

1988; 73: 82-7.

15. Grunewald J, Andersson R, Rydberg L, Gigliotti D, Schaufelberger C, Hansson GK et al. CD4+ and CD8+ T cell expansions using selected TCR V and J gene segments at the onset of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1221-7.
16. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. The HLA-DRB1 locus as a genetic component in giant cell arteritis. Mapping of a disease-linked sequence motif to the antigen binding site of the HLA-DR molecule. *J Clin Invest* 1993; 90: 2355-61.
17. Salomon RN, Hughes C, Schoen FJ, Payne DD, Pober JS, Libby P. Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis. Evidence for a chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1991; 138: 791-8.
18. Jonasson L, Holm J, Hansson GK. Cyclosporin A inhibits smooth muscle proliferation in the vascular response to injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 2303-6.
19. Thyberg J, Hansson GK. Cyclosporine A inhibits induction of DNA synthesis by PDGF and other peptide mitogens in cultured rat aortic smooth muscle cells and dermal fibroblasts. *Growth Factors* 1991; 4: 209-19.
20. Shi C, Lee WS, He Q, Zhang D, Fletcher DL, Newell JB et al. Immunologic basis of transplant associated arteriosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 4051-6.

Antineutrofil cytoplasmaantikropp (ANCA)

DIAGNOSTISKT REDSKAP VID SMÅKÄRLSVASKULIT

Antineutrofil cytoplasmaantikropp (ANCA) är samlingsnamnet på en stadigt växande familj autoantikroppar riktade mot cytoplasmatiska antigener i humana neutrofila granulocyter. ANCA har kommit att bli ett viktigt diagnostiskt redskap och har sannolikt patogenetisk betydelse vid vissa former av systemisk nekrotiserande småkärlsvaskulit.

Redan i slutet av 1950-talet upptäcktes autoantikroppar mot antigen lokaliserat till cellkärnor i etanolfixerade humana neutrofila granulocyter, s k granulocyt-specifika antinukleära antikroppar (GS-ANA). GS-ANA har beskrivits t ex vid reumatoid artrit, seronegativa artrit, ulcerös kolit och primärskleroserande kolangit [1]. Drygt 20 år efter upptäckten av GS-ANA beskrevs ännu en granulocyt-specifik autoantikropp riktad mot granulärt distribuerat cytoplasmiskt antigen. Denna antikropp, numera benämnd anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), visade sig vara en god diagnostisk markör och aktivitetsmarkör vid Wegeners granulomat [2]. Upptäckten av ANCA innebar ett genombrott för vaskulitdiagnostiken och introducerade ett nytt forskningsfält som tilldragit sig mycket stort intresse.

cANCA, pANCA och GS-ANA

Efter en tid av initial förvirring och oenighet beträffande nomenklatur, antigen-specifitet, sjukdomsspecifitet etc, stod det klart att ANCA utgör en fa-



SERIE

Vaskuliter

Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen nr 9/97.

milj autoantikroppar med olika klinisk relevans och att även GS-ANA ska räknas hit. Gemensamt för alla typer av ANCA är att de har specifitet för antigener i humana neutrofila granulocyters cytoplasmatiska granula.

Etanolfixering av granulocyter för immunfluorescens (IF) mikroskopi ger membranskador och omfördelning av vissa antigener. Således »läcker» vissa starkt basiska antigener genom granulära membraner och distribueras kring den negativt laddade kärnan (Figur 1).

Exempel på sådana antigener är myeloperokidas (MPO), elastas och laktoferrin.

Proteinase-3 (PR3) stannar däremot kvar i granula. Detta innebär att antikroppar mot PR3 i typiska fall ger upphov till ett pancytoplasmiskt, granulärt färgningsmönster (cANCA), medan antikroppar mot MPO, elastas och laktoferrin ses som ett diffust perinukleärt eller nukleärt mönster (pANCA) vid IF-mikroskopi. cANCA med PR3-specifitet är markör för Wegeners granulomat, medan pANCA med specifitet för MPO ses vid mikroskopisk polyangit (MPA) och Churg-Strauss' syndrom [2]. ANCA är ovanligt vid andra vaskulitformer (Figur 2).

