

RENAL HASTALIKLARDA ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKORLAR

ANTINEUTROPHILIC CYTOPLASMIC ANTIBODIES IN RENAL DISEASE

Nuray Özkaya, Necmiye Tumer, Fatoş Yalçınkaya, Mesiha Ekim

A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Nefroloji Bilim Dalı, ANKARA

Antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA)son yıllarda tanımlanmış bir grup otoantikordur (1). İlk kez Davis ve arkadaşları 1982 de pauciimmün nekrotizan glomerulonefritli 8 hastada ANCA varlığını göstermişlerdir. Bu hastalarda ayrıca arbovirus enfeksiyonu serolojik bulguları da saptanmıştır. Hail ve arkadaşları 1984 de sistemik vaskülitli 4 hastada ANCA pozitifliği bildirmişler ve bunların 3'ünde nekrotizan glomerulonefrit tespit etmişlerdir (2). 1985'den önce antisitoplazmik antikorlar (ACPA) olarak adlandırılan nötrofil ve monosit komponentlerine karşı yönelen otoantikorlar, 1989'da Hollanda'da 2.Uluslararası ANCA seminerinde Antinötrofil Sitoplazmik Antikor olarak isimlendirilmiştir. Danimarka ve Hollanda'da yayınlanan çalışmalarda aktif Wegener Granülomatozlu (WG) hastalarda ANCA'nın sensitivitesinin yüksek olduğu ve remisyonunda serolojik titrasyonun düştüğü rapor edilmiştir (2). Daha sonra poliarteritis nodoza (PAN), Churg Strauss Sendromu (CSS) ve idyopatik kresentik glomerulonefritli hastalarda ANCA pozitifliği rapor edilmiştir (3-9).

ANCA'nın tanımlanmasından sonra, çeşitli vaskülitlerin patogenezinde rolü olduğu yolunda ipuçları elde edilmiş ve ANCA (+) vaskülit patogenezinde otoimmünite ağırlık kazanmıştır. ANCA'lar yöneldikleri antijene göre 3 alt gruba ayrılırlar (2) (**Tablo 1**).

Tablo 1: ANCA tipleri ve özellikleri

	Hedef antijen	Birlikte görüldüğü hastalıklar
1. cANCA	Proteinaz 3 CAP 57.	WG cPAN
2. pANCA	Myeloperoksidaz Elastaz Lactoferrin	Renovaskülit CSS
3. xANCA	Cathepsin G	Ülseratif Kolit

cANCA'nın hedef antijeni proteinaz 3 ve CAP 57 dir. İmmünofloresan boyama tekniği ile klasik diffüz boyama örneği verir. WG ve cPAN ile birlikteliği rapor edilmiştir. pANCA'nın hedef antijeni myeloperoksidaz, elastaz ve lactoferrin'dir. İmmünofloresan boyama tekniği ile perinükleer boyanma örneği verir. xANCA'nın hedef antijeni ise Cathepsin G dir. İmmünofloresanla her iki tip boyanma örneği vermektedir.

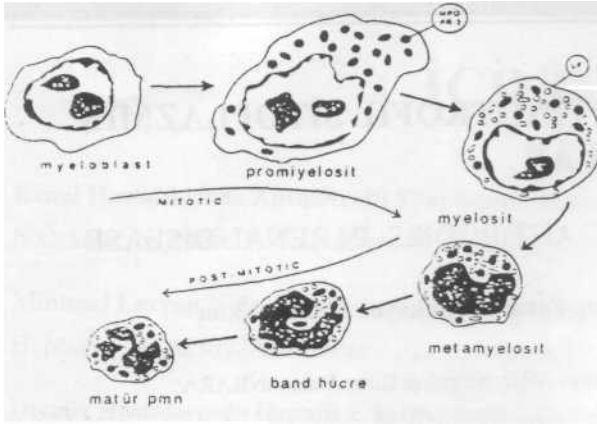
NÖTROFİL GRANÜLLERİ

Nötrofiller fonksiyonlarını yapabilmeleri için maturasyonları boyunca özel kimyasal maddeler sentezler. Kemik iliğinde maturasyonlarının ilk üç evresinden sonra myelositi izleyen evrelerde mitoz yeteneği kaybolur. Metamyelosit ve **bant formları** proliferasyonun olmadığı evrelerdir. Bunlar iki **tip** granül içerirler, %33 azurofil, %67 oranında ise spesifik granülleri vardır (**Şekil 1**).

