiska reumatologicznego

(*American College of Rheumatology* 1990), nie uwzględniała jednak niektórych aspektów chorób nerek, wobec czego okazała się nieprzydatną dla nefrologów. Obecnie obowiązująca systematyka zapaleń naczyń zaproponowana przez konferencję ekspertów w Chapel Hill (USA) w 1994 roku przyjęła kaliber naczyń objętego zmianami zapalnymi [4] (tabela 1 i rycina 2).

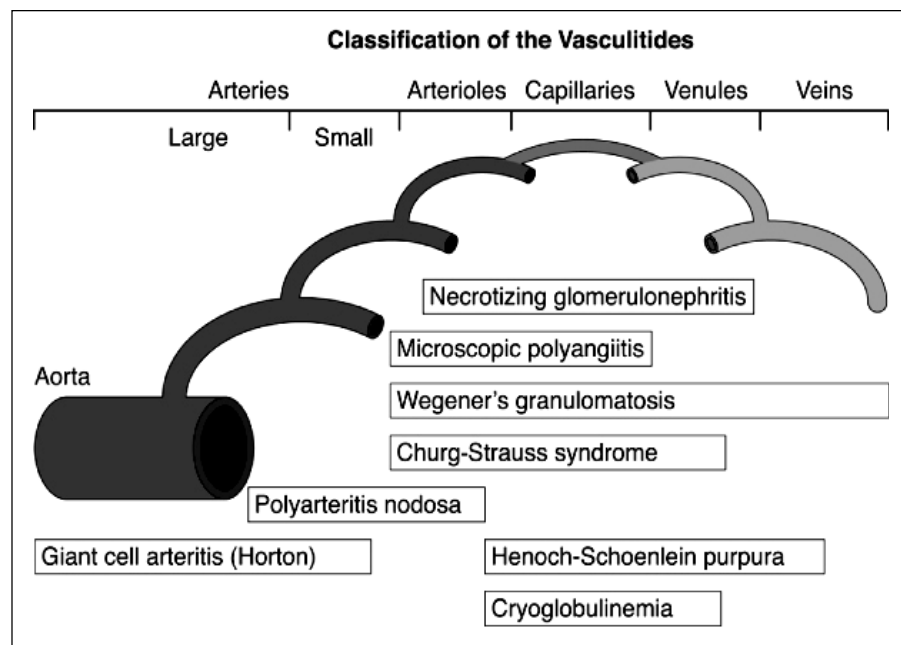
Powyższa klasyfikacja niesie ze sobą pewne ograniczenia. Na jej podstawie rzadko rozpoznawane jest guzkowe zapalenie tętnic ze względu na to, że jest ono przede wszystkim chorobą średnich naczyń, chociaż zajmuje jednak również małe tętnice. Ten ostatni fakt powoduje, że przypadki *polyarteritis nodosa* klasyfikowane są zwykle jako ziarniniakowość *Wegenera*. Podobnie, w systemie oceny z Chapel Hill nie ma miejsca dla często rozpoznawanego zapalenia naczyń ograniczonego do nerek, które manifestuje się jako gwałtownie postępująca glomerulopatia związana z przeciwciałami ANCA. Odkrycie związku tych przeciwciał z układowymi zapaleniami naczyń stworzyło podstawę do nowego standardu klasyfikacyjnego: ANCA (+), lub ANCA (-) *vasculitis* [2]. Immunofluorescencja pośrednia utrwalonych etanolem granulocytów obojętnochłonnych umożliwiła zróżnicowanie przypadków o lokalizacji okołojądrowej (p-ANCA) i cytoplazmatycznej (c-ANCA), co stało się przesłanką do dalszego zróżnicowania ANCA (+) zapaleń naczyń. Wkrótce jednak okazało się, że powyższe typy immunofluorescencji odpowiadają określonym

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Zbigniew Hruby,
Oddział Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Akademia Medyczna we Wrocławiu
e-mail: hruby@wssk.wroc.pl



Rycina 1
 Obrazy mikroskopowe kłębuszków nerkowych typowe dla układowego zapalenia naczyń. a – kłębuszek prawidłowy; b, c, d – kłębuszki z martwicą włóknikową i z rozplemem zewnątrzłośniczkowym ("półksiężycy"); e – zdjęcie immunofluorescencyjne złogów włóknika w kłębuszku; f – skąpe złogi immunoglobulin G w kłębuszku w ANCA (+) vasculitis (pauci-immune glomerulonephritis).
 Microscopic images of renal glomeruli typical for systemic vasculitis. a – normal glomerulus, b, c, d – glomeruli with fibrinoid necrosis and extracapillary proliferation ("crescents"); e – immunofluorescence of fibrin deposits in glomerulus; f – scanty deposits of IgG in ANCA positive vasculitis (pauci-immune glomerulonephritis).



