

Patofyziologické mechanismy rozvoje ANCA asociovaných vaskulitid

Bartoňová Lenka¹, Hrušková Zdenka², Honsová Eva¹

¹ Pracoviště klinické a transplantační patologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

² Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze, Praha

SOUHRN

ANCA pozitivní vaskulitidy jsou závažná autoimunní onemocnění postihující převážně cévy malých kalibrů v různých orgánových systémech, současně je onemocnění doprovázeno přítomností ANCA protilátek v séru. Jedná se o skupinu nejčastějších systémových vaskulitid dospělých a na základě klinických projevů se člení do 3 fenotypů, těmi jsou: granulomatóza s polyangiitidou (dříve Wegenerova granulomatóza), mikroskopická polyangiitida a eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (dříve Churg-Straussový syndrom).

Podobně jako u jiných autoimunních onemocnění i ANCA pozitivní vaskulitidy se vyvinou u pacientů s genetickou predispozicí, kteří jsou vystaveni kauzálním faktorům z prostředí, nejčastěji infekcí. Mechanismy, kterými ANCA protilátky způsobí rozvoj vaskulitidy, zahrnují excesivní aktivaci neutrofilů, které následně uvolní prozánětlivé cytokiny, volné kyslíkové radikály a lytické enzymy. Navíc aktivované neutrofile indukují tvorbu neutrofilových extracelulárních pastí při procesu zvaném NETóza. Uvolněné antigeny neutrofilů se prostřednictvím antigen prezentujících buněk vystaví imunitnímu systému, který dále stimuluje tvorbu protilátek a vytvoří začarovaný kruh postižení s destrukcí tkání.

Porozumění patogeneze ANCA pozitivních vaskulitid je klíčem nejen k optimální diagnostice a léčbě, ale patologovi dává nástroj pro pochopení morfologických znaků rozvoje onemocnění, včetně různých fází progresu a hojení.

Klíčová slova: ANCA pozitivní vaskulitida – AAV – GPA – MPA – patofyziologie

Pathophysiology of ANCA-associated vasculitis

SUMMARY

ANCA positive vasculitis (AAV) is a serious autoimmune disease mainly affecting small vessels in various organ systems, accompanied by the presence of ANCA antibodies in serum. AAV represents a group of the most common systemic vasculitis in adulthood, and based on clinical manifestations this disease entity includes 3 phenotypes, namely: granulomatosis with polyangiitis (formerly Wegener's granulomatosis), microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome). Similar to other autoimmune diseases, AAV develops in patients with a predisposing genetic background who have been exposed to causative environmental factors, such as infections. The mechanisms by which ANCA antibodies cause vasculitis involves excessive neutrophil activation, that subsequently leads to release pro-inflammatory cytokines, reactive oxygen species and lytic enzymes. In addition, activated neutrophils induce the formation of neutrophil extracellular traps in a process called NETosis. The released neutrophil antigens are exposed to the immune system via antigen presenting cells, which further stimulates antibody production and creates a vicious circle with tissue destruction.

Understanding the pathogenesis of AAV represents the key which provides not only optimal diagnosis and treatment, but also gives the pathologist a tool for deeper insight into the morphological features of disease progression, including the various stages of development and healing.

Keywords: ANCA associated vasculitis – AAV – GPA – MPA – pathophysiology

Cesk Patol 2020; 56(2): 65–67

ANCA asociované vaskulitidy (AAV) jsou závažná život ohrožující onemocnění, která se na základě klinických projevů člení do 3 fenotypů, těmi jsou: granulomatóza s polyangiitidou (GPA; dříve Wegenerova granulomatóza), mikroskopická polyangiitida (MPA) a eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA; dříve Churg-Straussový syndrom). Jde o autoimunní onemocnění s protilátkami proti antigenům granul neutrofilů a peroxidázovým lysozomům monocytů. Pozitivní detekce ANCA protilátek je součástí diagnózy AAV. K průkazu se používají dvě techniky, jednou z nich je imunofluorescenční detekce, která zařazuje protilátky do skupiny podle cytoplasmatické (c-ANCA) nebo perinukleární (p-ANCA) pozitivitu. V každé skupině je pouze jeden cílový antigen, tj. proteináza 3 (PR3) a myeloperoxidáza

(MPO); protilátky pouze proti těmto antigenům vedou k rozvoji AAV. V morfologii jsou AAV charakterizované nekrotizujícím zánětem cévních stěn (s tzv. fibrinoidní nekrózou) a nejčastěji jsou postiženy cévy malých kalibrů (venuly, kapiláry, arterioly) v nejrozličnějších orgánech (viz článek v tomto čísle). I když obvyklou manifestací je postižení oblasti ORL, plic a ledvin, primární manifestace AAV byla popsána prakticky v jakékoli lokalitě.

Onemocnění je léčitelné, ale současná terapie je toxická a její dlouhodobé užívání má svá rizika. Navíc u některých pacientů není optimálně efektivní a část pacientů má relabující onemocnění, jehož léčba, ale i bioptické posuzování aktivity, jsou komplikované. Obecně lze shrnout, že v prvním roce onemocnění pacienti ohrožují převážně závažné infekční komplikace, později se uplatňují kardiovaskulární projevy.

Porozumění patogeneze AAV je klíčem k optimální diagnostice (použití biomarkerů výhodnějších než detekce ANCA protilátek) a k volbě terapie (co přesně a u koho blokovat). Pro patologa znamená porozumění základní patogenezi nástroj pro pochopení klinických otázek, na které by z morfologie mohl odpovědět. Současně mu to pomáhá v rozhodování při klasifikaci závažnosti onemocnění a odlišení morfologie, která do obrazu AAV nepatří.

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Lenka Bartoňová

Pracoviště klinické a transplantační patologie

Transplantcentrum IKEM

Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

tel.: 236 055 229

e-mail: lenka.bartonova@ikem.cz