Tablo 2'de nötrofil granüllerinin içeriği özetlenmiştir (2).

Tablo 2: Nötrofil Granüllerin İçeriği

Azurofilik granüller	Spesifik granüller
ASİD HİDROLAZLAR	Lactoferrin (LF)
Myeloperoksidaz (MPO)	Lizozim
BPI yada CAP 57	
Depensinler	
Elastaz	
Cathepsin G	
Proteinaz 3 (PR3)	
DİĞERLERİ	
a 1 antitripsin	
CD 68	



Şekil 1-Kemik iliğinde nötrofil farklılaşması sırasında farklı granüllerin ortaya çıkışı

Yakın zaman öncesine dek ANCA ile ilgili hedef antijenlerin intrasellüler olarak bulunduğu ve bu nedenle invivo olarak otoantikorların hücre içine giriş yapamadığı kabul edilmişti. Ancak bugün cANCA fragmanlarının cANCA (+) olan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden alınan canlı granüositlere girebileceği gösterilmiştir (2,10).

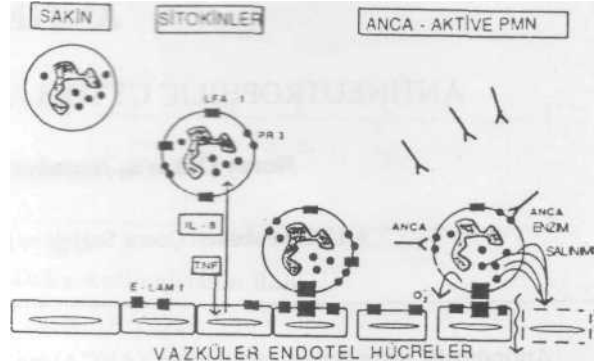
ANCA'nın Yöneldiği Antijenler; Proteinaz 3 (PR3), Myeloperoksidaz (MPO) ve nadir olarak da CAP 57, Elastaze, Lactoferrin ve Cathepsin G'dir.

ANCA'NIN PATOJENİK ROLÜ

Sistemik nekrotizan vaskülit ve glomerulonefritlerle ANCA'nın birarada bulunuşu önemlidir. İn vitro çalışmalarda bu antikorların patogeneizde rolleri olduğu ortaya konmuştur. Nötrofillerin ve monositlerin stimülasyonu ve T lenfositlerdeki değişikliklerde rolleri olduğu düşünülmektedir. T lenfositlerin üzerine ANCA etkisi incelenmiş ve WG'de T lenfosit aktivasyonu kanıtları gösterilmiştir (2,10,11). 3. Uluslararası ANCA seminerinde lökositler üzerine ANCA'nın etkilerini gösteren yeni veriler ortaya konmuştur. Nötrofillerin aktivasyonu ile agregasyon kemotaksis, adherens, reaktif oksijen metabolitlerinin ve degranülasyon ile hedef hücre hasarı oluşur (2,10).

ANCA pozitif bir kişide vasküler inflamasyon potansiyeli vardır. Ancak doku harabiyeti için bu yeterli değildir. Viral enfeksiyon gibi lokal ya da dolaşan sitokin düzeyini artıran nonspesifik bir olaya ihtiyaç vardır. Bu nonspesifik olayın sitokin düzeyini artırması ile adezyon molekülleri ile nötrofil endotel adezyonu sağlanır bunun sonucunda antijenler yüzeye hareket eder ve bu ortama ANCA'nın yönelmesi ve ANCA ile

antijeni arasında ilişki sonucu serbest oksijen metabolitleri **Liretini**, **degranülasyon** ve endotel hasarı oluşur. **Degranülasyon** nötrofil aktivasyonunun bir göstergesidir (Şekil 1)



Şekil 2-Endotelial hasar oluşumu

NEFROLOJİ'DE ANCA

İmmün vasküler inflamasyon böbreklerde nekrotizan ve kresentik glomerulonefrit oluşturur. Bu glomerüler hasar üç tipte görülür (2,11). Bunlar; immün kompleks depolanması ile birlikte olan grup (%40), antiglomerül bazal membran antikorlarının pozitif olduğu grup (%20) ve ANCA pozitif pauciimmün glomerulonefritlerdir (%40).