Rycina 2
 Klasyfikacja układowych zapaleń naczyń według Chapel Hill Consensus Conference (Jennette JC i wsp. 1994) [4].
 Classification of systemic vasculitis according to the Chapel Hill Consensus Conference (Jennette JC et al. 1994) [4].

enzymom cytoplazmatycznym neutrofilów: p-ANCA mieloperoksydazie (MPO), a p-ANCA proteinazie 3 (PR3), oznaczanym w praktyce klinicznej immunoenzymatycznie. Co więcej, oznaczenia biochemiczne lepiej korelują z rozpoznaniem zapalenia naczyń i jego przebiegiem klinicznym, niż immunofluorescencyjne i właśnie te pierwsze (MPO i PR3) są obecnie zalecane do stosowania w praktyce. Tabela II ilustruje związek ANCA z najczęściej rozpoznawanymi układowymi zapaleniami naczyń.

Fakt, iż przeciwciała ANCA są wykrywane u ponad 80% pacjentów z zapaleniami drobnych naczyń [5] i istnieje wyraźna korelacja miana tych przeciwciał z aktywnością choroby, nie dowodzi jeszcze ich istotności patogenetycznej w vasculitis. Wątpliwości te może jeszcze potęgować brak powtarzalności wywołania zapalenia naczyń u zwierząt doświadczalnych po dożylnym podaniu ANCA. Przekonyującym dowodem za patogennością tych przeciwciał jest natomiast obserwacja kliniczna wykazująca rozwój MPO (+) zapalenia naczyń u noworodka matki z ANCA-MPO vasculitis [10].

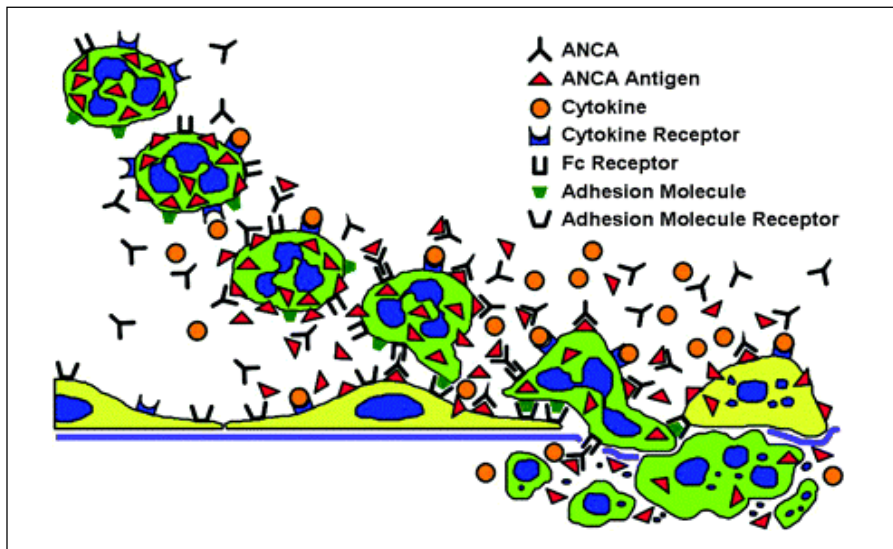
PR3 i MPO wykazują stałą ekspresję na powierzchni granulocytów obojętnochłon-

nych, ulegającą znacznemu wzmocnieniu w środowisku zapalnym, charakteryzującym się aktywnością cytokin $TNF\alpha$, GM-CSF i IL-18. Kolejna interakcja aktywowanych przez cytokiny neutrofilów z ANCA-IgG skutkuje wydzielaniem przez te komórki toksycznych rodników tlenowych i enzymów proteolitycznych (w tym PR3 i MPO) - mediatorów uszkodzenia komórek śródbłonna naczyń, stanowiącego zaczyn ich zapalenia. Prócz tego PR3 i MPO o oddziaływaniu kationowym wiążą się z ujemnie naładowaną powierzchnią komórek śródbłonna, powodując ich apoptozę. Zapalne uszkodzenie endotelium dokonuje się także przez adhezję do niego aktywowanych fagocytów, które następnie penetrują przez warstwę śródbłonna do przestrzeni pozanaczyniowej (rycina 3). Do penetracji leukocytów przez śródbłonek dochodzi także w skutek wydzielania przez jego komórki chemokin po pobudzeniu przez przeciwciała anty-endotelialne [6].

