

Rapid progrediente Glomerulonephritis



RPGN:

- Immun-
histologie
- Serologie



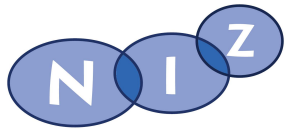
Erstbeschreibung
Halbmond-GN

Klinikum Mannheim 1918
Volhard und Fahr

Wilhelm H. Schmitt

Abb. 84. Kombinationsform.

Dresden 09. 10. 2008

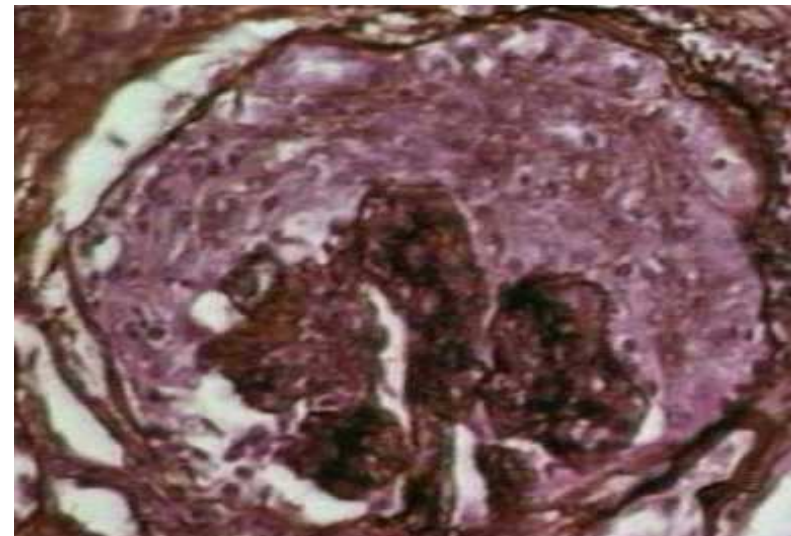
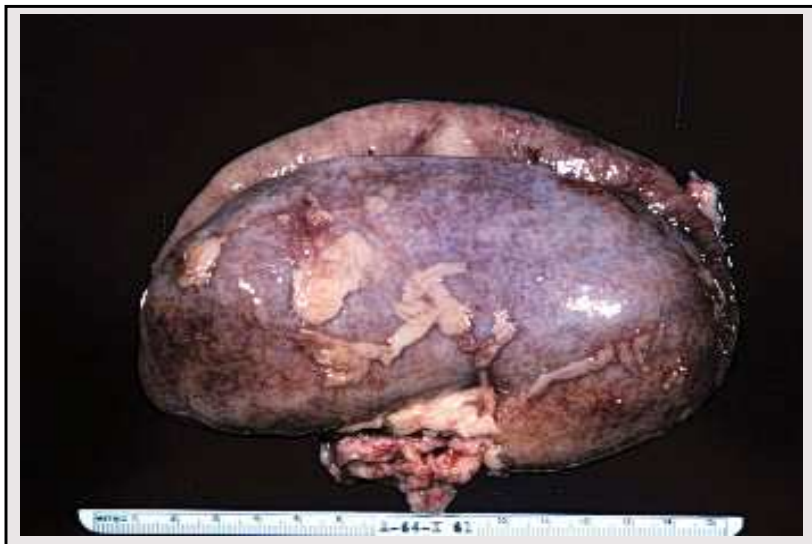


RPGN: Serologie / Immunhistologie

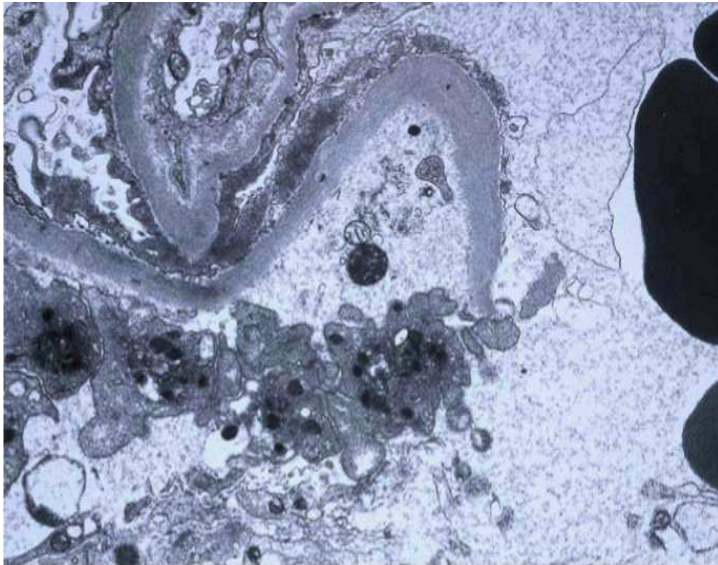


- **Was ist die „RPGN“ ?**
- **Immunhistologische Befunde**
 - **Linear, granulär, pauci-immune**
- **Serologie und Pathogenese**
 - **Anti-Basalmembran AK (anti-GBM)**
 - **Komplementaktivierung / Verbrauch; ANA**
 - **Anti-neutrophile zytoplasmatische AK (ANCA)**

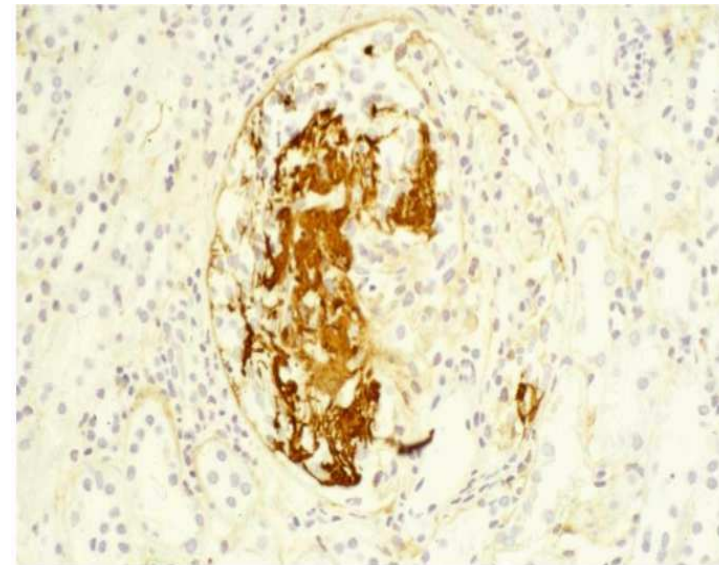
- **Zunächst klinische Bezeichnung für eine GN mit raschem Verlauf in die Dialysepflichtigkeit (Wochen bis Monate)**
- **Histologisch gekennzeichnet durch extrakapilläre Proliferation (Halbmond)**



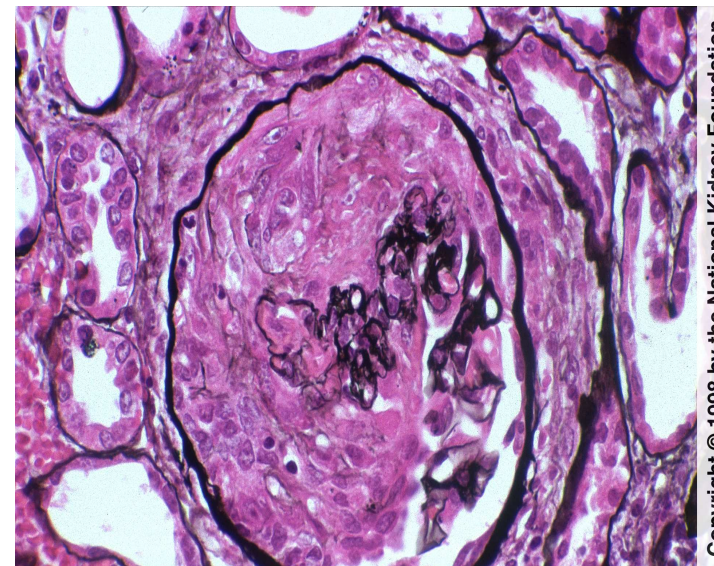
1. Ruptur der BM



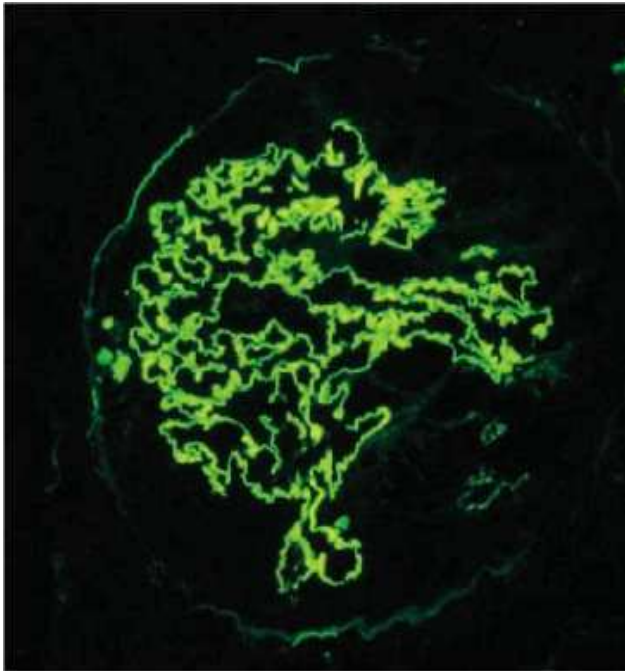
2. Fibrinexsudation in Baumannraum



3. Extrakapilläre Proliferation durch parietale Zellen und Makrophagen (Halbmond)



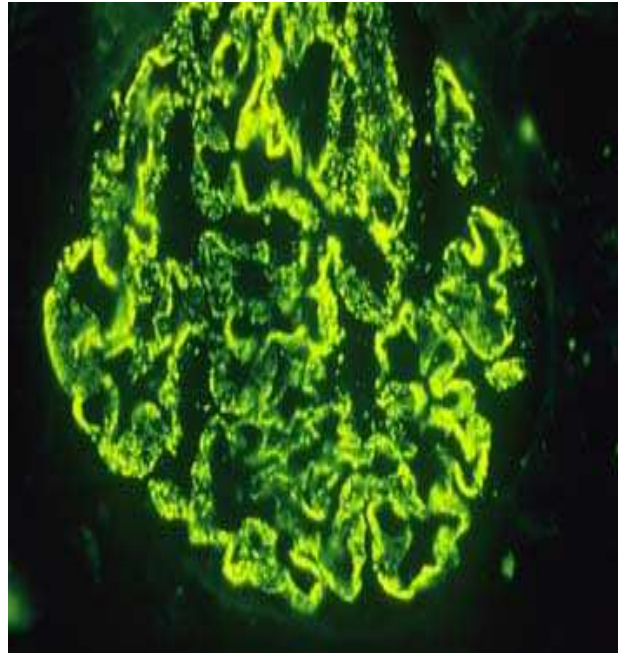
Typ I: Anti-GBM



5 %

Lineare IgG-Ablagerungen
entlang der glomerulären
Basalmembran

Typ II: Immunkomplex



35 %

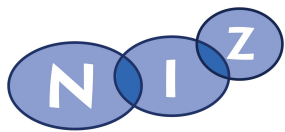
Granuläre Immunglobulin-
ablagerungen kapillär und
mesangial

Typ III: Pauci immun



60 %

Keine oder nur wenig
Immunglobulinablagerung



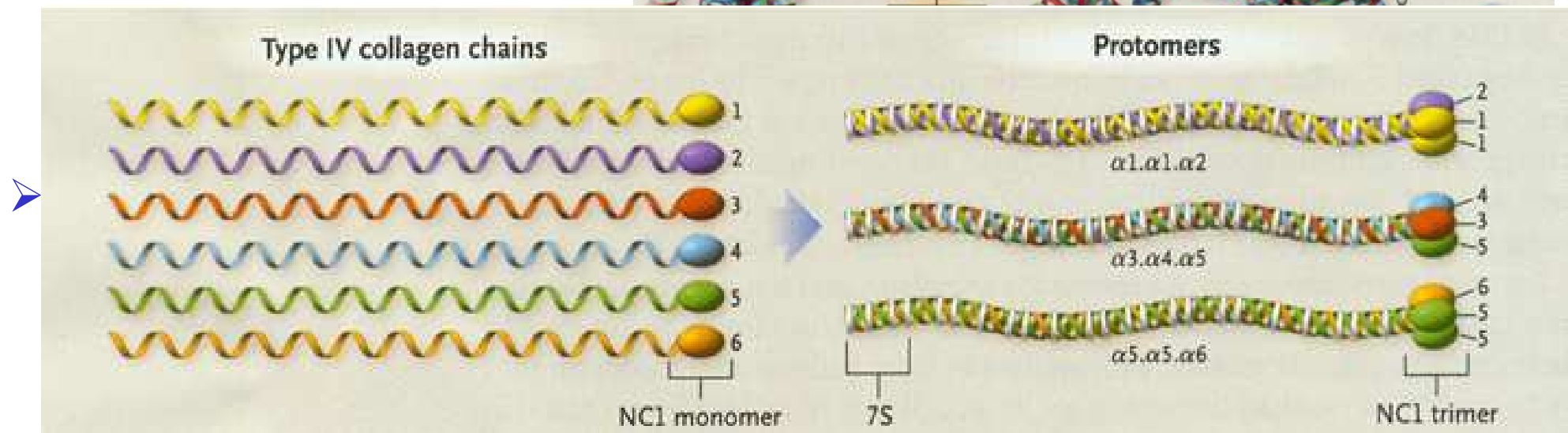
RPGN Typ I: Anti-GBM Nephritis



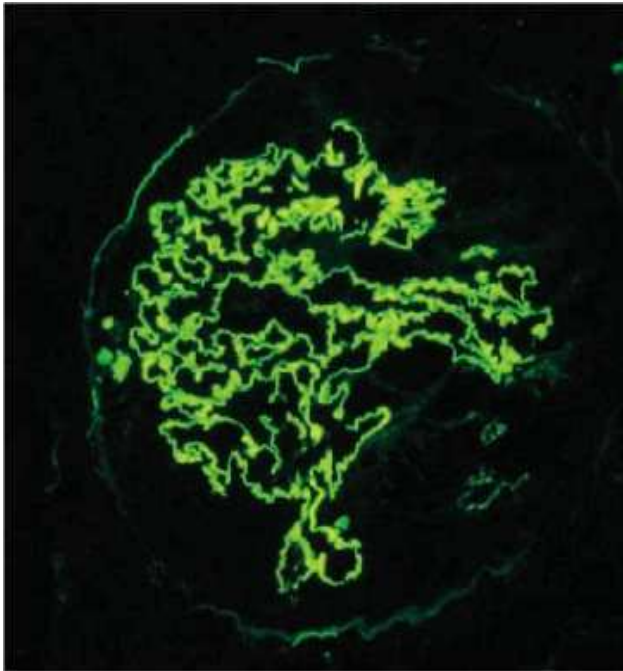
- Klinisch neben der RPGN oft alveoläre Hämorrhagien (Goodpasture Syndrom; bei zusätzlicher Noxe wie z.B. Rauchen)
- Serologisch AK gegen glomeruläre Basalmembran
- Reaktion mit der NC1 subunit des Typ IV Kollagens
- Auslöser unklar; T-Zellen pathogenetisch wichtig

Kollagen Typ IV Netzwerk

- Zusammenlagerung von jeweils 4 Tripple Helix Organisation des Typ IV Kollagens



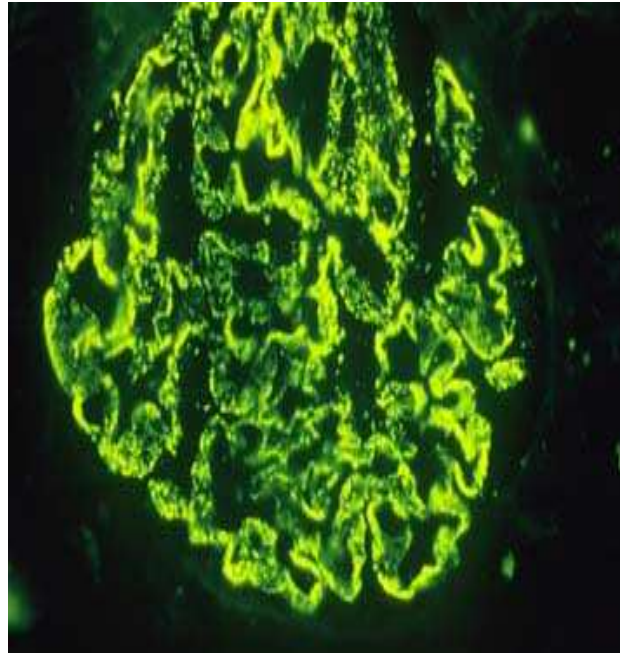
Typ I: Anti-GBM



5 %

Lineare IgG-Ablagerungen
entlang der glomerulären
Basalmembran

Typ II: Immunkomplex



35 %

Granuläre Immunglobulin-
ablagerungen kapillär und
mesangial

Typ III: Pauci immun



60 %

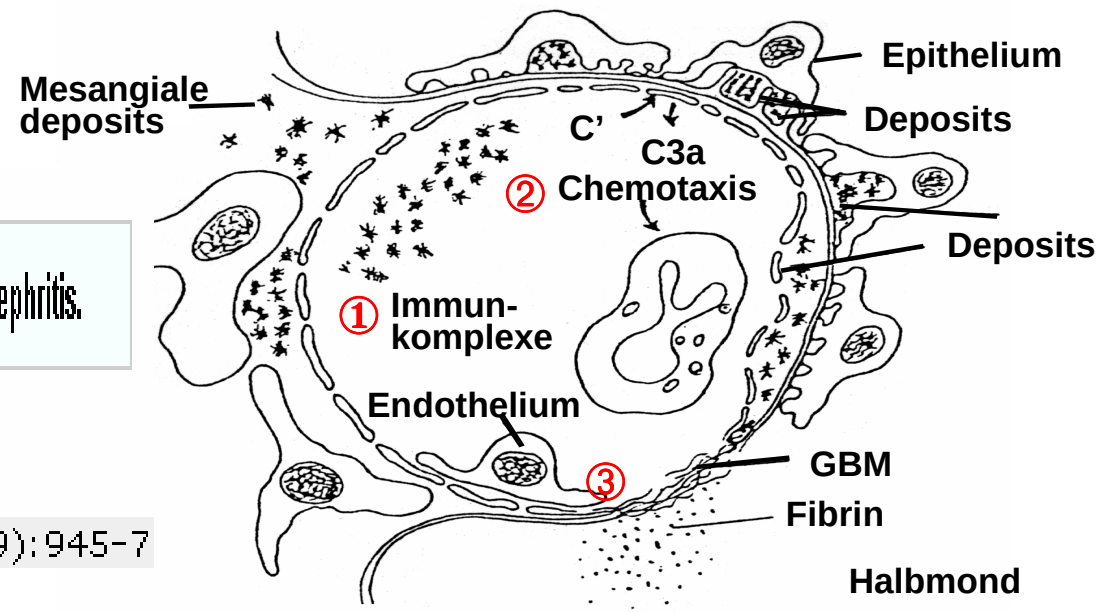
Keine oder nur wenig
Immunglobulinablagerung

- Klinisch assoziiert mit sehr heterogenen Krankheitsbildern
- Kann als Komplikation jeder primären oder sekundären Immunkomplex-GN auftreten (u.a. membranoproliferative und membranöse GN, IgA Nephropathie, SLE, Kryoglobulinämie)
- Auslöser: häufig Infektionen; oft auch unklar
- Halbmonde als Sekundärkomplikation
- Verlauf abhängig von Grunderkrankung

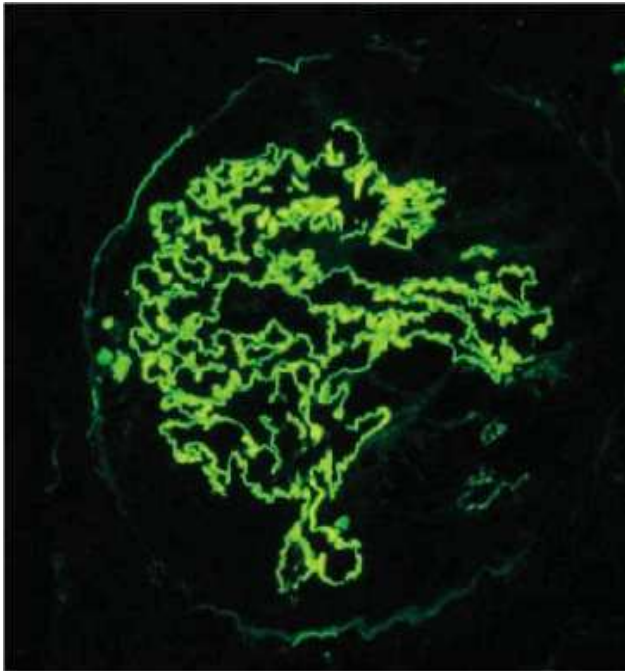
IgA deposits along glomerular basement membranes in rapidly progressive glomerulonephritis.

[Cai G, Chen P, Wu D, Shi S, Yin Z, Zhang X, Wei R, Chen X.](#)

[South Med J.](#) 2008 Sep; 101(9):945-7



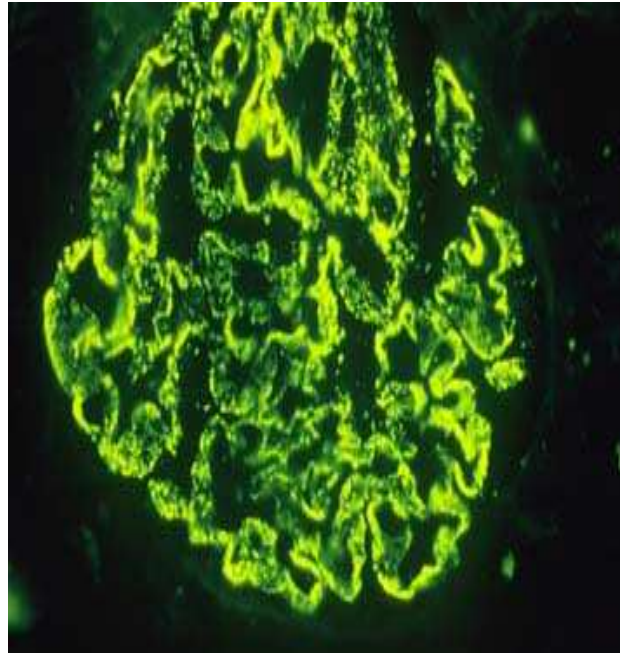
Typ I: Anti-GBM



5 %

Lineare IgG-Ablagerungen
entlang der glomerulären
Basalmembran

Typ II: Immunkomplex



35 %

Granuläre Immunglobulin-
ablagerungen kapillär und
mesangial

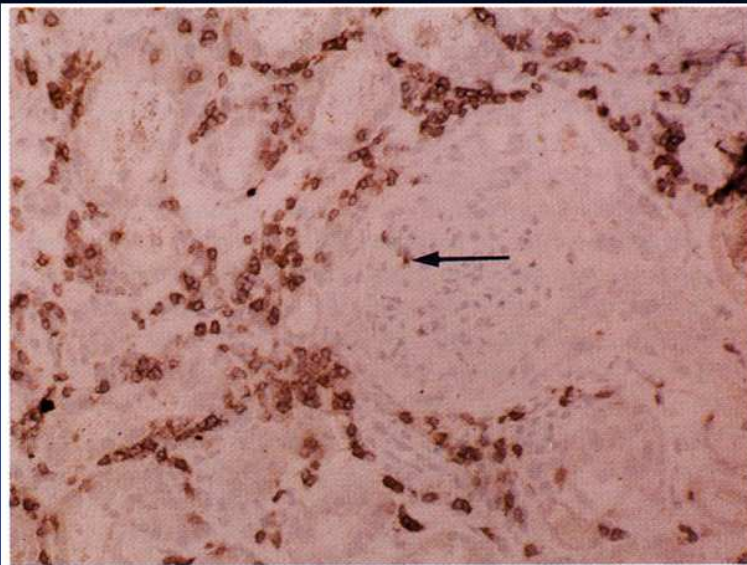
Typ III: Pauci immun



60 %

Keine oder nur wenig
Immunglobulinablagerung

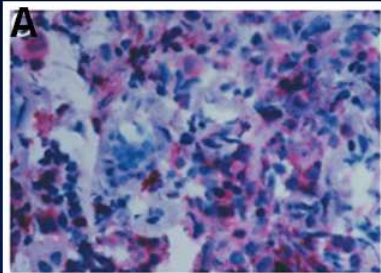
Pathogenese der renalen Vaskulitis



Renale Infiltration von CD3 positiven T-Zellen vor Allem im Interstitium. Ein Glomerulus ohne Halbmond enthält intraglomeruläre T-Zellen (Pfeil)

Bolton et al., Kid Int 1987

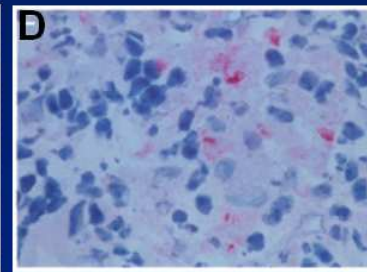
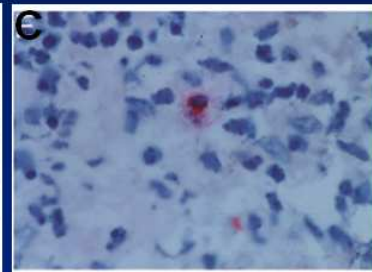
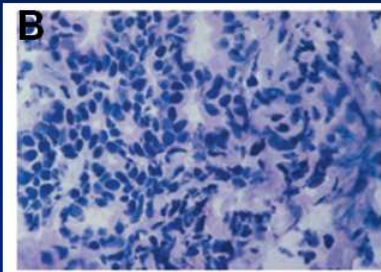
➤ Renale T-Zell Infiltration bei hämolytisch-urämisches Syndrom und werden zwischen gute



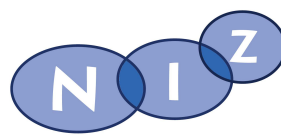
(A) CD4+ T-Zellen

(B) Negative Färbung auf CD28

(C) Expression von $TNF\alpha$ und (D) $IFN\gamma$



➤ T-Zell Infiltration der Nasenschleimhaut bei M. Wegener



Pathogenese und T-Zellen: Therapien



- **Ansprechen auf Anti-Thymocyten Globulin**
Schmitt et al., Kid Int 65:1440-48, 2004
- **Ansprechen auf anti-CD4 and anti-CD52 Antikörper**
Lockwood et al., QJM 89:903-12, 1996
- **Lymphocyten-Apharese**
Furuta et al., Lancet (letter) 352:203-4, 1998
- **Ansprechen auf 15-Deoxyspergualin**
Birck et al., JASN 14:440-47, 2003
Schmitt et al., NDT 20:1083-92, 2005

Complexes

- Ätiologie und Pathogenese fast sämtlicher Vaskulitiden blieben lange Zeit unklar. Oder Autoantikörper, + histolog. pauci immune ?
- T-Zell vermittelte Prozesse wurden postuliert – und es gibt hierfür inzwischen Evidenzen
- Pathogenetisch relevante – ebenfalls verwertbare – Autoantikörper waren
- Dennoch wurde eine **Immunkomplex** Pathogenese favorisiert



SHORT REPORTS

Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology?