Specifiteten av cANCA för Wegeners granulomat har angivits till ca 95

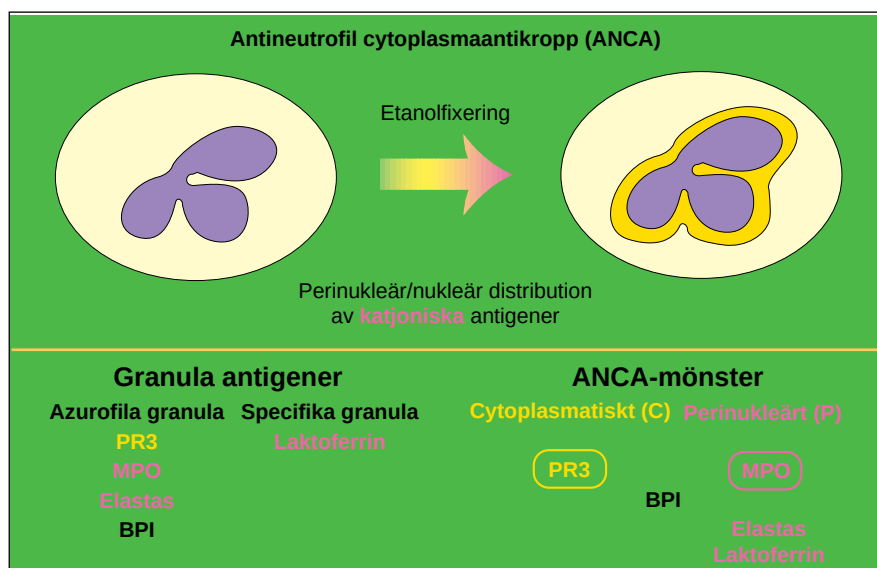
Författare

THOMAS SKOGH

docent, chefsöverläkare, reumakliniken

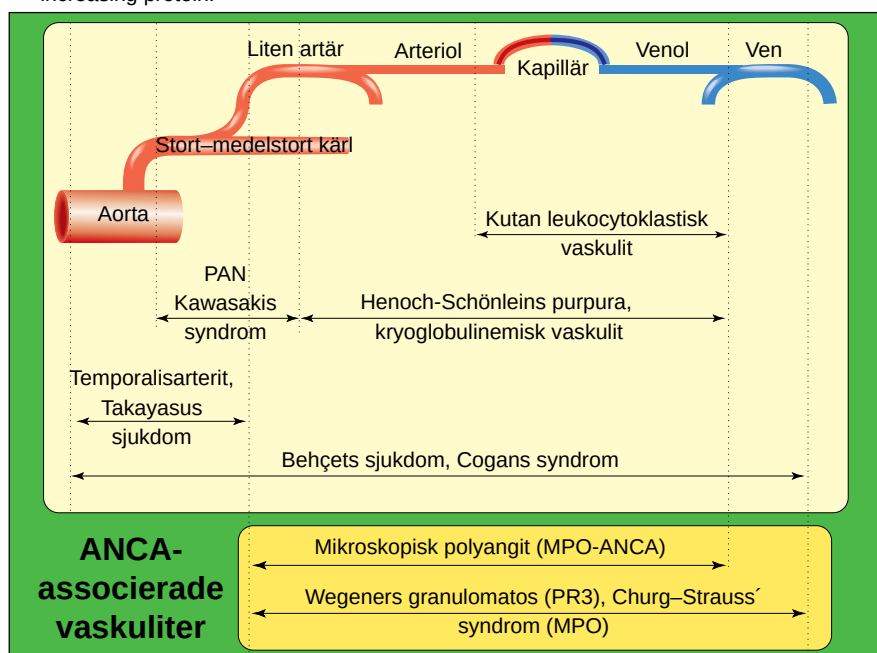
LOTTA DAHLE

ST-läkare, avdelningen för transfusionsmedicin och klinisk immunologi; båda vid Universitetssjukhuset, Linköping.



Figur 1. Schematisk illustration av hur MPO, laktoferrin och elastin omdistribueras från cytoplasmatiska granula till cellkärnan vid etanolfixering, medan PR3 stannar kvar i azurofila granula. Med immunfluorescensmikroskopi detekteras autoantikroppar mot de perinukleärt (eller nukleärt) lokaliserade antigenerna som P-ANCA, medan antikroppar mot PR3 identifieras som C-ANCA.

Figur 2. Översiktlig illustration av olika vaskulitformer indelade efter typen av drabbade kärl. Endast småkärls-vaskuliterna, Wegeners granulomatos, mikroskopisk polyangit och Churg–Strauss' syndrom är ANCA-associerade. (Modifierad efter Jenette JC och Falk RJ, Clin Exp Immunol 1995; 101 suppl. 1: 18–22.) BPI = Bactericidal permeability increasing protein.



procent och sensitiviteten till ca 50 procent vid sjukdomsdebut och närmare 100 procent vid fullt utvecklad, generaliserad sjukdom [2]. Uppgifter om frekvensen av pANCA vid MPA och Churg–Strauss' syndrom varierar mellan 50 och 80 procent.