ANCA pozitif pauciimmün glomerulonefritler ise üç grupta incelenir. İdiyopatik kresentik glomerulonefritler (ekstra renal hastalık yoktur), sistemik nekrotizan arteritler (PAN) ve pulmoner nekrotizan granülomlarla birlikte olan grup (WG) dur.

ANCA ile birlikte olan hastalıkların patolojik, klinik, serolojik özellikleri ve tedaviye yanıtı açısından ortak yönleri vardır (2,5).

KLİNİK, PATOLOJİK VE SEROLOJİK ÖZELLİKLER

ANCA ile ilişki hastalıklar önemsiz klinik bulgulardan ağır hastalığa, sadece böbrek tutulumundan multisistem tutulumuna, spontan remisyona uğrayan vakalardan immünoşüpresif tedaviye dirençli durumlara kadar değişen klinik tablolar oluşturabilir.

Renal tutulum varlığında hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği gibi değişik bulgular olabilir. Ekstra renal tutulumda pulmoner, eklem, gastrointestinal sistem, kas, sinus, deri, nörolojik sistem etkilenebilir (2,14).

ANCA pozitif hastalıklarda etkilenen organlardan bağımsız olarak ortak patolojik özellikler vardır. Bunlar; fibrinoid nekroz, nötrofil akümülyasyonu ve

damar duvarı nekrozudur. Fibrinoid nekroz ANCA ile birlikteki vaskülitlerde ortak karakteristik özelliğdir. Ayrıca WG'de multinükleuslu dev hücreler, CSS de eozinofillerin bulunuşu bu hastalıklara özeldir.

İki majör ANCA grubu vardır. cANCA; proteinaz 3 ile reaksiyon verir, Wegener otoantijeni olarak da bilinir. pANCA; myeloperoksidaz ile reaksiyon verir. PAN, CSS, idiyopatik kresentik glomerulonefritle birlikte görülür.

TEDAVİYE CEVAP

ANCA ile birlikte olan nekrotizan glomerulonefritli hastalar ekstrarenal bulgular olsun ya da olmasın, oral veya IV kortikosteroid ve siklofosamid tedavisine (24 ayda %75 yaşam oranı) cevap verirler. Tedaviden sonra relaps olabilir. Bunun yanısıra tedaviye dirençli vakalar da görülebilir. Ancak erken tanı ve erken dönemde immünoşüpressif tedavi başlanması uzun süreli optimal yaşam fırsatını sağlaması yönünden gereklidir.

ANCA İLE İLGİLİ HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Sistemik nekrotizan vaskülitli hastaların önemli bir bölümünde ANCA pozitifdir. Bu nedenle ANCA'nın bulunuşu vaskülitlerin tanı ve sınıflandırmasında kolaylık sağlamıştır.

3. uluslararası ANCA toplantısında ANCA ile ilgili vaskülitlerin sınıflandırılması **Tablo 3**'de gösterilmiştir (2,12).