Focal and segmental glomerulonephritis occur in mesangial IgA disease and several systemic diseases, but often the aetiology is unknown.¹ We describe eight patients seen over five years with a generalised illness associated with segmental necrotising glomerulonephritis. Clinical findings and the geographic distribution of the cases suggest that infection by a group A arbovirus may have been an aetiological factor.

Patients, methods, and results

The patients were four men and four women aged 28-71 years. All had been ill for several weeks with lethargy, weight loss, arthralgia or myalgia, and anorexia, nausea, vomiting, or diarrhoea. Renal symptoms (haematuria, loin pain, and oedema) were present in five and respiratory symptoms (dyspnoea or haemoptysis) in four. In all cases urine analysis showed microscopic haematuria, and in most there were also granular and hyaline casts and a small amount of protein. Serum creatinine concentration exceeded 0.1 mmol/l (1.1 mg/100 ml) in seven. Chest x-ray films showed abnormalities in five: in three these were mild and attributed mainly to oedema, but one had widespread intrapulmonary haemorrhage and another showed diffuse infiltration "consistent with a collagen disease." In all patients the erythrocyte sedimentation rate exceeded 100 mm in the first hour; five had a blood leucocyte count exceeding $10 \times 10^9/l$.

Routine tests for autoantibodies were negative, but all patients had in their serum a factor that stained the cytoplasm of neutrophil leucocytes by indirect immunofluorescence. Its maximum titre was 1/256, and it was predominantly IgG. It stained human leucocytes of different ABO blood groups equally well, but rodent leucocytes generally were unstained, although occasionally there was some weak cross-reactivity. Usually this neutrophil staining activity disappeared within a few days of the start of treatment, but in two patients it was present 12 months later, when the disease was otherwise quiescent. A retrospective serological survey for arbovirus antibody showed titres of 1/20 and 1/40 for Ross River virus in seven of the eight cases, suggesting previous infection.

Renal biopsy during the initial illness showed segmental necrotising glomerulonephritis with accumulation of fibrin and frequent formation of a crescent in the adjacent part of Bowman's space. Usually 35-75% of glomeruli were affected, but in two cases more than 90% were, while in one case fewer than 10% contained a lesion. Direct immunofluorescence showed only small irregular deposits of fibrin in damaged glomerular lobules and adjacent crescents.

All patients were treated with prednisolone (50 mg/day) and either cyclophosphamide (100 mg/day; seven patients) or azathioprine (100 mg/day; one). Three required haemodialysis, of whom two also received plasmapheresis (seven and 10 exchanges). After follow-up for one to five years all patients were alive and well; four had some residual impairment of renal

function, but none required chronic haemodialysis or renal transplantation. Recurrent disease occurred in two cases, three and five years after the onset. In both this was associated with reappearance of antineutrophil factor in the serum, and renal biopsy showed active segmental glomerulonephritis on a background of long-standing glomerular scarring. Both patients again responded to treatment with prednisolone and cyclophosphamide.

Comment

The glomerular lesions in these cases were morphologically indistinguishable from those in microscopic polyarteritis nodosa.² Staining of neutrophil cytoplasm by these patients' sera was a characteristic diagnostic finding; this has not been previously described and has not been seen otherwise in more than 5000 sera examined during the past five years. Because of an unusual rural clustering of the cases, mainly in the Murray River valley, and the prominence of arthralgia and myalgia, this condition may be related to epidemic polyarthritides, which is common in this area³ and caused by Ross River virus.⁴ Serology showed evidence of previous infection by this virus in seven of the eight patients; the prevalence of serum antibodies to this virus in this region is 14.6%.⁵

Further serological investigation using IgM antibody as an index of recent infection is needed to establish a causal role for Ross River virus in this form of glomerulonephritis.

We thank Dr N D Stallman of the Queensland State Health Laboratories for the arbovirus antibody studies.

¹ Heptinstall RH. *Pathology of the kidney*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1974.

² Davison J, Ball J, Platt R. The kidney in periarthritis nodosa. *Q J Med* 1948;17:175-202.

³ Anderson SG, French EL. An epidemic exanthem associated with polyarthritides in the Murray Valley, 1956. *Med J Aust* 1957;ii:113-7.

⁴ Doherty RL, Whitehead RH, Gorman BM, O'Gower AK. The isolation of a third group A arbovirus in Australia with preliminary observations on its relationship to epidemic polyarthritides. *Australian Journal of Science* 1963;26:183-4.

⁵ Echuca-Melbourne Collaborative Group. Arbovirus infection in a Murray Valley community. *Med J Aust* 1974;ii:257-9.

(Accepted 26 May 1982)

St Vincent's Hospital, Melbourne, Victoria 3065, Australia

D J DAVIES, MD, FRCPA, deputy director, department of anatomical pathology

J E MORAN, MB, FRACP, renal physician

J F NIALL, MD, FRACP, senior renal physician

Department of Anatomy, University of Melbourne, Victoria 3052, Australia

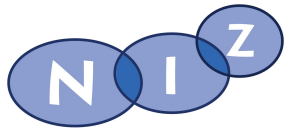
G B RYAN, MD, PHD, professor

Australische Arbeitsgruppe um

**Davis DJ, et al.,
BMJ 1982**

**Antikörper gegen
Granulozyten bei
nekrotisierender GN**

**Paper fand zunächst
keine weitere
Beachtung**



Assoziation ANCA und M. Wegener



AUTOANTIBODIES AGAINST NEUTROPHILS AND MONOCYTES: TOOL FOR DIAGNOSIS AND MARKER OF DISEASE ACTIVITY IN WEGENER'S GRANULOMATOSIS

F. J. VAN DER WOUDE

S. LOBATTO

H. PERMIN

M. VAN DER GIESSEN

N. RASMUSSEN

A. WIIK

L. A. VAN ES

G. K. VAN DER HEM

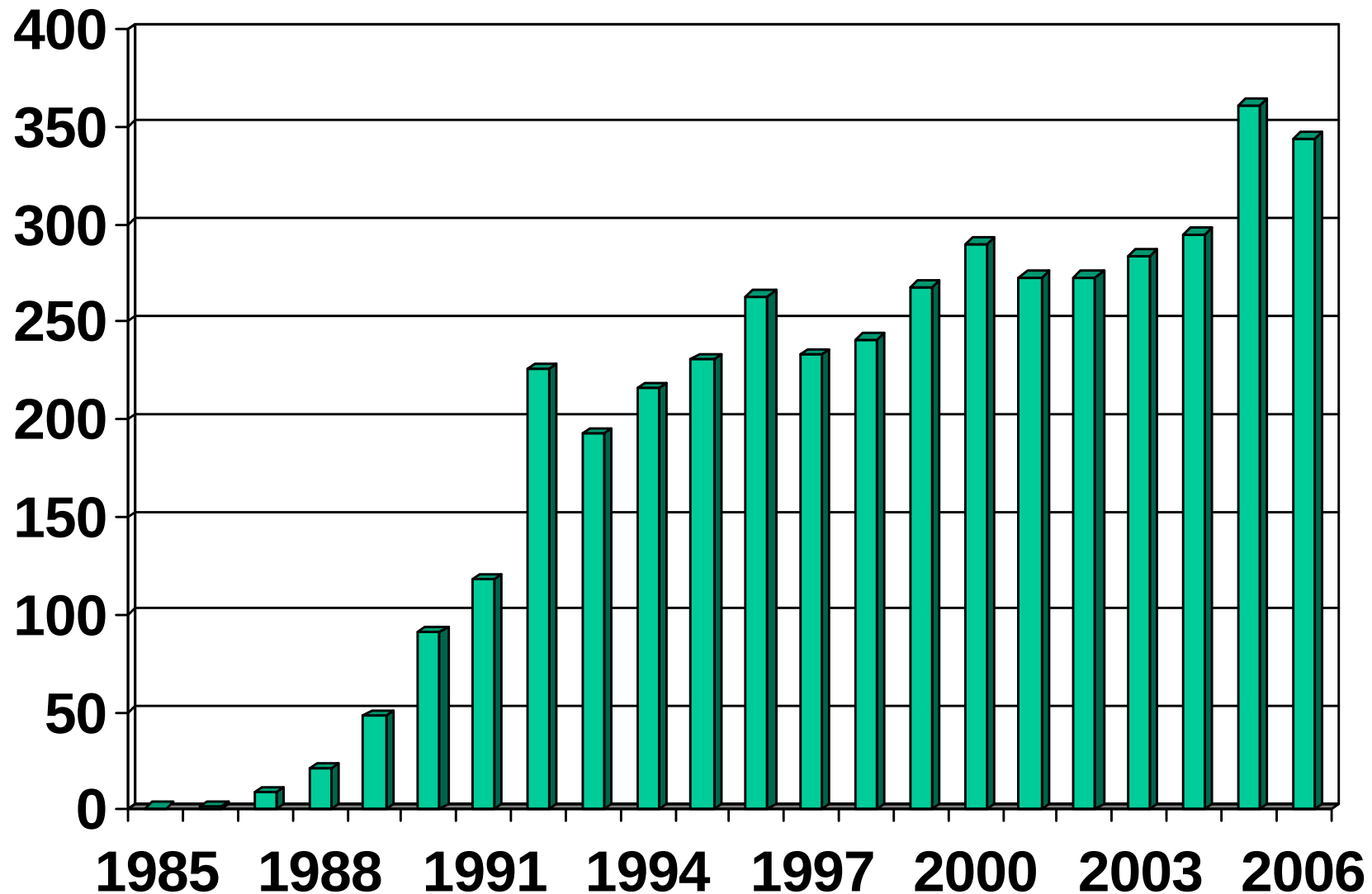
T. H. THE

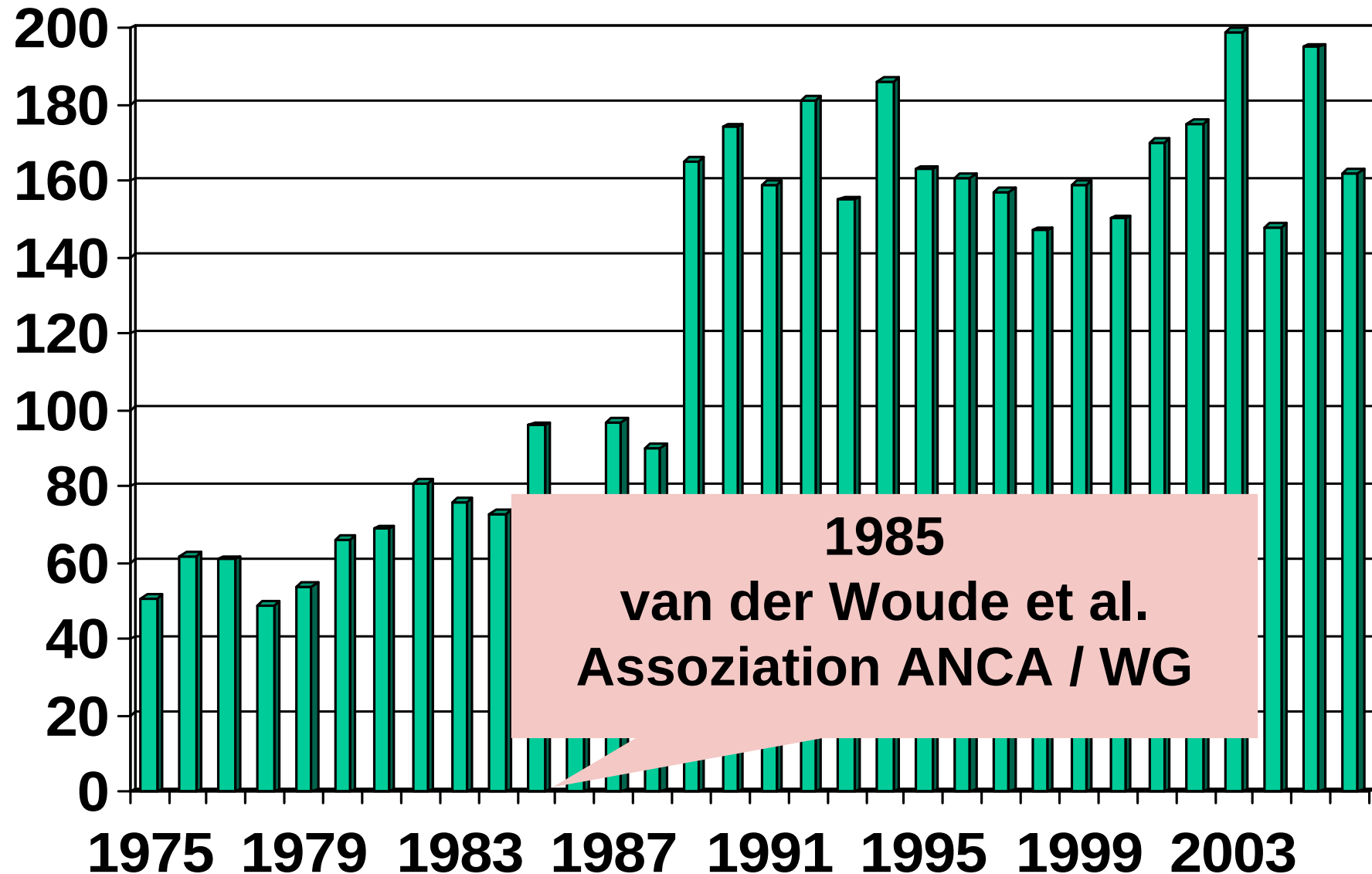
*Departments of Clinical Immunology and Nephrology, University of
Groningen; Department of Nephrology, University of Leiden, The
Netherlands; and Department of Rheumatology, University of
Copenhagen, Denmark*

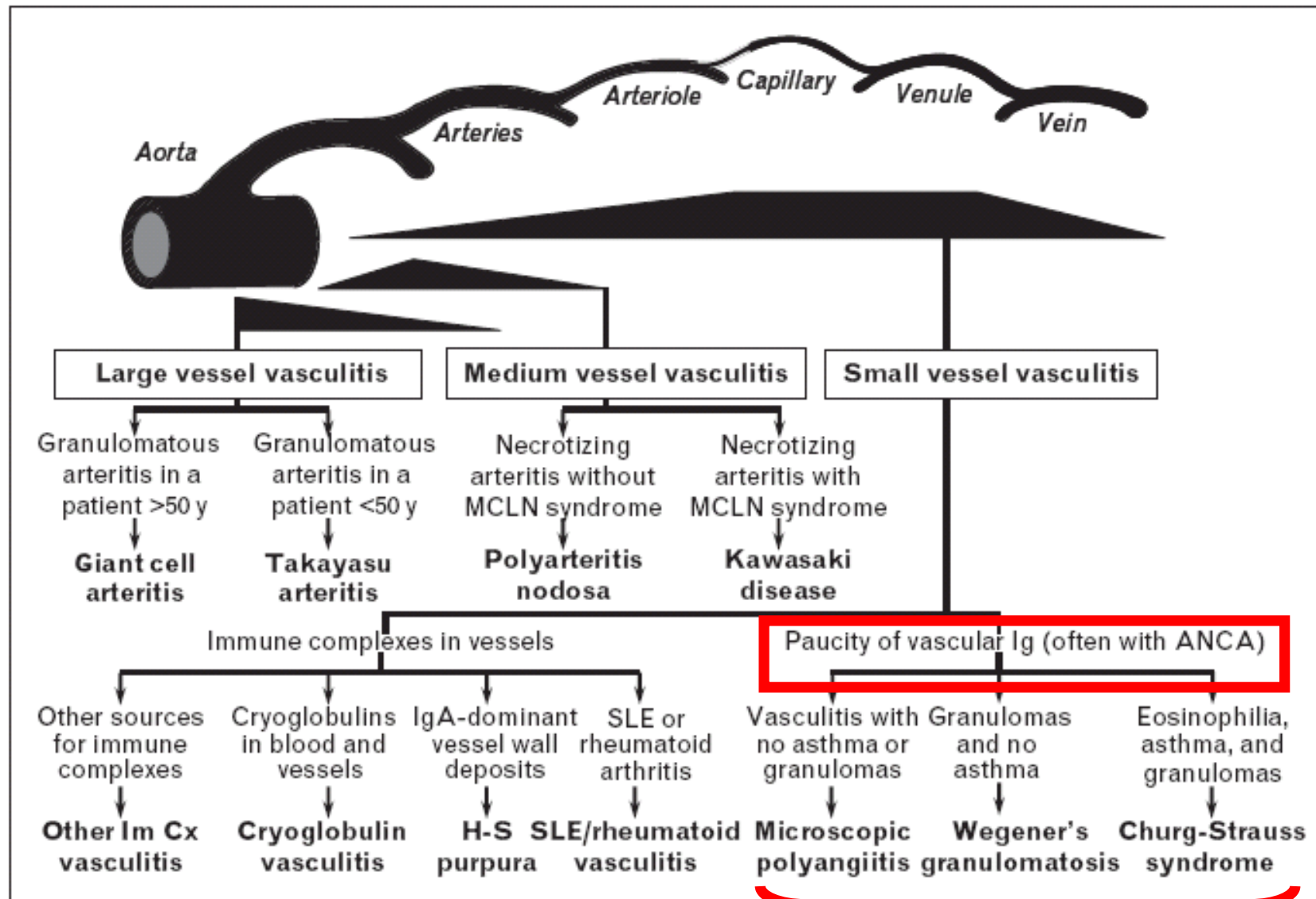
THE LANCET, FEBRUARY 23, 1985



Suchbegriff: ANCA / ACPA





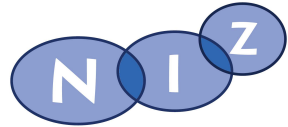


Nosology of primary vasculitis

J. Charles Jennette^a and Ronald J. Falk^b

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Curr Opin Rheumatol 19:10-18, © 2007

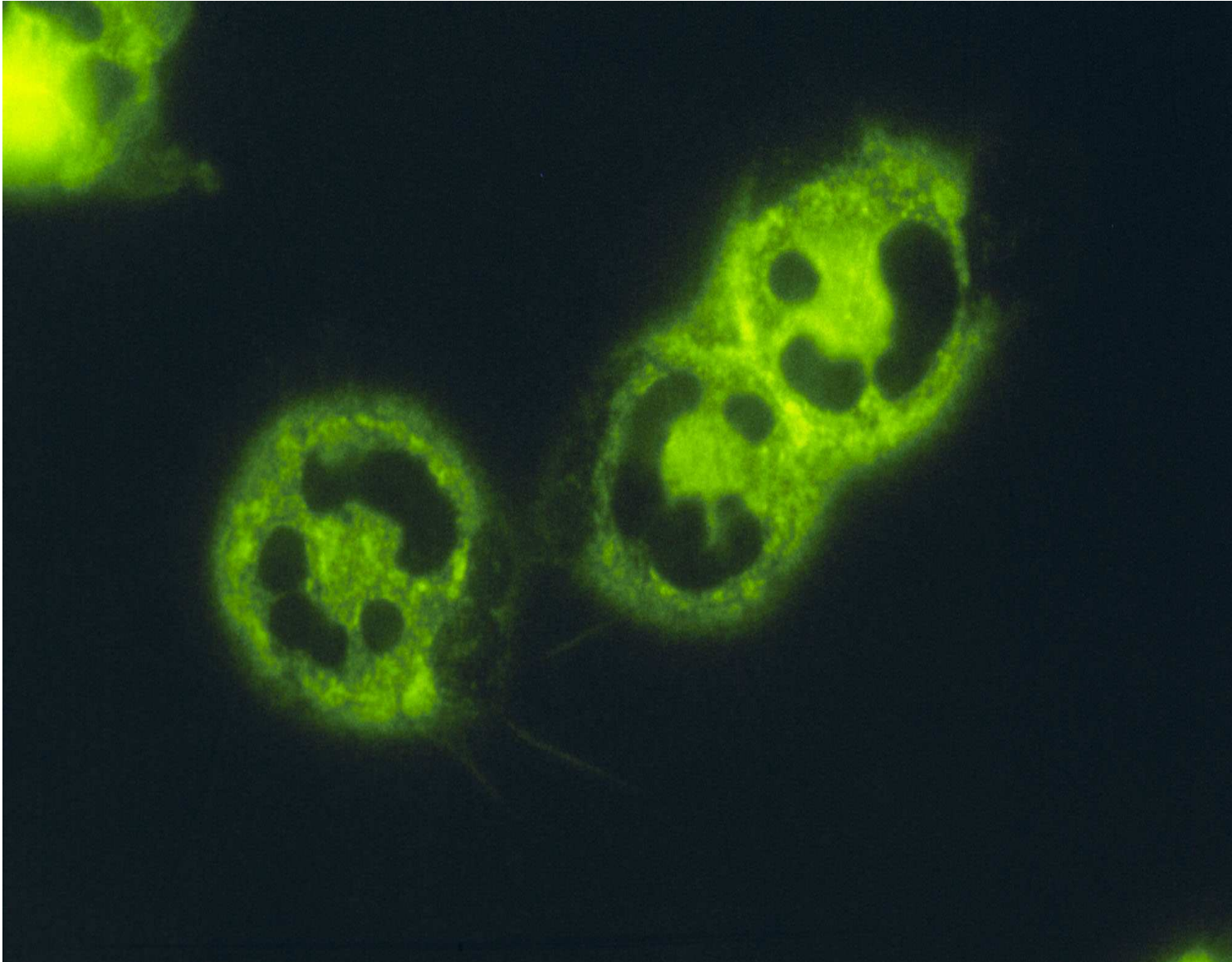


Definition ANCA



- Autoantibodies
- directed against antigens found in cytoplasmic granules of neutrophils and monocytes

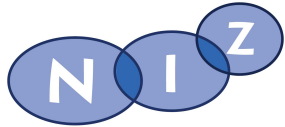
van der Woude, Daha, van Es; Clin exp Immunol 1989



C-ANCA:

„classical ANCA“

**Zentral
akzentuierte,
körnige,
zytoplasmatische
Floureszenz auf
alkohol-fixierten
PMN und
Monozyten**



C-ANCA: Anti- Proteinase 3 (PR3)



ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASM ANTIBODIES IN WEGENER'S GRANULOMATOSIS RECOGNIZE AN ELASTINOLYTIC ENZYME

By JENS LÜDEMANN, BERT UTECHT, AND WOLFGANG L. GROSS

From the I. Medizinische Universitätsklinik, 2300 Kiel, Federal Republic of Germany

[J Exp Med.](#) 1990 Jan 1;171(1):357-62.

Wegener's autoantigen decoded

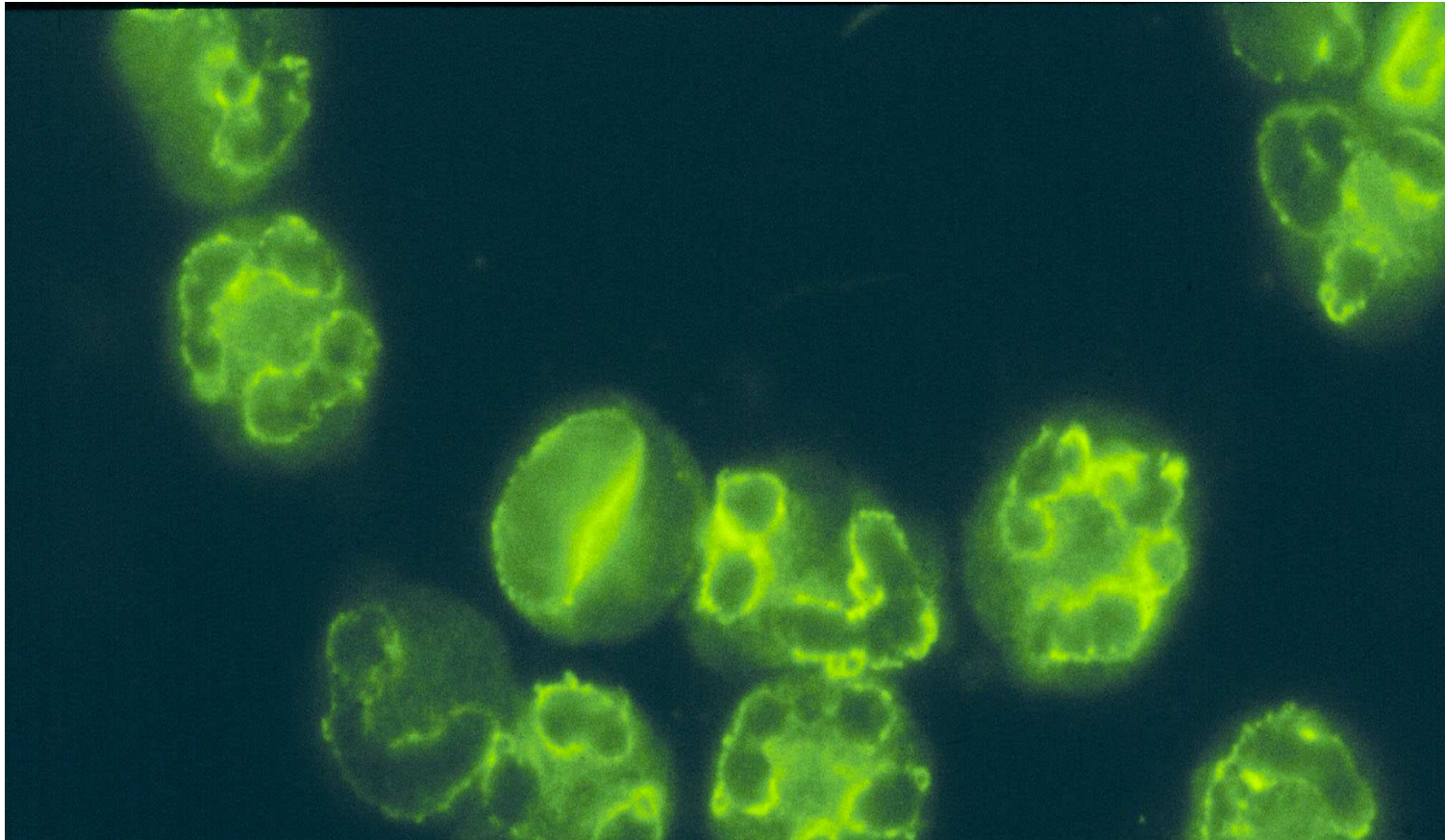
D. E. JENNE, J. TSCHOPP, J. LÜDEMANN, B. UTECHT & W. L. GROSS

Institute of Biochemistry, University of Lausanne, CH-1066 Epalinges, Switzerland

Abteilung für klinische Rheumatologie der Medizinischen Universität zu Lübeck und Rheumaklinik, D-2357 Bad Bramstedt, FRG

Nature **346**, 520 (09 August 1990); doi:10.1038/346520a0

- Das zuvor identifizierte 29.000 kd Zielantigen der C-ANCA ist PR3
- PR3 ist identisch mit Myeloblastin (wichtig bei Ausreifung von Myelozyten)

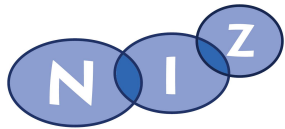


P-ANCA:

**„perinukleäre
ANCA“**

Oft ringartige,
perinukleäre
zytoplasmatische
Floureszenz auf
alkohol-fixierten
PMN und
Monozyten

Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis.