Den höga sensitiviteten hos cANCA vid Wegeners granulomatos ifrågasattes nyligen i en prospektiv studie av 346 fall av misstänkt vaskulit [3]. En svårig-

het vid jämförelse av olika publicerade data över vaskulittillstånd är bristen på enhetliga diagnoskriterier. Numera tillämpas i ANCA-sammanhang oftast de s k Chapel Hill-kriterierna för vaskulitindelning [4]. Enligt dessa kriterier görs en klar distinktion mellan klassisk polyarteritis nodosa (PAN) och MPA. Klassisk PAN är en mycket ovanlig sjukdom som inte drabbar de minsta kärlen (arterioler, kapillärer, postkapillära venoler)

och som därför inte ger glomerulonefrit.

Vid IF-mikroskopisk diagnostik är fluorescens begränsad till neutrofila granulocyter som regel uttrycker för pANCA och inte för någon antinukleär antikropp. Beteckningen GS-ANA är därför oriktig, och numera görs i praktiken åtskillnad endast mellan cANCA och pANCA. Möjligen förekommer dock även äkta granulocyt-specifikt ANA, t ex vid ulcerös kolit [5]. Förekomst av vanligt ANA, t ex vid systemisk lupus erythematosus (SLE), omöjliggör bedömning av eventuellt pANCA med IF-mikroskopi. Ett pANCA-mönster iakttaget med IF-mikroskopi på etanolfixerade granulocyter ska alltid föranleda analys av vanligt ANA för att tolkningen ska vara tillförlitlig. Vidare bör positivt cANCA, pANCA eller ANA på granulocyter föranleda kompletterande analyser med isolerade granulocytantigener och enzymimmunologisk teknik (ELISA).

Val av metod för ANCA-bestämning

IF-mikroskopi och ELISA ger inte alltid helt överensstämmande resultat. Båda metoderna har brister och för tjänster. IF-mikroskopi, som var den ursprungliga tekniken för såväl screening som kvantifiering, tillåter upptäckt av ANCA med en lång rad olika specificiteter och är alltså »guldstandard» för screeningändamål. Det medger också indelningen i cANCA och pANCA.

ANCA-titrering kan göras med IF-teknik, men metoden ger osäker kvantitativ information och för detta ändamål är ELISA bättre. Med isolerade antigener tillåts också specificitetsbestämning av ANCA med ELISA. Med »capture-ELISA» för PR3-ANCA ökar sensitiviteten och överensstämmelsen med IF-fynd jämfört med konventionell ELISA [6].

Målantigener för ANCA kontra sjukdomsspecificitet

De två typer av ANCA som kommit att få störst betydelse, PR3-ANCA och MPO-ANCA, är båda riktade mot myeloida, lysosomala enzymer och är båda markörer för nekrotiserande småkärls-vaskuliter. PR3-ANCA är således en stark markör för Wegeners granulomatos, där närmare 100 procent av patienterna har positiv serologi vid aktiv systemisk sjukdom, medan MPO-ANCA framförallt ses vid MPA och Churg–Strauss' syndrom (Figur 2).

Såväl MPA som Wegeners granulomatos och Churg–Strauss' syndrom är systemiska nekrotiserande småkärls-vaskuliter – lokaliserade former förekommer dock och även här kan ANCA ibland påvisas. De tre olika ANCA-as-

socierade vaskulittillstånden kan vara svåra att särskilja kliniskt och »överlappande» former finns.

Tidig diagnos, snabbt insatt terapi och noggrann övervakning är viktigt, eftersom sent insatta åtgärder ökar risken för irreversibla och livshotande organskador. Snabbt förflöende glomerulonefrit är särskilt vanligt vid MPA och Wegeners granulomatos. ANCA är inte markör för klassisk PAN definierat enligt Chapel Hill-kriterierna [4].

Liksom tidigare, när serologiska metoder förändrat medvetandet om och bilden av inflammatorisk systemsjukdom (t ex ANA vid SLE), har tillskottet av ANCA vid vaskulitdiagnostik inneburit att incidenserna av Wegeners granulomatos, Churg–Strauss' syndrom och MPA ökat och att lindrigare (mer nydebuterad?) sjukdom diagnostiseras. Med stor sannolikhet kommer ANCA i framtiden att inkluderas som ett formulerat kriterium vid vaskulitklassifikation (jämför t ex reumatoid faktor vid reumatoid artrit och ANA vid SLE).

