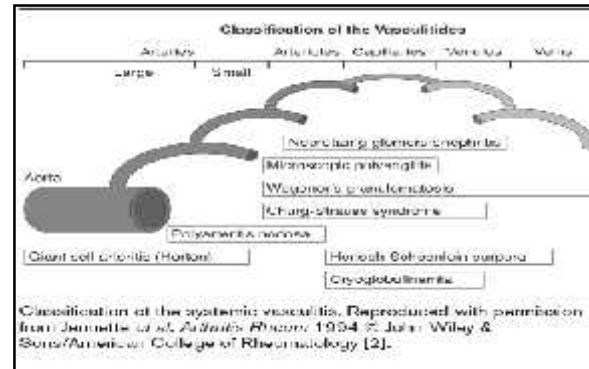


ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΕΣ



ANCA- θετικές / αγγειΐτιδες Παθογένεια

Βασιλική Γαλανοπούλου
Ρευματολόγος
ΓΝ "ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ"
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

- ❑ Ετερογενής ομάδα σχετικά **σπάνιων, πολύπλοκων** και **σοβαρών** νοσημάτων με:
 - κοινές παθοφυσιολογικές, εργαστηριακές και κλινικές εκδηλώσεις
 - χαρακτηριστικό γνώρισμα την φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση και την νέκρωση του αγγειακού τοιχώματος
- ❑ Η κλινική εικόνα είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη θέση, το μέγεθος των προσβεβλημένων αγγείων (τοπική ή συστηματική μορφή) και τον τύπο της φλεγμονής

ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

- ❑ Η ύπαρξη ασάφειας στην εμφάνιση της κλινικής εικόνας
- ❑ Οι περιορισμένες διαγνωστικές εξετάσεις
- ❑ Η έλλειψη διαγνωστικού ιστού



δυσκολεύουν τη διάγνωση και την ταξινόμηση

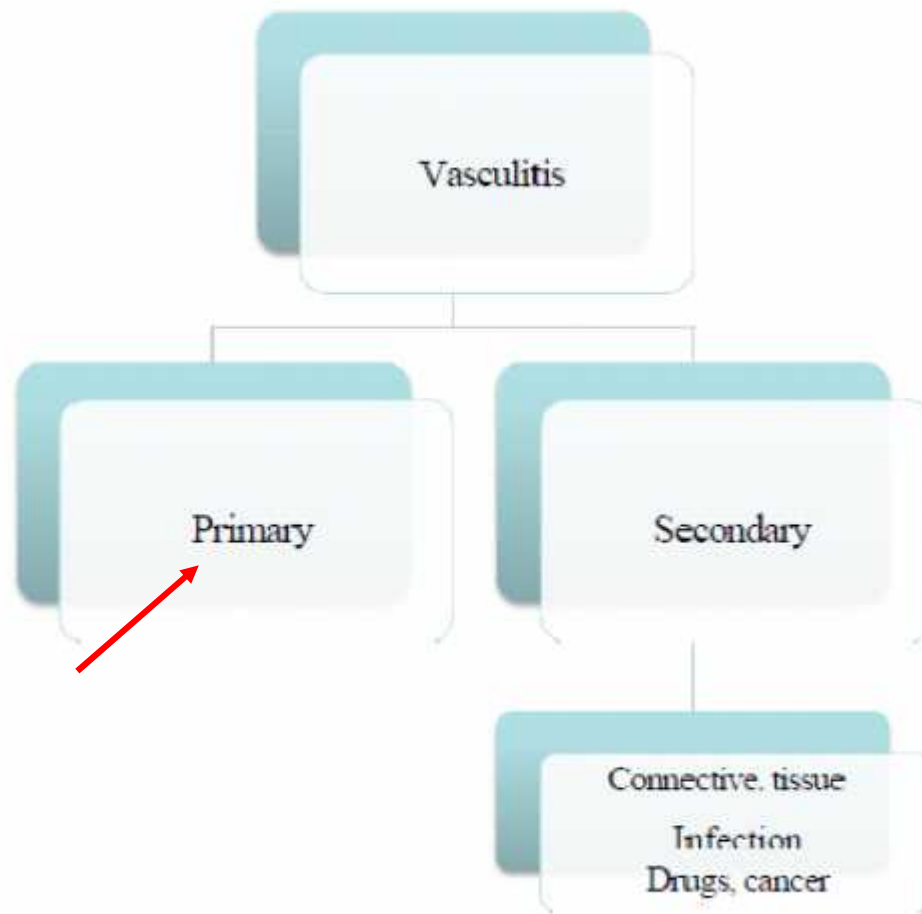
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

- ❑ Επίπτωση > 100 νέες περιπτώσεις /1.000.000 / έτος
17/1.000.000/ έτος (ΑΑΝ: GW,ΜΡΑ,CSS)
- ❑ Αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας
- ❑ Έχουν σημαντική συμμετοχή στη νεφρική ανεπάρκεια
(> 25% των αιμοκαθαιρόμενων = μη διεγνωσμένη αγγειίτιδα)
- ❑ Είναι αναγκαία η έγκαιρη διάγνωση

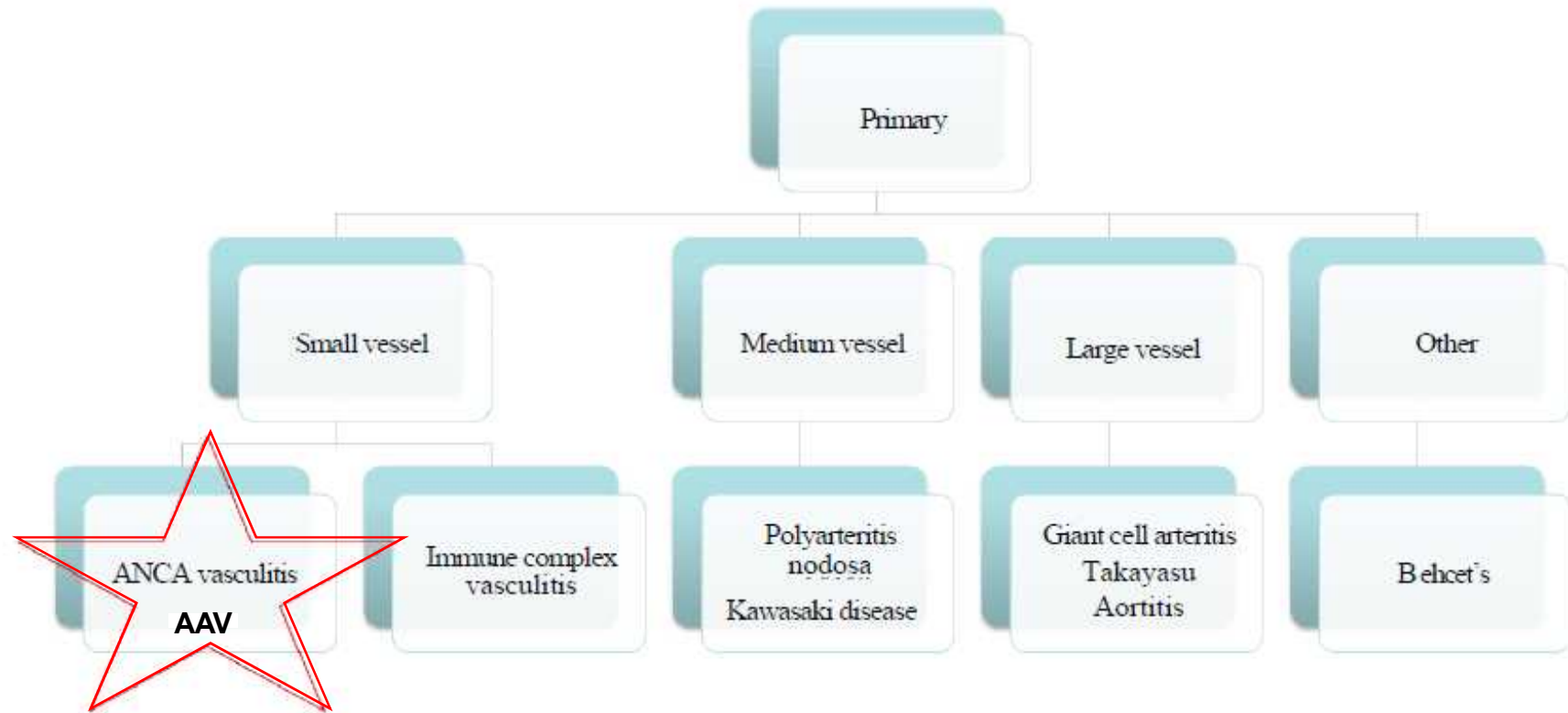
ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

- ❑ Τα κριτήρια της ταξινόμησης (ACR 1990) και της ονοματολογίας (CHCC 1994) έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στην κλινική έρευνα των συστηματικών αγγειιτίδων
- ❑ Επιδημιολογικές μελέτες βοήθησαν στην πληρέστερη κατανόηση της αιτιολογίας
- ❑ Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι διαδραματίζουν ρόλο στην παθογένεια των αγγειιτίδων

ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ



πρωτοπαθείς συστηματικές αγγειίτιδες



THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY 1990 CLASSIFICATION CRITERIA FOR VASCULITIS

Diseases

criteria

Disease	Criteria
Giant cell (temporal) arteritis ¹¹ (need 3 of 5 criteria for classification)	Age at disease onset \geq 50 years New headache Temporal artery abnormality Elevated erythrocyte sedimentation rate Abnormal temporal artery biopsy
Takayasu arteritis ¹² (need 3 of 5 criteria for classification)	Age at disease onset \leq 40 years Claudication of extremities Decreased brachial artery pulse Blood pressure (BP) $>$ 10 mm Hg difference (between arms) Bruit over subclavian arteries or aorta Arteriogram abnormality
Polysarthritis nodosa ¹³ (need 3 of 10 criteria for classification)	Weight loss \geq 4 kg Livedo reticularis Testicular pain or tenderness Myalgias, weakness, or leg tenderness Mononeuropathy or polyneuropathy Diastolic BP $>$ 90 mm Hg Elevated blood urea nitrogen or creatinine Hepatitis B virus Arteriographic abnormality Biopsy of small or medium-sized artery containing polymorphonuclear neutrophils
Allergic associated granulomatous vasculitis (Wegener granulomatosis) ¹⁴ (need 3 of 4 criteria for classification)	Nasal or oral inflammation Abnormal chest radiograph Urinary sediment Granulomatous inflammation on biopsy
Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) (need 4 of 5 criteria for classification)	Asthma Eosinophilia Mononeuropathy or polyneuropathy Pulmonary infiltrates, non-fixed Paranasal sinus abnormality Extravascular eosinophils
Henry-Schönlein purpura ¹⁵ (need 2 of 4 criteria for classification)	Palpable purpura Age \leq 20 years at disease onset Bowel angina Wedge granulocytes on biopsy
Hypersensitivity vasculitis ¹⁶ (need 3 of 5 criteria for classification)	Age at disease onset \geq 16 years Medication at disease onset Palpable purpura Maculopapular rash Biopsy including arteriole and venule

For more details refer to table 149.3 on the website.

Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) στην ονοματολογία των συστηματικών αγγειιτίδων

❑ Large-vessel vasculitis

- Giant cell (temporal) arteritis
- Takayasu arteritis

❑ Medium-sized vessel vasculitis

- Polyarteritis nodosa
- Kawasaki disease

❑ Small vessel vasculitis

- Wegener's Granulomatosis
- Churg-Strauss syndrome
- Microscopic polyangiitis
- Henoch-Schonlein purpura
- Essential cryoglobulinemic vasculitis
- Cutaneous leukocytoclastic angiitis

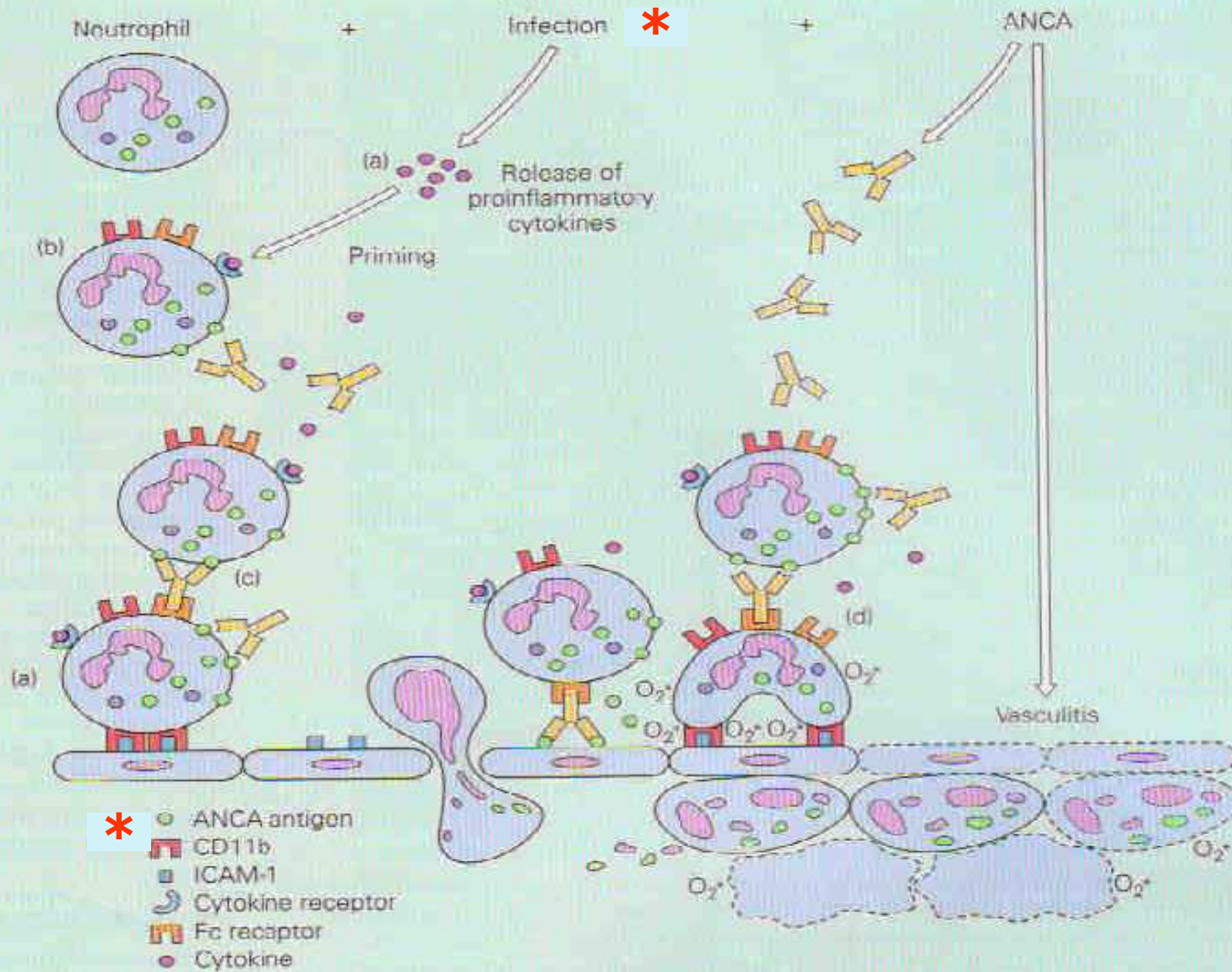
Η αιτιοπαθογένεια είναι πολυπαράγοντική
και στενά συνδεδεμένη με:

- **περιβαλλοντικοί παράγοντες**
(φάρμακα, λοιμώξεις)

(Υπεραντιγόνα, ενεργοποίηση κυττάρων: Β-ΛΚ και ουδετερόφιλων)

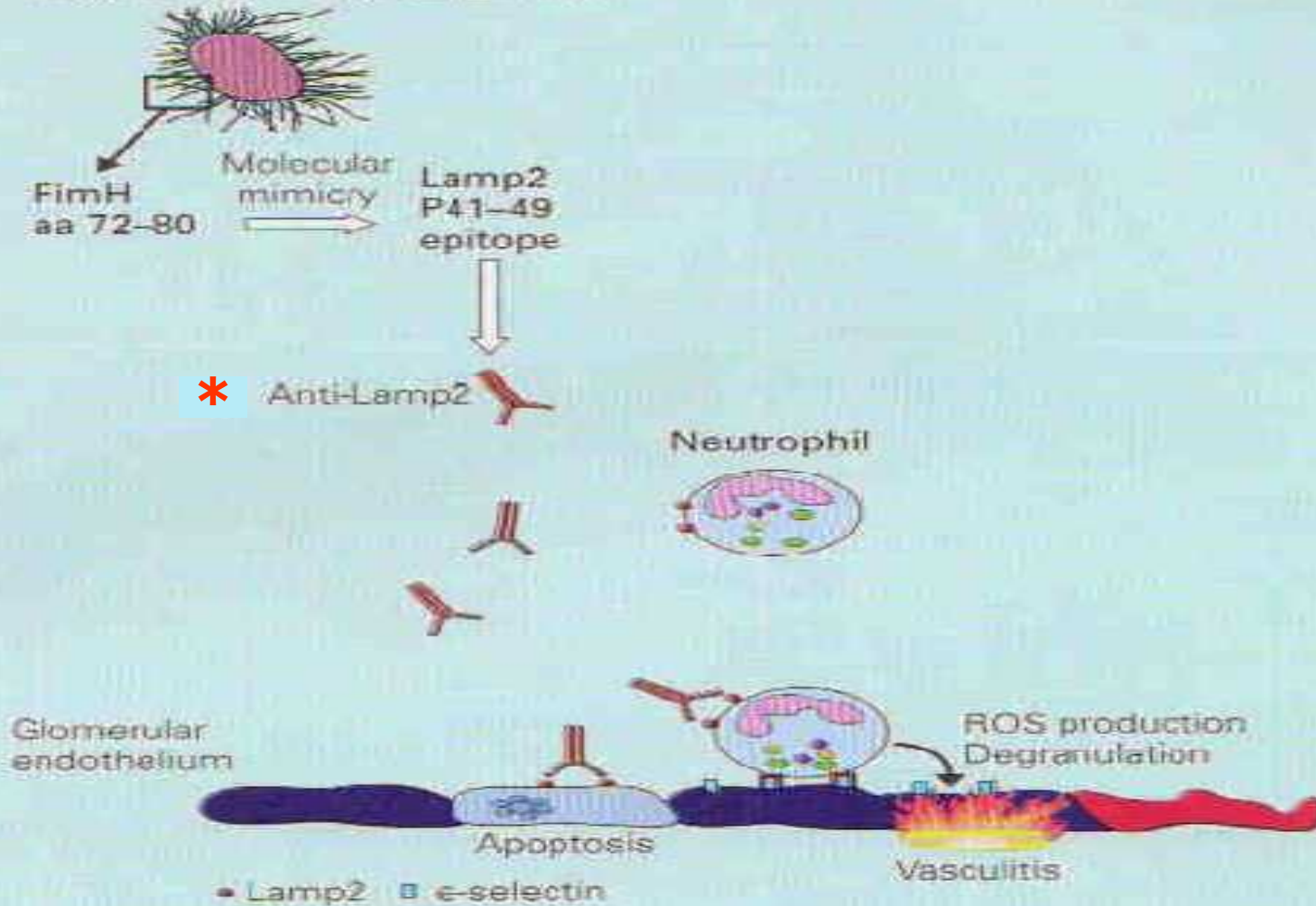
- **αυτοάνοση προδιάθεση**
(συσχέτιση με γενετικούς πολυμορφισμούς)

REPRESENTATION OF ANCA-MEDIATED NEUTROPHIL RESPONSES THAT ARE PUTATIVELY INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF ANCA-ASSOCIATED SMALL-VESSEL VASCULITIS



PUTATIVE MECHANISM OF hLamp-2 INDUCED GLOMERULAR ENDOTHELIAL INJURY

Infection with fimbriated bacteria (e.g., *Klebsiella*, *E. coli*)



Η αιτιοπαθογένεια είναι πολυπαραγοντική και στενά συνδεδεμένη με:

- περιβαλλοντικοί παράγοντες
(φάρμακα, λοιμώξεις)

- αυτοάνοση προδιάθεση

(συσχέτιση με γενετικούς πολυμορφισμούς)