ANCA: die Zielantigene



C-ANCA

– meist *anti-Proteinase 3 (PR3)*

P-ANCA

– oft *anti- Myeloperoxidase (MPO)*

atypische ANCA

– teils *anti- PR3, - MPO*

– *andere, z.B. Laktoferrin, Elastase,
Cathepsin G, Lysozym*

Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis.

ti-

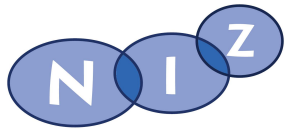
St

De [Wiesner O](#), [Russell KA](#), [Lee AS](#), [Jenne DE](#), [Trimarchi M](#), [Gregorini G](#), [Specks U](#).

-72.

Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA.

[Arthritis Rheum](#). 2004 Sep;50(9):2954-65.



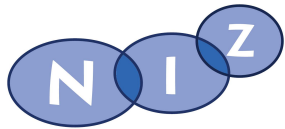
ANCA Zielantigene: Elastase



Elastase-ANCA-associated idiopathic necrotizing crescentic glomerulonephritis—a report of three cases

Alexandre Seidowsky¹, Maxime Hoffmann², Sophie Ruben-Duval³, Rafik Mesbah¹, Eric Masy⁴, Xavier Kyndt³, Béchir Maouad¹, Stéphane Billion¹, Laure Hélène Noël⁵, Philippe Vanhille³ and Pierre Bataille¹

- 3 Fälle von anti-HLE pos. Halbmond-GN
- MPO- und PR3-ANCA neg.
- Immunhistologie pauci-immune, kein Komplementverbrauch
- Remission unter Cyclophosphamid und Corticosteroid

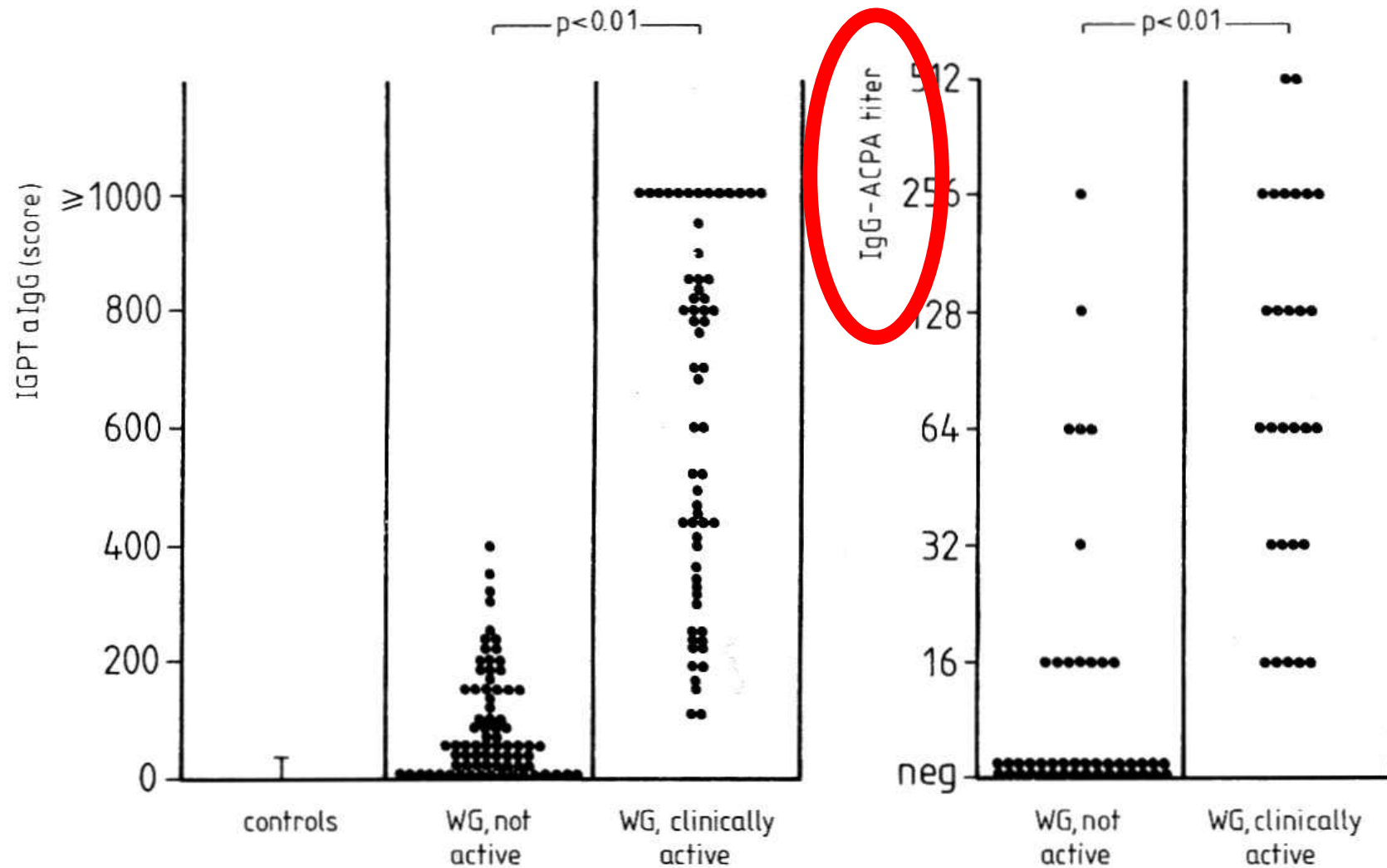


Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper



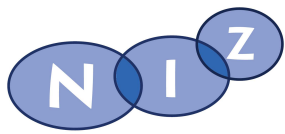
Überblick:

- Einführung: Vaskulitis in der „Vor - ANCA - Ära“
 - Einteilung, Diagnostik, Pathogenese
- ANCA: Mehr als ein diagnostischer Meilenstein
 - Was sind ANCA ?
 - **Diagnostische und prognostische Relevanz**
 - Pathogenetische + therapeutische Implikationen





Standardisierte Tests: Spezifität bzgl. Krankheitskontrollen			%
Spezifität:	IIF:	cANCA	95
		pANCA	81
	ELISA's:	PR3-ANCA	87
		MPO-ANCA	91
	Kombination IIF / ELISA:	cANCA / PR3-ELISA	99
		pANCA / MPO-ELISA	99
Sensitivität:	für WG:	cANCA / PR3-ELISA	73
	für MPA:	pANCA / MPO-ELISA	67



Diagnostische Bedeutung der ANCA



**Die hohe Spezifität der PR3- und MPO-ANCA
für AASV...**

- **Könnte zu einer Überschätzung der diagnostischen Relevanz eines positiven Testes und damit zu einem diagnostischen / therapeutischen Dilemma führen**
- **Der diagnostische Wert der ANCA wird daher immer wieder hinterfragt**



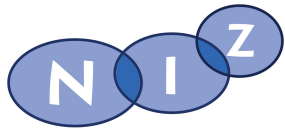
Obwohl AASV häufiger auftreten als oft angenommen wird, sind sie doch selten ...

	1998	1999	2000	2001	2002
All PSV	54 (39–68)	48 (34–61)	45 (34–61)	40 (31–50)	42 (31–52)
GCA	17 (8–24)	9 (3–15)	9 (3–15)	10 (4–16)	13 (6–20)
≥50 years†	46 (33–59)	25 (14–36)	31 (18–44)	27 (16–38)	37 (23–50)
ANCA-associated PSV	11 (5–18)	9.5 (4–16)	12 (5–19)	12 (5–19)	16 (8–24)
WG	8 (2–14)	6 (1–11)	8 (2–13)	9 (3–15)	12 (5–19)
MPA	3 (0–6)	2.5 (0–6)	3 (0–6)	2 (0–4)	3 (0–6)
CSS	0 (0)	1 (0–3)	1.5 (0–3)	1 (0–3)	2 (0–4)
PAN	1 (0–3)	2 (0–4)	1 (0–2)	0.4 (0–2)	0.4 (0–2)
HSP	7 (2–12)	10 (4–16)	6 (3–9)	7 (4–11)	3 (0–6)
CLA	9 (3–15)	8 (2–14)	9 (3–15)	6 (3–9)	4 (1–7)
TA	1 (0–3)	1 (0–3)	0.5 (0–2)	0.4 (0–2)	0.4 (0–2)
Kawasaki	0 (0)	1 (0–3)	1 (0–2)	1 (0–3)	0 (0)
UV	9 (3–15)	8 (2–14)	6 (3–9)	3 (0–6)	5 (2–8)

Inzidenz
AASV ≈
12 /
Million im
Norden
Deutsch-
lands

Reinhold-Keller E, *Arthritis & Rheumatism* 53:93-99, 2005

➤ Falsch-positive Befunde sind daher bei niedriger “pretest probability” für AASV häufig zu erwarten



Empfehlungen: Wann auf ANCA testen ?

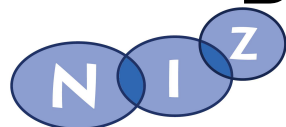


Guidelines*	Clinical definition
Glomerulonephritis, especially rapidly progressive	(A) Creatinine level > 2.0 mg/dL (> 176.8 $\mu\text{mol/L}$) (normal range, 0.7 – 1.3 mg/dL [61.9 – 114.9 $\mu\text{mol/L}$]) immediately before ANCA testing or (B) urinary red blood cell casts or hematuria with > 5 red blood cells per high-powered microscopic field
Pulmonary hemorrhage, especially pulmonary renal syndrome	Hemoptysis or pulmonary hemorrhage
Cutaneous vasculitis with systemic features myalgias, arthralgias, or arthritis	Purpura, rash, or livedo with concurrent fever, weight loss, myalgias, arthralgias, or arthritis
Multiple lung nodules	At least 1 nodule seen on any imaging study [†]
Chronic destructive disease of the upper airways	Epistaxis or erosive changes seen on clinical examination or imaging studies not owing to previous surgery
Long-standing sinusitis or otitis	(A) Hearing loss, blocked ears, or ear pain or (B) sinusitis or otitis specified as the reason for ANCA testing order
Subglottic, tracheal stenosis	(A) Visualized on imaging studies or (B) tracheal stenosis specified as the reason for ANCA testing
Mononeuritis multiplex or other peripheral neuropathy	Sensory or motor changes, including cranial nerve palsies
Retroorbital mass	Radiographic visualization of a mass lesion

„Ordering guidelines“:

Steigerten den positiven prädiktiven Wert auf 62%,

Senkten falsch-positive um 27% ohne Verlust an Sensitivität

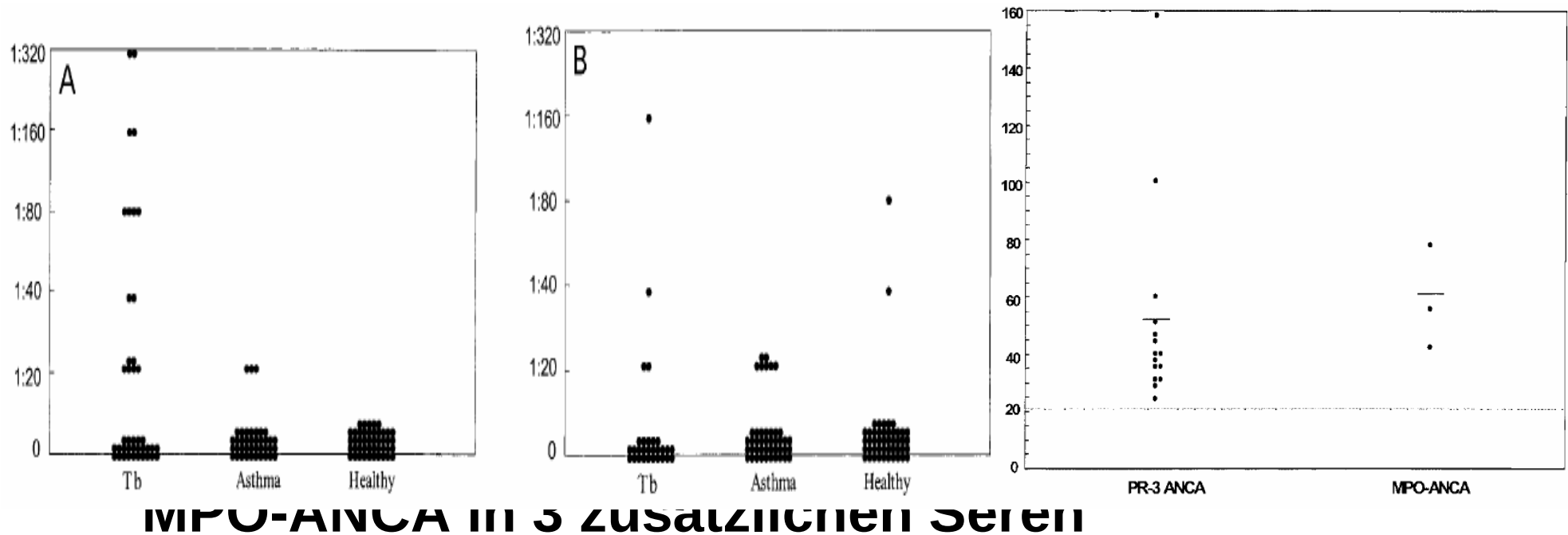


Bei zahllosen Erkrankungen wurde eine Assoziation mit ANCA beschrieben ...



Infectious disorders

Tuberculosis	De Clerk, 1989; Adebajo, 1993; Flores-Suárez, <i>et al.</i> [29*]
Leprosy	Medina 1998
<i>Pseudomonas</i> infection in cystic fibrosis	Zhao, 1996; Sediva, 1998; Schultz, 2000
Bacterial septicemia	Mege <i>et al.</i> , 1993
Subacute bacterial endocarditis	Choi, 2000
Leptospirosis	Constantin, 1996
<i>Aspergillus</i>	Cho 1995
Sporotrichosis	Byrd, 1998
Paracoccidioidomycosis, chromomycosis	Stappaerts, 1999, Galnerin <i>et al.</i> , 1996
Amoebiasis	Pudifin, 1994
Malaria	Adebajo, 1993
Influenza	Staud, Ramos, 2001
HIV	Davenport, 1991; Savige, 1994, Cornely, 1999
Hepatitis C	Wu <i>et al.</i> [27]

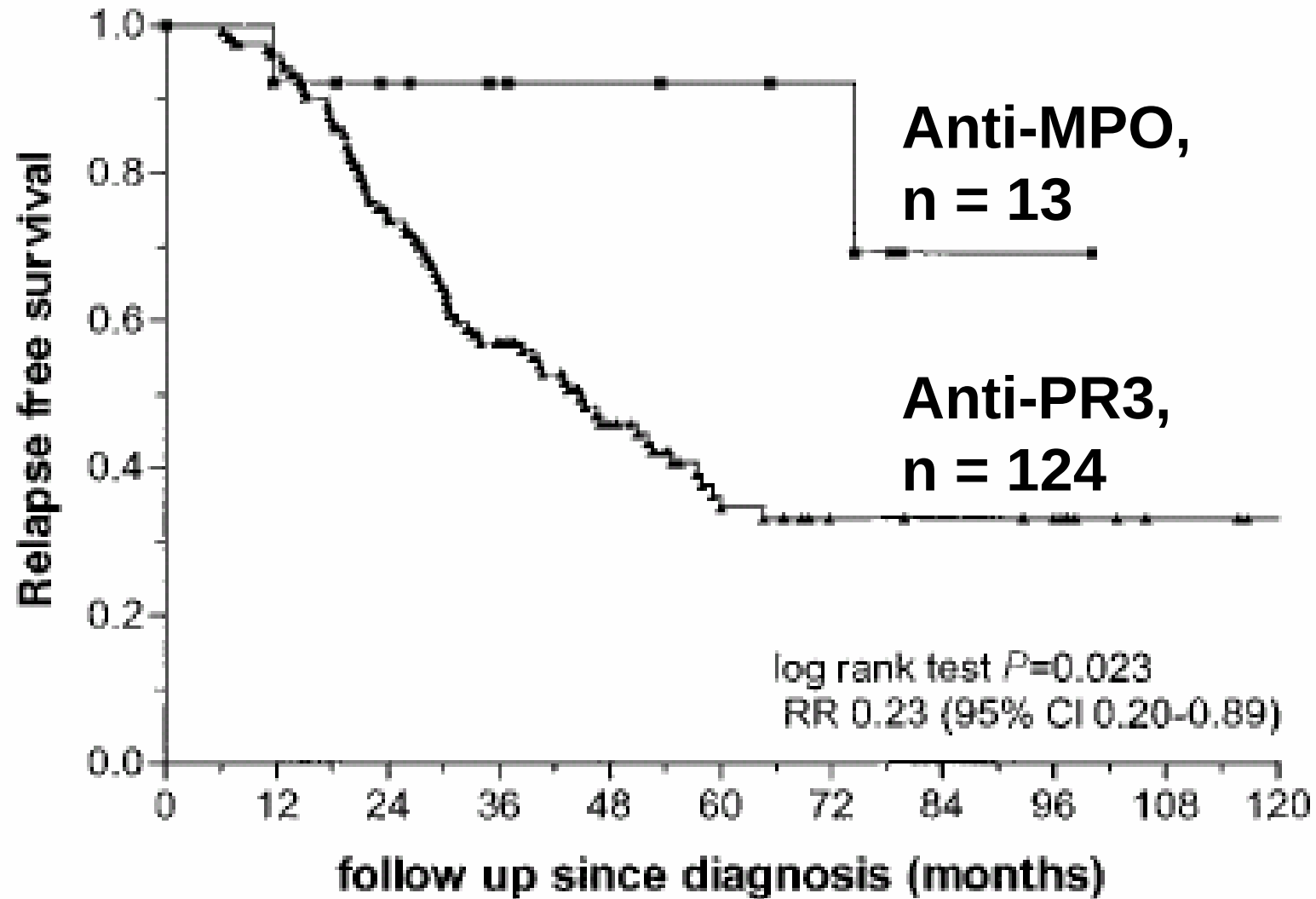


Flores-Suarez LF, Rheumatology (Oxford) 42:223-29, 2003

➤ In Ländern mit hoher Prävalenz der TB sollte TB bei ANCA-positiven Patienten ausgeschlossen werden

➤ Europa (Frankreich): 7 von 67 TB Seren waren ANCA positiv (einschließlich 3 C-ANCA), alle PR3 und MPO negativ

Teixeria L, Rheumatology (Oxford) 44:247-50, 2005



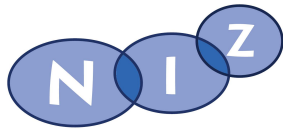
Number of patients	ANCA pattern on IIF	ANCA increase before or at time of relapse (%)	ANCA increase followed by relapse (%)	Study
35	C-ANCA	100	77	[39]
10	C-ANCA	100	75	[50]
58	C-ANCA	90	82	[51]
10	N.R.	82	65	[52]
68	C-ANCA	24	56	[53]
37	C-/P-ANCA	43	23	[54]
19	C-ANCA	NR	57	[48]
85	C-ANCA	52	57	[55]
18	C-/P-ANCA	37	NR	[56]
43	C-/P-ANCA	NR	37	[44]

- Rezidiv nach Anstieg des ANCA-Titers bei 210 von 365 Fällen (58%)
- 42% der Fälle wären unnötigerweise behandelt worden, wenn sich die Therapie nach dem Titer gerichtet hätte

Schmitt WH, Cur Opin Rheumatol 16:9-17, 2004

- Im systematischen Review ließ sich der prognostische Wert serieller ANCA-Bestimmungen nicht formell belegen

Birck R, Schmitt WH, van der Woude FJ, Am J Kid Dis 47:15-23, 2006

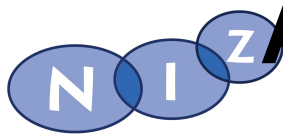


Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper



Überblick:

- Einführung: Vaskulitis in der „Vor - ANCA - Ära“
 - Einteilung, Diagnostik, Pathogenese
- ANCA: Mehr als ein diagnostischer Meilenstein
 - Was sind ANCA ?
 - Diagnostische und prognostische Relevanz
 - **Pathogenetische + therapeutische Implikationen**



ANCA: Direkte pathogenetische Rolle



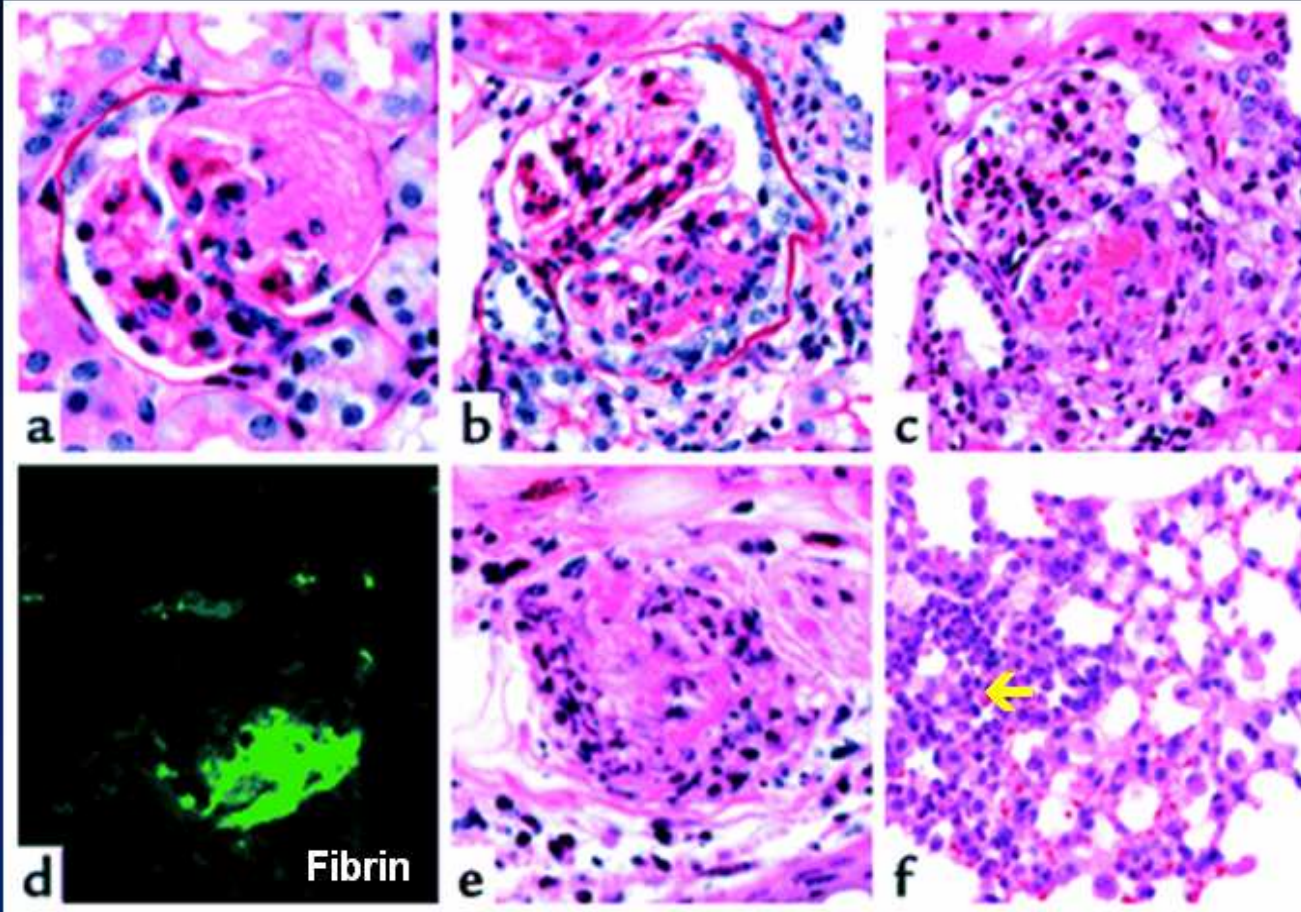
J Am Soc Nephrol 13: 1977–1979, 2002

ANCA Are Pathogenic—Oh Yes They Are!