PR3-ANCA och MPO-ANCA är inte alltid entydiga med småkärlsvaskulit. I sällsynta fall kan dessa antikroppar också förekomma vid andra vaskulittillstånd. MPO-ANCA har också rapporterats (oftast i låga nivåer) vid t ex SLE, systemisk skleros och olika infektioner. Höga nivåer anti-MPO har uppmätts vid hydralazininducerad nefrit [7]. PR3-ANCA kan utvecklas vid invasiv amoebiasis [8].

Förutom PR3 och MPO har en lång rad målantigener för ANCA identifierats, t ex elastas, laktoferrin, lysozym och katepsin G, »bactericidal permeability increasing protein» (BPI), lysosomal membranglykoprotein och azurocidin. pANCA är vanligt vid ulcerös kolit och primär skleroserande kolangit, men inte vid Crohns sjukdom. Karaktären av ANCA vid ulcerös kolit har inte entydigt säkerställts, men flera antigenspecificiteter har rapporterats, mest frekvent laktoferrin (Lf-ANCA) [9, 10]. Lf-ANCA förekommer också vid reaktiv artrit [11]. Värdet av ANCA-bestämning vid inflammatorisk tarmsjukdom och reaktiv artrit är fortfarande oklart.

Aktivitetsmarkör

Redan tidigt rapporterades att serumnivån av ANCA vid Wegeners granulomatos korrelerar till sjukdomsaktivitet, ett fynd som bekräftats i många efterföljande studier. Jayne och medarbetare visade att stegrad ANCA-nivå (PR3- såväl som MPO-ANCA) är bättre aktivitetsmarkör än sänka och C-reaktivt protein [12]. I en studie av Cohen-Tervaert och medarbetare visades att stegring av PR3-ANCA ofta föregick kliniska tecken till exacerbation,

och att immunsupprimerande behandling insatt i direkt samband med ANCA-stegring effektivt motverkade sjukdomsskov och förbättrade prognosen jämfört med behandling insatt först efter debut av kliniska symtom [13]. Andra har dock varnat för att styra behandlingen efter ANCA-nivå, eftersom detta kan innebära en risk att oskyldiga infektioner felaktigt behandlas med tung immunsuppression.

Mängden MPO-ANCA i serum reflekterar inte alltid sjukdomsaktivitet. Serumnivån kan t ex stiga vid hydralazininducerad nefrit trots att sjukdomen läkt ut [7]. Det finns också fler exempel på kvarstående hög, eller stigande ANCA-nivå utan korrelation till ökad sjukdomsaktivitet. Möjligen kan bestämning av ANCA-subklasser (IgG1–4) ge ytterligare, värdefull information [14]. MPO-ANCA såväl som PR3-ANCA utgörs ofta av subklasserna IgG1 och IgG4. En stationär totalnivå PR3-ANCA, men ökad relativ andel antikroppar av IgG3-subklass, går parallellt med ökad sjukdomsaktivitet vid Wegeners granulomatos, vilket kan tala för att ANCA av subklassen IgG3 har särskild patogenetisk betydelse [15].

Involverat i patogenes

Sambandet mellan ANCA-nivå i serum och sjukdomsaktivitet vid vaskulit ledde tidigt till spekulationer om att ANCA kan vara direkt involverat i patogenesen vid vaskulit. Dessa spekulationer styrks av både kliniska resultat (se ovan) och experimentella fynd. Många alternativ kan diskuteras beträffande möjligheten för ANCA att inducera och/eller upprätthålla inflammation. Flera försöksdjursmodeller för ANCA-medierad inflammatorisk sjukdom har utvecklats.

ANCA-medierad granulocytaktivering

ANCA har förmåga att aktivera »retade» granulocyter till produktion av reaktiva syremetaboliter [16, 17]. Detta kräver att intakta antikroppar binder målantigenet (t ex PR3, MPO eller Lf) uttryckt på ytan av den förstimulerade granulocyten. Vidare krävs att antikropparna på granulocyten binds till Fc-receptorer, troligen på intilliggande celler [18, 19]. Om bindningen av ANCA sker på ytan av en granulocyt som adhererar till kärlendotel kan de utsöndrade reaktiva syremetaboliterna troligen vara toxiska för kärlet.

