

Błażej Hirsch¹, Rafał Młynarczyk¹, Katarzyna Pawlak-Buś^{1,2}, Piotr Leszczyński^{1,2}¹Department of Rheumatology and Osteoporosis, J. Strus Multidisciplinary City Hospital; Poznan, Poland²Department of Rheumatology and Rehabilitation, Poznan University of Medical Sciences, Poland

ANCA antibodies in ulcerative colitis with coexisting extraintestinal symptoms

ABSTRACT

ANCA associated vasculitis are a group of connective tissue diseases characterized by a very variable course and clinical presentation. Diagnosis is difficult and complications can lead to disabilities or even death. Standard management often requires long-term immunosuppressive therapy and corticosteroids. ANCA antibodies can be considered as an important biomarker in the diagnosis of this group of

vasculitis. However, it is important to remember that there are other diseases where ANCA antibodies can be detected. Ulcerative colitis is one of these diseases and its extra-intestinal symptoms can imitate vasculitis. Presented case report shows diagnostic and therapeutic difficulties occurring in this set of patients.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 1: 43–47

Key words: ANCA antibodies; vasculitis; granulomatosis with polyangiitis; ulcerative colitis; inflammatory bowel diseases

INTRODUCTION

ANCA (anti neutrophil cytoplasmic antibodies) associated vasculitis are a group of diseases characterized by the occurrence of the inflammatory changes of the walls of the tiny blood vessels (veinules, arterioles and small arteries), which are often associated by the presence of the antibodies against the myeloperoxidase or type 3 proteinase. A clinical presentation of the ANCA dependant vasculitis is heterogenic and the diagnosis may become a real diagnostic challenge [1, 2] The ANCA associated vasculitis include: granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis [3].

Granulomatosis with polyangiitis (GPA, previously called Wegener's granulomatosis) is characterized by a common involvement of the upper and lower respiratory tracts as well as of kidneys and with the formation in the involved tissues of the inflammatory granulomas. This disease is frequently associated by the increased titre of the antibodies against the type 3 proteinase (anti-PR3). The involve-

ment of kidneys rarely associated with involvement of lungs, dominates in the microscopic polyangiitis (MPA). In the eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, previously called Churg-Strauss's disease) the involvement of the upper and lower respiratory tracts, with symptoms of the bronchial asthma, is a common symptom which may be associated by the eosinophilia in the peripheral blood. The presence of the anti MPO (myeloperoxidase) antibodies are characteristic for the MPA and EGPA. In all ANCA-dependant vasculitis the symptoms of the involvement of other organs may occur including skin, joints, heart, central and peripheral nervous system [2] (Table 1).

The anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are autoantibodies targeted against the granules of the neutrophils. They are an important factor in the diagnostics of the ANCA dependant polyangiitis and are detected in 90% of cases of these diseases. Many investigators underline the potential role of these antibodies in the pathogenesis of the ANCA dependant polyangiitis [4, 5].

The mechanism of the formation of ANCA is not completely known. One of the

Correspondence address:

lek. Błażej Hirsch
Department of Rheumatology and
Osteoporosis, J. Strus
Multidisciplinary City Hospital
ul. Gajowa 8/3
60–815 Poznań
tel. 503 163 440
e-mail: cra4g@o2.pl

Table 1. Characteristic of the ANCA dependant polyangitis (PR3 — type 3 proteinase, MPO — myeloperoxidase) [2]

	Characteristic of the antibody	The most commonly involved organs
Granulomatosis with polyangitis (GPA)	Anty-PR3 Fluorescence type of cANCA	Upper respiratory tracts Lungs Kidneys Eye socket
Eosinophilic granulomatosis with polyangitis (EGPA)	Anty-MPO Fluorescence type of pANCA	Bronchia Nervous system Kidneys Circulatory system Gastrointestinal system
Microscopic polyangitis (MPA)	Anty-MPO Fluorescence type of pANCA	Kidneys Lungs

GPA — granulomatosis with polyangitis; EGPA — eosinophilic granulomatosis with polyangitis; MPA — microscopic polyangitis

more recent theories postulate the role of the immunisation by/through the exposition of the nuclear material of the granulocytes during the the NET-osis (Neutrophil Extracellular Trap) process — a programmed cell death related to the formation of the chromatin net immobilizing the pathogens [5, 6].