RONALD J. FALK* AND J. CHARLES JENNETTE†

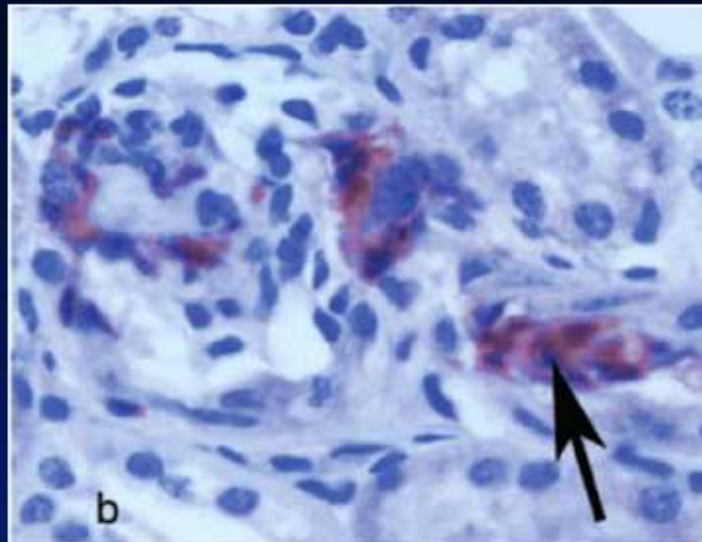
**Division of Nephrology and Hypertension and †Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina.*

- Assoziation mit der Krankheitsaktivität
- Assoziation mit ANCA-zugehörigen Genen
- ANCA Effekte auf Moleküle und Zellen in vitro
- **ANCA in Tiermodellen**
- Entfernung der ANCA therapeutisch wirksam



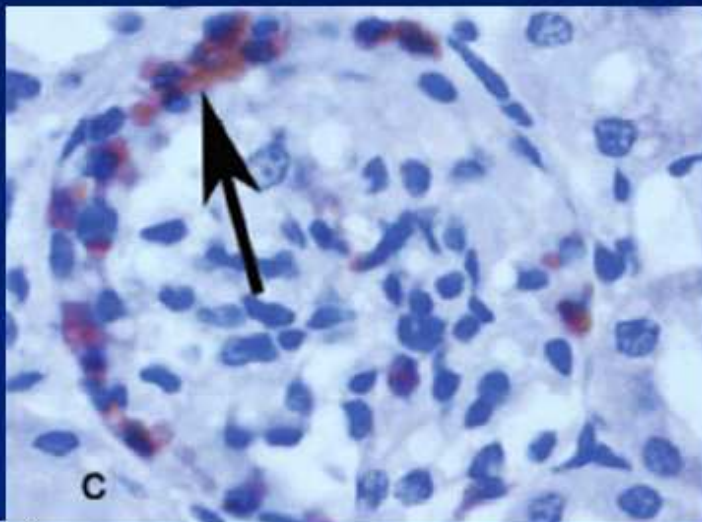
Vasculitic lesions in WT mice 6 d after receiving mouse anti-MPO:

- Glomeruli with crescents and necrosis
- Necrotising dermal vasculitis with leucocytoclasia
- Pulmonary alveolar capillaritis (←)



Nachweis von PMN im Gewebe:

b) PMN in glomerulärer Position (links) und in einer Arteriole (rechts, Pfeil)

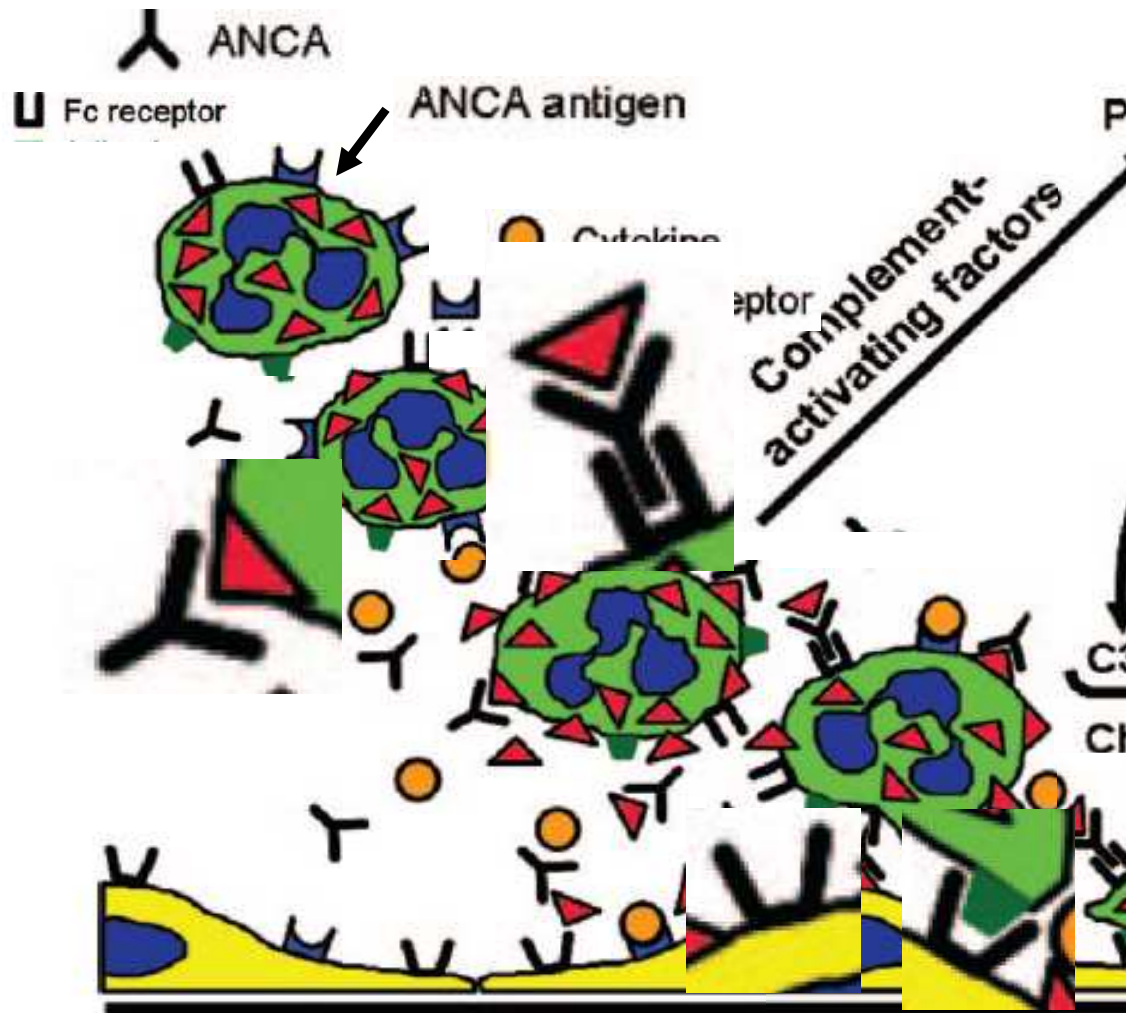


c) Zahlreiche PMN im Baumannschen Raum

Eine Depletion vom PMN mit einem AK verhinderte die Ausbildung von Läsionen

Xiao et al., Am J Pathol 167: 39-45, 2005

Hypothese: Pathogenese der AASV



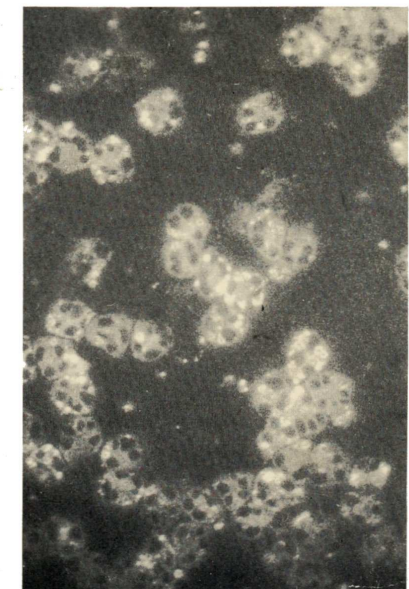
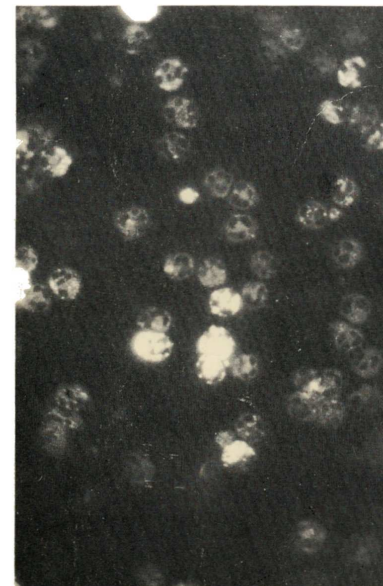
Factor B
Factor D
C3b

Complexes

or

No

Complexes?



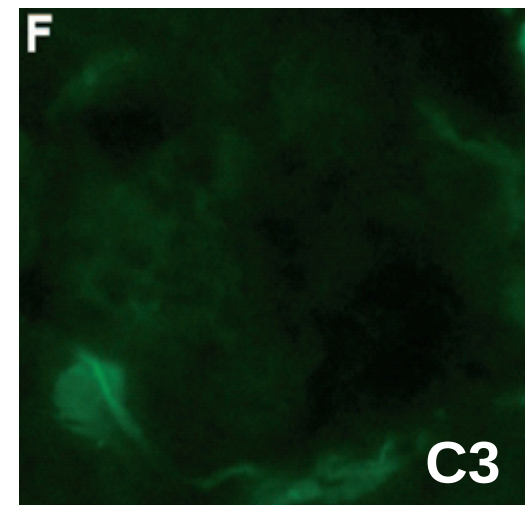
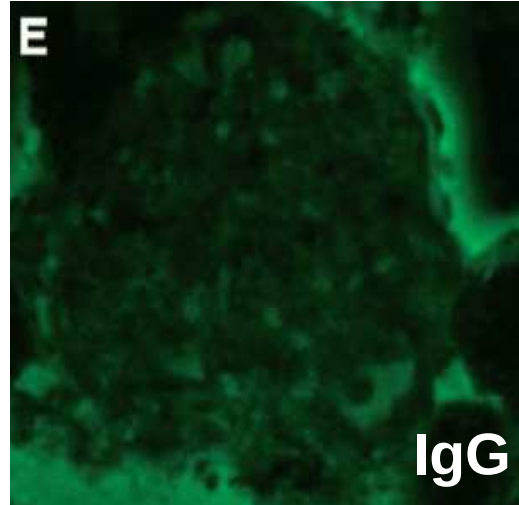
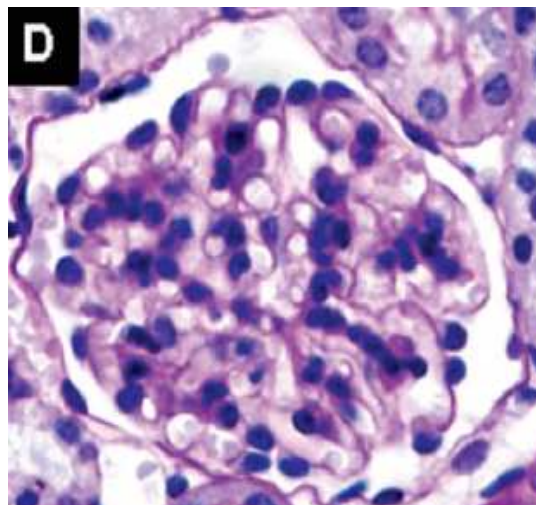
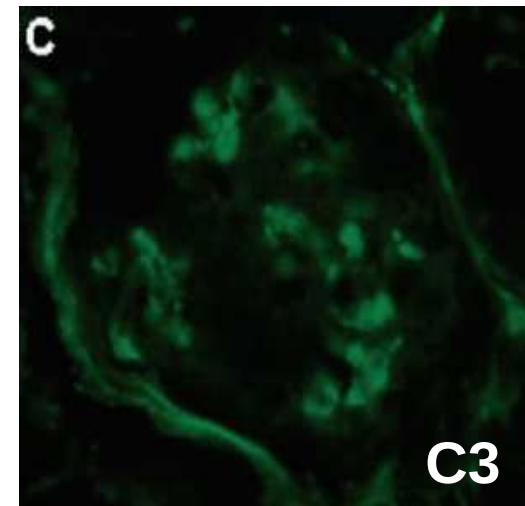
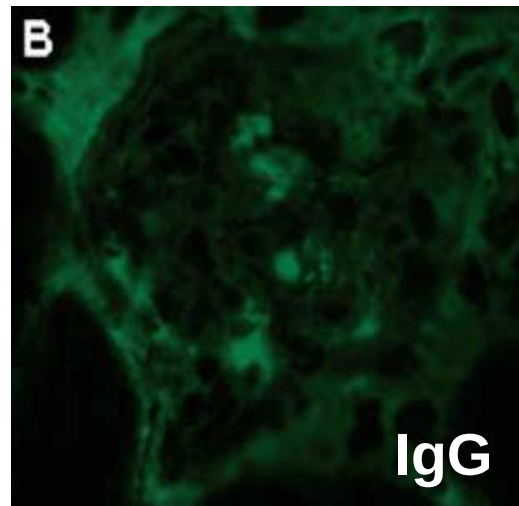
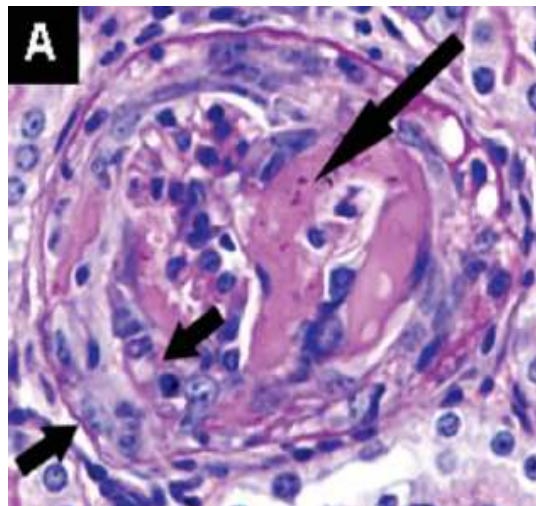
Up-regulation of adhesion molecule expression in glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody

Nagao et al., NDT 22:77-87, 2007

DER WOUDE

Modified from: Xiao et al., Am J Pathol 170:52-64, 2007

Mausmodel: Komplementabhängig !



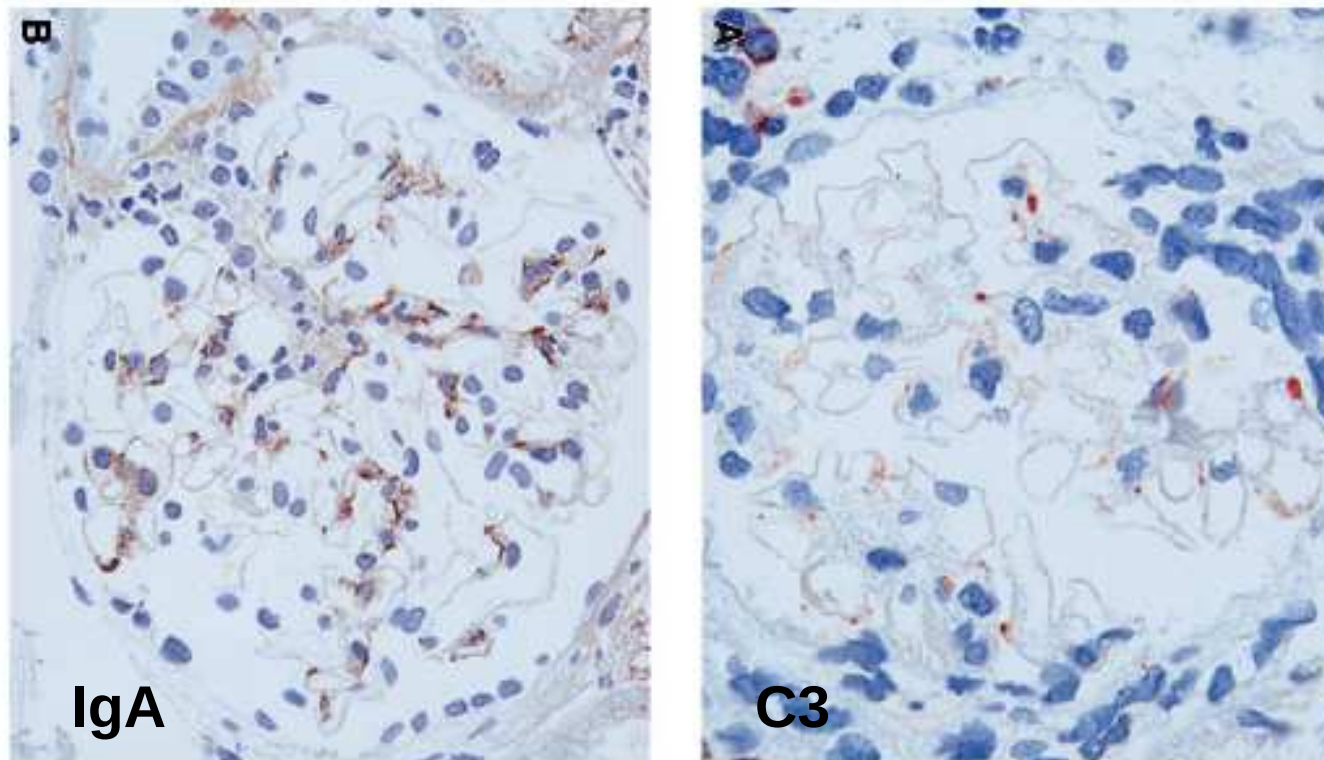
Niere 6 Tage nach Gabe von anti-Maus MPO IgG: Oben: Wildtype Mäuse;
unten: Komplementdefiziente Tiere

Pathogenese AASV: Doch Komplement und Komplexe ?



Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis

Irmgard Neumann¹, Heinz Regele², Renate Kain², Rainer Birck¹ and Franz Thomas Meisl¹



18 % (8/37 AASV-Patienten) zeigten renale IC-Ablagerungen; assoziiert mit höherer Proteinurie (5,4 vs. 1,3 g/d; $p = 0.02$) und Trend zu renalem schlechterem outcome

Pathogenese AASV: Doch Komplement und Komplexe ?



Clinical and Pathological Features of Renal Involvement in Propylthiouracil-Associated ANCA-Positive Vasculitis

*Feng Yu, MD,¹ Min Chen, MD,¹ Ying Gao, MD,² Su-xia Wang, MD,¹ Wan-zhong Zou, MD,¹
Ming-hui Zhao, MD,¹ and Hai-yan Wang, MD¹*

- 10 / 15 Patienten mit Nierenbeteiligung hatten Halbmond GN
- 7 der 10 zeigten IC-Ablagerungen (6 IgA, 5 IgM, 7 mesangial, 3 subepithelial, 1 subendothelial)
- Alle 15 anti-MPO pos., 12/15 weitere ANCA-Spezifitäten

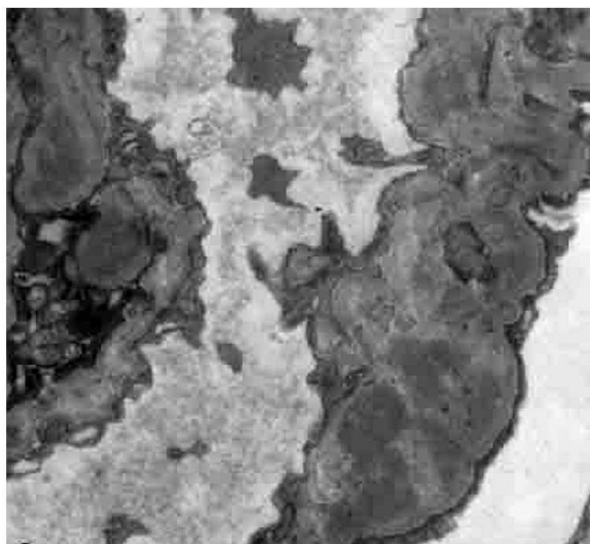
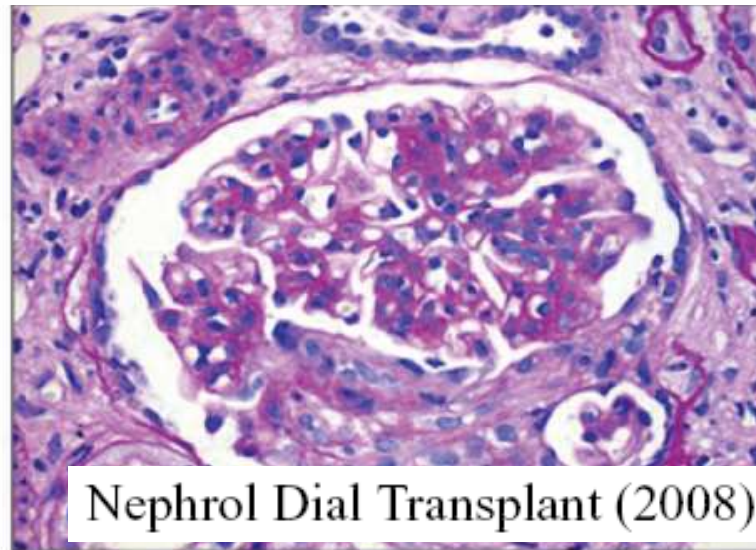
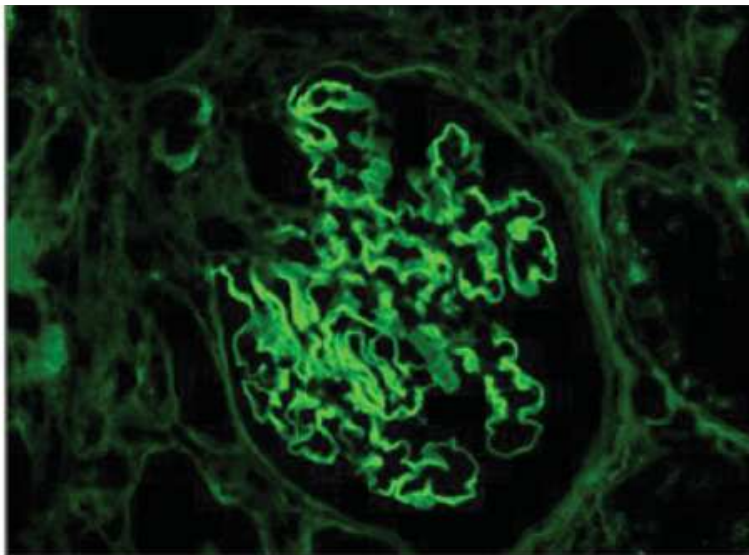


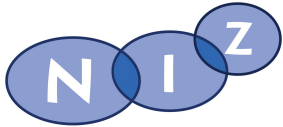
Figure 1. Electron-dense deposits in subendothelial location (patient no. 1/EM).