Bindning till kärlendotel och andra celler

Det har hävdats att PR3 kan syntetiseras av och uttryckas på ytan av cytokinstimulerade kärlendotelceller [2].

Därigenom skulle endotelceller direkt kunna vara måltavlor för cirkulerande PR3-ANCA. En annan möjlighet är att lösliga, cirkulerande granulocytantigener, t ex MPO eller laktoferrin, binds till kärlendotel (eller andra celltyper) och där utgör målet för en ANCA-attack. Även andra ANCA-antigener kan sannolikt både exponeras på ytan av granulocyter och uttryckas i glomeruli och interstitiella kapillärer i njurarna.

ANCA-medierad neutralisering av målantigenet

Exempel på ANCA-medierad hämning av målantigenets funktion är när PR3-ANCA blockerar både proteolytisk effekt hos PR3 och dess komplexbinding till α_1 -antitrypsin, vilket hypotetiskt kan ha patogenetiska implikationer [2]. Laktoferrin är ett glykoprotein med en lång rad antiflogistiska effekter [20]. Lf-ANCA kan tänkas blockera denna naturliga inflammationshämning och således bidra till kronisk inflammation, t ex vid ulcerös kolit [9, 20].

Sammanfattning

Gemensamt för alla typer av ANCA är att de är autoantikroppar med specificitet för humana myeloida antigener i cytoplasmatiske granula.

ANCA kan grovt delas in i två huvudgrupper, cANCA och pANCA. En annan indelningsgrund för ANCA är klassificering enligt antigenspecificitet. De två typer av ANCA som fått störst klinisk betydelse är PR3-ANCA (klassisk cANCA) och MPO-ANCA (en typ av pANCA), vilka förekommer vid nekrotiserande systemiska småkärlsvaskuliter.

PR3-ANCA är en god sjukdoms- och aktivitetsmarkör vid Wegeners granulomatos, medan MPO-ANCA huvudsakligen ses vid mikroskopisk polyangit och Churg–Strauss' syndrom. Mycket talar för att ANCA har patogenetisk betydelse vid systemiska vaskuliter.

Möjligheten att bestämma ANCA har inneburit ett kraftfullt tillskott vid diagnostik och övervakning av dessa allvarliga sjukdomstillstånd. Andra typer av ANCA ses t ex vid ulcerös kolit och reaktiv artrit, men här är värdet av rutinbestämning inte lika uppenbart.

Referenser

- Wiik A, Stummann L, Kjeldsen L, Borregaard N, Ullman S, Halberg P. The diversity of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) antigens. Clin Exp Immunol 1995; 101 suppl 1: 15–7.
- Gross WL. ANCA testing in vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 1996; 21: 987–1011.
- Rao JK, Allen NB, Feusser JR, Weinberger M. A prospective study of antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA) and clinical

criteria in diagnosing Wegener's granulomatosis. Lancet 1995; 346: 926-31.