Tablo 3: ANCA ile ilgili Vaskülitlerin Sınıflandırılması

- 1) Wegener sendromu (WS)
 - Wegener granüloatozis (WG)
 - Limited Wegener granüloatozis (LWG)
 - Wegener vaskülit (WV)
- 2) Küçük damar vaskülit (SVV)
 - Mikroskopik PAN (m PAN)
 - Lökositoklastik anjitis
- 3) Nekrotizan kresentik glomerulonefrit
- 4) Churg-Strauss sendromu (CSS)
- 5) Klasik PAN (cPAN)

ANCA pozitif, sinüzit ve pulmoner infiltrasyonu olan bir hastada Wegener Sendromu (WS) akla gelir. Histopatolojik olarak granüloatoz inflamasyon gösterilirse Wegener granüloatozu; eğer biyopside vaskülit tesbit edilirse Wegener vaskülit tanısı alır. Benzer olarak bir hastada küçük damar vaskülit klinik bulguları varsa klinik tanı küçük damar vaskülitidir. Eğer biopside sadece arter ve arterioller tutulmuşsa post kapiller venüller tutulmamış hasta PAN tanısı alır. Bu

klinikopatolojik durumlar çeşitli ANCA tipleriyle birlikte olabilir (2,12).

Wegener vaskülitinde pANCA ya da cANCA pozitif bulunabilir. Wegener granüloatozunda ise sadece cANCA tespit edilir. Sistemik vaskülitlerde örneğin mikroskopik PAN da büyük oranda pANCA daha az oranda cANCA görülebilir.

ANCA ile ilgili hastalıkların klinik ve patolojik bulguları **tablo 4**'de görülmektedir (2,12). İlk sıradaki hastalar klinik bulgularıyla sadece glomerulonefrite uymaktadır ve ekstrarenal tutulum yoktur; ancak ateş, myalji gibi konstitüsyonel semptomlar olabilir. Patolojik olarak segmental nekroz ve kresent saptanırsa tanı nekrotizan kresentik glomerulonefrittir (NCGN).

Tablo 4: ANCA ile ilgili vaskülitlerde klinik ve patolojik bulgular ve olası tanımlar

Klinik Belirtiler							
Nefrit (hematüri proteinlin)	+	+/0	+/0	+/0	+/0	+/0	+/0
Küçük damar vaskülit (purpura, mütisistem tutulumu)	0	+	+	+/0	+/0	+/0	+/0
Büyük damar vaskülit (Psödo anevrizma)	0	0	0	+	0	0	0
Solumun şist tutulumu (pulmoner infiltr, sinüzit)	0	0	0	0	+	+	+
Astım, eozinofili	0	0	0	0	0	0	+
Olası tanı	GN	SVV	SVV	cPAN	WS	WS	CSS
Patoloji							
Glomerulonefrit (segmental) nekrotizan ve kresentik	+	+/0	+/0	+/0	+/0	+/0	+/0
Lökositoklastik anjitis (post kapiller venül ve kapüller)	0	+	+/0	+/0	+/0	+m	-
Akut nekrotizan inf. (küçük arter ve arteriol tutulumu)	0	0	+	+/0	+/0	+/0	+/0
Akut nekrotizan inflamasyon (orta ve büyük arterler)	0	0	0	+	+/0	+/0	+/0
Respiratuar mukoza ve pulmoner kapiller nekrotizan anjitis	0	0	0	0	+	+/0	+/0
Nekrotizan granüloatoz inflamasyon (alt-üst solumun yolu)	0	0	0	0	0	+	+/0
Eozinofil ve granüloatoz inflamasyon	0	0	0	0	0	0	0
Tanı	NCGN	LCA	mPAN	cPAN	WV	WG	CSS