- Simultanes Auftreten von anti-GBM AK + (MPO-) ANCA bekannt
- Klinik: Meist dominierende anti-BM Nephritis bzw. Goodpasture
- Selten extrarenale Vaskulitis
- Jetzt: Erster Bericht einer anti-BM Nephritis als Rezidiv einer ANCA (PR3) pos. AASV

The patient with C-ANCA/PR3-ANCA-positive crescentic pauci-immune glomerulonephritis and recurrence of nephritic sediment Martin Andrassy, Jeanne Sis, Rüdiger Waldherr, Martin Zeier and Vedat Schwenger





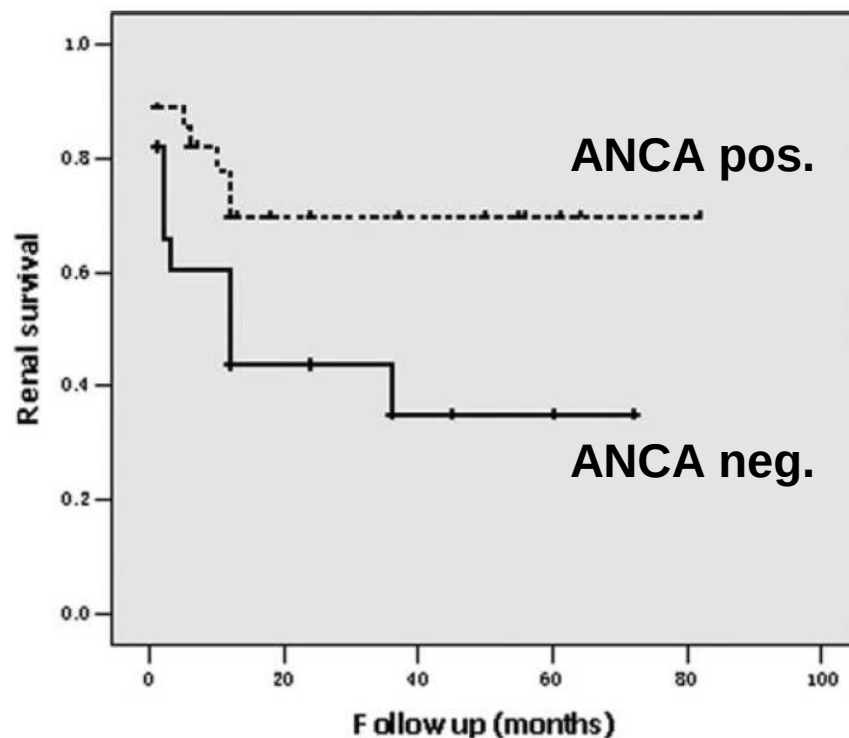
ANCA negative pauci-immune RPGN



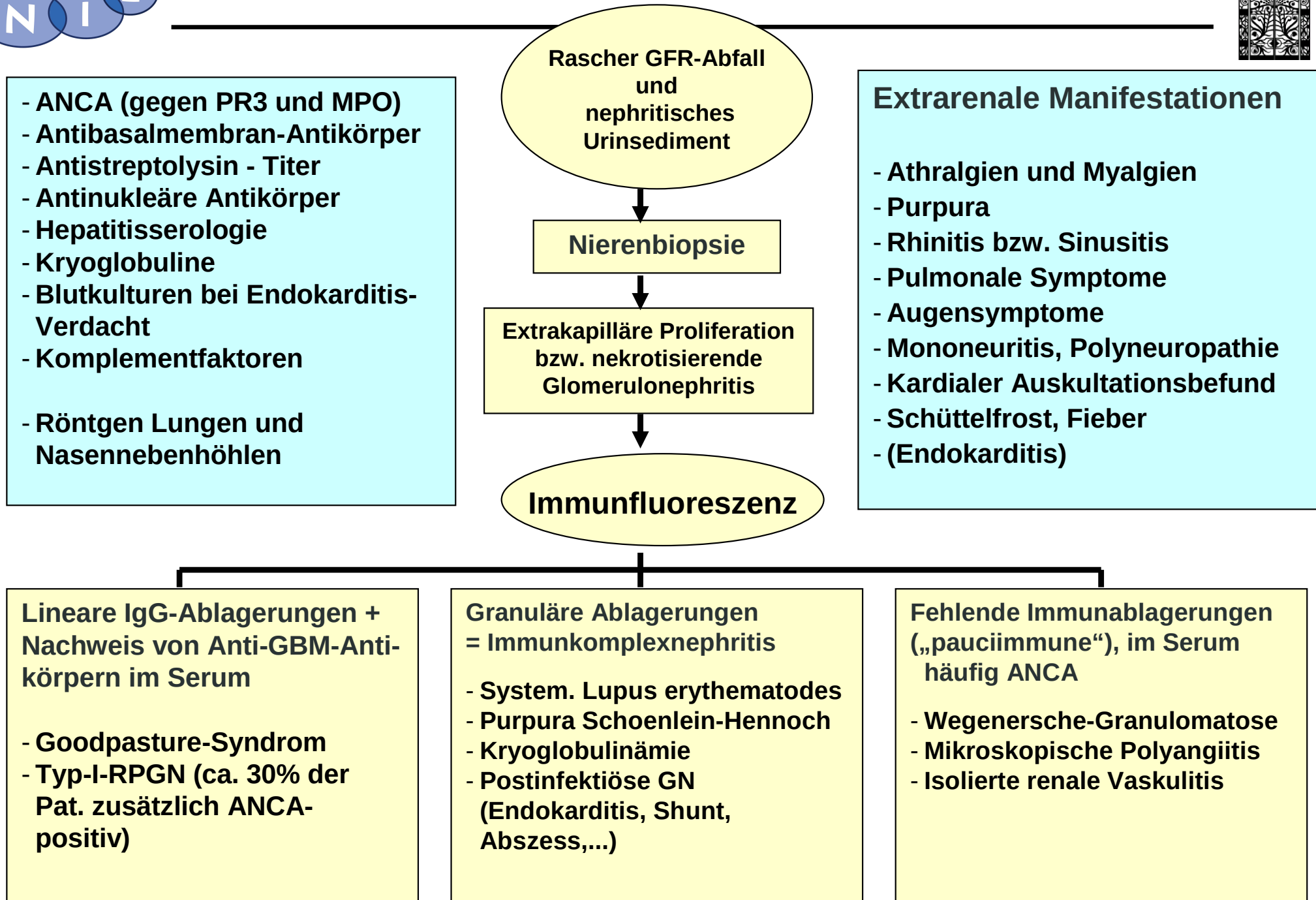
Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody–Negative Pauci-immune Crescentic Glomerulonephritis

Min Chen, Feng Yu, Su-Xia Wang, Wan-Zhong Zou, Ming-Hui Zhao, and Hai-Yan Wang
Renal Division and Institute of Nephrology, Peking University First Hospital, Beijing, People's Republic of China

- **28 / 85 Pat. (= 33%) ANCA neg.**
- **ANCA neg. Fälle: jünger (39.7 vs. 57.6 a), mehr Proteinurie, weniger extrarenale Aktivität**



- **Renales Überleben bei ANCA negativen schlechter**



Immunhistologie: Linear, ICs, pauci-immune

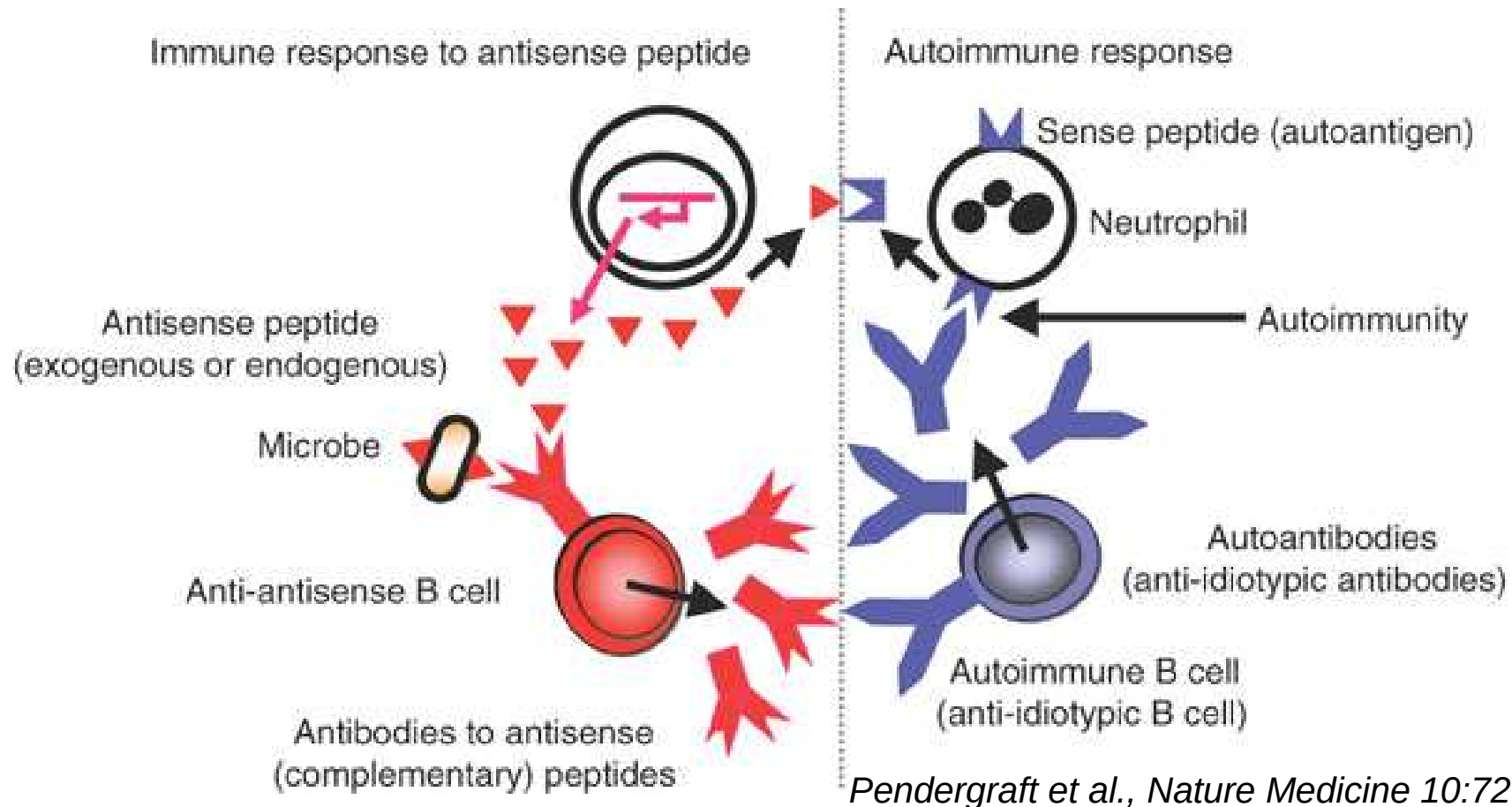
ANCA:

- Mehr als ein diagnostischer Meilenstein
- Definieren eine Gruppe von Erkrankungen (AASV)
- Bei weitem wichtigste diagnostisch verwertbare Autoantikörper bei systemischen Vaskulitiden
- Prognostische Signifikanz
- Direkte pathogenetische Wirkung
- Therapeutische Relevanz

Wie entstehen ANCA ?



Komplementäre Peptide als ursächliche Antigene ?

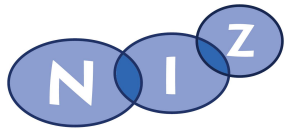


Entstehung der Autoimmunität: Theorie der Autoantigen-Komplementarität

Vaskulitis der großen Gefäße



Reserve:



Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper

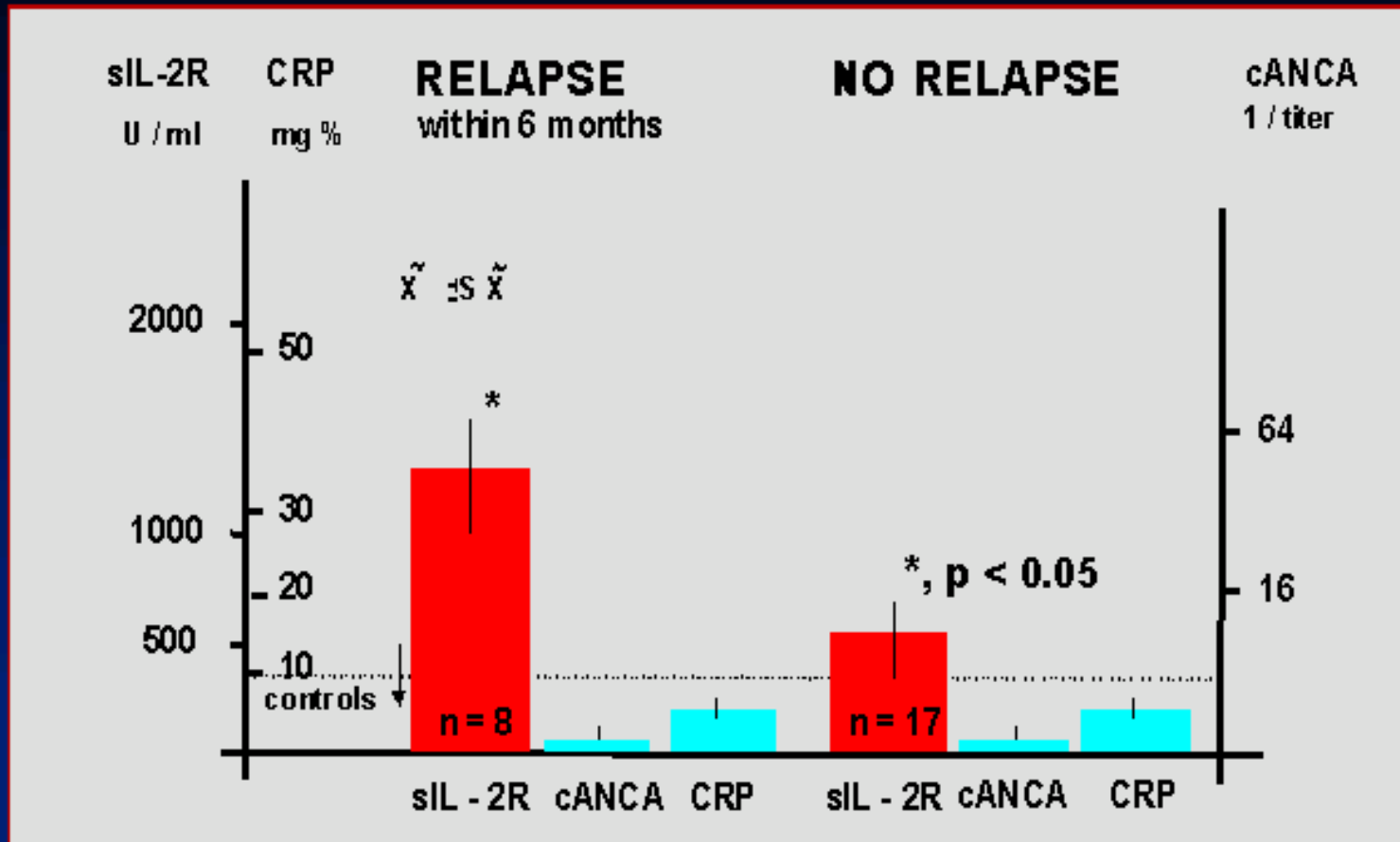


Überblick:

- Einführung: Vaskulitis in der „Vor - ANCA - Ära“
 - Einteilung, Diagnostik, Pathogenese
- ANCA: Mehr als ein diagnostischer Meilenstein
 - **Was sind ANCA ?**
 - Diagnostische Relevanz
 - Prognostische Signifikanz
 - Pathogenetische + therapeutische Implikationen



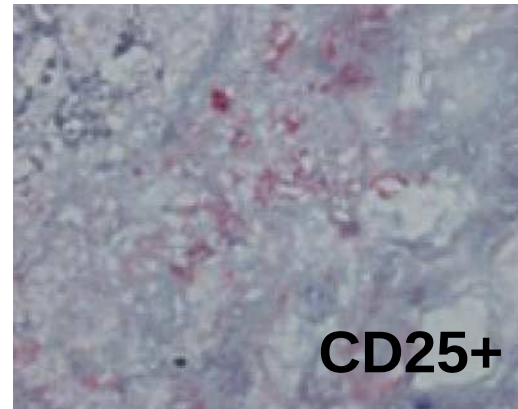
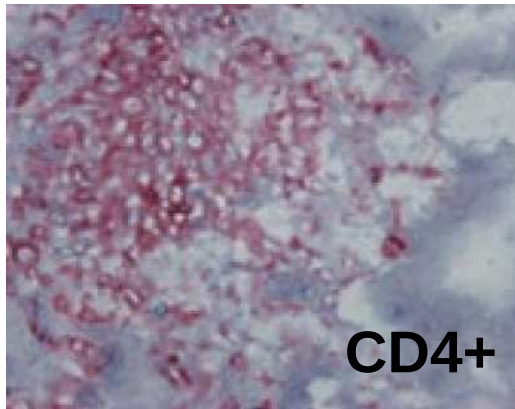
25 Patienten, generalisierte WG, komplette Remission



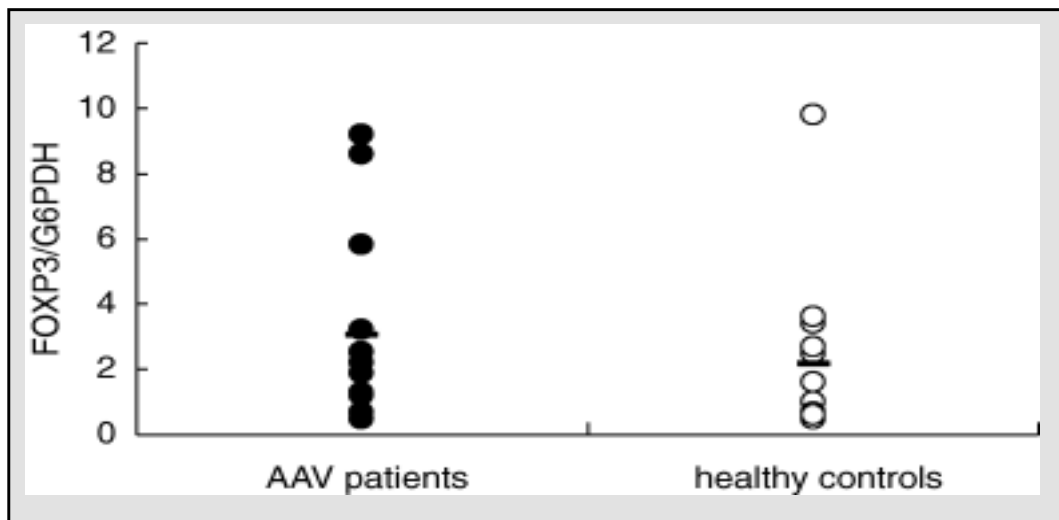
Schmitt et al., Arthritis and Rheum 35:1088-96, 1992

- ↑ sIL-2R zeigt persistierende T-Zell Alteration an

Pathogenese und T-Zellen: CD25+



- Renale Infiltration von CD4 positiven T-Zellen
(überwiegend CD25 negativ)

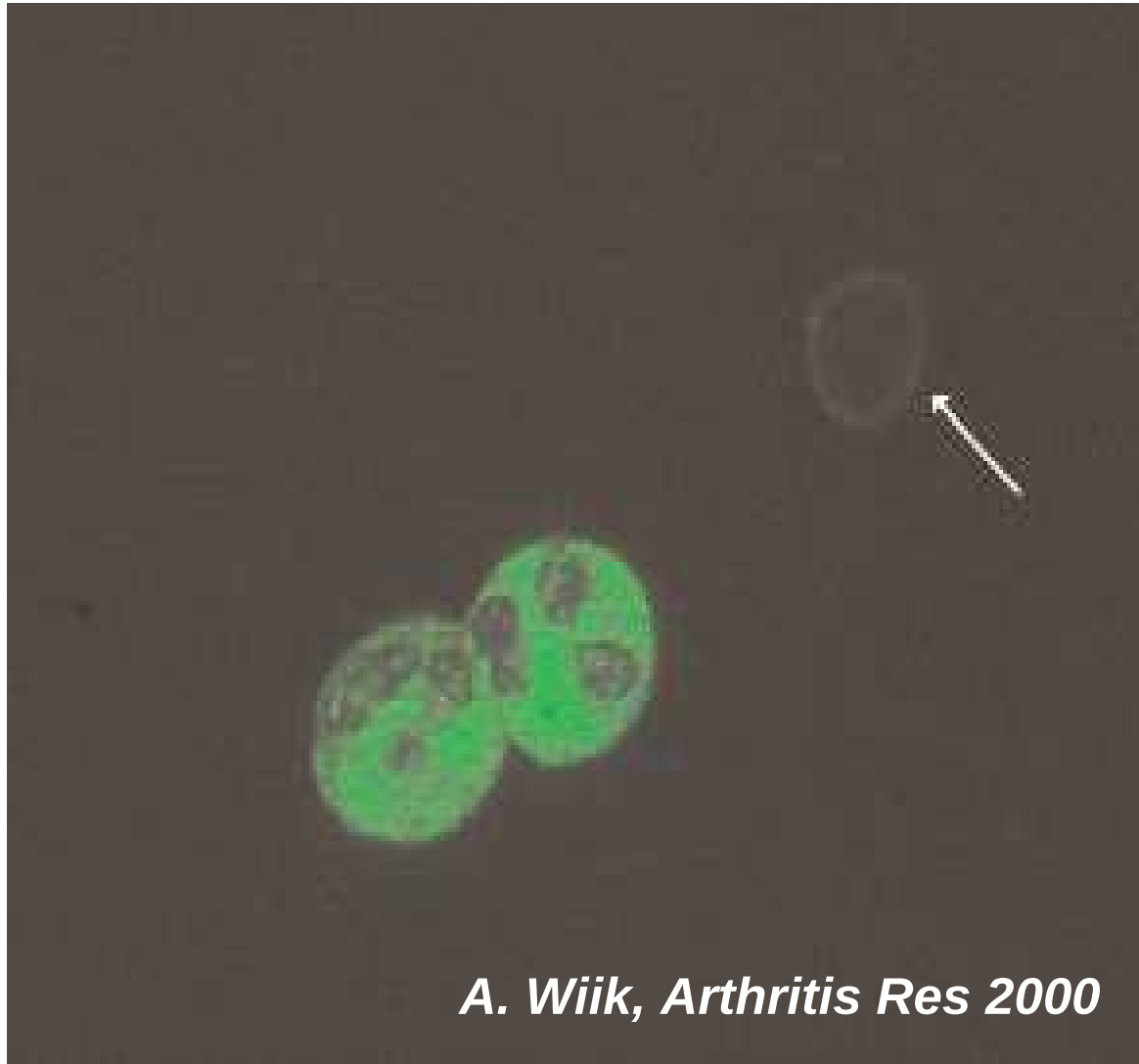


- Erhöhte T-Zell Proliferation gegenüber Gesunden bei Lymphopenie (CD4 ↓)

- CD25+ Zellen im peripheren Blut ↑ in CD4+CD45RBhigh Population
- persistierende T-Zell Aktivierung, keine Störung der T-Reg Zellen

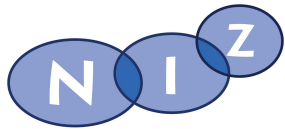
Gefäßgröße	Granulombildung	keine Granulome
Groß:	Riesenzell-Arteriitis Takayasu-Arteriitis	
Mittel:	Kawasaki Syndrom	Polyarteriitis nodosa
Klein:	Wegener Granulomatose Churg - Strauss - Syndrom	Mikroskopische Polyangiitis Purpura Schönlein - Henoch Essentielle Kryoglobulin Vask. Leukocytokl. Hautvaskulitis

Keine Anfärbung der Lymphozyten



Lymphozyten (←)
bleiben ungefärbt und
kommen daher als
Kontrolle in Frage

A. Wiik, Arthritis Res 2000



ANCA: die Zielantigene



C-ANCA

– meist *anti-Proteinase 3 (PR3)*

P-ANCA

– oft *anti- Myeloperoxidase (MPO)*

atypische ANCA

– teils *anti- PR3, - MPO*

– *andere, z.B. Laktoferrin, Elastase,
Cathepsin G, Lysozym*

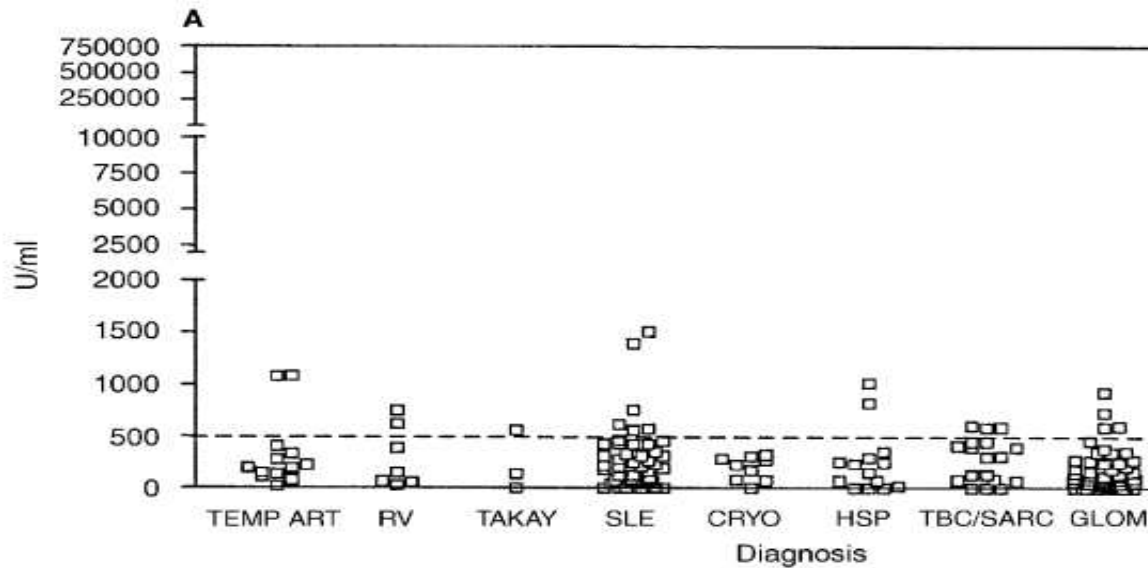
Autoantibodies directed against lysozyme: a new target antigen for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).

[Schmitt WH](#), [Csernok E](#), [Flesch BK](#), [Hauschild S](#), [Gross WL](#).

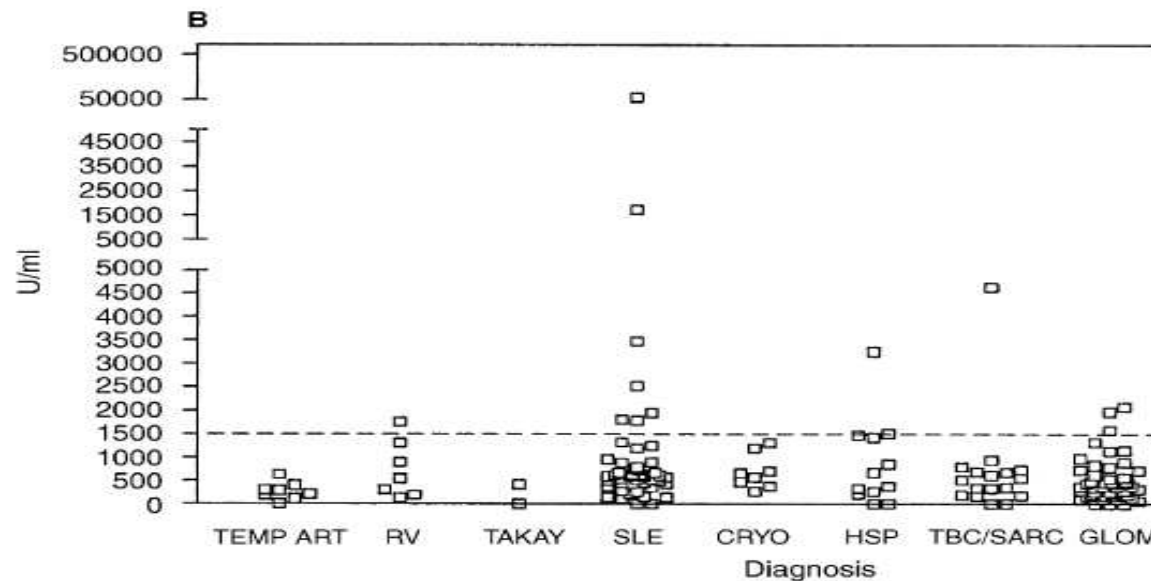
Department of Rheumatology, Medical University of Lubeck, Germany.

[Adv Exp Med Biol](#). 1993;336:267-72.

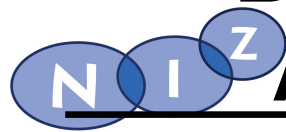
Diagnostische Bedeutung der ANCA



PR3-ELISA (Leiden)



MPO-ELISA (Kopenhagen)



Bei zahllosen Erkrankungen wurde eine Assoziation mit ANCA beschrieben ...