4. Jenette JC, Falk RJ. Clinical and pathological classification of ANCA-associated vasculitis: what are the controversies? Clin Exp Immunol 1995; 101 suppl 1: 18-22.
5. Billing P, Tahir S, Calfin B, Gagne G, Targan S, Vidrich A. Nuclear localization of the antigen detected by ulcerative colitis-associated perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies. Am J Pathol 1995; 147: 979-87.
6. Baslund B, Segelmark M, Wiik A, Szpirt W, Petersen J, Wieslander J. Screening for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): is indirect immunofluorescence the method of choice? Clin Exp Immunol 1995; 99: 486-92.
7. Westberg G, Johansson AC, Nässberger L, Sjöholm A, Björk S. Rising titers of IgG anti-MPO in patients with healed necrotizing glomerulonephritis caused by hydralazine. Am J Kidney Dis 1991; 17: 206.
8. Pudifin DJ, Duursma J, Gathiram V, Jackson TFHG. Invasive amoebiasis is associated with the development of anti-neutrophil cytoplasmic antibody. Clin Exp Immunol 1994; 97: 48-51.
9. Peen E, Almer S, Bodemar G, Rydén BO, Sjölin C, Tejle K et al. Anti-lactoferrin antibodies and other types of ANCA in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and Crohn's disease. Gut 1993; 34: 56-62.
10. Ellerbroek PM, Oudkerk Pool M, Ridwan BU, Dolman KM, Blomberg BME, von dem Borne AEGK et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in ulcerative colitis. J Clin Pathol 1994; 47: 257-62.
11. Loch H, Peen E, Skogh T. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in reactive arthritis. J Rheumatol 1995; 22: 2304-6.
12. Jayne DRW, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting of relapses in systemic vasculitis. Q J Med 1995; 88: 127-33.
13. Cohen-Tervaert JW, Huitema MG, Hené RJ, Sluiter WJ, The TH, van der Hem GK et al. Prevention of relapses of Wegener's granulomatosis by treatment based on anti-neutrophil cytoplasmic antibody titre. Lancet 1990; 336: 365-71.
14. Segelmark M, Wieslander J. IgG subclasses of antineutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA). Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 696-702.
15. Mulder AHL, Stegman CA, Kallenberg CGM. Activation of granulocytes by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Wegener's granulomatosis: a predominant role for the IgG3 subclass of ANCA. Clin Exp Immunol 1995; 101: 227-32.
16. Falk RJ, Terrel RS, Charles LA, Jenette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87: 4115-9.
17. Skogh T, Dahlgren G, Holmgren K, Peen E, Stendahl O. Anti-granulocyte antibodies (C-ANCA, P-ANCA, GS-ANA) studied by confocal scanning laser fluorescence microscopy, ELISA, and chemiluminescence techniques. Scand J Immunol 1991; 34: 137-45.
18. Porges AJ, Redecha PB, Kimberly WT, Csernok E, Gross WL, Kimberly RP. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via FcγRIIa. J Immunol 1994; 153: 1271-80.
19. Peen E, Sundqvist T, Skogh T. Leucocyte activation by anti-lactoferrin antibodies bound to vascular endothelium. Clin Exp Immunol 1996; 103: 403-7.
20. Skogh T, Peen E. Lactoferrin, anti-lactoferrin antibodies and inflammatory disease. Adv Exp Med Biol 1993; 336: 533-8.

Vaskuliter i njuren

TIDIG UPPTÄCKT AVGÖR PROGNOSEN

Vaskuliter i njuren ses hos vuxna i huvudsak vid mikroskopisk nekrotiserande vaskulit och Wegeners granulomatosis. Tidig diagnos är avgörande för om patienten skall återvinna livsuppehållande njurfunktion.

Påvisande av hematuri vid oklara allmänsymtom eller snabbt förlöpande njurfunktionsnedsättning ger misstanken, ANCA ger diagnos, njurbioopsi prognos.

Vad som sker i njurarna, sker i det fördolda. Inflammationens kliniska kännetecken, rubor, dolor, tumor och calor, så påtagliga hos patienter med artritjsjukdom, förblir otillgängliga för klinikern vid glomerulonefrit (njurmystaninflammation). De flesta patienter som kommer till njurmedicinaren med avancerad njurskada säger: »Men jag har ju aldrig haft ont!»

Det har jag aldrig hört en reumatologpatient säga.

Vaskuliter i njuren uppmärksammas i stället från sitt kardinalsymtom hematuri. Denna kan ibland vara makroskopisk, men fordrar oftast urinundersökning för upptäckt. Som njurmedicinaren skulle man önska sig att de primärt behandlande läkarna oftare skulle använda urinstickan vid tillstånd med svårtolkade allmänsymtom och inte helt uppenbar diagnos. Tidig upptäckt är avgörande för prognosen!

Två vanliga vaskuliter

Mikroskopisk nekrotiserande vaskulit och Wegeners granulomatosis är de enda vaskuliter med njurengagemang som inte är sällsynta hos vuxna (Faktabruta 1). Bättre överlevnad och bättre diagnostik, främst hos äldre, har med-

Författare

GUNNAR WESTBERG

klinisk lärare, njurmedicinska sektionen, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.



SERIE

Vaskuliter

Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen nr 9/97.

fört att dessa tillstånd nu blivit mera kända.

Okarakteristisk symtombild

De flesta patienter har under månader diffusa allmänsymtom med trötthet, viktförlust, feber och artralgi (Faktabruta 2). Ofta föreligger lunginfiltrat, även vid mikroskopisk vaskulit. Behandling ges kanske mot pneumoni, ibland under lång tid och med olika an-

FAKTARUTA 1

Vaskuliter med njurengagemang

Det någorlunda vanliga

Mikroskopisk nekrotiserande vaskulit
Wegeners granulomatosis
Henoch-Schönleins purpura

Det sällsynta

Essentiell, blandad kryoglobulinemi
Klassisk periarteritis nodosa
Leukocytoklastisk hypersensitivitetsangit

De verkligt rara

Allergisk granulomatös angit (Churg-Strauss)
Vaskulit vid RA
Relapsing polychondritis
Jättecellsartriter