

VASKULITER – HETEROGEN SJUKDOMSGRUPP

Svensk reumatologisk förening bildades för 50 år sedan på Södersjukhuset, Stockholm. Den 25–26 april 1996 hölls föreningens årliga vårmöte. Ett minisymposium ägnades åt vaskuliter där patogenetiska och diagnostiska aspekter togs upp, t ex interaktion mellan granulocyter och endotel, vaskulära immunreaktioner vid arterit och arterioskleros, antigener och antikroppar i immunkomplexmedierad vaskulit, serologisk diagnostik vid vaskulit samt njurens vaskuliter.

Symposiets föredrag har sammanställts av Johan Bratt och redovisas som en serie, fördelad på två nummer.



SERIE
Vaskuliter

Bakgrund om vaskuliter

Vaskuliten är en sjuklig process som karaktäriseras av inflammation i och skada av blodkärlets vägg. Det leder oftast till att väggen förtjockas, vilket vi kan palpera. Det medför även att kärlets lumen förträngs och kringliggande vävnad kan få brist på syrgas och näringsämnen. Ett skadat kärl läcker även – plasma i de lätta fallen och blod i de svåra. Med ökande skada av väggen kan kärlet till slut pluggas igen av små eller stora trombosor.

I begreppet vaskulit ingår många och till synes heterogena sjukdomar. Det är inte underligt med tanke på att vaskuliter kan drabba kärl av alla sorter, från stora och små artärer till kapillärer och vener.

Vaskuliten kan vara en sjukdoms primära manifestation likaväl som att kärlinflammationen kan vara ett bifenomen i en sjukdomsbild som karaktäriseras av andra symtom. Vaskuliten kan vara begränsad till ett enda organ, t ex huden eller njuren, men den kan även samtidigt drabba flera organ.

Författare

JAN PALMBLAD

biträdande professor, medicinska kliniken, Södersjukhuset, Stockholm, och moderator vid symposiet.

Från urakut till mycket långsamt förlöpande sjukdom

Förloppet för vaskuliten kan vara akut, till och med hyperakut. Det extrema exemplet är xenotransplantation där det från ett djurslag transplanterade organet (t ex ett hjärta) inom minuter till en timme blir mörkt och ödematöst. Det sker för att värden, som tillhör ett annat djurslag, omedelbart upptäcker att det sitter vilt främmande endotelceller där. Främlingskapet består bl a av strukturer som hos primater innehåller galaktos av en speciell typ. Detta framkallar en snabb aktivering av serumkomplementet med åtföljande skada på endotelet, trombotisering, intravasal koagulation, ödem och avstötning av organet [1].

En nästan lika dramatisk skada av endotelet sker vid Ebola-feber [2] och andra virala hemorragiska febersjukdomar. Det förefaller som om dessa virusarter har en förkärlek för endotelceller och skadar dem. Följden blir de karaktäristiska blödningarna.

Samtidigt kan även trombosor uppstå, ty trombocyter aktiveras när de möter det kollagenhaltiga underlag, matrix, som endotelcellerna vanligen sitter fästade på, men som blottats vid vaskulit. Andra infektiösa agens som söker sig till endotelcellen är Rickettsia, cytomegalovirus, men även kroniska hepatiter kan senare i förloppet orsaka vaskuliter.

Semiakuta vaskuliter ser vi vid auto-

immuna och reumatiska sjukdomar, där SLE är den klassiska orsaken. Orsaken kan även vara en reaktion på läkemedel, på en cancer (som ett paramalignt fenomen) eller en medfödd brist på komplementsystemets komponenter. En stor grupp vaskuliter, kanske t o m den största, saknar ännu förklaring. Vid pre-eklampsi har man diskuterat om inte endotelcellsskada är ett av de primära fenomenen [3].

I den andra änden av detta tidsspektrum för vaskuliter finns aterosklerosen, som smygande och över decennier leder till sin speciella form av väggförtjockning och vävnadsskada distalt därom.

Gemensamma drag för alla vaskuliter är dock den inflammatoriska komponenten, och att det främst är endotelcellen som drabbas. Effektorcellerna är huvudsakligen granulocyter och monocytter/makrofager (vid de leukocyto-klastiska vaskuliterna). Med i spelet finns ofta cirkulerande immunkomplex, antikroppar mot endotelceller eller mot olika beståndsdelar i granulocyterna (t ex antikroppar mot cytoplasmakomponenter i neutrofiler, ANCA). Detta illustreras i kommande artiklar i Läkartidningens serie om vaskuliter.

Endotelet – en interaktiv barriär

Endotelcellen betraktades länge som en passiv barriär mellan blodet och vävnaderna. Denna åsikt har under de senas-

te 10–20 åren reviderats totalt. Idag anser man att endotelcellen aktivt styr flödet av molekyler och celler till och från vävnaderna, bl a genom att ha en insida, som vetter mot blodet, och en utsida, som vänder sig mot basalmembranet.