The most commonly used methods of the laboratory diagnostics of ANCA are the indirect immunofluorescence (IF) and the immunenzymatic tests. The main ANCA detected in the laboratory tests are the antibodies against the myeloperoxidase (MPO-ANCA) which in the indirect immunofluorescence method (IF) present a perinuclear fluorescence type (so called p-ANCA antibodies) and the antibodies against the type 3 proteinase (PR3-ANCA) with a cytoplasmic fluorescence type (c-ANCA). Some atypical antibodies against different antigens e.g. against BPI (bactericidal/permeability increasing protein), lactoferrin, elastase, cathepsin G, may also be detected [4, 7]. They present in the IF different types of fluorescence — pANCA, c-ANCA, atypical (a-ANCA) or a mixed one. Only a few laboratories offers the immunoenzymatic tests detecting the atypical antibodies. The sensitivity of ANCA detecting tests is relatively high and reaches 80–95% depending on the method and the type of the tested antibodies. We should remember that the increased titre of the ANCA antibodies may also occur in the idiopathic bowel inflammatory diseases, in the sclerosing cholangitis and in the autoimmune hepatitis as well as in asymptomatic

Table 2. The incidence of occurrence of the ANCA antibodies in the polyangitis (PR3 — type 3 proteinase, MPO — myeloperoxidase) [9]

	Anti-MPO antibodies	Anti-PR3 antibodies
Granulomatosis with polyangitis (GPA)	10%	80–90%
Eosinophilic granulomatosis with polyangitis (EGPA)	60%	10%
Microscopic polyangitis (MPA)	70%	45%

GPA — granulomatosis with polyangitis; EGPA — eosinophilic granulomatosis with polyangitis; MPA — microscopic polyangitis

patients what may cause some diagnostic difficulties [8, 9] (Table 2).

The untreated ANCA associated polyangitis may be fatal or cause a severe disability. That is why the quick diagnostics and the start of the treatment are very important. The treatment should be administered in two phases and consist of the induction of the remission and of a subsequent maintenance treatment. Actually EULAR and ACR recommend the use of the methotrexate and mycophenolate mofetil as the remission inducing drugs in patients with a benign course without any risk of organ failure. On the other hand in cases with the involvement of the internal organs and with a severe course the induction therapy with cyclophosphamide or rituximab combined with the appropriate doses of glucocorticosteroids. The maintenance therapy should last for at least two years but the prolonged, even a four years long, administration of the drugs decreases the relapse rate of the disease. In the maintenance treatment azathioprine, rituximab, methotrexate, mycophenolate mofetil and the gradually reduced doses of oral glucocorticosteroids are used [10].

The idiopathic inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of diseases in which the inflammatory process placed in the gastrointestinal tract dominates in the clinical pattern. The IBD include the ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD) [11]. As in the ANCA dependant polyangitis the cause of the inflammation is unknown [12]. The ulcerative colitis is a disease involving the whole colon. The disease is often associated with extraintestinal syndromes like: skin changes, peripheral and spinal joints arthritis, neuropathies, involvement of the lungs and of the heart [13]. In the idiopathic inflammatory bowel diseases the ANCA antibodies are frequently detected

but they do not seem to be a pathogenic factor of these diseases. The antibodies against the type 3 proteinase are detected in 305 of patients are detected in 30% of patients with the ulcerative colitis. In the Lesniowski-Crohn disease the atypical antibodies with a p-ANCA fluorescence type in the IF, are detected [4]. In the first line of treatment of the UC the derivate of the silicide acid (mesalazine, sulfasalazine) and local or oral glicocorticosteroids are recommended. In more severe case the use of intravenous glicocorticosteroides, purines analogues (azathioprine, 6-mercaptopurine) and the inhibitors of the tumour necrosis factor alfa, should be applied [11].