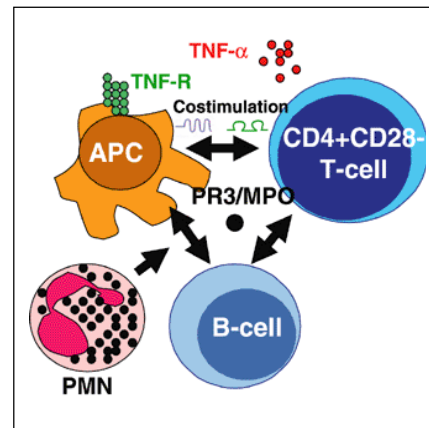
Wspomniany wyżej udział $TNF\alpha$ w patomechanizmie ANCA (+) vasculitis potwierdzają obserwacje in vivo w modelu doświadczalnym, gdzie przeciwciała anty- $TNF\alpha$ zapobiegały tworzeniu się półksiężyców w kłę-

buszkach i krwotokom płucnym jako objawom eksperymentalnego zapalenia naczyń, a także zmniejszenie objawów glomerulopatii związanej z ANCA przez podanie infliximabu (humanizowane przeciwciała anty- $TNF\alpha$) w próbach klinicznych [1].

W zapaleniach naczyń związanych z ANCA obserwuje się charakterystyczny profil cytokinowy, związany z zaangażowaniem subpopulacji limfocytów T wspomagających. I tak w początkowej fazie ziarniniakowości Wegenera dominuje aktywność $IFN\gamma$, a także $TNF\alpha$ i IL-12 zależnych od prozapalnej populacji Th1, natomiast w miarę progresji i uogólniania się choroby zaznacza się przewaga promującej produkcję przeciwciał populacji Th2 (cytokiny IL-4 i IL-10) oraz ekspansja komórek B z produkcją PR3-ANCA [7]. W tej jednostce chorobowej stwierdzono również istnienie fenotypu komórek T CD28- (pozbawionych ligandu częstątki kostymulującej) korelujących z zajęciem narządowym. Komórki te mają własności cytotoksyczne i charakter komórek efektorowych-pamięci o wysokim zróżnicowaniu. Krążące komórki T wykazują cechy aktywacji, stwierdza się duży odsetek komórek pamięci immunologicznej. Limfocyty



Rycina 3
Schemat zdarzeń kluczowych dla patogenezy ANCA-vasculitis (Jennette JC i wsp. 2006) [4].
Scheme of events pivotal for pathogenesis of ANCA-vasculitis ((Jennette JC et al. 2006) [4].



Rycina 4
Interakcje między komórką prezentującą antygen (APC), neutrofilem, limfocytym B, a limfocytym T wspomagającym CD28- w produkcji zależnych od autoantygenu przeciwciał ANCA.
Interactions between antigen-presenting cell (APC), neutrophil, lymphocyte B and T helper lymphocyte CD28- in generation of autoantigen-dependent ANCA antibodies.

Tabela I
Klasyfikacja z Chapel Hill z wyszczególnieniem rodzajów zapaleń naczyń.
Chapel Hill classification identifying particular types of vasculitis.

zapalenie małych naczyń	
ziarniakowatość Wegenera	plamica Heinocha-Schoenleina
zespół Churg-Straussa	zapalenie naczyń w krioglobulinemii
mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe	skórne (leukocytoklastyczne) zapalenie naczyń
zapalenie średnich naczyń	
guzkowe zapalenie tętnic	choroba Kawasaki
zapalenie dużych naczyń	
olbrzymiokomórkowe (skoronowe) zapalenie tętnic	zapalenie typu Takayashu

Tabela II
Przeciwciała ANCA a najczęściej rozpoznawane układowe zapalenia naczyń.
ANCA antibodies and most frequently diagnosed types of systemic vasculitis.

	c-ANCA	p-ANCA	anty-PR3	anty-MPO
ziarniakowatość Wegenera	85%	10%	57%	16%
mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe MPA	30%	62%	14%	49%
ograniczone do nerek	25%	65%	36%	46%
zespół Churg-Straussa	10%	60%		
guzkowe zapalenie tętnic	5%	15%		

CD 28- odgrywają istotną rolę w autoimmunizacji w zapaleniach naczyń, która jest ułatwiona wskutek nieprawidłowej kostymulacji, co przyspiesza dojrzewanie specyficznych dla autoantygenu komórek B produkujących ANCA bez pomocy limfocytów Th. Interakcje między komórką prezentującą antygen (APC), neutrofilem, limfocytym B, a limfocytym T wspomagającym CD28- w produkcji zależnych od autoantygenu przeciwciał ANCA przedstawiono na Rycinie 4.