Lade man alla endotelceller från en vuxen människa bredvid varandra skulle de täcka en fotbollsplan. Därmed är endotelet även en betydande massa, som deltar aktivt i immunologiska och inflammatoriska reaktioner, som medverkar till såväl koagulation (genom sin produktion av vävnadsfaktor och von Willebrand-faktorn) som antikoagulation (medelst prostacyclin och kväveoxid), och som reglerar kärlbäddens tonus (med hjälp av endotelin och kväveoxid).

Endotelcellen kan förefalla sovande då den i vanliga fall inte delar sig annat än någon gång per decennium. Men när det så krävs kan den dela sig minst lika snabbt som hud-, tarm- eller blodceller, vilka annars brukar toppa listan av snabbt replikerande celler. Denna förändring av fenotypen ser man i livmodern när slemhinnan byggs upp på 3–4 veckor inför menstruationen, vid sår läkning – men även vid cancers tillväxt, där angiogenes är förutsättningen för att cancer skall få syre och näring [4].

Endotelet och de vita blodkropparna

Nedanstående beskrivning är en summering av ett stort antal komplexa processer. Den läsare som önskar en fylligare och traditionellt faktsäckad vetenskaplig beskrivning hänvisas till en rikhaltig litteratur [5, 6].

Vid den inflammatoriska reaktionen är endotelcellen en av de första att känna av att något främmande och potentiellt skadligt pågår. När en endotelcell utsätts för produkter från mastceller, granulocyter och trombocyter, som histamin, bradykinin, leukotriener (t ex LTB₄), trombin m m, reagerar den inom sekunder till minuter med att skicka fram nya molekyler till ytan, molekyler som signalerar till förbiströmmande leukocyter att något är på gång. Tydligast och bäst studerad är den process som sker i venolerna.

Två molekyler som tilldragit sig stort intresse under senare år är nybildad platelet activating factor (PAF) och adhesionsmolekylen P-selektin. Den senare är lagrad inne i de s k Weibel-Palade-kropparna, en form av granula som snabbt mobiliseras mot ytan och där exponerar adhesionsmolekylen (jämte von Willebrand-faktorn). Leukocyter, som glider förbi på lämpligt avstånd, har på sina pseudopoder P-selektinliganden PSGL-1. När dessa båda molekyler kopplas ihop börjar granulocyten rulla utmed endotelcellslagret; man kan likna det vid ett nyfikat nosan-

FAKTARUTA

ICAM-1 = intercellulär adhesionsmolekyl 1, en adhesionsmolekyl som tillhör superfamiljen immunglobulinlika molekyler. Andra medlemmar av denna familj är VCAM-1, som förmedlar adhesion av monocytter och lymfocyter. ICAM och VCAM binder leukocyterna fast till endotelytan.

fMLP = formylmetionylleucylfenylalanin, en tripeptid och modellsubstans för en stor familj formylpeptider som bildas av bakterier och som aktiverar granulocyter till adhesion, kemotaxis och frisättning av syreradikaler och proteaser.

PSGL-1 = P-selektin glykoproteinligand-1, som binder sig till P- och E-selektin, en process som initierar rullningen av leukocyter längs endotelet. Selektiner är en superfamilj av adhesionsmolekyler dit P-, E- och L-selektinet hör. P-selektin finns på trombocyter och endotelceller, E-selektin på endotel och L-selektin på granulocyter.

CD11/CD18 = en liten familj av adhesionsmolekyler på leukocyter tillhörande superfamiljen integriner. CD11a finns mest på lymfocyter, CD11b på granulocyter och monocytter, medan CD11c inte är lika cellspecifik. En CD11-molekyl bildar tillsammans med CD18 ett komplex, en dimer. Deras naturliga ligand på endotelcellen är ICAM-1.

de. När granulocyten då upptäcker att PAF exponeras nära P-selektinet på endotelcellsytan ligeras detta till granulocyten specifika ytreceptorer för PAF. Då aktiveras granulocyten och inom sekunder förändrar den strukturen på sin egen främsta adhesionsmolekyl, CD11b/CD18, en dimer, så att den blir adhesiv. CD11b/CD18 dockar med sin egen ligand på endotelcellsytan, ICAM-1. Denna bindning förankrar granulocyten så att den stannar upp och gör sig beredd att ta sig igenom de smala springor som finns mellan endotelcellerna. Därefter krävs granulocyten ut i vävnaden mot allt högre koncentrationer av de kemotaktiskt aktiva ämnen som genererats av den inflammatoriska reaktionen eller frisatts från bakterier, t ex fMLP eller den familj av besläktade ämnen som bakterier bildar. Denna process är sekundsnabb och förmedlar det akuta samspelet mellan cellerna.

Endotelcellen reagerar även på cytokiner som frisatts från inflammatoriska celler, t ex IL-1 β och TNF α . Via ett signalkopplingssystem, som bl a innefattar molekyler som NF κ B, aktiveras generna för andra adhesions- och aktiveringsmolekyler. Inom loppet av 1–4 timmar finner man en ökad täthet av adhesionsmolekylerna E-selektin och

ICAM-1 på endotelytan. Vita blodkroppar känner av detta, kopplar upp sig till endotelcellerna med ligander för E-selektin, sialyl-Lewis^x-faktorn och PSGL-1, och rullandet är igång. När endotelcellen dessutom bildat och presenterat det cytokin, IL-8, en medlem av den s k superfamiljen kemokiner, som granulocyten har specifika receptorer för, aktiveras granulocyten på likartat sätt som beskrevs ovan för PAF. Följden blir att cellen fastnar och börjar söka sig ut mellan endotelcellerna till vävnaden. Detta modellsystem representerar det långsamma och bestående samspelet mellan cellslagen.