HLA-DPB1*0401/ RING1/RXRB region – **GW**

HLA-DRB1*07 allele – **CSS**,

IL-10.2 haplotype - **ANCA (-) CSS και GW**

Low FcγR-IIIb – **GW και MPA**

CT60/49 SNP/CTLA4 - **GW και MPA**

Παθογένεια αγγειίτιδας

Πιθανοί μηχανισμοί αγγειίτιδας

Antibody mediated

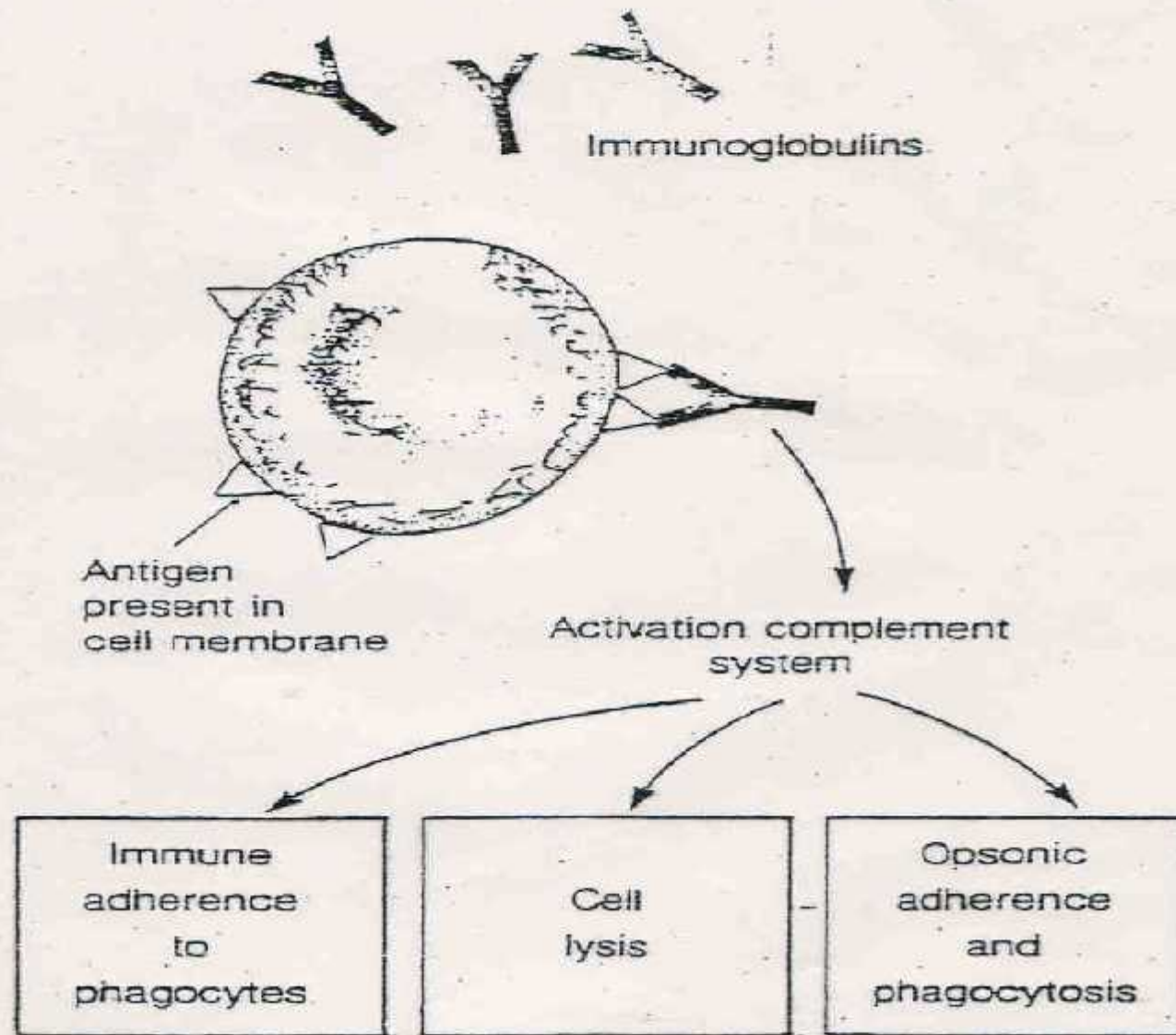
CSS
MPA
WG

Immune complex mediated

CV
Drug-induced vasculitis
HSP
Hepatitis B-associated PAN

Pathogenic T-cell response mediated

CSS
GCA
TAK
WG



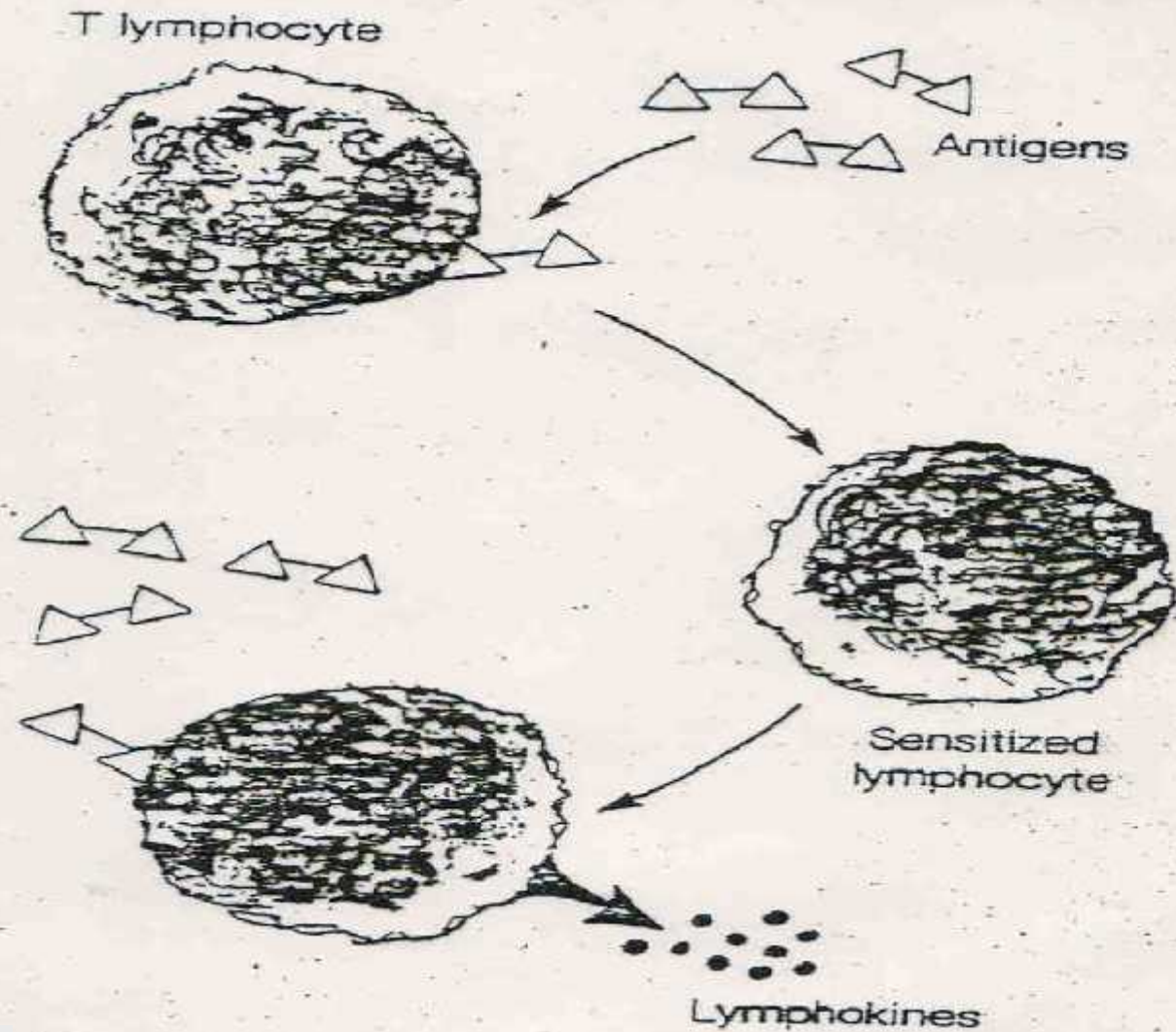
Type II cytotoxic immune reactions that involve immunoglobulins (IgG and IgM) and cell-surface antigens with activation of the complement system.

Παθογένεια αγγειίτιδας

□ Φλεγμονή με την μεσολάβηση αντισωμάτων

ανοσολογική αντίδραση τύπου II: (IgG/IgM έναντι μορίων της κυτταρικής επιφάνειας ή αντιγόνων της εξωκυττάριας ουσίας)

- κυτταροτοξική δράση (C + ενεργά κύτταρα)
- ενεργοποίηση κυτταρικών δεικτών (Abs+ κυτταρικοί υποδοχείς ή FcγR)
- ενεργοποίηση ή αναστολή μη κυτταρικών και κυκλοφορούντων μορίων (π.χ ένζυμα, αναστολείς ενζύμων)



Type IV immune response that involves an antigen, sensitized T-lymphocyte, and lymphokines. Exposure to the antigen causes sensitization of the lymphocyte with release of lymphokines on subsequent exposures.

Παθογένεια αγγειιτίδων

- Κυτταρική ανοσία (κυτταρικοί πληθυσμοί)
 - Χυμική ανοσία (αντισώματα)
- ✓ Η αγγειίτιδα είναι
αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των δύο αυτών τύπων
ανοσίας,
η οποία επιτυγχάνεται με την επικοινωνία μεταξύ των
εμπλεκόμενων
κυτταρικών πληθυσμών

Παθогένεια αγγειτιδων: Κυτταρική ανοσία

■ B – λεμφοκύτταρα

- Πλασματοκύτταρα (αντισώματα: **ANCA**)

- αντιγονοπαρουσιαστική ιδιότητα

(APC ωριμότητα :


παρουσία στα κοκκιώματα/ WG και η αύξηση της έκφρασης CD19)

- παραγωγή κυτταροκινών

- μακροβιότερα κύτταρα μνήμης

Παθογένεια αγγειιτίδων: Κυτταρική ανοσία

■ T – λεμφοκύτταρα

- **Υπερδραστηριότητα** του T- κυττάρου στις **AAV**:
(περιβαλλοντικοί, γενετικοί παράγοντες;)
- **Treg** κύτταρα / **δυσλειτουργούν**
- **Διαταραχή** παραγωγής κυτταροκινών
ποιοτικής και ποσοτικής 
 - * διαταραχή της σχέσης **Th1/Th2**
 - * ενεργοποίηση των **Th17** δραστικών κυττάρων
με επαγωγή της **Th17** απόκρισης
και παραγωγή **IL17**

- Παθογένεια αγγειιτίδων: Κυτταρική ανοσία

- Φαγοκύτταρα
- Μακροφάγα (διαταραχή στην κάθαρση από τα ΜΦ;)
- Ουδετερόφιλα
 - στόχος αυτοανοσίας (**ANCA**)
 - υπεύθυνα για ενδοθηλιακή βλάβη
 - παραγωγή κυτταροκινών/ **BLyS**

Παθογένεια αγγειιτιδων

- Χυμική ανοσία

αντισώματα: **ANCA**

anti-GBM

anti-Lamp-2

AECAs

ANCA

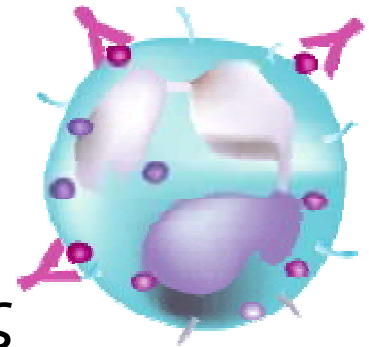
(Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)

Τα **ANCA** είναι ορισμένα από αυτά τα αντισώματα και έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί δράσης σχετικά με την εμπλοκή τους στην παθογένεια των αγγειιτίδων

ANCA

(Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)

Ετερογενή ομάδα αυτοαντισωμάτων έναντι των πρωτεϊνών/αντιγόνων των πρωτογενών και δευτερογενών κοκκίων του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων



Ειδικότητα των ANCA

Τύποι φθορισμού	Αντιγόνα στόχοι
C-ANCA	Πρωτεΐνάση-3, CAP 57, BPI
P-ANCA	Μυελοϋπεροξειδάση, ελαστάση, καθεψίνη G, λυσοζύμη, λακτοφερίνη
a-x-ANCA	Λακτοφερίνη, λυσοζύμη, β-γλυκουρονιδάση, καθεψίνη G, ελαστάση, ενολάση, BPI

ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ANCA ΜΕ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Νόσημα	ANCA (IFA)	Αντιγόνο στόχος (Elisa)
<u>Συστηματικές αγγειίτιδες</u>		
Wegener Κοκκιωμάτωση	c-ANCA p-ANCA (σπάνια)	PR-3 MPO (σπάνια)
Μικροσκοπική πολυαρθρίτις	c-ANCA, p-ANCA	PR-3, MPO
Σύνδρομο Churg Strauss	p-ANCA	MPO
Οζώδης πολυαρθρίτις	p-ANCA	MPO
Άλλες συστηματικές αγγειίτιδες	σπάνια	όχι PR-3 ή MPO

Αντισώματα έναντι των ουδετεροφίλων του κυτταροπλάσματος (ANCA)