CASE REPORT

A 42-year old male patient was referred to the department of rheumatology due to the suspicion of the ANCA associated polyangiitis. The patient complained of vision disturbances related to the limitation of the eye-balls movements. The additional tested detected the presence of the antibodies against the type 3 proteinase. The first clinical symptoms occurred in year 2014. The patient was diagnosed in the ophthalmic and neurologic clinic. The bilateral palsy of the medial, transversal fascicle and the suspicion of the myasthenia were diagnosed. The computed tomography (CT) and the magnetic resonance (MR) of the head were done. The teste did not reveal any important changes in the blood vessels and in the encephalon. Only the thickness of the mucosa of the paranasal sinuses was detected. The results of the ultrasonography of the crane and of the electromyography of the calculous muscle of the eye were normal. The patient experienced a gradual impairment of the eye movability. In June 2014 the patient was tested for presence of the antibodies relied to the infection with Borelli spirochetes but the result was negative. In January 2015 the patient decided to perform another MR of the head which again showed only the oedema of the mucosa of the paranasal sinuses. No pathology was also detected on the chest radiogram and on the examination of the cerebrospinal fluid (CSF). The oculomotor disturbances were diagnosed and the prednisone at the initial dose of 80 mg per day was administered. The dose was gradually reduced and finally stopped after 2 months of therapy. During the time of the therapy the patients was controlled by an ophthalmologist but unfortunately no improvement was achieved. In

September 2015 the patients was admitted to a department of neurology of an academic hospital where the ANCA antibodies tests were done. A strong positive result was obtained with a c ANCA fluorescence type. The ANA antibodies were also tested and the result was positive with the titre 1:160 and a granular fluorescence type. The analysis of the cerebrospinal fluid revealed an increased level of the protein and the presence of the oligoclonal stria. The oligoclonal stria were also detected in the serum. There were no significant abnormalities in the electromyography. The patient was re-consulted by an ophthalmologist. The bilateral intranuclear paralysis as well as a suspicion of the demyelinating disease of the central nervous system were diagnosed. Due to the presence of the c-ANCA antibodies, changes in the paranasal sinuses and of the foci in the MR of the head, the patient was referred for a further rheumatologic diagnostics. The patients did another spontaneous MR of the head which again did not detect any important changes.

On the physical examination performed at the admission to the rheumatologic ward, a divergent strabismus of the right eye as well as the bilaterally impaired adduction of the eyeballs and abduction of the left eye, were present. The patient also reported complains concerning the lumbosacral part of the spinal column. In the laboratory tests the ANCA antibodies against the PR3 were detected by the immuneenzymatic method (a result positive + + +). In the IF a p-ANCA fluorescence type in the titre 1:10 was shown. The acute phase reactants, peripheral blood morphology, serum creatinine level, creatinine kinase level, aminotransferases level and thyroid function tests were within the normal limits. The screening for viral infections with hepatitis B, C and with HIV was negative. The general urine test was normal, no significant proteinuria was detected in the 24-hour collection urine sample. The ultrasonography of the abdomen was normal. In the computed tomography of the chest the reticule-fibrotic changes were detected.

Based on the reported symptoms, the results of the supplementary tests and the presence of the anti-proteinase 3 antibodies, a ANCA associated polyangiitis was diagnosed. Due to the presence of the neurological symptoms the activity of the disease was scored with 4 points in the BVAS scale. The therapy with intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide at the dose of 1.2 g