Den skadade endotelcellen

Dessa processer, antingen det rör sig om den snabba eller den långsamma, är till för att skydda kroppen mot invaderande organismer. Det är inte meningen att endotelcellen skall skadas. Ändå sker det vid många sjukdomar. Fagocyterna kan reagera, ur vår kropps synvinkel felaktigt, på signaler som skickas upp av endotelcellen. En klassisk modell för att beskriva hur granulocyter vänder hela sin arsenal av cytotoxiska syreradikaler (t ex väteperoxid, hypoklorit och hydroxylradikalen) och proteaser (som elastas och kollagenas) mot endotelet går ut på att antikroppar, mot något som immunsystemet uppfattat som främmande, fäst sig på endotelytan med sina Fab-delar. Därvid vänder de Fc-ändan utåt. Granulocyter har specifika receptorer för dessa ändar, blir aktiverade och fäster mot och skadar endotelet. I denna ytterst förenklade modell finns embryot till förståelsen av hur en vaskulit kan uppstå och detekteras [se även 8], något som beskrivs utförligare nedan med synpunkter på hur farmaka påverkar processen.

Referenser

1. Ryan US. Complement inhibitory therapeutics and xenotransplantation. *Nature Medicine* 1995; 1: 967-8.
2. Schnittler HJ, Mahner F, Drenckhahn D, Klenk HD, Feldmann H. Replication of Marburg virus in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 91: 1301-9.
3. Nisell H. Preeklampsi – en endotelsjukdom på immunologisk basis? *Läkartidningen* 1992; 89: 3915-7.
4. Claesson-Welsh L. Tillväxtfaktorer inducerar angiogenes. *Läkartidningen* 1995; 92: 1675-8.
5. Adams DH. Leukocyte-endothelial interactions and regulation of leukocyte migration. *Lancet* 1994; 343: 831-6.
6. Qasim FJ, Mathieson PW, Sando F, Thiru S, Oliviera DBG. Role of neutrophils in the pathogenesis of experimental vasculitis. *Am J Pathol* 1996; 149: 81-9.
7. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-101.
8. Blann AD, Taberner DA. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? *Br J Hematol* 1995; 90: 244-8.

Nomenklatur och definitioner av systemiska vaskuliter

Trots upprepade försök och ett flertal publikationer i ämnet har nomenklaturen av systemiska vaskuliter förblivit ett rörigt och förvirrat område. Olika namn används för samma sjukdom och samma namn för olika sjukdomar. Trots att American College of Rheumatology (ACR) 1990 utarbetade kriterier för klassifikationen av de flesta systemiska vaskuliter [1] saknas ännu diagnostiska kriterier för dessa sjukdomar. År 1993 samlades reumatologer, immunologer, internmedicinare, nefrologer och patologer från sex länder i Chapel Hill, North Carolina, till en internationell konsensuskonferens [2]. Målet var att åtminstone försöka bringa viss klarhet i nomenklaturens djungel och att skapa enighet kring namnen för några av de vanligaste systemiska vaskuliterna samt att konstruera basala definitioner för dessa vaskuliter.

Internationella definitioner

I faktaruta »Definitioner av vaskuliter» ses de namn och definitioner som föreslogs av denna konferens och som nu har blivit de internationellt vedertagna. Stora kärl refererar till aorta och dess största grenar, medelstora kärl till de större visceral artärerna (renala, mesenteriala, koronara), små kärl till venoler, kapillärer, arterioler och små artärer.

Det finns anledning att kommentera några punkter i rutan.

– Åldern betonas som en användbar variabel för att skilja mellan jättecellsarterit och Takayashus arterit.

– Om definitionerna i rutan används skiljs polyarteritis nodosa och mikroskopisk polyangit åt på grund av närvaron eller frånvaron av småkärlsengagemang, något som alltid förekommer i den senare men aldrig i den förra. Detta gör polyarteritis nodosa till en ovanlig vaskulit i jämförelse med mikroskopisk polyangit.

– Namnet Wegeners granulomatos är begränsat till patienter med granulomatös inflammation.

– Termen hypersensitivitetsvaskulit används inte längre.

Författare

JOHAN BRATT

med dr, biträdande överläkare, reumatologiska kliniken, Södersjukhuset, Stockholm.

– Begreppet kutan leukocytoklastisk angit används bara för hudvaskuliter utan systemengagemang.

Referenser

1. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.



SERIE
Vaskuliter

Namn och definitioner av vaskuliter enligt en internationell konsensuskonferens i Chapel Hill, North Carolina, USA, 1994

Vaskuliter i stora kärl

Jättecells(temporalis)arterit

Granulomatös arterit i aorta och dess huvudgrenar med predilektion för extrakraniala grenar av a carotis. Involverar oftast a temporalis. Drabbar oftast patienter äldre än 50 år och är ofta associerad med polymyalgia rheumatica.