	<u>ΘΕΤΙΚΑ</u>		<u>ΑΡΝΗΤΙΚΑ</u>
	Proteinase 3 (PR3/c-Anca)	Myeloperoxidase (MPO/p-ANCA)	
Wegener's granulomatosis	70%	25%	5%
Microscopic polyangiitis	40%	50%	10%
Churg-Strauss syndrome	10%	60%	30%
Pauci-immune glomerulonephritis	20%	70%	10%

ANCA

- ❑ Η ορολογική εξέταση για ANCA είναι χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο, αλλά πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό και με άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών
- ❑ Η εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει και τις δύο τεχνικές τον έμμεσο ανοσοφθορισμό (IFA) και την ELISA
- ❑ Η ευαισθησία είναι 80-90% για τις αγγειίτιδες μικρών αγγείων χωρίς εναποθέσεις (pauci-immune) και την ΣΝ

ANCA

- Θετική εξέταση για ANCA έχει το 1/4 - 1/3 των ασθενών με anti-GBM CGN και το ¼ των ασθενών με ιδιοπαθή ανοσοσυμλεγματική CGN
- Ασθενείς με συνύπαρξη ANCA και anti-GBM αντισώματα έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους που έχουν μόνον ANCA

Παθογένεια αγγειϊδων σχετικά με τον παθογενετικό ρόλο των ANCA

- Οι κλινικές παρατηρήσεις
 - συνηγορούν για έναν βασικό ρόλο του Β-ΛΚ και της υπό αυτών παραγωγής των ANCA στην έκφραση της νόσου
 - αδυνατούν όμως να αποδείξουν τον παθογενετικό ρόλο των ANCA

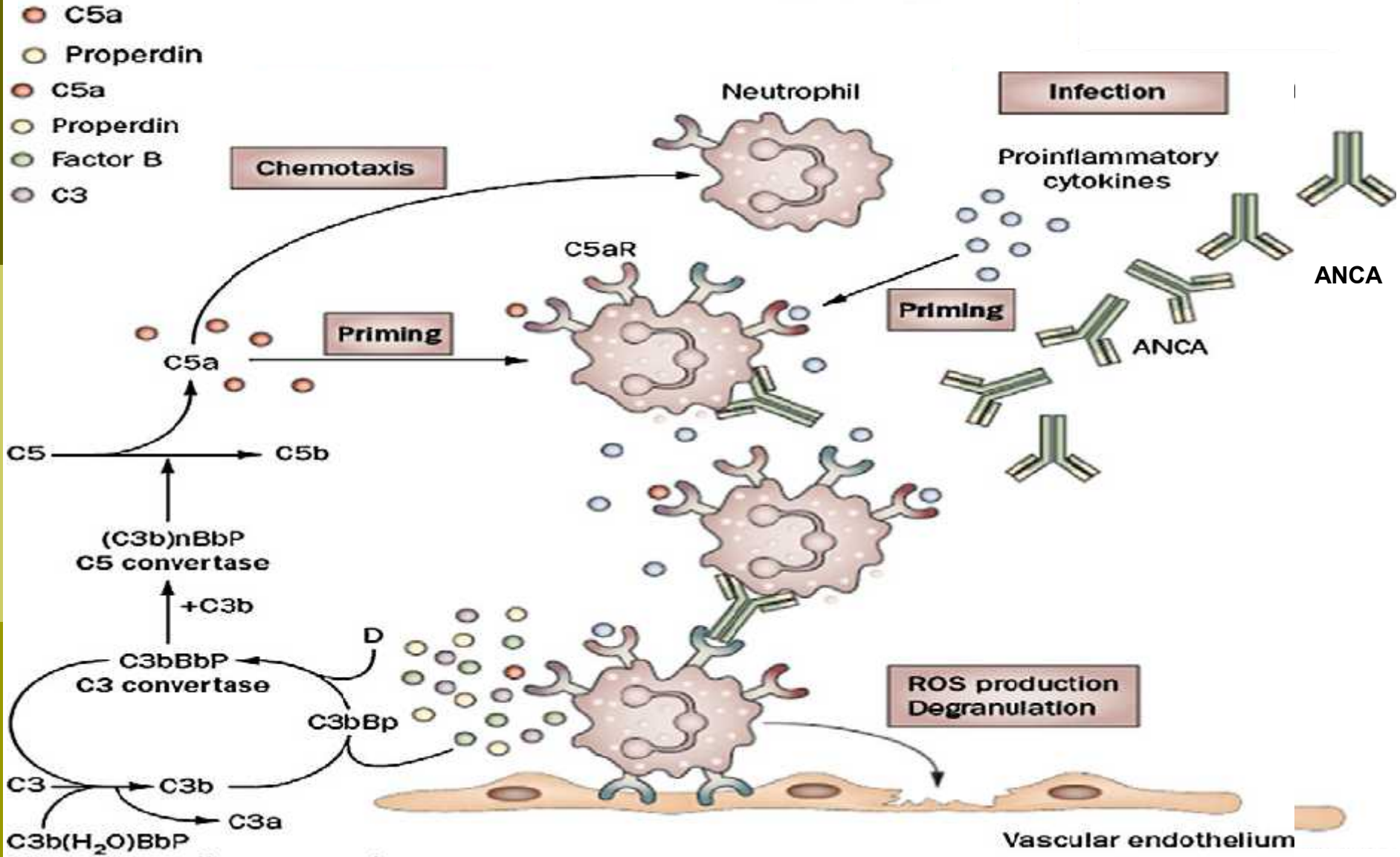
Παθογένεια αγγειϊδων

σχετικά με τον παθογενετικό ρόλο των ANCA

- Οι in vitro μελέτες αποδεικνύουν ξεκάθαρα
 - τον δυνητικό ρόλο των ANCA στην πρόκληση της νεκρωτικής αγγειϊτιδας και της ΣΝ
 - τον σημαντικό ρόλο της ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του C στην διατήρηση της ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων και την ανάπτυξη MPO- ANCA σχετιζομένης NCGN

Xing et.al J.clin Immunol 2009
Xiao et.al AJPathol 2007

Παθογένεια αγγειίτιδας: The alternative complement pathway in AAV pathogenesis.



Παθογένεια αγγειϊδων

σχετικά με τον παθογενετικό ρόλο των ANCA

➤ Οι in vivo μελέτες συνηγορούν για:

- την συμμετοχή μικροβιακών παραγόντων στην έναρξη

και την διατήρηση της AAV (S.aureus, Gram-)

(Stgeman et al AIM1994, Voswinkel et al ARD 2006 Clin. Ex.Immunol 2008)

- τον παθογενετικό ρόλο των MPO-ANCA

(pauci-Immune νεκρωτική αγγειϊτιδα και ΣΝ/) Little et al Blood 2006

- τον διπλά παθογενετικό ρόλο των PR3-ANCA

(νεκρωτική αγγειϊτιδα + κοκκιωματώδη φλεγμονή)

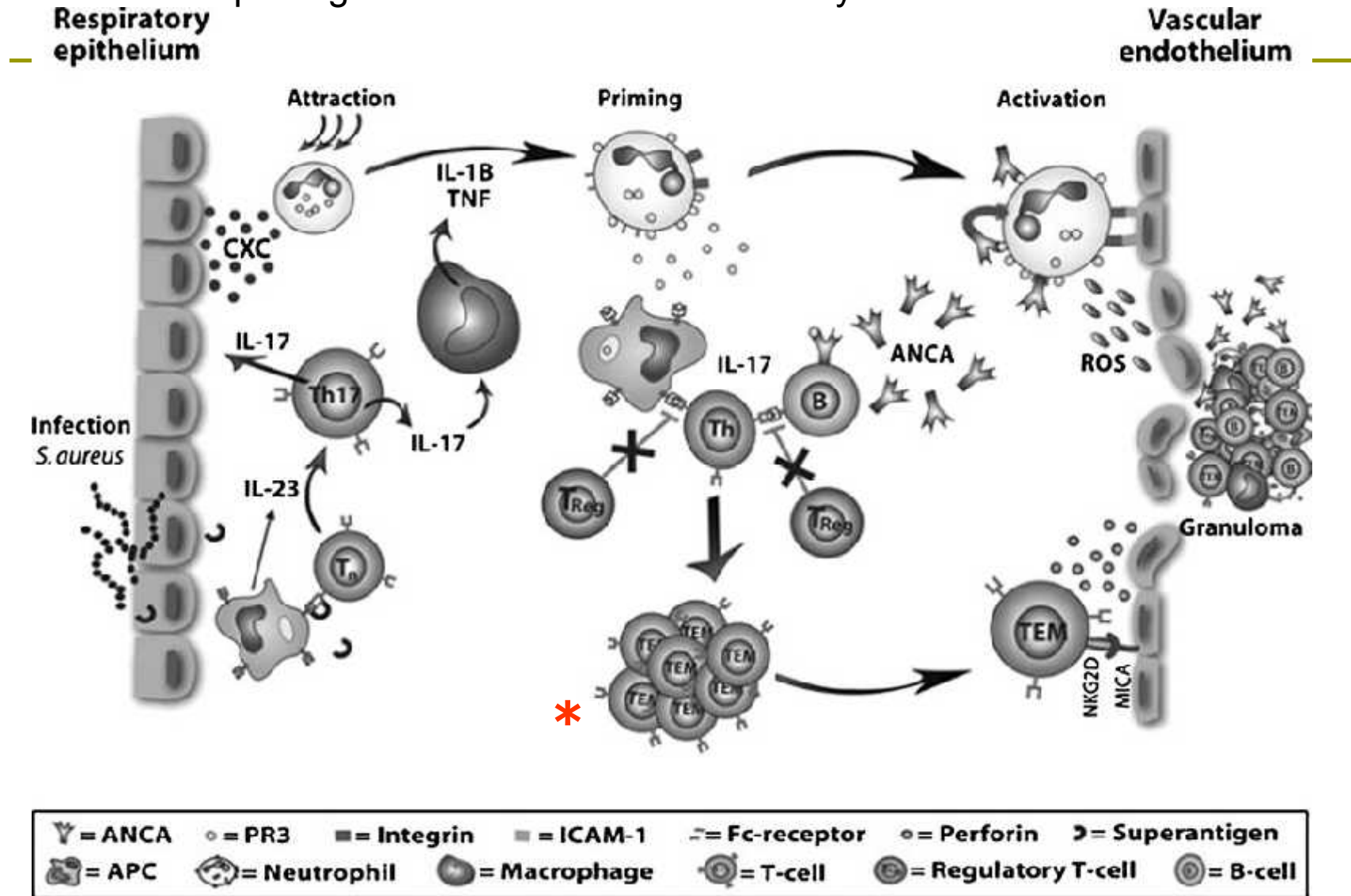
(Pfister et al Blood 2004 και Van der Geld et al ARD 2007)

- την συμμετοχή της κυτταρικής ανοσίας με επικράτηση των Th17 κυττάρων

(Abdulahan et al Arth.Rheum 2008, Nephrology 2009)

Παθογένεια αγγειίτιδας:

A proposed model representing innate and adaptive immune mechanisms supposedly involved in the pathogenesis of ANCA associated systemic vasculitis.