(adjusted to the body weight) administered every two weeks, was started. The therapy was stopped after the third infusion due to the diarrhoea and to the hypotonia of the muscles of the lower limbs that had been reported by the patient. The patients reported to have 3–5 loose stools per day, without any abdominal pain or blood in the stool. He used loperamide with a minimal benefit. He also complained of the hypotonia of the muscles of the leg. The symptoms of the intranuclear paralysis were stable. Due to the persisting loose stools the diagnostics of the gastrointestinal tract was done. The laboratory tests revealed leucocytosis (11.1 μ L) with neutrophilia of 93% in the blood smear. The erythrocytes sedimentation rate (ESR) was accelerated (46 mm/h, C-reactive protein level slightly elevated (8.3 mg/L). The liver, kidney and urine test were within the normal limits. The stool cultures revealed the presence of the physiologic flora. The *Clostridium difficile* toxin was absent in the stool. And the stool test were negative for *Salmonella* and *Shigella* germs. Based on the result of the colonoscopy the inflammation of the mucosa of the colon was diagnosed. The colitis involved the segment of the colon from the rectum to the cecum. The small intestine was not involved. The histopathological exam of the biopsies of the changed mucosa showed a characteristic features of the ulcerative colitis.

The patient had reported the periodical occurrence of similar syndromes in the past when he had at first considered not worthy of reporting. In January 2015 he had a colonoscopy which did not show any changes in the colon. At the same time, the stool cultures were positive for *Salmonella enteritidis* germs and the patient received an antibiotic. On the rheumatology ward the patient was consulted by the infectious diseases specialist who suggested no probable infectious background of the actual symptoms. The patient was also consulted by a surgeon who recommended a conservative treatment. Due to the reported by the patient muscle weakness the neurologic consultation and diagnostics were done. In the MR of the head no new changes were detected compared to the previous test. The electroneurography of the lower limb nerves detected the overlapping radicular changes and symptoms of the polyneuropathy. The test for the onconeural antibodies was negative.

In the CT of the chest a moderate progression was described. Furthermore due

his depressed mood, patient was consulted first by a psychologist and then by a psychiatrist. A psychiatrist diagnosed a depressive episode and recommended the antidepressive drugs. Based on the medical history and on the additional test we decided not to diagnose an ANCA-associated polyangitis but a ulcerative colitis with a secondary neuropathy. The oral and per rectum mesalazine was started and the nonsteroidal anti-inflammatory drugs were stopped. The intestinal symptoms partially improved and the weakness of the muscles resolved. The patient continued the treatment in the neurologic and ophthalmologic clinic. No progression of the ophthalmic changes and no new neurologic symptoms occurred.

DISCUSSION

The actual criteria of classification of the ANCA associated polyangitis do not include the presence of ANCA antibodies [14, 15]. However, these antibodies are a useful and important complementary diagnostic tool. We should also consider any other medical conditions in which the titre of ANCA antibodies is elevated, especially when the syndromes are nonspecific. Even of these antibodies are commonly present in the ANCA — associated polyangitis (especially in the granulomatosis with polyangitis) in 10–20% of cases of these diseases ANCA antibodies are absent. This may suggest that there is another, still undiscovered pathogenetic factor of these diseases and that the ANCA antibodies may just play an indirect role in the development of the symptoms. The diagnosis is frequently difficult due to the high heterogeneity of the polyangitis and even higher heterogeneity of the occurring syndromes. At the other hand very commonly the immunosuppressive therapy should be started immediately and continued as a long-term maintenance of the remission. The presented case shows how important to consider other autoimmune disease in the differential diagnostics of the polyangitis. It is especially important to consider the ulcerative colitis in which the antibodies against type 3 proteinase are quite often present and the extraintestinal symptoms involve many organs and may mimic the symptoms of the ANCA — associated polyangitis [4]. It is necessary to conduct further research on the pathogenesis of the ANCA associated polyangitis and on the role of the detected antibodies. We try

to discover new, more specific biomarkers of these diseases.

The antibodies against LAMP-2 (lysosome-associate membrane protein-2), moezine, plasminogen or pentraxine 3 are a promising subject of the research. The efficacy of rituximab in the ANCA associated polyangitis suggest the important role of the B lymphocytes in the pathogenesis of these diseases [16]. New classification criteria, adjusted for

the actual diagnostic possibilities, would be helpful to enable a quick and effective early diagnostics. The presented case also shows the importance of the communication between a patient and a physician. It is crucial to explain to a patient that some symptoms, apparently not related to the main complains may be important in the diagnostics and planning of the treatment and are not reported by a patient in his medical history.