Takayashus arterit

Granulomatös inflammation av aorta och dess huvudgrenar. Drabbar oftast patienter yngre än 50 år.

Vaskuliter i medelstora kärl

Polyarteritis nodosa

Nekrotiserande inflammation i medelstora eller små artärer utan glomerulonefrit eller vaskulit i arterioler, kapillärer eller venoler.

Kawasakis sjukdom

Arterit i stora, medelstora och små artärer och associerad med mukokutant lymfkörtelsyndrom. Koronarkärlen är ofta involverade. Drabbar oftast barn.

Vaskuliter i små kärl

Wegeners granulomatos

Granulomatös inflammation i övre och nedre luftvägar och nekrotiserande vaskulit i små till medelstora kärl. Nekrotiserande glomerulonefrit är vanligt förekommande.

Churg–Strauss' syndrom

Eosinofilrik och granulomatös inflammation i övre och nedre luftvägar och nekrotiserande vaskulit i små till medelstora kärl. Associerad med astma och eosinofili.

Mikroskopisk polyangit

Nekrotiserande vaskulit med få eller inga immundepositioner, engagerande små kärl. Nekrotiserande arterit i små och medelstora artärer kan förekomma. Nekrotiserande glomerulonefrit är mycket vanlig. Pulmonell kapillärutömlösning förekommer ofta.

Henoch–Schönleins purpura

Vaskulit med IgA-dominerande immunkomplexdeposition, engagerande små kärl. Drabbar oftast hud, tarm och glomeruli och är associerad med artralgi eller artrit.

Essentiell kryoglobulinemisk vaskulit

Vaskulit med immunkomplex innehållande kryoglobulin, engagerande små kärl och associerad med kryoglobuliner i serum. Hud och glomeruli är ofta drabbade.

Kutan leukocytoklastisk vaskulit

Isolerad kutan leukocytoklastisk angit utan systemvaskulit eller glomerulonefrit.

TUNGT ARTILLERI KAN SKADA ENDOTELCELL

Granulocyterna spelar en viktig roll för utveckling av kärlskada i många typer av vaskuliter. Men endotelcellerna kan också själva bidra till den egna undergången. Flera läkemedel med antireumatisk effekt har förmågan att påverka endotelcellsskadan.

Vid inflammation aktiveras blodkärlens endotelceller och styr flödet av inflammatoriska celler till reaktionens fokus. Granulocyter, monocyter och lymfocyter adhearer till det aktiverade endotelet och migrerar sedan ut extravaskulärt där de skall agera i försvaret av värdorganismen. Det komplexa samspillet mellan endotelceller och granulocyter finns kort sammanfattat ovan.

Granulocyter spelar en viktig roll för utvecklingen av kärlskadan vid många typer av vaskuliter. Vid såväl vaskulit associerad till reumatisk sjukdom, till exempel reumatoid artrit, som flera typer av primära, systemiska vaskuliter, finns ett påtagligt inslag av granulocyter i den inflammerade kärlväggen [1]. Småkärlsvaskuliter som mikroskopisk polyangit och Wegeners granulomatos är associerade med förekomst av antikroppar mot cytoplasmatiska granulocytantigener (ANCA). ANCA har visats kunna ha en aktiverande effekt på granulocyter in vitro [2-3].

Granulocyterna är utrustade med ett tungt artilleri för destruktion av invaderande mikroorganismer. Detta artilleri, som innefattar såväl proteolytiska enzymer som cytotoxiska syreradikaler, kan åsamka skada på endotelet [4]. Ak-

tivering av granulocyterna medför ofta en ökning av deras endotelcellsskadande förmåga. Således medför stimulering av granulocyter med väl etablerade granulocytstimuli såsom exempelvis formylpeptiden N-formyl-metionyl-leucyl-fenylalanin (fMLP) och forbol-estern forbolmyristatacetat (PMA) en induktion av granulocytmedierad endotelcellsskada i in vitro-system [5-6]. Likaså är arakidonsyraprodukten lipoxin A₄ (LXA₄) en kraftfull stimulus för granulocytförmedlad endotelsskada [7]. LXA₄ är en eikosanoid som bildas vid interaktioner mellan neutrofila granulocyter, trombocyter och eosinofiler. Den LXA₄-inducerade endotelcellsskadan är beroende av adhesionsmolekyler, syreradikaler och proteaser [8].

Endotelcellerna kan också själva aktivt bidra till den egna undergången. Cytokiner, som frisätts från inflammatoriska celler, kan medföra att normala endotelceller uttrycker egenskaper som får granulocyter att uppfatta dem som objekt för sin cytotoxiska förmåga. Interleukin-1 β (IL-1 β), tumörnekrotisk faktor α (TNF α) samt γ -interferon (IFN γ) kan alla aktivera endotelcellerna till att uttrycka aktiverings- och adhesionsmolekyler (såsom ICAM-1 eller E-selektin). Stimulering av endotelceller med dessa tre cytokiner inducerar också en uttalad granulocytmedierad endotelcellsskada. Denna cytotoxiska process kan blockeras av antikroppar mot ICAM-1 och E-selektin.