Infectious disorders

Tuberculosis	De Clerk, 1989; Adebajo, 1993; Flores-Suárez, <i>et al.</i> [29*]
Leprosy	Medina 1998
<i>Pseudomonas</i> infection in cystic fibrosis	Zhao, 1996; Sediva, 1998; Schultz, 2000
Bacterial septicemia	Mege <i>et al.</i> , 1993
Subacute bacterial endocarditis	Choi, 2000
Leptospirosis	Constantin, 1996
<i>Aspergillus</i>	Cho 1995
Sporotrichosis	Byrd, 1998
Paracoccidiomycosis, chromomycosis	Stappaerts, 1999, Galnerin <i>et al.</i> , 1996
Amoebiasis	Pudifin, 1994
Malaria	Adebajo, 1993
Influenza	Staud, Ramos, 2001
HIV	Davenport, 1991; Savige, 1994, Cornely, 1999
Hepatitis C	Wu <i>et al.</i> [27]

Sequentielle ANCA-Teste: Prognostische Bedeutung

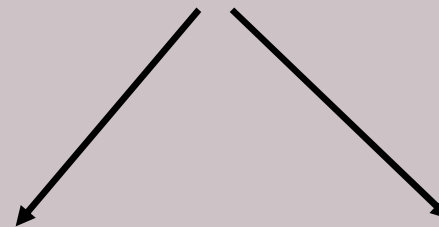


Design:

- 54 WG Patienten, verfolgt über 24 Monate
- 3-monatlich klinisch untersucht; monatlich ANCA Titer

ANCA Anstieg:

bei 20 Patienten beobachtet



Randomisiert:

9 behandelt

11 unbehandelt

Therapie:

9 M. Cyc, 3 M. GC

Rückfall:

keiner

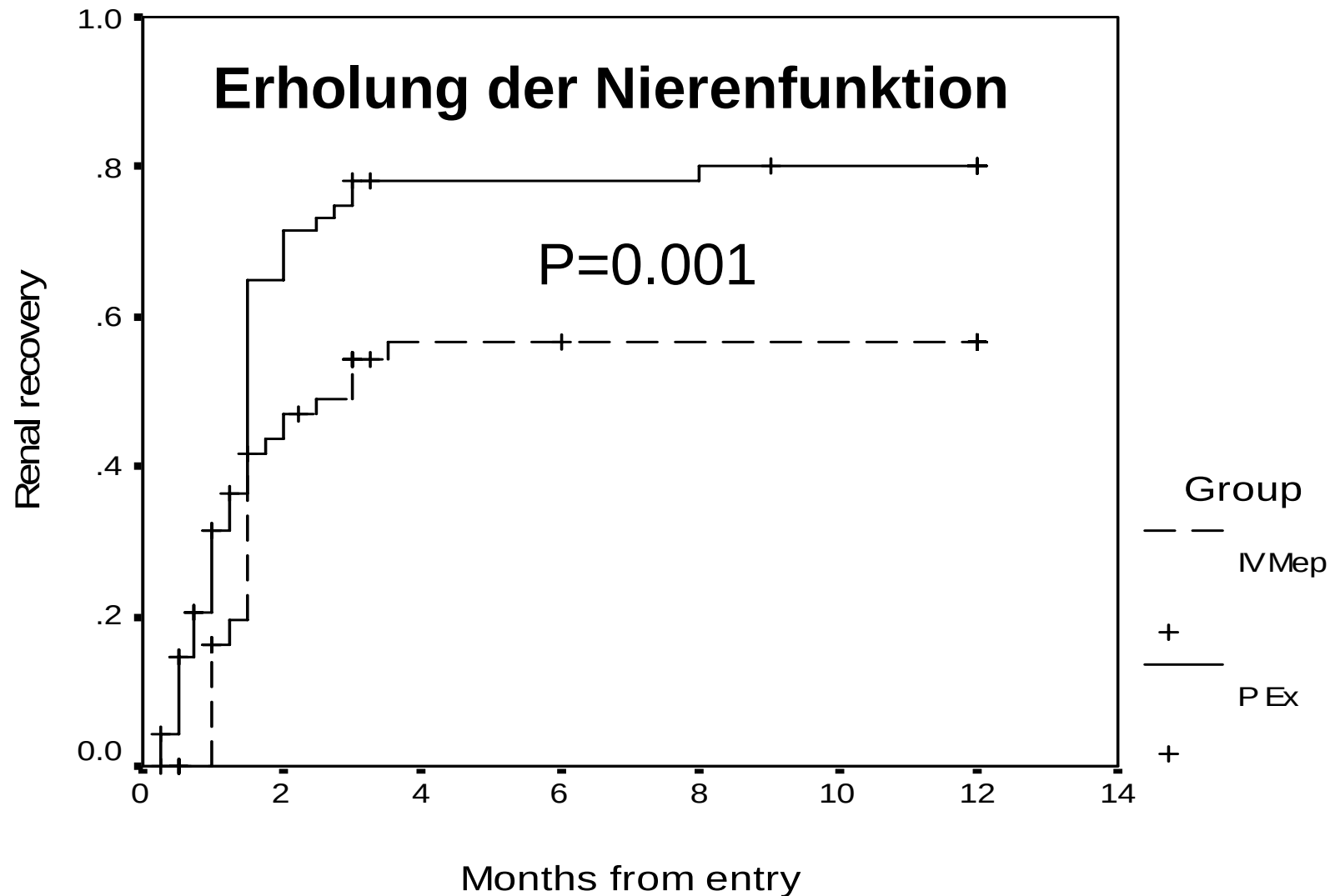
6 / 11 in 3 Monaten

3 / 11 nach 3 Monaten

Cohen Tervaert et al., Lancet 336:709-11, 1990

Akzeptierte Folgerung:

Engmaschige Beobachtung nach ANCA ↑



N I U Zum Schluss natürlich mein Dank



Reserve:

	No. of sera (n)					CRP (mg / l)	C-ANCA titer (median)
Without subsequent relapse	123					4 ± 3.1*	1 : 64**
With subsequent relapse	68	20.2 ± 12.0	0.3 ± 0.5	5.3 ± 5.3*			1 : 256**

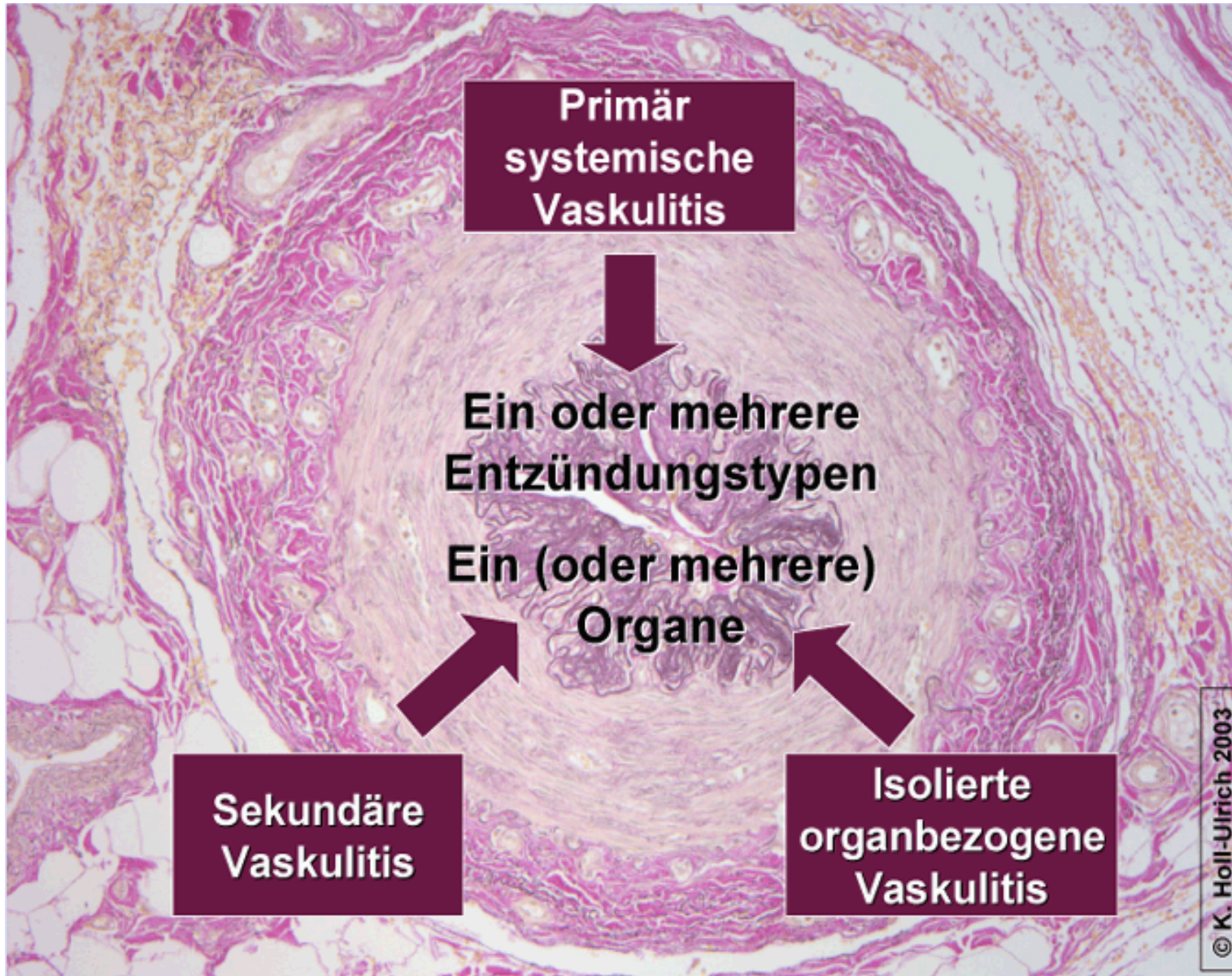


Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper



Überblick:

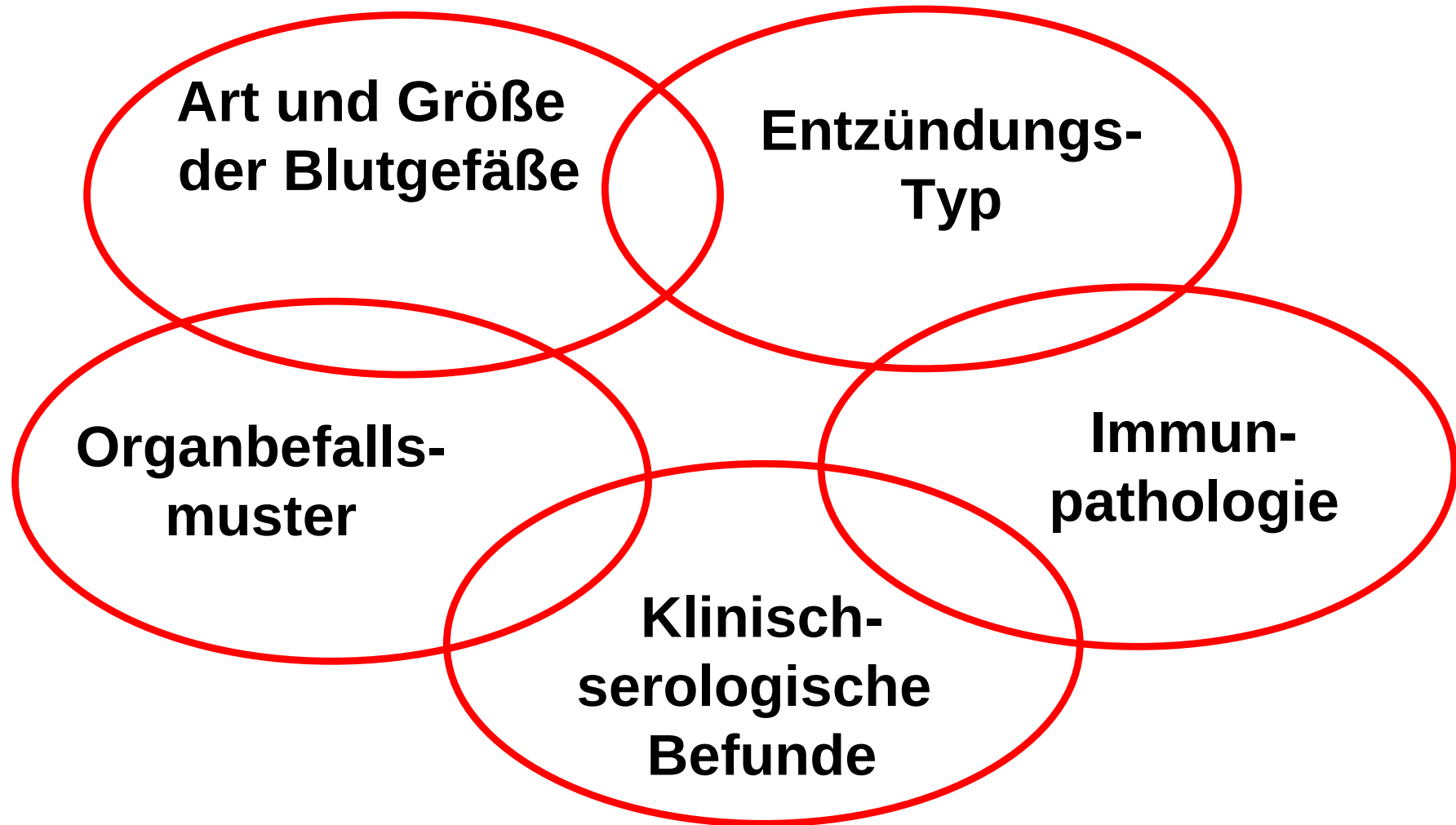
- **Einführung: Vaskulitis in der „Vor - ANCA - Ära“**
 - Einteilung, Diagnostik, Pathogenese
- **ANCA: Mehr als ein diagnostischer Meilenstein**
 - Was sind ANCA ?
 - Diagnostische und prognostische Relevanz
 - Pathogenetische + therapeutische Implikationen



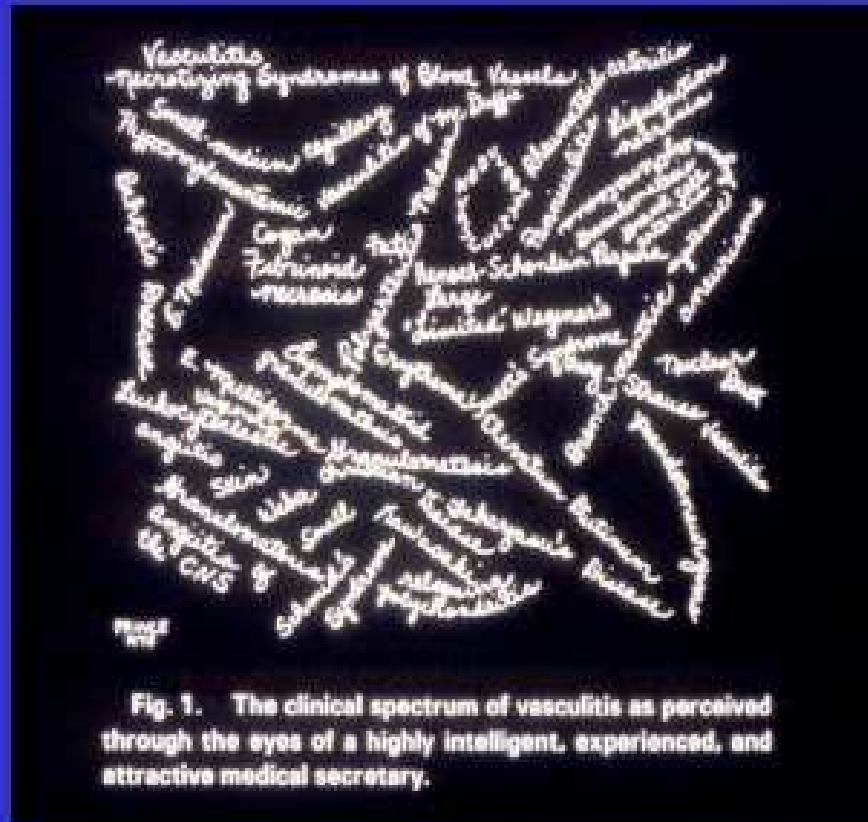
Vaskulitis =
entzündliche
Zellinfiltration +
Nekrose der
Blutgefäßwände

Bild:
K. Holl-Ullrich,
Lübeck 2003

Vaskulitis: Morphologische Diagnostik



Alle diese Kriterien wurden / werden zur Einteilung der Vaskulitiden herangezogen



1952 Zeek

1964 Alarçon-Segovia and Brown

1978 Fauci et al

1980s Lie

1990 ACR Classification Criteria
based on clinical cases

1994 Chapel Hill Consensus
Conference - definitions

Heute gebräuchliche Nomenklatur

Klassifikationskriterien des ACR*



Kriterien zur Klassifikation von 7 häufigen primären Vaskulitiden, keine Nomenklatur, keine Diagnosekriterien !

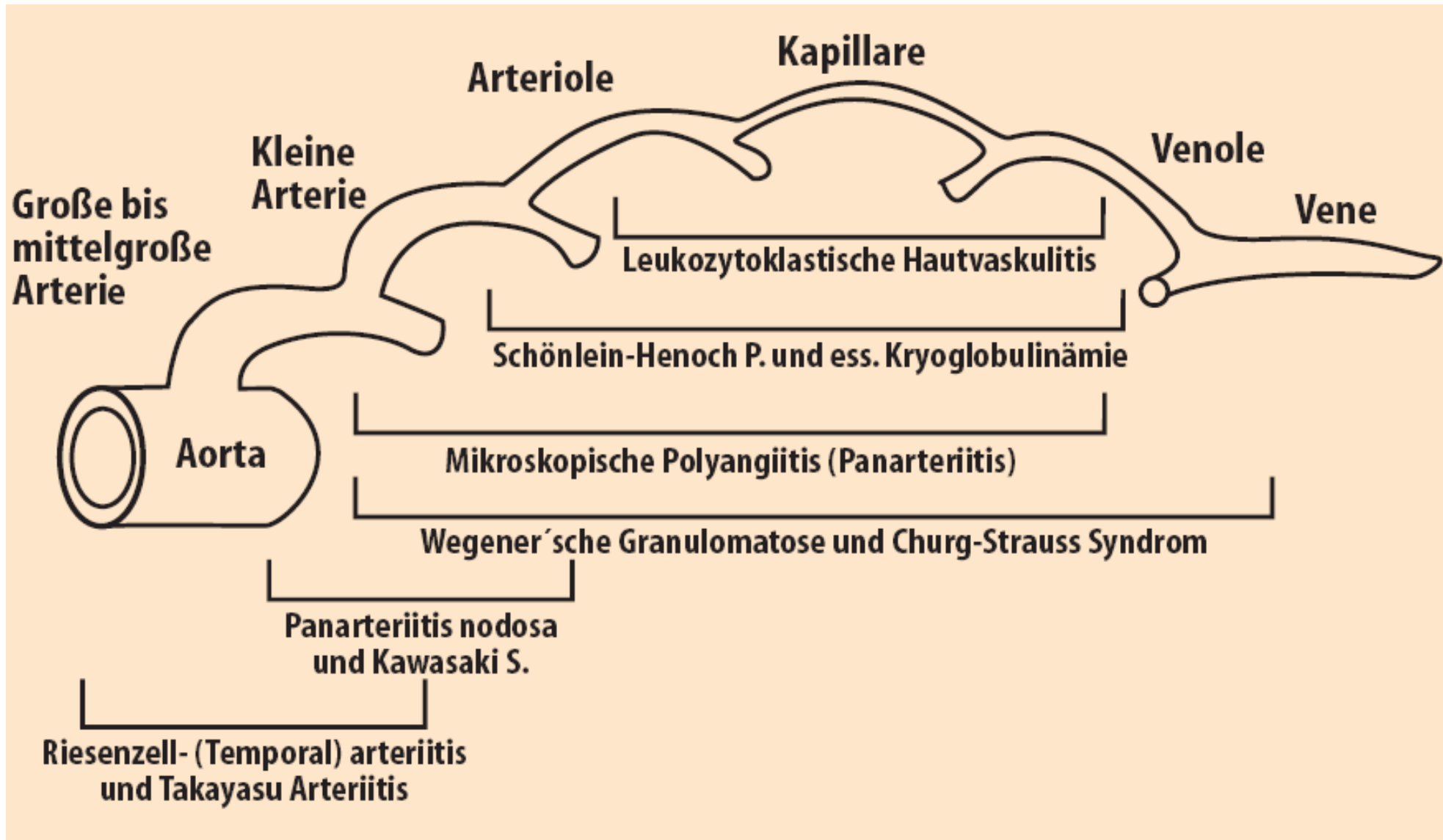
- Riesenzell-Arteriitis
- Takayasu-Arteriitis
- Polyarteriitis Nodosa
- Wegenersche Granulomatose
- Churg Strauss Syndrom
- Purpura Schönlein Henoch
- Hypersensitivitäts-Angiitis

Mikroskopische Polyangiitis
nicht berücksichtigt !

*ACR = American College of Rheumatology

G. Hunder et al., Arthritis Rheum 33:1065-67, 1990

Chapel Hill Nomenklatur der Vaskulitis



Probleme mit etablierten Einteilungen



- In der klinischen Routine führen ACR-Kriterien nicht selten zu Fehl-Klassifikationen. Prädiktiver Wert der ACR-Kriterien unter Routinebedingungen $< 30\%$ (*Rao et al., 1998*)
- ACR Kriterien und die Chapel Hill Nomenklatur sollten nicht als Diagnose-Kriterien gebraucht werden (*Sørensen et al., 2000, Lane et al., 2002*)

Improved Differentiation Between Churg-Strauss Syndrome and Wegener's Granulomatosis by an Artificial Neural Network

W. H. Schmitt, R. Linder, E. Reinhold-Keller, and W. L. Gross

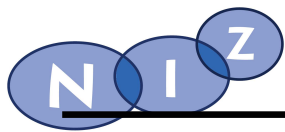
- Wir zeigten das 14 / 40 Churg Strauss Patienten als WG fehlklassifiziert wurden
- Mit Hilfe eines neuronalen Netzwerkes konnte die Genauigkeit der Zuordnung auf 96 % gesteigert werden

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 44, No. 8, August 2001, pp 1887-1896

Diagnostik: klinische Leitsymptome



Gefäßtyp	Klinisches Problem
Klein	Episkleritis („rotes Auge“), Hörsturz, Vertigo, Hämoptysen (alveoläre Hämorrhagie), Mikrohämaturie (Glomerulonephritis), (Mono-, Poly-) Neuritis, Herdencephalitis, palpable Purpura, Nagelfalznekrosen, Angina pectoris (Perimyocarditis), Pupura abdominalis (blutige Stühle) etc.
Mittelgroß	Infarkte: Hirn, Herz, Niere (Makrohämaturie!), Darm (Melaena!), Extremität etc. Blutung bei Ruptur von Mikroaneurysmen
Groß	Stenosen: z.B. „subclavian steal syndrome“ oder Aortenbogensyndrom, Aneurysma dissecans (Riesenzellarteriitis) Venen: z.B. Thrombosen
Cave:	Überlappungen der Gefäßtypen eher häufig!