References

1. Houben E, Bax WA, van Dam B, et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(40): e5096, doi: [10.1097/MD.0000000000005096](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005096), indexed in Pubmed: [27749588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27749588/).
2. Wiatr E, Gawryluk D. Pierwotne systemowe zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwcytoplazmatycznymi (ANCA) — rekomendacje diagnostyczne i lecznicze. *Pneumonol Alergol Pol*. 2013; 81: 479–491.
3. Jennette JC, Jennette JC, Falk RJ, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(1): 1–11, doi: [10.1002/art.37715](https://doi.org/10.1002/art.37715), indexed in Pubmed: [23045170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23045170/).
4. Kyriakidi KS, Tsianos VE, Karvounis E, et al. Neutrophil anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody proteins: bactericidal increasing protein, lactoferrin, cathepsin, and elastase as serological markers of inflammatory bowel and other diseases. *Ann Gastroenterol*. 2016; 29(3): 258–267, doi: [10.20524/aog.2016.0028](https://doi.org/10.20524/aog.2016.0028), indexed in Pubmed: [27366026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27366026/).
5. Söderberg D, Segelmark M. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol*. 2016; 7: 256, doi: [10.3389/fimmu.2016.00256](https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00256), indexed in Pubmed: [27446086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27446086/).
6. Tang S, Zhang Y, Yin SW, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with autophagy-related signalling in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol*. 2015; 180(3): 408–418, doi: [10.1111/cei.12589](https://doi.org/10.1111/cei.12589), indexed in Pubmed: [25644394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644394/).
7. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 185416, doi: [10.1155/2014/185416](https://doi.org/10.1155/2014/185416), indexed in Pubmed: [24995343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24995343/).
8. Fischer K, Brzosko I, Brzosko M. Autoprzeciwiała w praktyce reumatologicznej. *Forum Reumatol*. 2016; 1(2): 39–50.
9. Szczekliki A, Sznajd J. Zapalenia naczyń. In: Szczekliki A. ed. *Interna Szczekliki*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014: 1877–1894.
10. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. Bajema I. M. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis *Ann Rheum Dis* 2016;75. ; 9: 1583–1594.
11. Marchioni Beery R, Kane S. Current approaches to the management of new-onset ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014; 7: 111–132, doi: [10.2147/CEG.S35942](https://doi.org/10.2147/CEG.S35942), indexed in Pubmed: [24872716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872716/).
12. Bürger M, Schmidt C, Teich N, et al. Medical Therapy of Active Ulcerative Colitis. *Viszeralmedizin*. 2015; 31(4): 236–245, doi: [10.1159/000436959](https://doi.org/10.1159/000436959), indexed in Pubmed: [26557831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26557831/).
13. Vutcovici M, Brassard P, Bitton A, et al. Increased incidence of inflammatory bowel disease in Québec residents with airway diseases. *Eur Respir J*. 2015; 45(4): 962–968, doi: [10.1183/09031936.00079414](https://doi.org/10.1183/09031936.00079414), indexed in Pubmed: [25406447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25406447/).
14. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(8): 1068–1073, indexed in Pubmed: [2202306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2202306/).
15. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990; 33(8): 1094–1100, indexed in Pubmed: [2202307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2202307/).
16. Draibe JB, Fulladosa X, Cruzado JM, et al. Current and novel biomarkers in anti-neutrophil cytoplasm-associated vasculitis. *Clin Kidney J*. 2016; 9(4): 547–551, doi: [10.1093/ckj/sfw056](https://doi.org/10.1093/ckj/sfw056), indexed in Pubmed: [27478594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27478594/).