Kväveoxid, NO, förefaller också spela en viktig roll för endotelcellsskadan. Cytokineffekten kan reduceras av en specifik inhibitor av NO-produktion, NG-monometyl-L-arginin (L-NMMA) samt potentieras av ett substrat för NO-produktion, L-arginin. Sålunda verkar cytokininducerad cytolys vara beroende av adhesionsmolekyler och är troligen associerad med NO [opubl data, 1997].

Läkemedelseffekter på granulocyter och endotelceller

Ökad förståelse av verkningsmekanismerna för idag tillgängliga läkemedel kan vara av stort värde i sökandet efter mer effektiv behandling av vaskuliter. Vid behandling av reumatiska sjuk-



SERIE Vaskuliter

domar används ofta så kallade antireumatiska läkemedel. I denna grupp ingår bland annat sulfasalazin, auranofin och natriumaurotiomalat. Trots att dessa läkemedel framför allt har kommit till användning vid behandling av artritsjukdomar, exempelvis reumatoid artrit, kan dessa farmakas effekter på inflammationsprocessen vara av ett mer generellt intresse. Vår kännedom om hur dessa läkemedel utövar sin antireumatiska effekt är dock ofullständig. Ett antal olika effekter har påvisats, bland annat på inflammationsprocessen.

Sulfasalazin hämmar granulocyters superoxidjonproduktion liksom TNF α -utlöst uppreglering av adhesionsmolekylen CD11b/CD18 på granulocytens yta [9, 10].

Auranofin kan påverka kemotaxis av granulocyter liksom granulocyters leukotrienproduktion [11, 12]. Natriumaurotiomalat har visats hämma endotelcellers mRNA-produktion för adhesionsmolekylen E-selektin in vitro [13]. Vid behandling med natriumaurotiomalat av patienter med reumatoid artrit minskar också uttrycket av E-selektin på kärlendotel i synovialmembranet [14].

Folsyraantagonisten metotrexat används såväl vid artritsjukdomar som vid vaskuliter. Metotrexat har en hämmande effekt på såväl granulocyters kemotaxi som den adhärens av granulocyter till endotel som induceras av platelet activating factor (PAF). Metotrexat inducerar en ökning av nivåerna av adenosin, ett fenomen som kan vara ansvarigt för den antiinflammatoriska effekten [15].

Glukokortikoiders antiinflammatoriska effekt medieras via ett stort antal olika mekanismer. Inflammationsrelaterad vasodilatation hämmas av glukokortikoider liksom cytokinproduktion i lymfocyter och monocyter. Glukokortikoider hämmar också den uppreglering

Författare

JOHAN BRATT

med dr, biträdande överläkare

MIKAEL HEIMBÜRGER

biträdande överläkare; båda vid reumatologiska kliniken, Södersjukhuset, Stockholm.

av adhesionsmolekylerna E-selektin och ICAM-1 på endotelcellernas yta som induceras av IL-1 α eller TNF α [16].

Farmakologisk modulering av endotelcellsskada

Flera antireumatiska läkemedel har förmåga att påverka endotelcellsskada. Såväl sulfasalazin som auranofin och natriumaurotiomalat kan reducera granulocytmedierad endotelcellsskada in vitro (inducerad av fMLP eller LXA₄) [17]. I samma försökssystem har också prednisolon en skyddande effekt, medan det frekvent använda läkemedlet metotrexat ej påverkar graden av endotelcellsskadan.

Vid endotelcellsaktivering med cytokinerna IL-1 β , TNF α eller IFN γ har antireumatiska farmaka en liknande hämmande effekt på granulocytmedierad kärlskada [opubl data, 1997]. Mekanismerna bakom dessa endotelskyddande effekter hos antireumatika är ännu inte helt klarlagda. Man kan dels tänka sig att dessa farmaka reducerar produktionen av, alternativt neutraliserar, syreradikaler och proteaser som frisläpps från de aktiverade granulocytterna. En alternativ förklaring skulle kunna vara att antireumatika påverkar NO-produktionen från något av cellslagen. Vi har bl a kunnat visa att antireumatiska farmaka kan hämma NO-produktionen från cytokinstimulerade musmakrofager, s k J774-celler, en celltyp som uppvisar en mycket hög NO-produktion. Antireumatika kan också tänkas hämma granulocytmedierad endotelcellsskada genom påverkan på adhesionen mellan granulocyter eller endotelceller.

Effekt på adhesion mellan granulocyter och endotelceller

Endotelceller som aktiveras har förmåga att uppreglera sin adhesivitet för inflammatoriska celler. Stimulering av endotelceller med proinflammatoriska cytokiner (såsom exempelvis IL-1 β och TNF α) leder till ökad adhesion av granulocyter. Natriumaurotiomalat hämmar den uppreglering av endotelcellers adhesivitet för granulocyter som utlöses av IL-1 β in vitro. En motsvarande effekt på endotelcellernas adhesivitet för granulocyter ses med auranofin [19].