* NCGN: Nekrotizan kresentik glomerulonefrit

* SVV: Küçük damar vaskülit

+ ; Mutlaka bulunması gereken

+/0 ; olabilir yada olmayabilir

0 ; Mutlaka bulunmaması gereken

* GN: Glomerulonefrit

* LCA : Lökositoklastik anjitis

Hastada klinik olarak hematüri, proteinüri, purpura ve multisistem tutulumu varsa klinik tanı küçük damar vaskülitidir. Lökositoklastik vaskülitte postkapiller venül ve kapiller tutulumu, mikroskobik PAN'da ise küçük arter ve arteriol tutulumu vardır. Klasik PAN'da ana visseral arterler etkilenir ve karakteristik olarak pseudoanevrizma görülür. ANCA mikroskobik PAN'lı hastaların %70'inde pozitif bulunmuştur. Klasik PAN'da ANCA pozitifliği bu oranda yüksek değildir. Solunum sistemi tutulumu, nefrit ve diğer organ tutulumu ile giden WS en fazla atipik klinik prezantasyon gösteren gruptur. WG tanısı için granümatöz inflamasyonun gösterilmesi gerekmektedir. Bazı pANCA pozitif olan hastalarda nongranümatöz respiratuar sistem vaskülit görülebilmektedir. Churg Straus Sendromu (CSS) diğerlerinden ayıran en önemli bulgu eozinofili ve astımdır. En önemli patolojik fark infiltratların içindeki çok sayıda eozinofillerdir (2,12-15).

ANCA pozitif vaskülitlerde; aynı klinik ve patolojik bulgular farklı diagnostik kategoride bulunur. Tutulan damarın tümünde patolojik inceleme yapmak mümkün olmadığı için bazı lezyonlar atlanabilir. Zaman içinde aynı hastada vaskülit klinik bulguları değişebilir. Bu nedenle kesin sınıflandırma yapmak oldukça güçtür.

ANCA testlerinin yaygın kullanımıyla birçok hastalıkta pozitif sonuç elde edilmiştir. Good pasture sendromu, IgA nefropatisi, Henoch Schönlein Purpurası, akut interstisyel nefrit, akut post streptokoksik glomerulonefrit, Kawasaki, polikondritis, SLE, Romatoid artrit, atriyal mixoma, bakteriyel endokardit, AIDS, ülseratif kolit, primer sklerozan kolanjit de ANCA pozitifliği saptanmıştır (2,14,15).

Sonuç olarak: ANCA(+)'liğinin Wegener Granümatozunda %95, sistemik vaskülitlerde %84 sensitivitesi ile tanı açısından önemli yeri vardır. Relaps olmadan önce ANCA titresinin yükselmesi relapsların önceden farkedilebilmesi açısından önemlidir. ANCA tayini primer nekrotizan kresentik glomerulonefritlerin

tanı ve izleminde \apılması gereken önemli bir tetkiktir. Ancak ANCA pozitifliği histolojik tanının yerini almamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lesavre P. ANCA; Diversity and Clinical Applications. *Advances in Nephrology*, 1993; 22: 237-267.
2. Wolfgang L. ANCA Associated Vasculitis Immunological and Clinical Aspects, New York, Gross Plenum Press, 1993.
3. Cameron J.S. New Horizons in Renal Vasculitis. *Klinische Wochen Schriyt*. 1991; 69: 536-555.
4. Falk R.J. ANCA Assosiated Renal Disease. *Kidney Int*. 1990;38:998-1010.
5. Jenette C. ANCA assosiated disease. A pathologist's perspective. *Am J Kid Dis*. 1991; 18: 164-170.
6. De Demme A.R. ANCA assosiated disease A pulmonologist's perspective *Am J Kid Dis*. 1991; 18: 180-183.
7. Nakabayashi R. ANCA associated mild proliferative necrotizing glomerillonefritis. *Clin Nephrol* 1993; 40: 265-269.
8. Kallenburg CGM. Diversity of antigens recognized by ANCA's This of clinical relevance? *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9; 228-229.
9. Kelley N, Harris E. *Textbook of Rheumatology*. W B Saunders Company USA. 1993.
10. Gross WL, Schmilt WH. Immunobiological Aspects, *Klinische Wochen Schriyt*. 1991; 6: 556-558.
11. Brian E, Jenette C. The pathogenic role of ANCA. *Am J Kid Dis*. 1991; 18: 188-195.
12. Jenette C, Fark R. ANCA assosiated vasculitis. Diagnostic Classification. *Am J Kid Dis*. 1991; 18: 184-187.
13. Lockwood M.: ANCA's the Nephrologist perspective. *Am J Kid Dis*. 1991; 18; 2; 171-174.
14. Savigo AJ. ANCA's in Rheumatoid artrit. *Clin Ex Immunol* 1991;86:92-98.
15. Saulsbry F. Ig A ANCA in HSP *Am J Nephrol* 1991; 11:295-300.