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Błażej Hirsch¹, Rafał Młynarczyk¹, Katarzyna Pawlak-Buś^{1,2}, Piotr Leszczyński^{1,2}

¹Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia, Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Poznań

²Katedra Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Przeciwciała ANCA we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego z towarzyszącymi objawami pozajelitowymi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Błażej Hirsch et al. ANCA antibodies in ulcerative colitis with coexisting extraintestinal symptoms. Forum Reumatol. 2017 tom 3, nr: 1 43–47.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo znajduje się na stronie 47.

STRESZCZENIE

Układowe zapalenia naczyń zależne od ANCA są grupą układowych chorób tkanki łącznej o bardzo zróżnicowanym przebiegu i obrazie klinicznym. Ich diagnostyka jest trudna, powikłania grożą kalectwem, a nawet śmiercią. Standardowe leczenie często wymaga stosowania immunosupresji, glikokortykosteroidów i trwa wiele lat. Przeciwciała ANCA są istotnym biomarkerem w diagnostyce tych schorzeń. Należy jednak pamiętać o innych chorobach, w któ-

rych wykrywa się przeciwciała ANCA. Zalicza się do nich wrzodziejące zapalenie jelita grubego, którego objawy pozajelitowe mogą naśladować te występujące w zapaleniach naczyń. Opisany przypadek ilustruje trudności diagnostyczne, a także lecznicze, z jakimi można się spotkać w takiej grupie chorych.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 1: 43–47

Słowa kluczowe: przeciwciała ANCA; zapalenia naczyń; ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; wrzodziejące zapalenie jelita grubego; nieswoiste zapalenia jelit

WSTĘP

Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) zależne od zapalenia naczyń są grupą chorób charakteryzującą się występowaniem zmian zapalnych obejmujących ściany drobnych naczyń (żyłek, kapilar, tętniczek i małych tętnic), którym często towarzyszy obecność przeciwciał przeciw mieloperoksydazie lub proteinazie trzeciej. Obraz kliniczny ANCA-zależnych zapaleń naczyń jest heterogeny i ich rozpoznanie stanowi często duże wyzwanie diagnostyczne [1, 2]. Do ANCA-zależnych zapaleń naczyń zalicza się ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń [3].

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA, *granulomatosis with polyangitis*, dawniej ziarniniakowatość Wegenera) cechuje się częstym zajęciem górnych i dolnych dróg oddechowych i nerek z tworzeniem w zajętych

narządach ziarniniaków zapalnych. Chorobie tej często towarzyszy podwyższone miano przeciwciał przeciw proteinazie trzeciej (anty-PR3). W mikroskopowym zapaleniu naczyń (MPA, *microscopic polyangitis*) zazwyczaj dominuje zajęcie nerek, któremu rzadziej może towarzyszyć zajęcie płuc. W eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA, *eosinophilic granulomatosis with polyangitis*, dawniej choroba Churga-Strauss) często występującym objawem jest zajęcie górnych i dolnych dróg oddechowych z objawami dyshawicy oskrzelowej, którym może towarzyszyć eozynofilia krwi obwodowej. W chorobie tej stosunkowo często dochodzi do zajęcia serca i układu nerwowego. Dla MPA i EGPA charakterystyczne jest występowanie przeciwciał przeciw mieloperoksydazie (anty-MPO). We wszystkich ANCA-zależnych zapaleniach naczyń mogą występować objawy zajęcia innych narządów, w tym skóry, stawów, serca, ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego [2] (tab. 1).

Adres do korespondencji:

lek. Błażej Hirsch

Wielospecjalistyczny Szpital Miejski
im. J. Strusia, Oddział Reumatologii
i Osteoporozy,
ul. Gajowa 8/3, 60–815 Poznań
tel.: 503 163 440
e-mail: cra4g@o2.pl

Tabela 1. Charakterystyka ANCA-zależnych zapaleń naczyń (PR3 — proteinaza trzecia, MPO — mieloperoxydaza) [2]

Zapalenie	Charakterystyczne przeciwciała	Najczęściej zajęte narządy
Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA)	anty-PR3 typ świecenia cANCA	Górne drogi oddechowe Płuca Nerki Oczodół
Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)	anty-MPO typ świecenia pANCA	Oskrzela (astma) Układ nerwowy Nerki Układ krążenia Przewód pokarmowy
Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)	anty-MPO typ świecenia pANCA	Nerki Płuca