Den adhesionshämmande effekten av natriumaurotiomalat löper parallellt med en hämmande effekt på uppreglering av ytuttrycket av E-selektin på endotelceller. Auranofin hämmar också uppreglering av E-selektin på endotelcellernas yta, men i motsats till natriumaurotiomalat hämmas också ytuttrycket av ICAM-1 [opubl data, 1997]. Mekanismerna för dessa effekter är ej fullständigt klarlagda.

Adhesion mellan inflammatoriska celler och endotelceller är av avgörande betydelse för utveckling av inflammation och inflammatorisk vävnadsskada. Möjlighet att interagera i denna process kommer i framtiden att öppna nya vägar till modulering av inflammationsprocessen, såväl vid vaskuliter som vid en mängd andra inflammatoriska sjukdomar.

Referenser

1. Lie JT, Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Edworthy SM et al. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1074-87.
2. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int* 1992; 41: 375-83.
3. Keogan MT, Esnault VL, Green AJ, Lockwood CM, Brown DL. Activation of normal neutrophils by anti-neutrophil cytoplasm antibodies. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 228-34.
4. Ward PA, Varani J. Mechanisms of neutrophil-mediated killing of endothelial cells. *J Leucocyte Biol* 1990; 48: 97-102.
5. Harlan JM, Schwartz BR, Reidy MA, Schwartz SM, Ochs HD, Harker L. Activated neutrophils disrupt endothelial monolayer integrity by an oxygen radical-independent mechanism. *Lab Invest* 1985; 52: 141-50.
6. Chopra J, Joist JH, Webster RO. Loss of ⁵¹Cr, lactate dehydrogenase and ¹¹¹In-dium as indicators of endothelial cell injury. *Lab Invest* 1987; 57: 578-84.
7. Bratt J, Lerner R, Ringertz B, Palmblad J. Lipoxin A4 induces neutrophil dependent cytotoxicity for human endothelial cells. *Scand J Immunol* 1994; 39: 351-4.
8. Bratt J, Lerner R, Ringertz B, Palmblad J. Mechanisms for lipoxin A4 induced neutrophil dependent cytotoxicity for human endothelial cells. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 36-43.
9. Kanerud L, Hafström I, Ringertz B. Effect of sulphasalazine and sulphapyridine on neutrophil superoxide production: role of cytosolic free calcium. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 296-300.
10. Greenfield SM, Hamblin AS, Shakoor ZS, Teare JP, Panchard NA, Thompson RPH. Inhibition of leucocyte adhesion molecule upregulation by tumor necrosis factor α : a novel mechanism of action of sulphasalazine. *Gut* 1993; 34: 252-6.
11. Hafström I, Udén AM, Palmblad J. Modulation of neutrophil functions by auranofin. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 97-105.
12. Parente JE, Wong K, Davis P, Burka JF, Percy JS. Effect of gold compounds on leukotriene B₄, leukotriene C₄ and prostaglandin E₂ production by polymorphonuclear leukocytes. *J Rheumatol* 1986; 13: 47-51.
13. Newman PM, To SST, Robinson BG, Hyland VJ, Schreiber L. Effect of gold sodium thiomalate and its thiomalate component on the in vitro expression of endothelial cell adhesion molecules. *J Clin Invest* 1994; 94: 1864-71.
14. Corkill MM, Kirkham BW, Haskard DO, Barbatis C, Gibson T, Panayi GS. Gold treatment of rheumatoid arthritis decreases synovial expression of the endothelial leukocyte adhesion receptor ELAM-1. *J Rheumatol* 1991; 18: 1453-60.
15. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The anti-inflammatory mechanism of methotrexate.

Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leucocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest* 1993; 92: 2675-82.

16. Aziz KE, Wakefield D. Modulation of endothelial cell expression of ICAM-1, E-selectin, and VCAM-1 by β -estradiol, progesterone, and dexamethasone. *Cell Immunol* 1996; 167: 79-85.
17. Bratt J, Palmblad J. Inhibition of neutrophil dependent cytotoxicity for human endothelial cells by antirheumatic drugs. *J Lab Clin Med* 1996. Under publ.

INTENSIV DIAGNOSTIK AV SVÅRTOLKADE SYMTOM

Infektiösa agens och alimentära antigen kan uppvisa atypiska symtombilder, varför det är väsentligt att driva en intensiv diagnostik. En sådan förutsätter isolering av immunkomplex och bestämning av deras komponenter.

Cirkulerande immunkomplex består vanligen av antigen och antikroppar, men komplex innehållande olika antikroppar förekommer också.

Cirkulerande immunkomplex utgörs av en heterogen grupp och varierar avsevärt i fråga om form, storlek, laddning och sammansättning. Dessa egenskaper har stor betydelse för immunkomplexens förmåga att åstadkomma kärlskador.

Immunkomplex har betydelsefulla funktioner i det normala immunsvaret. En sådan är att presentera antigen till fagocyterande celler samt till lymfocyter. Det immunologiska svaret på ett antigen i immunkomplexform blir starkare än mot antigenet i icke bunden form vilket är en fördel vid främmande substanser som mikrobiella antigen och leder till ett kraftigt immunologiskt svar på en infektion. Immunkomplex innehållande antikropp och antiidiotypisk antikropp har sannolikt även en väsentlig betydelse för normal immunologisk reglering.