Παθογένεια αγγειιτίδων

- Αιτία εκκίνησης αυτοανοσίας (άγνωστη: λοίμωξη,αλλεργική αντίδραση κ.α)
- Αύξηση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών (τοπική και συστηματικής)
- Προετοιμασία και ενεργοποίηση των ειδικών κυττάρων
- Ενεργοποίηση του ενδοθηλιακού κυττάρου
- Κατάληξη: φλεγμονή, νέκρωση αγγειακού τοιχώματος, απόφραξη αγγειακού αυλού

Κοκκιωμάτωση Wegener

- Άγνωστη αιτιολογία
- Ενοχοποιούνται περιβαλλοντικοί παράγοντες
(S.Aureus 60% GW vs 20% γεν. πλυθησμού)
- Συσχέτιση με ANCA- PR3
- Οι ANCA-PR3 αγγειίτιδες (σε σύγκριση με τις ANCA-MPO), χαρακτηρίζονται και από κοκκιωματώδη φλεγμονή καθώς και από βαρύτερη και διάχυτη νόσο
- Η κοκκιωματώδης φλεγμονή αποτελεί ένδειξη της εμπλοκής της κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης (Th17 cells) σε αυτή την διεργασία

Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα(ΜΠΑ)

- ANCA- σχετιζόμενη αγγειίτιδα
- Χαρακτηρίζεται κυρίως από προσβολή νεφρών(NCGN) και λιγότερο πνεύμονα
- Ανιχνεύονται κυρίως ANCA-MPO (παθογενετικός ρόλος: νοεγνική ΜΠΑ αγγειίτιδα/ πειραματικά επαγόμενη νόσος)
- Στο 30% των ασθενών παρατηρείται η συνύπαρξη ANCA-MPO + anti- GBM Abs
- Ο συνδυασμός αυτός συσχετίζεται με βαρύτερη νόσο σε σύγκριση με την παρουσία μόνον ANCA-MPO
- Πειραματικές μελέτες συνηγορούν για τον παθογενετικό ρόλο των anti- GBM Abs

Σύνδρομο Churg-Strauss(css)

- Θετικά ANCA σε μικρότερη συχνότητα (40% ANCA-MPO)
- Θετικά ANCA-MPO : αγγειίτιδα μικρού μεγέθους αγγείων (παθογενετικός ρόλος των ANCA-MPO)
- Αρνητικά ANCA-MPO : ηωσινοφιλική διήθηση των ιστών, προσέλκυση μακροφάγων, απελευθέρωση τοξικών παραγόντων και ιστική αλλοίωση

Σύνδρομο Churg-Strauss(css)

Θετικά ANCA-MPO

Αρνητικά ANCA-MPO

Κλινικές συσχετίσεις

ΝΣΝ
πορφύρα
πολ/πλή μονονευρίτιδα
πνευμονικές αιμορραγίες

Μυοκαρδιοπάθεια
Περικαρδίτιδα
συμμ. Πολυνευροπάθεια
πνευμ/κές διηθήσεις
πλευρίτιδα
ηωσινοφιλική γαστρίτιδα
>> εντερίτιδα
ηωσινοφιλική διήθηση

Ιστοπαθολογικά

αγγειίτιδα μικρών αγγείων

Παθογένεια

ANCA- σχετιζόμενη

ηωσινόφιλα: παραγωγή
τοξικών παραγόντων
IL10.2

Γενετική προδιαθ.

HLA DRB4

Renato A. et al. Best Pr.Res.Clin.Rheum.2009
KallenbergCGM. et al Arth. Rheum.2005

ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες

Wegener's granulomatosis

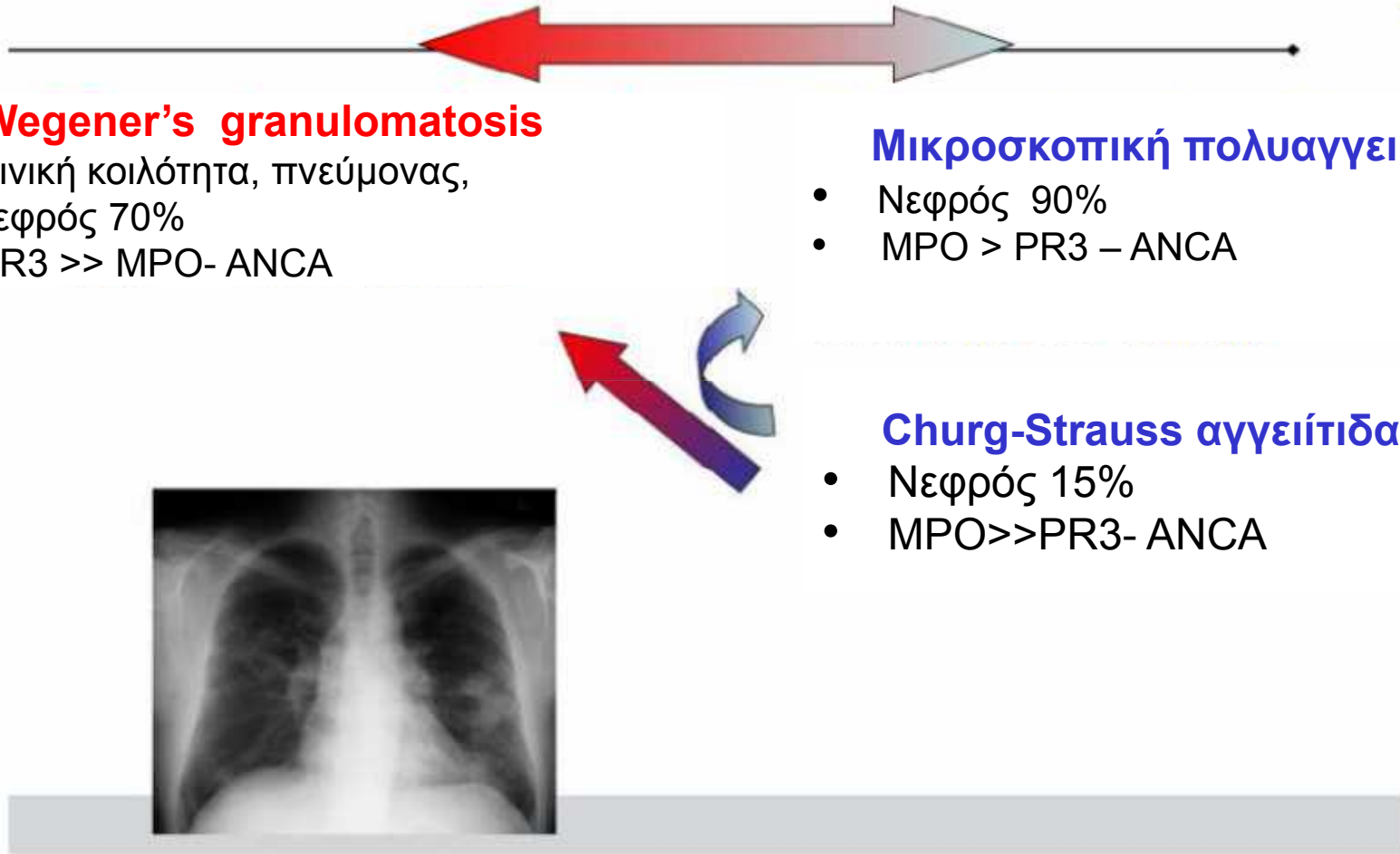
- Ρινική κοιλότητα, πνεύμονας,
- νεφρός 70%
- PR3 >> MPO- ANCA

Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

- Νεφρός 90%
- MPO > PR3 – ANCA

Churg-Strauss αγγειίτιδα

- Νεφρός 15%
- MPO >> PR3- ANCA

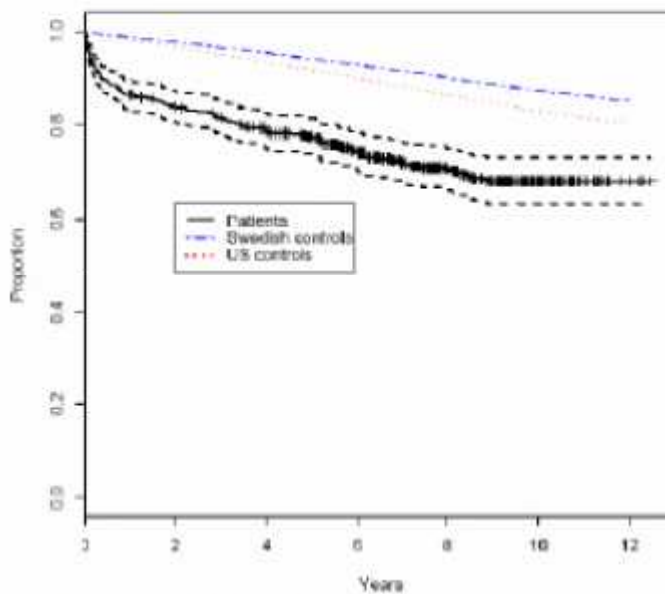


Έκβαση ασθενών με ANCA – σχετιζόμενες αγγειίτιδες

✓ **Θνητότητα > 80% σε ένα χρόνο** Wastonet al BrMJ 1958
Fauci et al A.I.M 1983

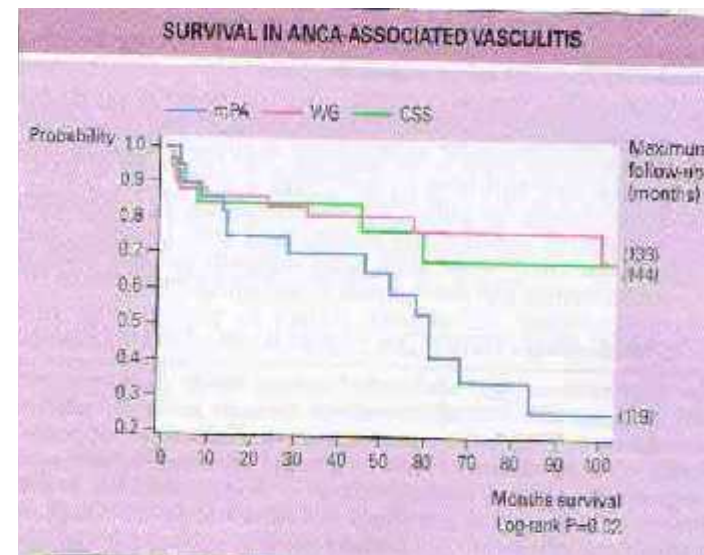
Επιβίωση

Patient survival



✓ **1 έτος – 84%**
5 `ετη – 73%
10 έτη – 63%

Flossmann, ASN 2007



✓ **1 έτος – 84%**
5 `ετη – 76%

Scott et al. QJMed 2005;98:97-112

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ



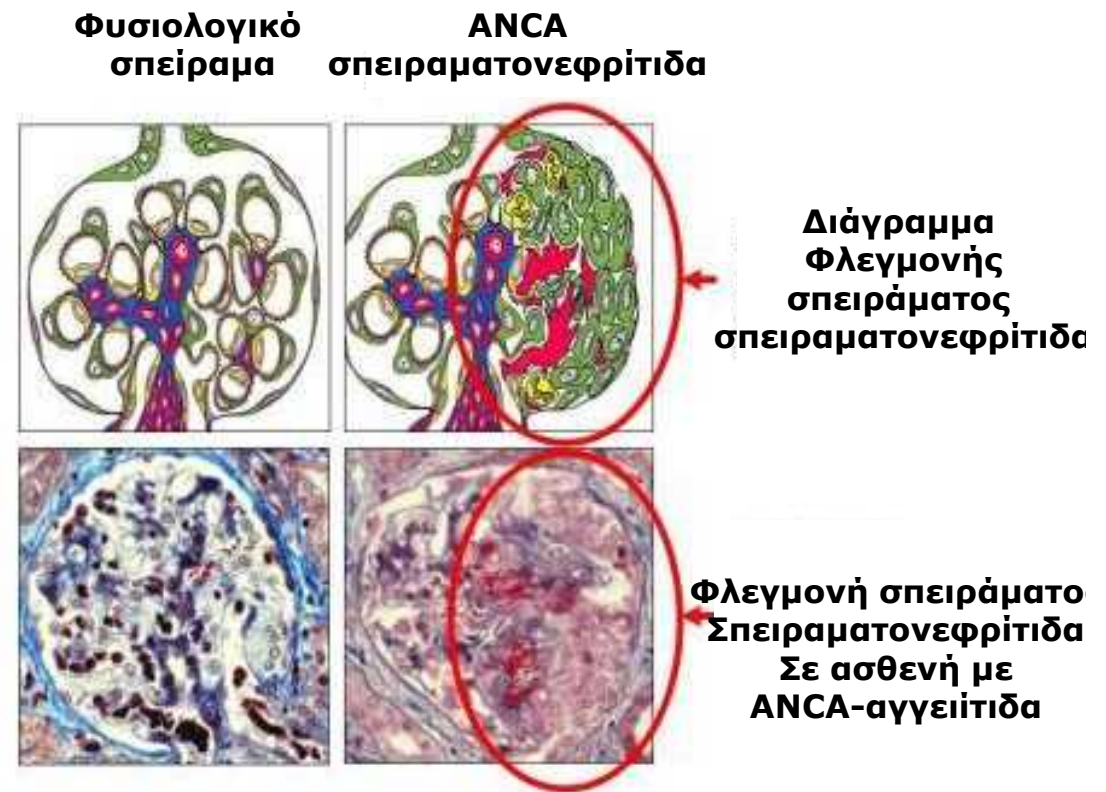
ΚΑΛΕΣ ΓΙΟΡΤΕΣ

νεφρική προσβολή

- * Churg-Strauss
(σπανιότερα)

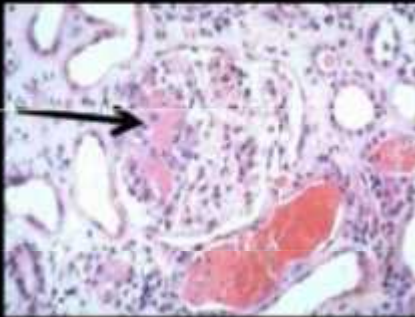
- * αιμ νεφρική ανεπάρκεια

- * Η νεφρική ανεπάρ(συνήθως)
έχει χαρακτηριστικά RPGN
)

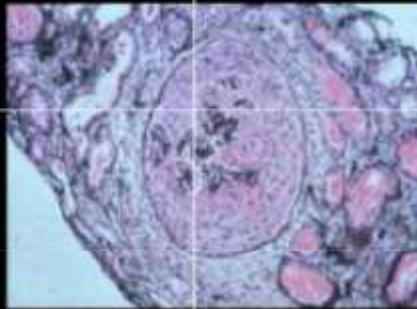


Histology of renal vasculitis

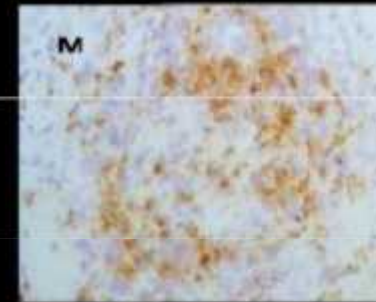
Focal necrosis



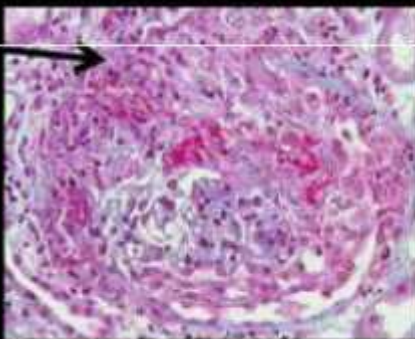
Crescent formation



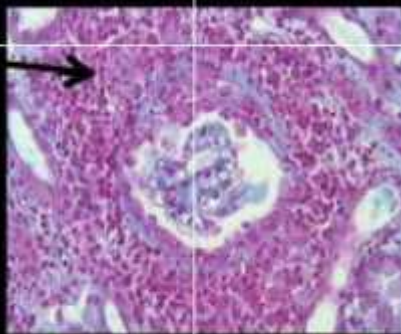
Monocyte dominant



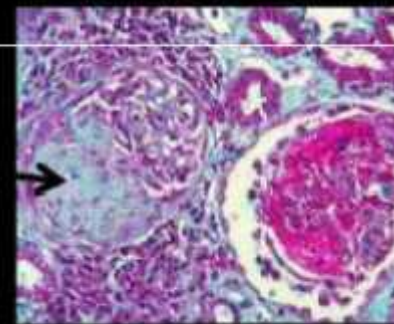
Glomerular rupture



Tubulointerstitial nephritis

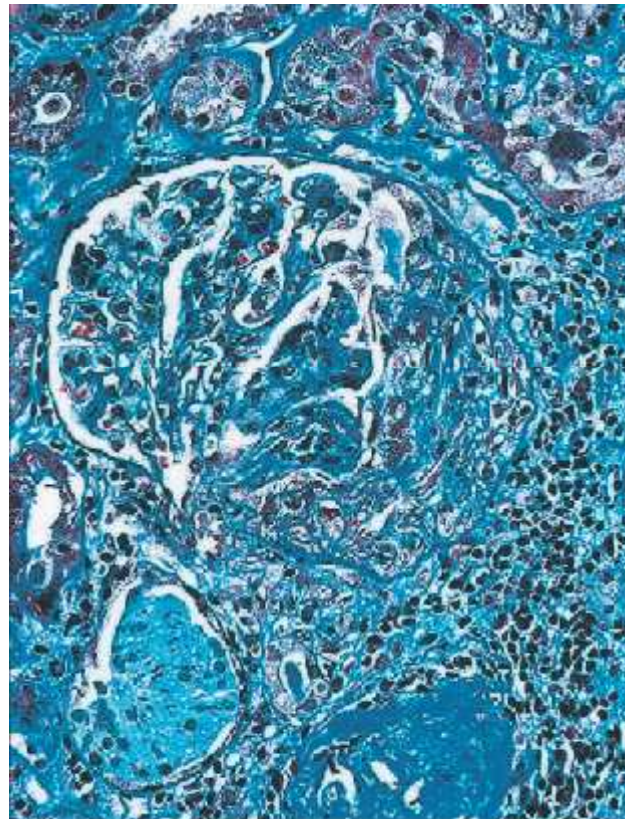


Sclerosis

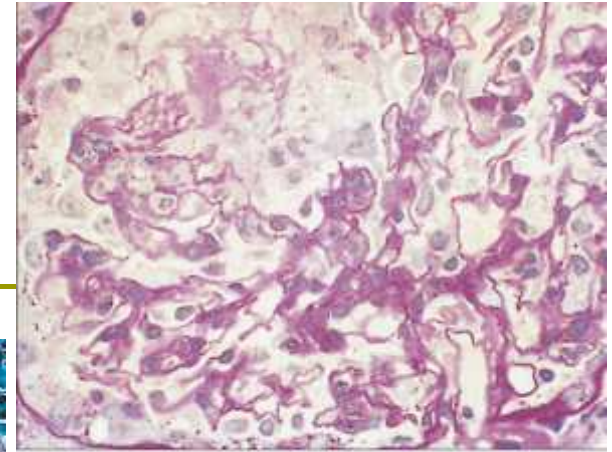




WG/ CGN τμηματική νέκρωση
εντος των σπειραμάτων



Segmental necrotizing glomerulonephritis
with crescent formation, the classic renal
histopathology in Wegener's granulomatosis