Nosicielstwo antygenów *Staphylococcus aureus* stanowi czynnik predysponujący do ANCA vasculitis ze względu na homologię tych białek z epitopami ludzkiego PR3. Inny mechanizm indukcji PR3-ANCA to powstawanie białka komplementarnego

do genu PR3 (cPR3) o odwrotnej sekwencji aminokwasów. Przeciwciała do cPR3 indukują przeciwciała anty-idiotypowe reagujące krzyżowo z PR3, co skutkuje powstaniem ANCA [9]. *Staphylococcus aureus*, wirus Ross River i *Entamoeba histolytica* zawierają sekwencje homologiczne do cPR3, co tłumaczy ich zdolność do indukcji zapalenia naczyń.

Spośród czynników środowiskowych środowisko wiejskie, narażenie na rozpuszczalniki organiczne, przebyte trzęsienie ziemi stanowią czynniki ryzyka, natomiast palenie tytoniu wydaje się być czynnikiem ochronnym (!) [3]. Innymi czynnikami ryzyka są narażenie na krzem, leki: propylotiouracyl, minocyklina, penicylamina. Z kolei

Lionaki i wsp. stwierdzili, że choroba tarczycy (być może autoimmunologiczna), a nie tyreostatyki, jak to wcześniej sądzono, stanowią ryzyko rozwoju vasculitis, co może być związane z krzyżową reaktywnością peroksydazy tarczycy z MPO neutrofilów [8].

Oprócz mechanizmów związanych z przeciwciałami ANCA, immunopatogeneza układowych zapaleń naczyń obejmuje zapalenie wywołane przez kompleksy immunologiczne i zapalenie spowodowane przez mechanizmy odpowiedzi komórkowej. Wszystkie one prowadzą do aktywacji komórek śródbłonna, która zapoczątkowuje postępującą niedrożność naczynia z uszkodzeniem narządów i wynikającą stąd długotrwałą chorobą. W olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic dominuje mechanizm komórkowej nadwrażliwości opóźnionej (DTH): komórki dendrytyczne w przydancie i błonie środkowej aktywują limfocyty CD4 co prowadzi do chemotaksji monocytów, wydzielania IL-1, IL-6, IF- γ , PDGF i VEGF i rozwoju zapalenia tętnic ze zwężeniem światła. W guzkowym zapaleniu tętnic osadzenie się kompleksów immunologicznych prowadzi do zawałów nerek, powstawania mikrotętniaków, a uszkodzenie ściany naczynia wywołują granulocyty. W chorobach autoimmunologicznych (RA, SLE) istnieje deficyt komórek CD4 (regulatorowych) i w patogenezie vasculitis odgrywają rolę auto-przeciwciała anty-endothelialne oraz skierowane przeciw molekułom adhezyjnym. Przeciwciała te są toksyczne wobec komórek śródbłonna w mechanizmie cytotoxyczności zależnej od przeciwciał, w obecności komórek NK. W efekcie dochodzi do miejscowej aktywacji krzepnięcia i stanu zapalnego ściany naczynia.

Piśmiennictwo

- Booth A., Harper L., Hammad T. et al.: Prospective study of TNF α blockade with Infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004,15, 7171.

2. **Davies D.J., Moran J.E., Niall J.F., Ryan G.B.:** Segmental necrotizing glomerulonephritis with anti-neutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Brit. Med. J.* 1982, 285, 606.
3. **Haubitz M., Woywodt A., de Groot K. et al.:** Smoking habits in patients diagnosed with ANCA associated small vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 1500.
4. **Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al.:** Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994, 37, 187.
5. **Jennette J.C., Falk R.J.:** Small vessel vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 1997, 337, 1512.
6. **Morgan M.D., Harper L., Williams J., Savage C.:** Anti-neutrophil cytoplasm-associated glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 1224.
7. **Lamprecht P.:** Off balance: T cells in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides. *Clinical Exp. Immunol.* 2005, 141, 201.
8. **Lionaki S., Logan S.L., Falk R.J. et al.:** Association between thyroid disease and its treatment with ANCA small-vessel vasculitis: a case-control study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 3508.
9. **Pendergraft W.F., Preston G.A., Shah R.R. et al.:** cPR3105-206, a protein complementary to the autoantigen proteinase 3 triggers autoimmunity. *Nat. Med.* 2004, 10, 72.
10. **Schlieben D.J., Korbet S.M., Kimura R.E. et al.:** Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCA. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 45, 758.