Bestämning av halten av immunkomplex i serum sker i rutinbruk enbart genom indirekta metoder, vanligen genom att mäta serums förmåga att binda vissa proteiner vilka har affinitet för immunkomplex, t ex Clq och konglutinin. Dessa tekniker fångar ej alla typer av immunkomplex: de enda direkta och helt pålitliga metoderna är fysikaliska tekniker, som ultracentrifugering och

gelfiltrering av serum. Bland indirekta tecken som bör leda tanken till förekomst av cirkulerande immunkomplex kan nämnas trombocytopeni samt tecken på aktivering av komplementsystemet.

Temporär förekomst av immunkomplex i cirkulationen är en normal företeelse, och normalt elimineras immunkomplex snabbt med hjälp av komplementsystemet och det retikuloendoteliala systemet.

Konstant förekomst av cirkulerande immunkomplex är alltid patologiskt. Detta händer vid excessiv bildning av immunkomplex samt vid defekt elimination av komplex. Immunkomplex som ej elimineras på normalt sätt kan bindas till kärlväggs endotelceller där de binder och aktiverar komplement. Indirekt aktiveras även koagulationskaskaden samt kallikreinkinin och andra proteassystem. Detta leder till generation av peptider, både sådana som medierar inflammatoriskt svar och sådana som har kemotaktiska och lytiska egenskaper.

Konsekvensen blir en inflammatorisk kärlskada.

Immunkomplexmedierade sjukdomar förekommer med högre frekvens hos individer med defekter i komplementsystemet, vissa defekter i immunsystemet samt vid sjukdomar i mag-tarmkanalen [1]. Ett funktionellt intakt komplementsystem är av största vikt för den normala eliminationen av immunkomplex. Genetisk defekt av komplementfaktor C2 är inte helt ovanlig, och hälften av dem med sådan effekt lider av immunkomplexmedierade sjukdomar, främst systemisk lupus erythematosus.

Total defekt av komplementfaktor C4 är mycket mera sällsynt och alltid förenad med immunkomplexmedierade sjukdomar, men även partiella C4-defekter tycks ha funktionell betydelse. Det finns en klar association mellan C4 0-alleler och vissa autoimmuna sjukdomar, främst systemisk lupus erythematosus.

Ytterligare faktor predisponerar för immunkomplexbildning

Vi har nyligen visat att män som överlevt en hjärtinfarkt före 45 års ålder



SERIE
Vaskuliter

har en normal frekvens av C4 0-alleler men en hög frekvens av persisterande cirkulerande immunkomplex, vilket i sin tur är klart associerat till förekomst av C4 0-allel [2]. Hos dessa patienter tycks det således finnas någon ytterligare faktor som predisponerar för immunkomplexbildning, speciellt hos dem med något sänkt komplementfunktion. Utvecklingen av kärlskada i dessa fall skulle kunna ses som en långtidseffekt av cirkulerande immunkomplex, vilka orsakar en låggradig inflammation av kärlendotelet med sekundär mikrotrombos, ateroskleros och hjärtinfarkt som slutresultat.

Samma mönster ser man hos patienter som opererats för svår perifer ateroskleros före 50 års ålder.

Hos patienter med prematur hjärtinfarkt är det antigen som utlöser immunkomplexbildningen ännu okänt, medan det hos patienter med perifer ateroskleros åtminstone i en del fall tycks röra sig om modifierade lipoproteiner och fosfolipider.

IgA-brist vanligaste immundefekten

Immundefekter är andra riskfaktorer för utvecklande av immunkomplex och sjukdom. Den vanligaste immundefekten i Sverige är IgA-brist. Sekretoriskt IgA på tarmslemhinnan har normalt antikroppsaktivitet mot födoämnesantigen. Avsaknad av detta leder till för-

Författare

ANN KARI LEFVERT

docent, internmedicinska kliniken,
Karolinska sjukhuset, Stockholm.

ändrad slemhinnepermeabilitet och ökad resorption av intakta proteiner från mag-tarmkanalen. Immunkomplexen hos dessa individer innehåller framför allt födoämnesantigen och antikroppar mot dessa. Depositioner av immunkomplex i njurarna hos dessa patienter har påvisats, vilket visar att immunkomplex kan ha betydelse för utvecklande av vävnadsskada vid dessa tillstånd.

Persisterande immunkomplex innehållande födoämnesantigen samt antikroppar mot dessa kan även förekomma hos patienter med inflammatoriska förändringar i mag-tarmkanalen, t ex Mb Crohn, men även vid glutenintolerans. Orsaken är även här sannolikt en ökad absorption av intakta proteiner via tarmen. Symtomen kan liksom vid IgA-brist variera. Akuta, kroniska ödem, urticaria och vaskuliter med olika lokalisering förekommer.

Eliminationsdiet och provokationstest för diagnos

Vi har hittat ett antal personer med klar födoämnesinducerade immunkomplex utan att vi kunnat påvisa immunoglobulindefekter eller förändrad tarmabsorption [3]. I dessa fall har symtombilden varierat. En flicka hade livshotande akuta angioödemattacker som visade sig bero på immunkomplexbildning som involverade bovina proteiner och antikroppar mot dessa. Hon har nu haft eliminationsdiet i 7 år och är helt frisk.