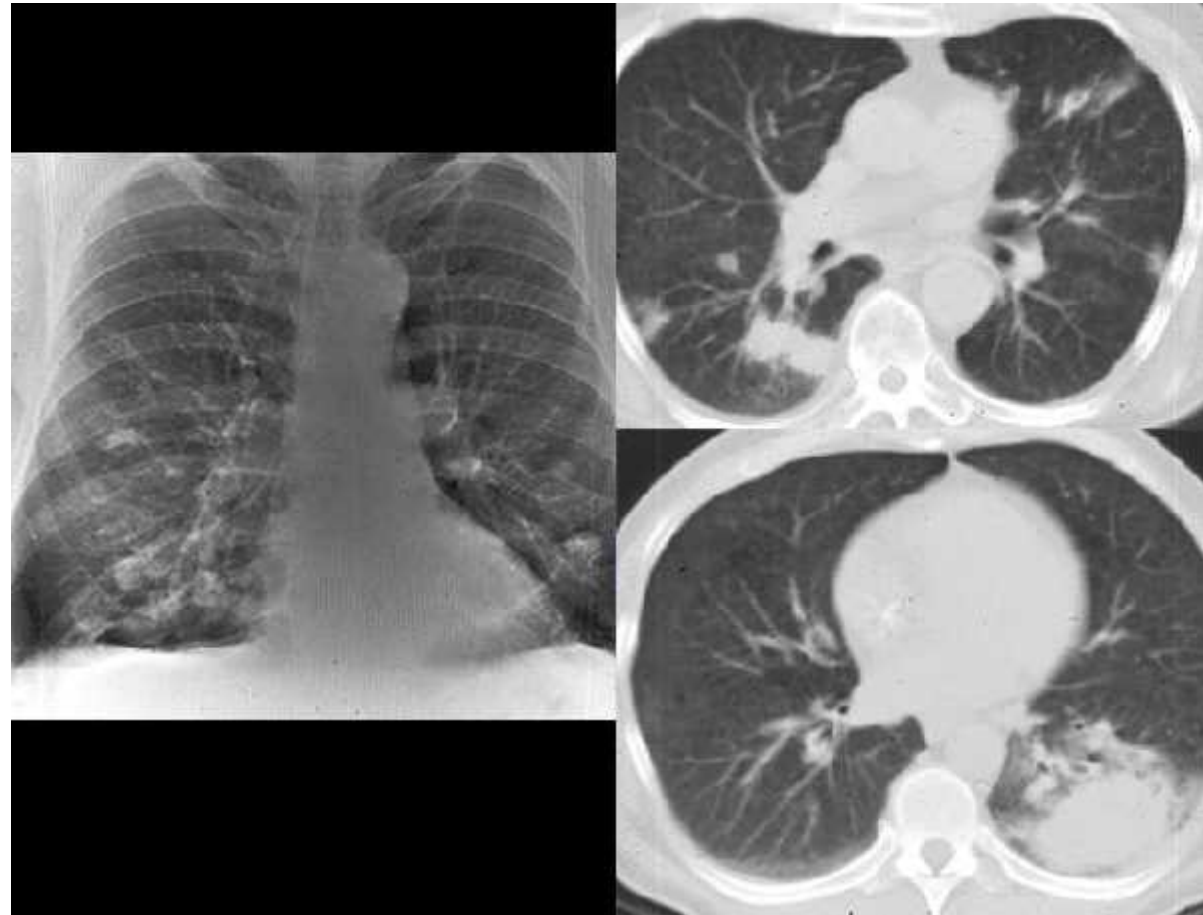
WG/ CGN απουσία εναποθέσεων

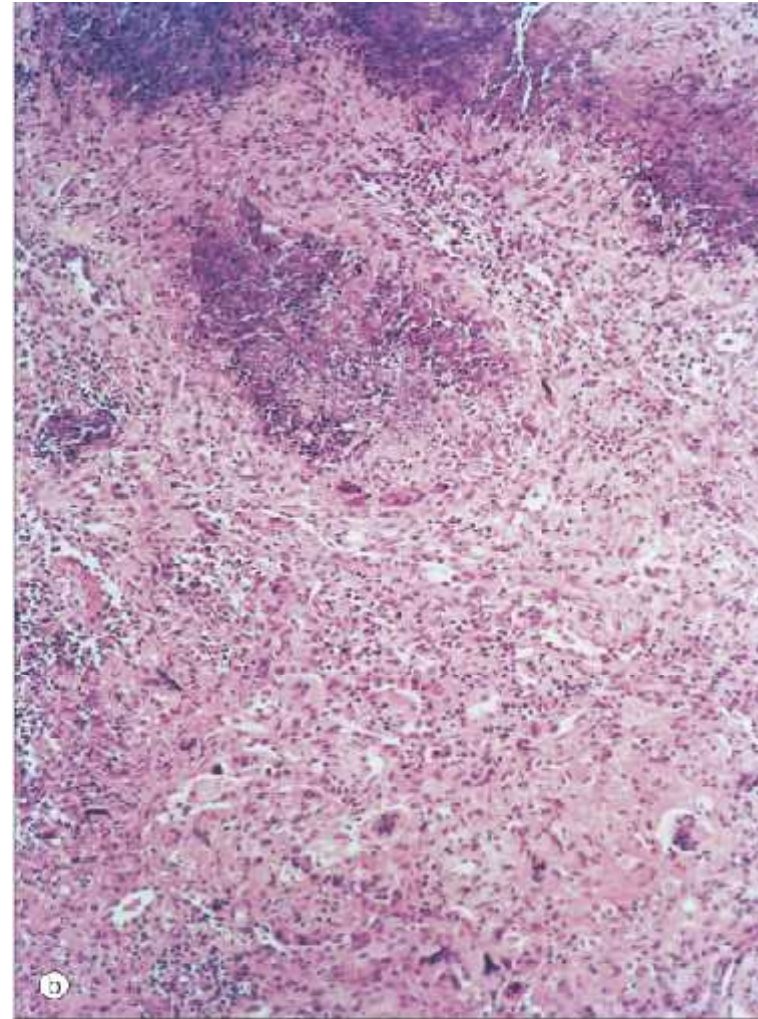
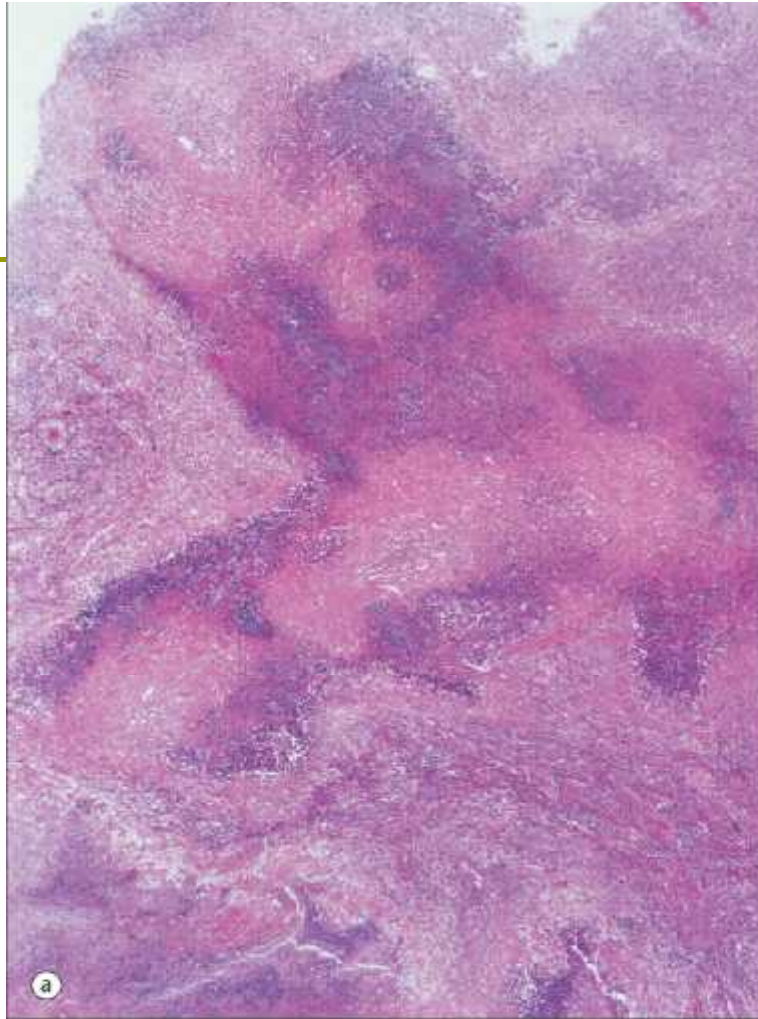
ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό

WG και CSS

- * Πνευμονική αιμορραγία
- * Οζώδεις βλάβες ή κοιλότητες

WG: Υπογλωτιδική στένωση, ρινίτιδα παραρινικολπίτιδα, μέση ωτίτιδα και συχνά οφθαλμική φλεγμονή





© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

Pulmonary pathology in Wegener's granulomatosis.

(a) Extensive coalescent areas of necrosis from a biopsy of a pulmonary nodule. This pathological finding is termed 'geographic' necrosis. **(b)** Numerous multinucleated giant cells surrounding an ovoid region of necrobiosis

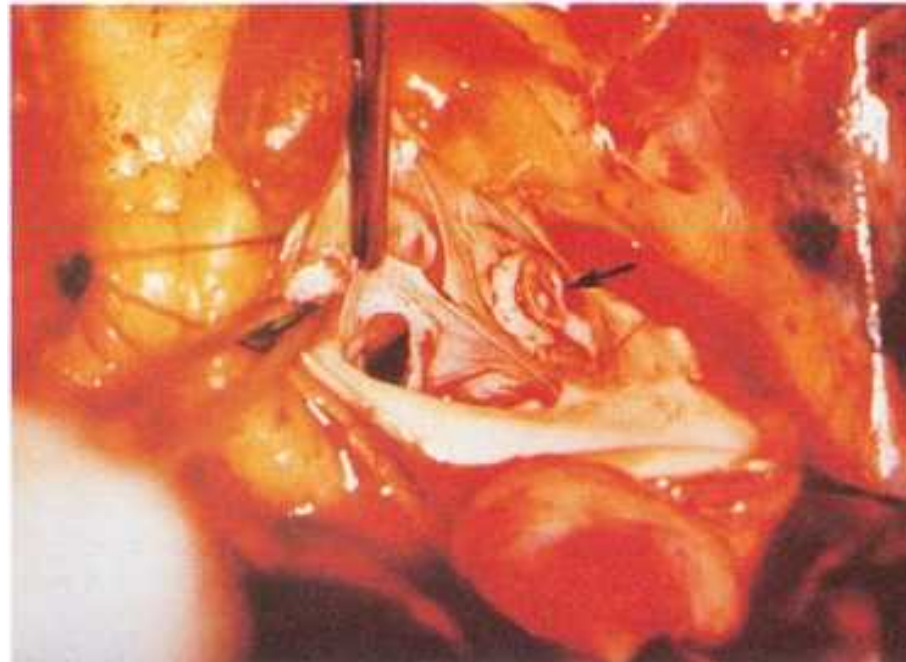
καρδιά

* Στο 50% των ασθενών
με Churg-Strauss

* <20% σε WG και MPA

Εμφανίζουν

παροδικό καρδιακό
αποκλεισμό, κοιλιακή
υποκινητικότητα, έμφραγμα
μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα
και ενδοκαρδίτιδα