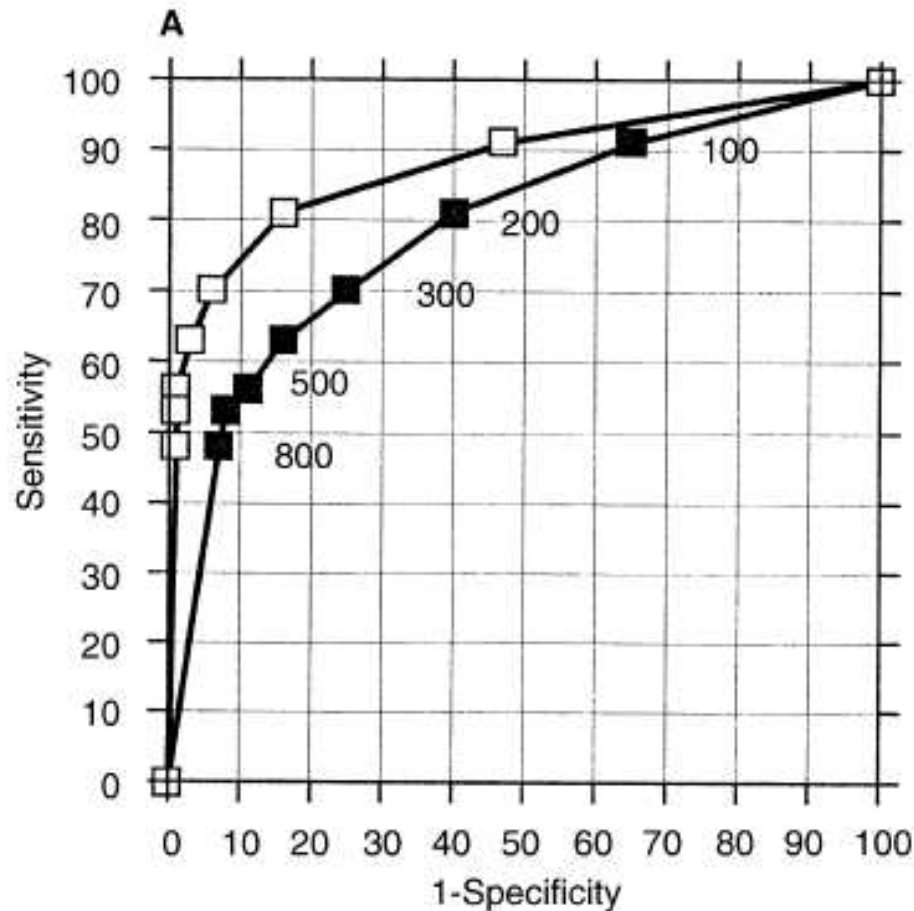
Diagnostik: Laborparameter



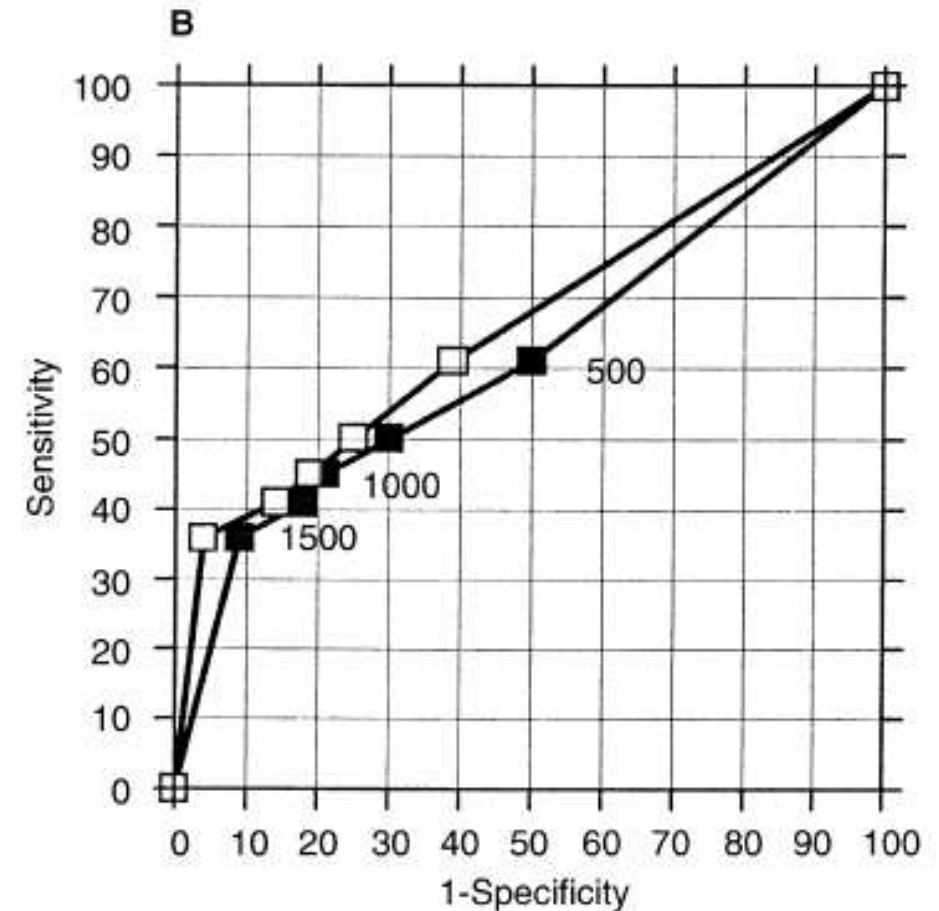
	Blutbefunde	Immunhistochemie
Riesenzell-Arteriitis	BSG/CRP ↑, sonst kein Marker	CD3+/CD4+ ↑, CD68 ↑
Takayasu-Arteriitis	BSG/CRP ↑, sonst kein Marker	
Kawasaki-Syndrom	AECA (unspezifisch)	??
Polyarteriitis nodosa	HBV, C. ↓	Immunkomplexe
Wegenersche Granulomatose		pauci immun
Mikroskopische Polyangiitis		pauci immun
Churg-Strauss-Syndrom	IgE ↑, EOS ↑,	Eos ↑, meist pauci immun
Henoch-Schönlein-Purpura	Teils IgA ↑	IgA-Komplexe
Kryoglobulinämische Vask.	HCV, Kroglob. ↑, C. ↓, mRF	Immunkomplexe mit mRF

Begriff	Erklärung	Beispiel
Diagnose (Diagnostischer Begriff)	Name einer Erkrankung	Wegenersche Granulomatose (WG)
Definition einer Erkrankung	Befunde bei einem Pat., die es erlauben, die Diagnose zu stellen	Granulomat. Entzündung u.a. des Respirations- traktes + nekrot. Vaskuli- tis kleiner - mittelgroßer Gefäße
Klassifikationskriterien	Beobachtungen, die Pat. in eine für Studienzwecke standardisierte Kategorie klassifizieren	ACR Klassifikations- kriterien für WG
Diagnosekriterien	Beobachtungen, die bei Pat. das Vorliegen krankheitsdefinierender Parameter belegen	Bislang für SV nicht ausgearbeitet

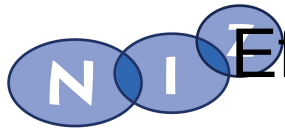
Diagnostische Bedeutung der ANCA



PR3-ELISA (Raisdorf)



MPO-ELISA (Raisdorf)



Effects of ANCA on leukocyte-endothelial interaction



- **Direct biologic effect of ANCA on PMN and monocytes** (*Falk et al., 1990 = paper 1; Weidner et al., 2001*), including signaling pathways including syk, resulting in degranulation and dysregulated apoptosis (*Hewins et al., 2004; Harper et al., 2001*) **ANCA increase adhesion of PMN to endothelium in a $\beta 2$ integrin-dependent manner** (*Mayet et al., 1993; Ewert et al., 1995*)
- **In flow chamber models, ANCA can cause rolling PMN to firmly adhere and migrate on endothelial cells and to arrest on platelet monolayers** (*Radford et al., 2000 and 2001*)
- **TNF α primed PMN exposed to and activated by ANCA, are capable to damage endothelial cells** (*Ewert et al., 1991*)



Morbus Wegener

ACR-1990-Kriterien für die Klassifikation der Wegener'schen Granulomatose

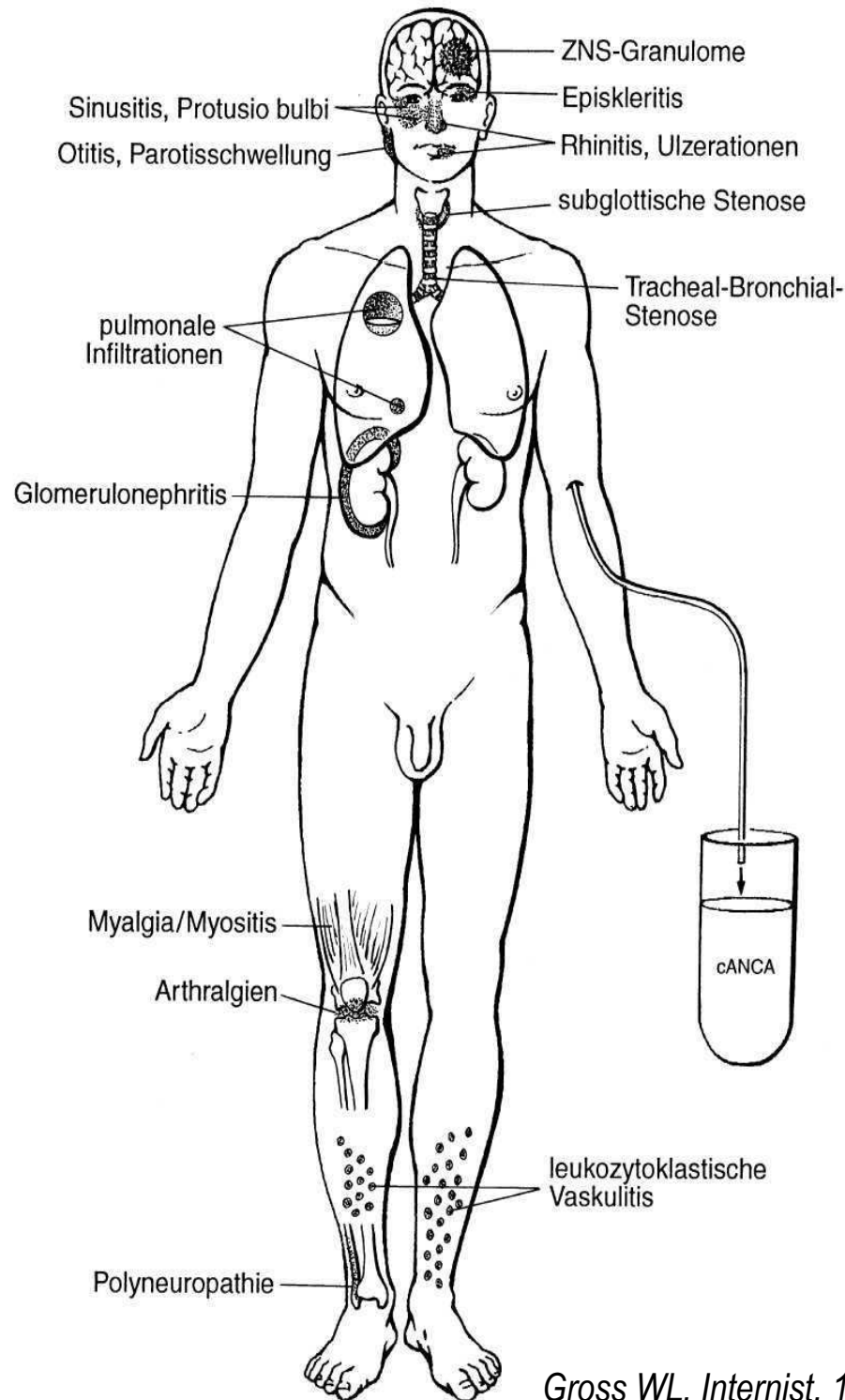
- Entzündung in Nase oder Mund (ulzerierend/hämorrhagisch/purulent)
- Infiltration der Lunge im Rö-Thorax (Rundherde, Kavernen, „fixe“ Infiltrationen)
- nephritisches Urinsediment (Erythrozyturie (>5 Erys/Gesichtsfeld), Ery-Zylinder)
- histologisch granulomatöse Entzündung (in der Gefäßwand, peri- und extravaskulär)

Es sollten mindestens 2 dieser 4 Kriterien vorhanden sein (Sensitivität 88%, Spezifität 92%)

CHC-Nomenklatur 1992:

- Granulomatöse Entzündung des Respirationstrakts
- Nekrotisierende Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße
- meist nekrotisierende Glomerulonephritis

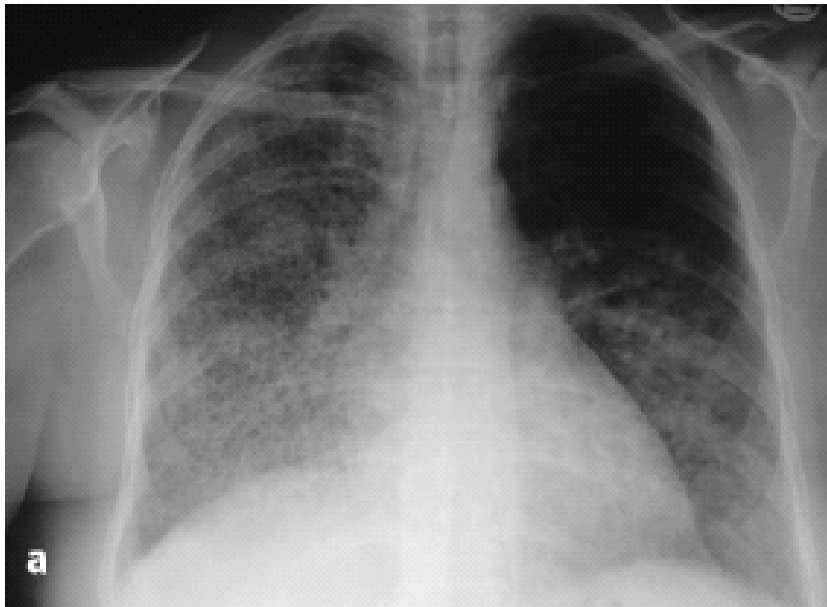
Jennette et al., *Arthritis Rheum* 1994, 37:187-92



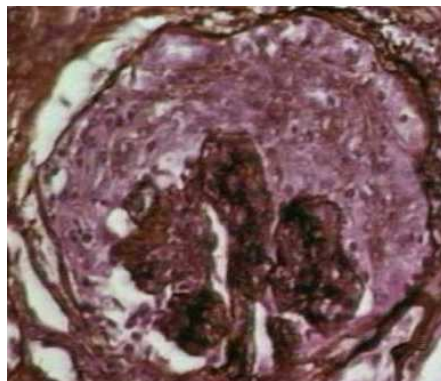
Gross WL, *Internist*, 1999

Klinische Manifestationen:

Wie Morbus Wegener, aber
definitionsgemäß ohne
Granulombildung



Lunge und
Nieren oft im
Vordergrund



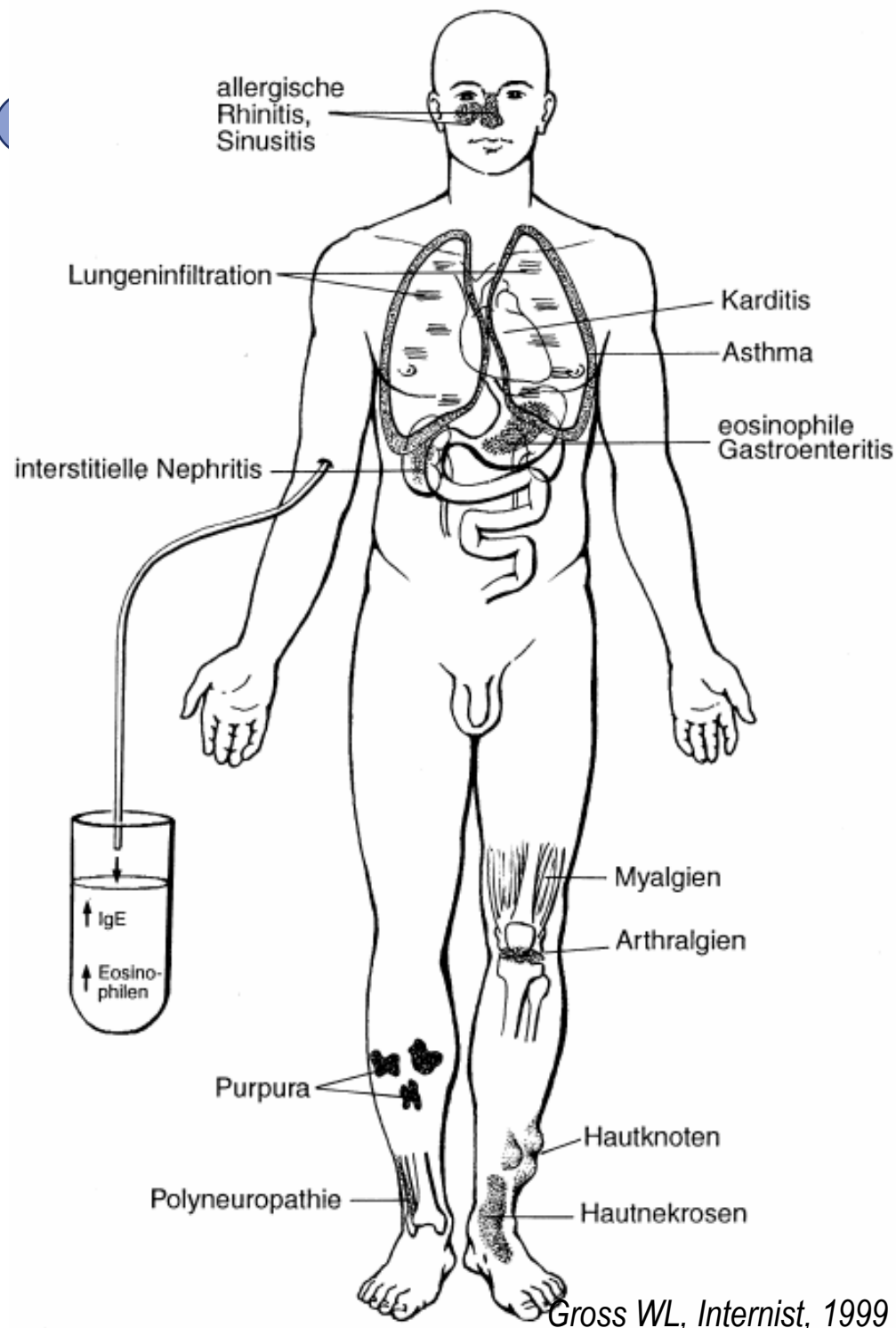
Mikroskopische Polyangiitis



Keine ACR-Kriterien !

CHC-Nomenklatur 1992:

- Nekrotisierende Vaskulitis kleiner Gefäße (z.B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen)
- Fehlende bzw. minimale Immundepots in situ
- Teils nekrotisierende Arteriitis der kleinen und mittelgroßen Arterien
- Meist nekrotisierende Glomerulonephritis
- Häufig pulmonale Kapillariitis



Gross WL, Internist, 1999

Churg-Strauss-Syndrom



ACR-1990-Kriterien zur Klassifikation des Churg-Strauss-Syndroms, CSS^a

1. Asthma bronchiale
2. Eosinophilie (> 10% im Differentialblutbild)
3. Allergie
4. Mono-/Polyneuropathie
5. Lungeninfiltration (migratorisch, transitorisch)
6. Paranasale Sinusauffälligkeit
7. Histologisch: Blutgefäßdarstellung mit extra-vaskulärer Eosinophilenakkumulation

^aBei 4/6 Kriterien kann ein Patient als CSS klassifiziert werden (Spezifität: 99%, Sensitivität: 85%)

CHC-Nomenklatur 1992:

- Eosinophilenreiche und granulomatöse Entzündung des Respirationstrakts
- Nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Gefäße
- Bluteosinophilie
- assoziiert mit Asthma

Jennette et al., Arthritis Rheum 1994, 37:187-92



Sind ANCA Autoantikörper ?



- Fab₂ fragments of IgG preparations from WG patients gave a positive ACPA and IGPT with the patients own granulocytes using anti-light chain specific antisera

van der Woude et al., Lancet I:425-429, 1985

Ziel: Identifizierung von Seromarkern der Krankheits-Aktivität, die pathogenetische Mechanismen abbilden.

Methode: Bestimmung von sIL-2R (T-Zellen), ECP (Toxizität der Eos) und Thrombomodulin (EC-Schädigung) bei aktivem CSS + Remission

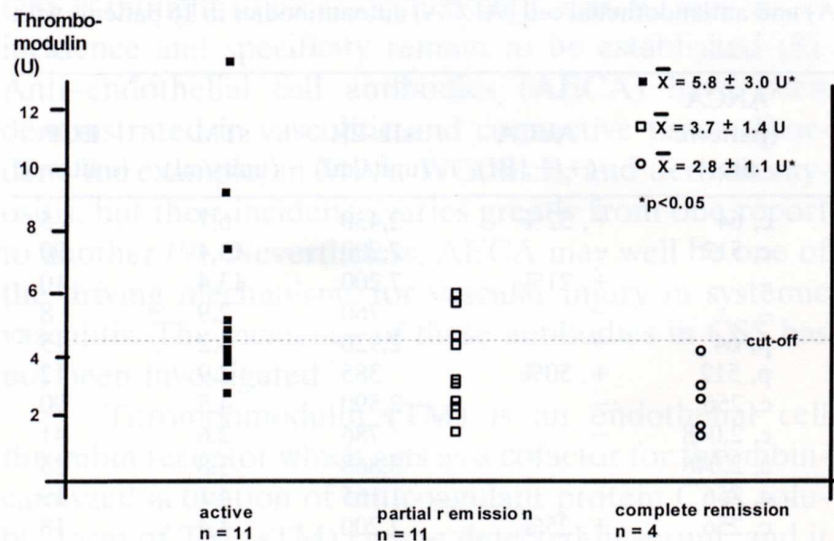


Figure 1. Increase in serum levels of thrombomodulin in patients with active Churg-Strauss syndrome.

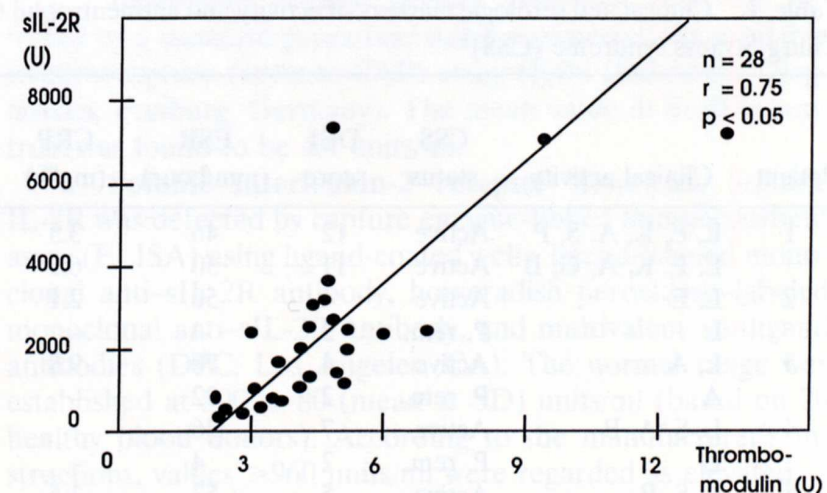
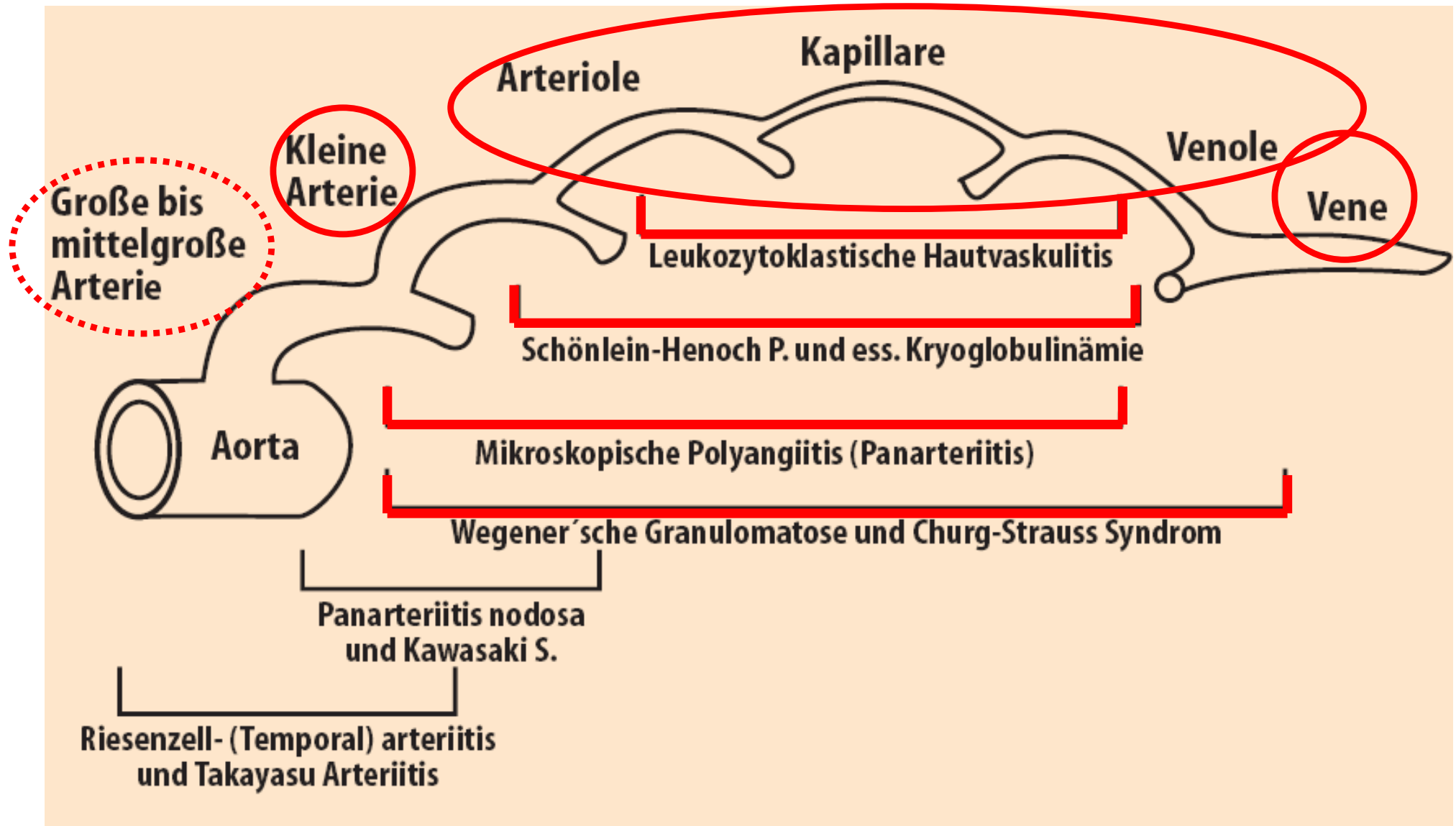


Figure 2. Correlation of serum levels of thrombomodulin and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) in patients with Churg-Strauss syndrome.