En kvinna led av led-muskelsmärter som utlöstes av vissa animala proteiner och immunkomplexbildning mot dessa.

En liten flicka hade tidvis trombocytopeni, orsakat av immunkomplexbildning mot vissa animala proteiner. De vanligaste symtomen hos dessa patienter förefaller vara urticariaödem samt okarakteristiska led-muskelsmärter. I samtliga fall har vi fastställt orsaken till immunkomplexbildning genom att isolera komplex med gradientcentrifugering och analysera deras innehåll. Eliminationsdiet efterföljt av provokation med det födoämne som misstänks orsaka komplexbildningen ger den slutliga bekräftelsen på diagnosen. Hos alla våra fall har cirkulerande immunkomplex dramatiskt minskat i koncentration eller helt försvunnit under eliminationsdiet för att – liksom symtomen – återkomma vid provokationstest.

Viktiga orsaker till persisterande, cirkulerande immunkomplex är infektioner med mikroorganismer som kroppen inte förmår eliminera så lätt. Dit hör infektioner med *Mycobacterium leprae* och tuberculosis, hepatit B och C, streptokocker, Yersinia, EBV, cytomegalvirus och ett flertal parasiter. Vad gäller infektioner med hepatit B och C har ma-

joriteten av patienter med persisterande infektion cirkulerande immunkomplex och/eller kryoglobulin typ II.

Atypiska sjukdomsbilder

Vi har nyligen gjort en studie på oselekerade patienter med vaskuliter för att utröna prevalensen av infektiösa agens och förekomst av cirkulerande immunkomplex hos dessa [4]. Under en period på 3 år fann vi sju vaskulitpatienter vilka hade höga koncentrationer av cirkulerande immunkomplex samt tecken på en tidigare eller persisterande hepatit B- eller C-infektion.

Tre av patienterna hade ovanliga vaskulitmanifestationer: prematur hjärtinfarkt vid 26 års ålder, storkärlsvaskulit och muskelsvaskulit. Alla sju patienterna hade höga halter av cirkulerande immunkomplex eller kryoglobuliner, vilka innehöll hepatit B- eller C-antikroppar och hos sex patienter motsvarande antigener. Att notera är att det hos en patient fanns hepatit B-antigen i immunkomplexform, ej i serum. Hos ytterligare en patient med hepatit B- och C-infektion kunde hepatitantigen ej påvisas vare sig i serum eller i komplexform. Den relativa koncentrationen av hepatitantikroppar i immunkomplexform var betydligt högre än den i fri form i serum. Alla patienterna behandlades med α -interferon enbart eller i kombination med ribavirin. Alla svarade initialt på denna behandling och sex av dem är i komplett remission. Halten av cirkulerande immunkomplex/kryoglobulin sjönk snabbt under behandling och låg på mycket låga värden under remission.

Flera av patienterna hade således mycket atypiska sjukdomsbilder, och i flera fall kunde hepatitantigenen ej påvisas i serum. Enligt konventionell bedömning skall detta tydas som att dessa patienter ej har någon pågående infektion. Resultatet av behandlingen av dessa patienter visar att en sådan bedömning kan vara felaktig.

Den patogenetiska rollen av immunkomplex i många andra fall är fortfarande oklar. Sannolikt har deras betydelse för utvecklande av kärlskada undervärderats.

Persisterande immunkomplex även i låga koncentrationer har förutsättningar att leda till en låggradig, kronisk, inflammatorisk kärlskada. En sådan kronisk inflammation predisponerar för utvecklande av ateroskleros. Prematur ateroskleros och död i kardiovaskulära sjukdomar är också vanligare vid kroniska inflammatoriska tillstånd med immunkomplexbildning. Så är t ex incidensen av hjärtinfarkt ökad hos SLE-patienter och vid andra kroniskt, inflammatoriska tillstånd, som kronisk transplantat kontra värd-sjukdom, lep-

ra, och andra kroniska mykobakterieinfektioner.

Det är viktigt att sträva efter kausal diagnostik och behandling. Eliminering av antigenet vid infektioner och vid immunkomplexbildning orsakad av andra exogena antigen är utomordentligt viktig för en framgångsrik behandling. Sannolikt kan många infektiösa agens och alimentära antigen utlösa svårtolkade och atypiska symtombilder, varför det är väsentligt att driva en intensiv diagnostik. En sådan förutsätter isolering av immunkomplex och bestämning av deras komponenter.

Referenser

1. Schifferli J, Yin C, Peters D. The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes. *N Engl J Med* 1986; 21: 488-95.
2. Lefvert AK, Hamsten A, Holm G. Association between circulating immune complexes, complement C4 null alleles and myocardial infarction before the age of 45. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 665-8.
3. Lefvert AK. Circulating immune complexes containing anti-bovine serum albumin antibodies as a cause of severe angioedema. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 102: 112-6.
4. Nityanand S, Holm G, Lefvert AK. Immune complex mediated vasculitis in hepatitis B and C infections and the effect of antiviral therapy. *Clin Immunol Immunopathol* 1996. Under publ.