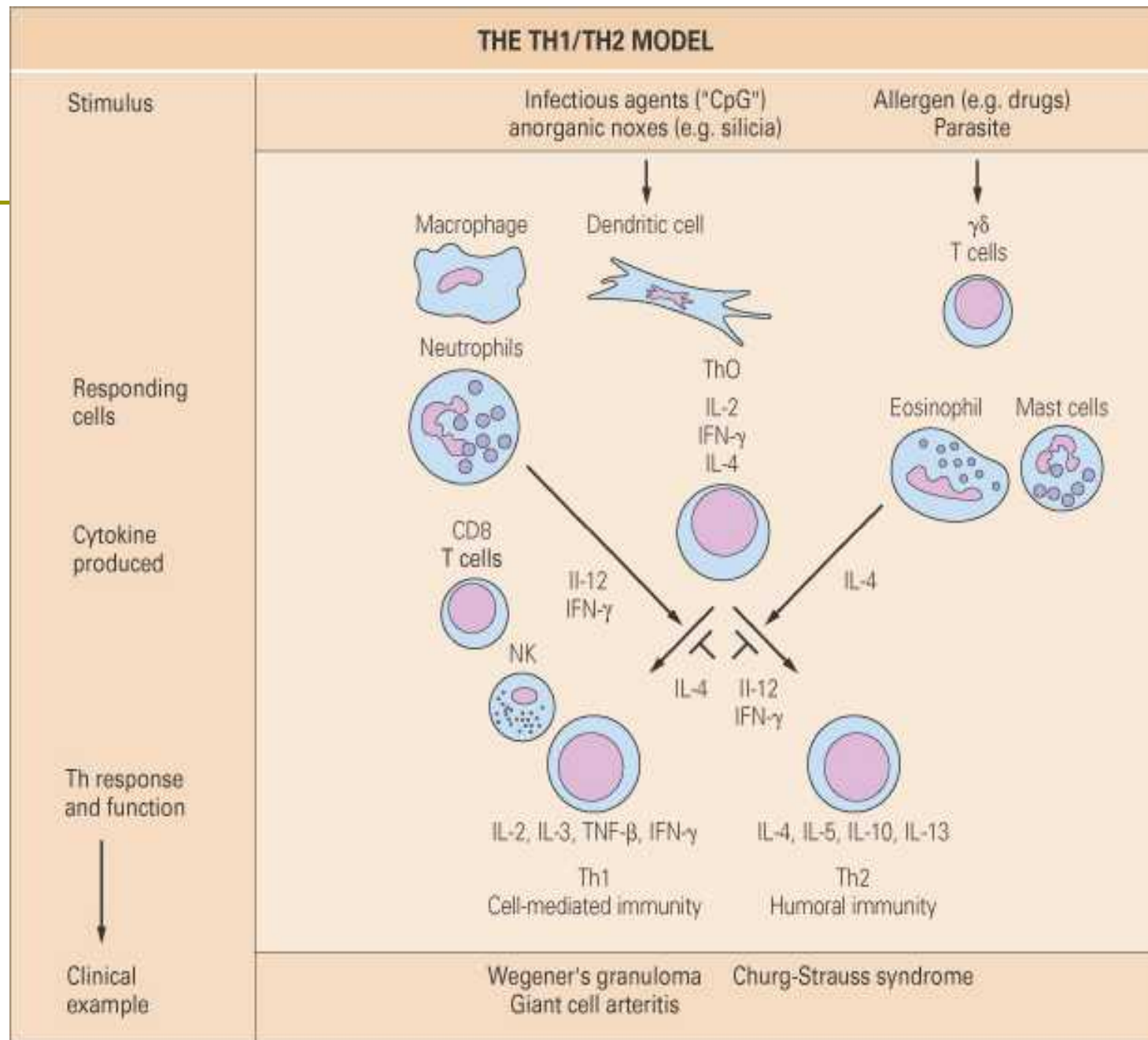


γαστρεντερικό

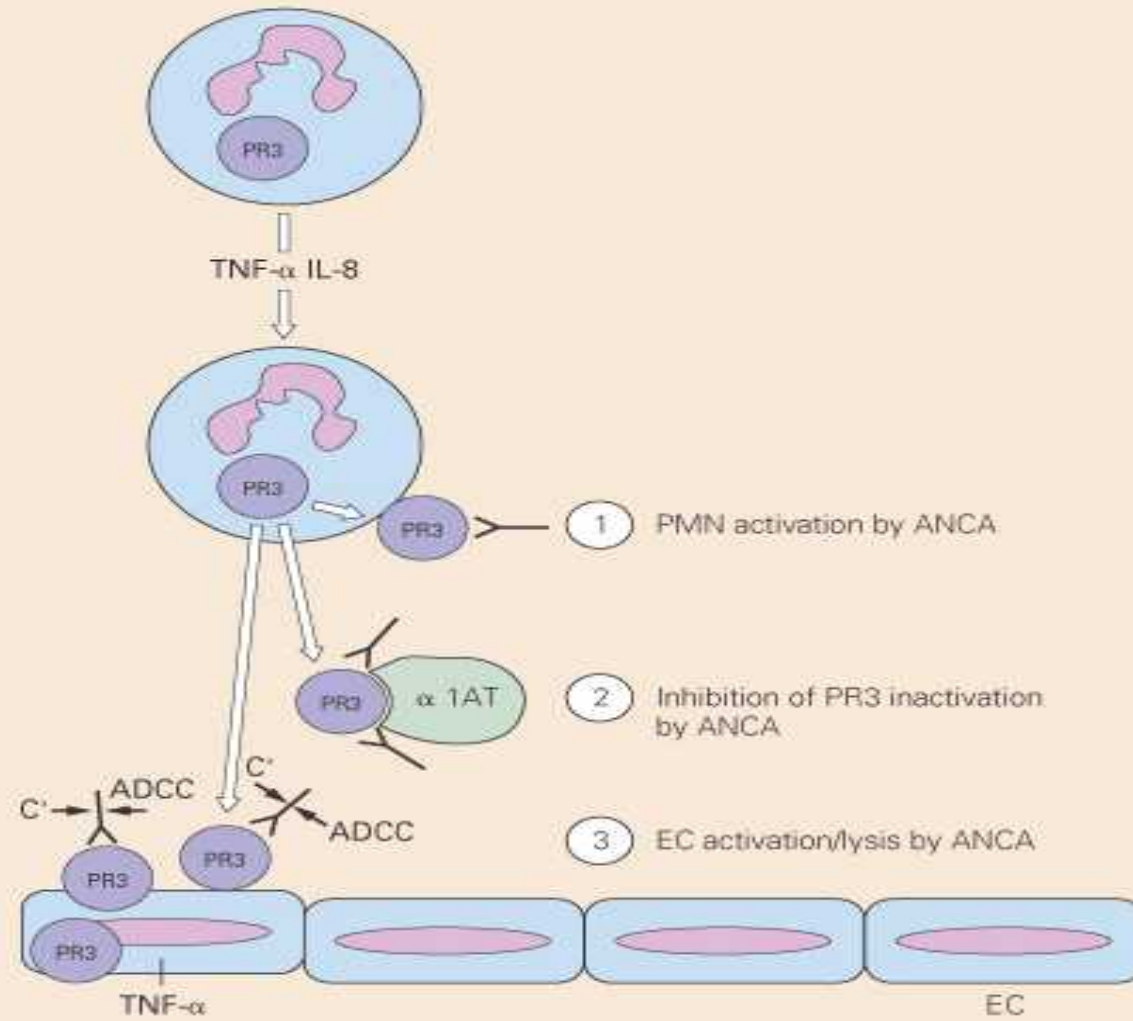
- * Τυπικό κοιλιακό άλγος, απώλεια αίματος, ισχαιμία μεσεντερίου και σπάνια διάτρηση
- * Μπορεί να μιμηθεί παγκρεατίτιδα και ηπατίτιδα



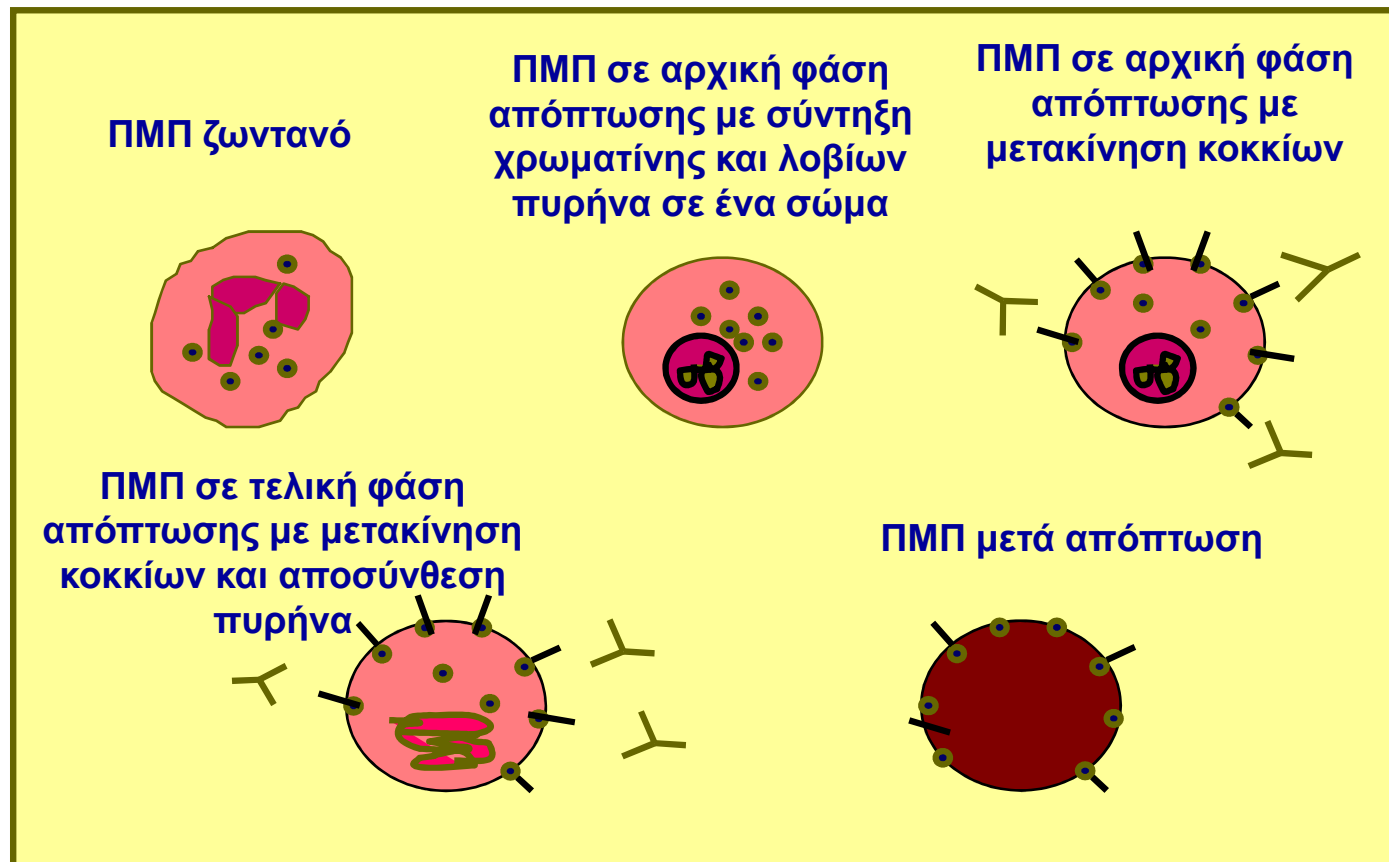




PATHOGENESIS OF VASCULITIS IN WEGENER'S GRANULOMATOSIS: HYPOTHESIS



Πολυμορφοπύρρηνα κατά τη διαδικασία απόπτωσης



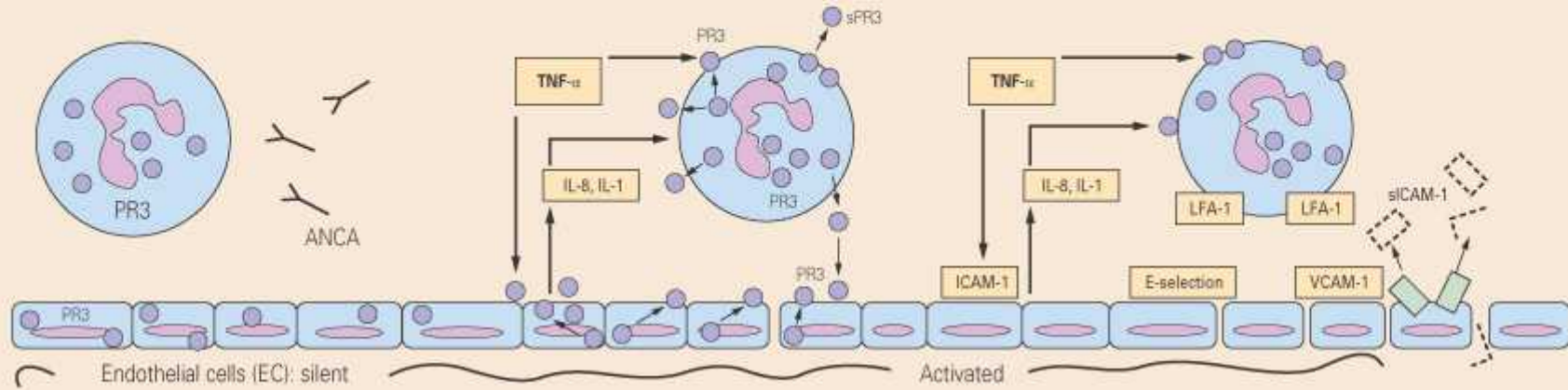
Φαίνεται πως τα πολυμορφοπύρρηνα σε φάση απόπτωσης αποτελούν μεγάλη πηγή ανοσογόνων για τα νοσήματα που συνδέονται με τα ANCA.

ANCA-CYTOKINE SEQUENCE THEORY

1. Silence

2. Primed and apoptotic PMN

3. EC-adherent PMN



4. PMN activated by ANCA

5. PMN and EC lysis