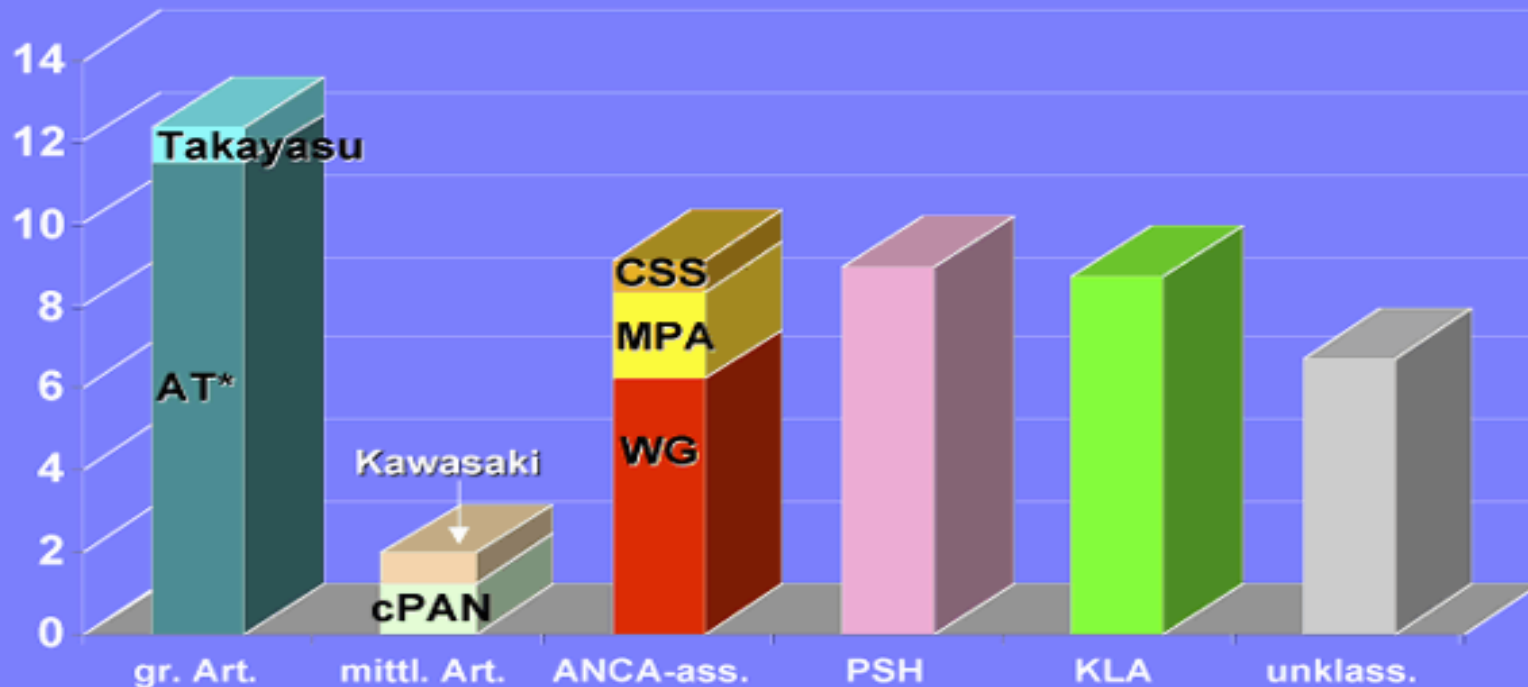
Aktivierungs-Marker von T-Zellen und Eosinophilen korrelieren mit Markern der klinischen Aktivität und der Endothelzell-Schädigung:

CHCC: Kleingefäß-Vaskulitiden





Inzidenz PSV (pro 1 Mio Einwohner): Ergebnisse aus dem Deutschen Vaskulitis-Register 1998-2000

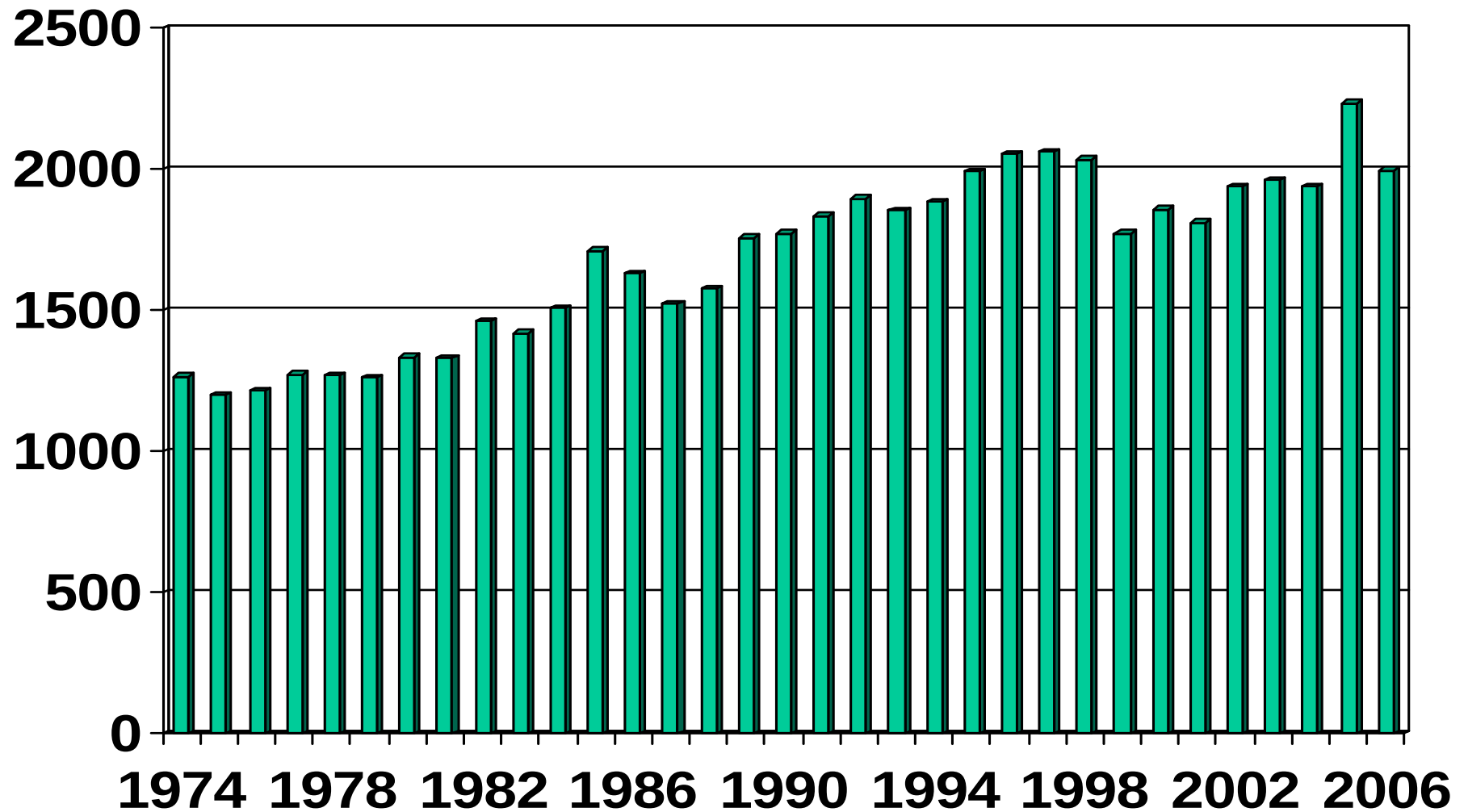


© K. Holl-Ulrich 2003

Inzidenz aller PSV: 48/1.000.000; * = AT > 50 Jahre: 33

nach Reinhold-Keller et al.: Rheumatology 2002, 41: 540-

„Vaskulitis“: Publikationen / Jahr (PubMed)



N I Z Vaskulitiden: Altersverteilung

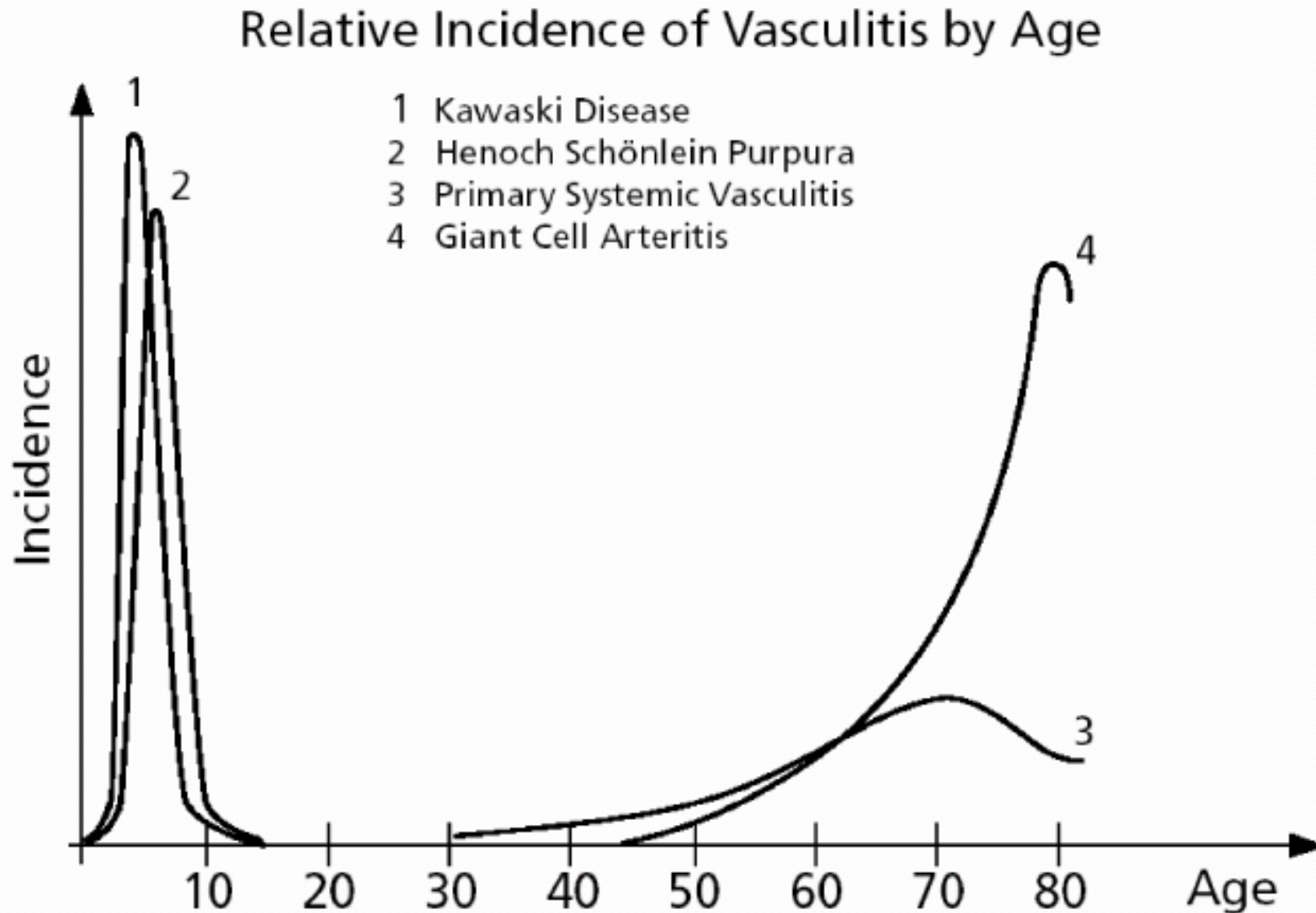


*Bild:
D. Scott,
British
Society
of
Rheuma-
tology,
2005*

RZA: Äthiologie / Pathogenese



- Äthiologie unklar
- Multifaktorielle Erkrankung
 - gesicherte Assoziation mit HLA-Antigenen (z.B. DRB1*04)
 - Umweltfaktoren werden diskutiert (z.B. Parvovirus B19, Chlamydien, Mycoplasmen)
- Relevantes T-Zell Antigen wird in Adventitia vermutet
- Lokale T-Zellen bilden $\text{IFN}\gamma$ → Einwanderung von Makrophagen, Bildung von Riesenzellen

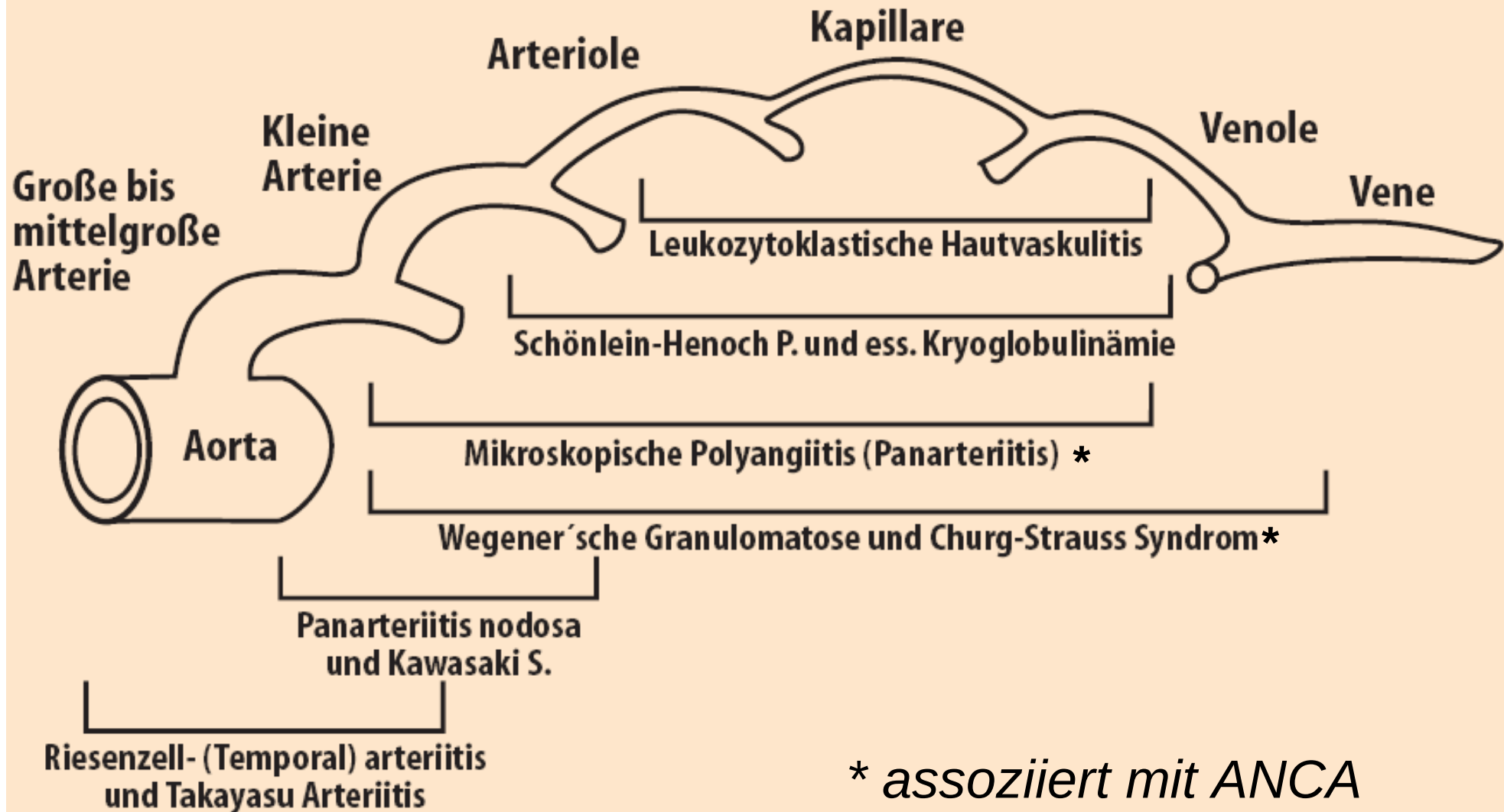


American College of Rheumatology (ACR):
Kriterien zur Klassifikation von 7 häufigen primären
Vaskulitiden, keine Nomenklatur, keine Diagnosekriterien !

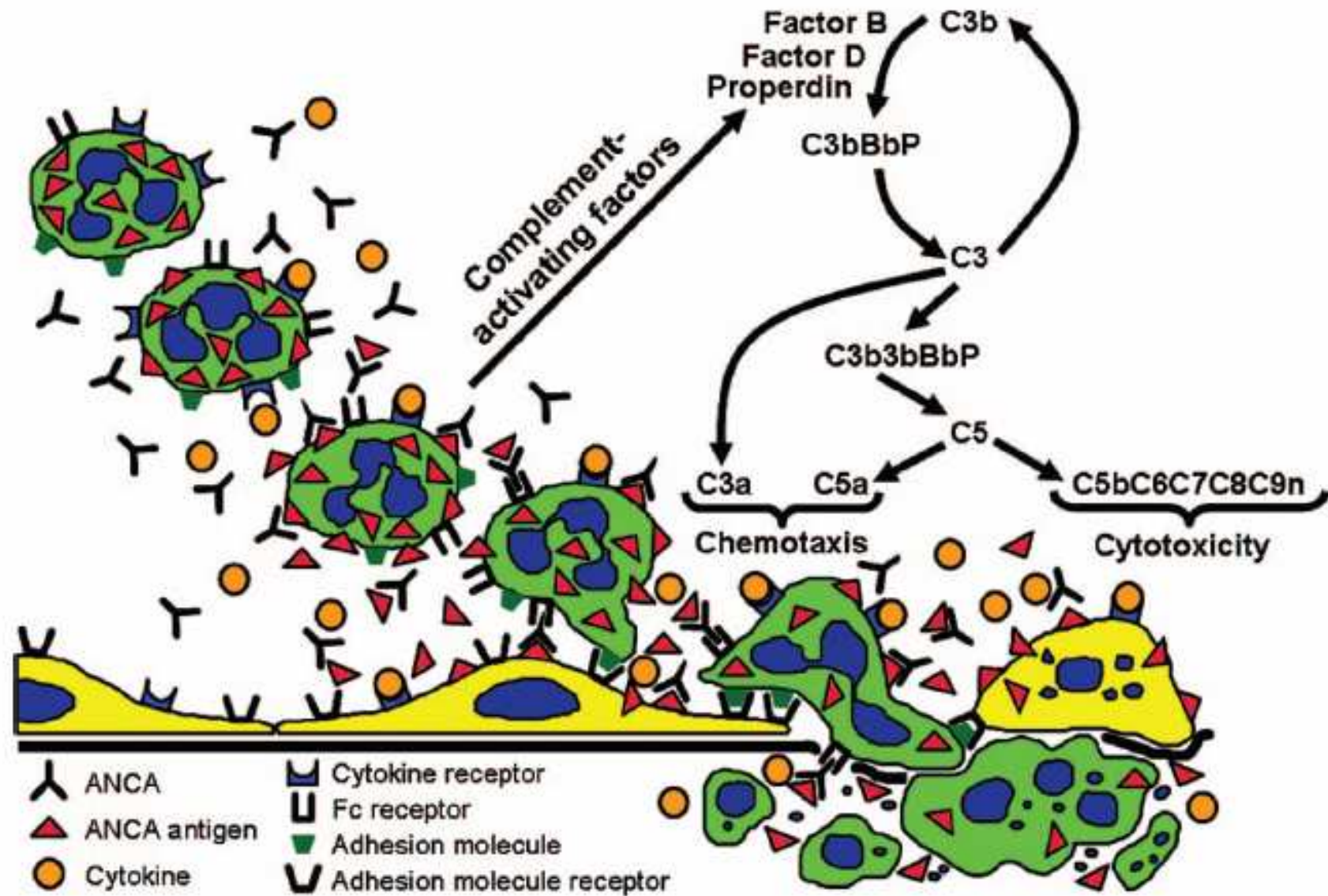
- Riesenzell-Arteriitis
- Takayasu-Arteriitis
- Polyarteriitis Nodosa
- Wegenersche Granulomatose
- Churg Strauss Syndrom
- Purpura Schönlein Henoch
- Hypersensitivitäts-Angiitis

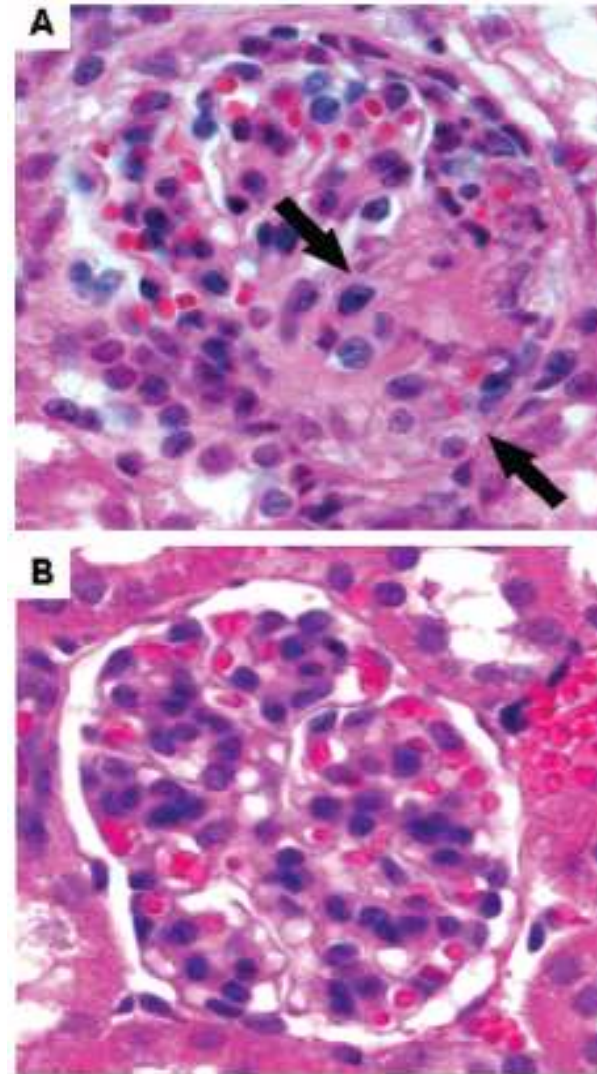
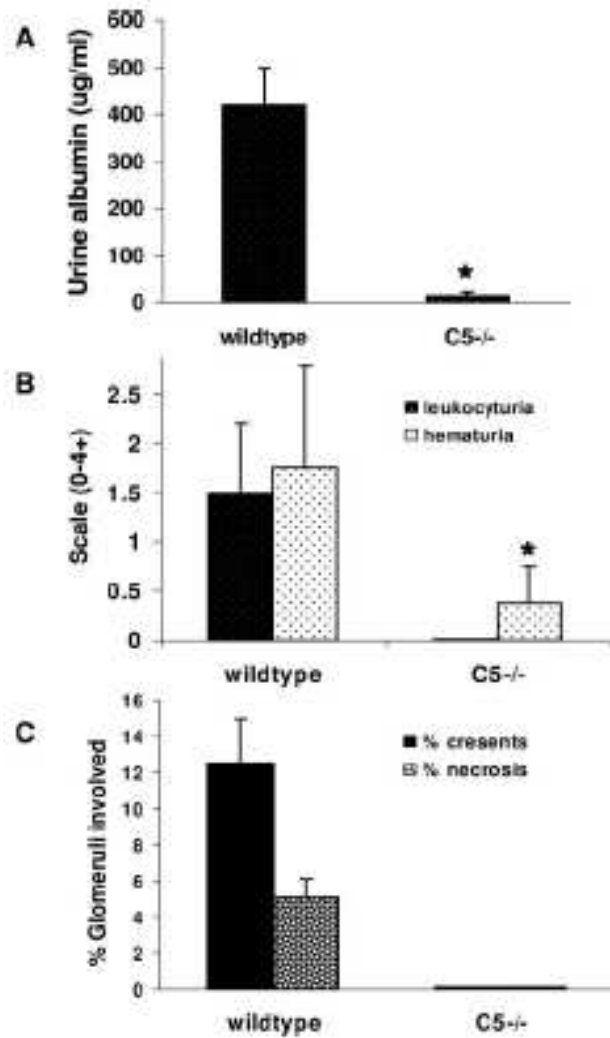
Mikroskopische Polyangiitis
nicht berücksichtigt !

Vaskulitiden: Chapel Hill Nomenklatur



Pathogenese: Doch Komplement und Komplexe ?





Diagnostische Bedeutung der ANCA



Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis

E. CHRISTIAAN HAGEN, MOHAMED R. DAHA, JO HERMANS, KONRAD ANDRASSY, ELENA CSERNOK, GILLIAN GASKIN, PHILLIPPE LESAVRE, JENS LÜDEMANN, NIELS RASMUSSEN, R. ALBERTO SINICO, ALLAN WIIK, and FOKKO J. VAN DER WOUDE, for the EC/BCR PROJECT FOR ANCA ASSAY STANDARDIZATION¹

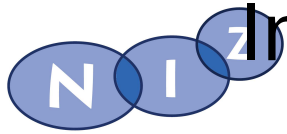
Kidney International, Vol. 53 (1998), pp. 743–753

ANCA were transiently found in 5 / 50 sera from parvovirus B19 patients, 3 of them presenting with polyarthrititis

Pt	Baseline		Six months		
	PR3-ANCA (IU/ml)	MPO-ANCA (IU/ml)	PR3-ANCA (IU/ml)	MPO-ANCA (IU/ml)	B19 IgM/IgG Ab
1	28.1	11.6	–	–	–/+
2	27.0	–	–	–	–/+
3	79.0	15.1	–	–	–/+
4	–	–	–	–	–/+
5	–	–	–	–	–/+
6	–	–	–	–	–/+

Hermann J, Ann Rheum Dis 64:641-63, 2005

➤ Low titer ANCA, especially when double positive must interpreted with care and may be clinically meaningless



Interpretation of serial ANCA measurements



Difficulties with interpretation of studies:

- **Most studies are retrospective, involve few patients**
- **Intervals between ANCA measurements and clinical follow-up visits differed and were not standardised**
- **Relapse ill / not defined in most studies**
- **Different methods of ANCA detection**
- **Publication Bias against negative results**

Zum Schluss natürlich mein Dank



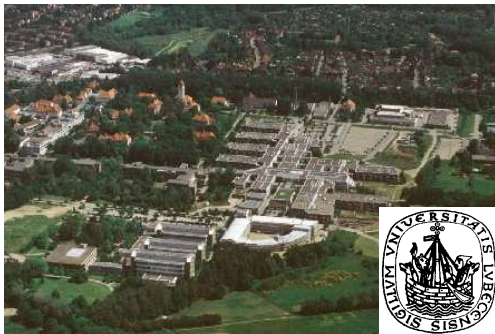
Universitätsklinikum Mannheim:

Markus Strauch	Fokko J. van der Woude
Rainer Birck	Isabelle Orth
Benito Yard	Dominik Münch
Rainer Nowack	Marcella Wüst
Isabelle Kälsch	Kathrin Kleinhuber
Peter Schnülle	Christoph Antoni
Christel Weiss	Riet van der Woude



Universität Lübeck / Rheumaklinik Bad Bramstedt:

Wolfgang L. Gross
Elena Csernok
Eva Reinhold-Keller
Brigitte Flesch
Christoph Heesen
Roland Linder
Nouhad Mistry
Kirsten DeGroot
Monika Backes



Auswärtige Partner:

European Vasculitis
Study Group
David Jayne
Ernst C. Hagen

Shigeto Kobayashi
Irmgard Neumann
Marion Haubitz
Hannes Lorenz
Gerhard Opelz

A fluorescence micrograph of a tissue section, likely a kidney biopsy, showing IgG deposits. The deposits appear as bright, irregular, and somewhat linear structures against a dark background, characteristic of the 'linear' pattern seen in Goodpasture's Syndrome. The deposits are concentrated in the glomerular basement membrane and surrounding capillary walls.

IgG, Goodpasture's
Syndrome

NIZ Network model of supramolecular structure of collagen IV