GPA (*granulomatosis with polyangitis*) — ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; EGPA (*eosinophilic granulomatosis with polyangitis*) — eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; MPA (*microscopic polyangitis*) — mikroskopowe zapalenie naczyń

Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów są autoprzeciwciałami skierowanymi przeciw antygenom ziarnistości granulocytów. Są one istotnym elementem diagnostyki ANCA-zależnych zapaleń naczyń i są wykrywane w 90% przypadków tych chorób. Wielu badaczy podkreśla ich możliwą rolę w patogenezie ANCA-zależnych zapaleń naczyń [4, 5].

Mechanizm powstawania ANCA nie jest w pełni poznany. W jednej z nowszych teorii postuluje się immunizację przez ekspozycję materiału jądowego granulocytów podczas procesu NETozy, czyli programowanej śmierci komórki związanej z tworzeniem sieci chromatynowej unieruchamiającej patogeny (NET, *neutrophil extracellular traps*) [5, 6].

W diagnostyce laboratoryjnej ANCA wykorzystuje się najczęściej metodę immunofluorescencji pośredniej (IF, *immunofluorescence*) oraz metody immunoenzymatyczne. Głównymi przeciwciałami ANCA oznaczanymi laboratoryjnie są przeciwciała przeciw mieloperoxydazie (MPO-ANCA), które w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej (IF) wykazują okołojądrowy typ świecenia (tzw. przeciwciała pANCA) oraz przeciwciała przeciw proteinazie 3 (PR3-ANCA) o typie świecenia cytoplazmatycznym (cANCA). Wykrywa się także przeciwciała atypowe przeciw innym antygenom granulocytów, na przykład przeciwciała przeciw BPI (*bactericidal/permeability increasing protein*), laktoferynie, elastazie, katepsynie G [4, 7]. Wykazują typ świecenia cANCA, pANCA, atypowy (aANCA) lub

Tabela 2. Częstość występowania przeciwciał ANCA w zapaleniach naczyń (PR3 — proteinaza trzecia, MPO — mieloperoxydaza) [9]

Zapalenie	Przeciwciała anty-MPO	Przeciwciała anty-PR3
Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA)	10%	80–90%
Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)	60%	10%
Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)	70%	45%

GPA (*granulomatosis with polyangitis*) — ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; EGPA (*eosinophilic granulomatosis with polyangitis*) — eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; MPA (*microscopic polyangitis*) — mikroskopowe zapalenie naczyń

mieszany w IF, natomiast są oznaczane metodami immunoenzymatycznymi w nielicznych laboratoriach. Swoistość testów w kierunku ANCA jest dość wysoka i wynosi 80–95% w zależności od metody i badanych przeciwciał. Należy pamiętać, że podwyższone miana przeciwciał ANCA mogą też występować w idiopatycznych zapaleniach jelit, stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych i autoimmunologicznych zapaleniach wątroby, a także u chorych bezobjawowych, co może prowadzić do trudności diagnostycznych [8, 9] (tab. 2).

Nieleczone zapalenia naczyń związane z ANCA mogą prowadzić do śmierci lub ciężkiego kalectwa, tak więc niezwykle istotna jest szybka diagnostyka i rozpoczęcie leczenia. Leczenie powinno się odbywać dwuetapowo i składać z indukcji remisji, a następnie leczenia podtrzymującego. Obecnie zalecanymi przez Europejską Ligę Przeciwrumatyczną (EULAR, *European League Against Rheumatism*) i Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, *American College of Rheumatology*) lekami indukującymi remisję w przypadkach o łagodnym przebiegu bez zagrożenia narządowego są metotreksat i mykofenolan mofetylu. Natomiast w przypadkach z zajęciem narządów wewnętrznych i o cięższym przebiegu wskazane jest stosowanie terapii indukcyjnej cyklofosfamidem lub rytuksymabem w połączeniu z odpowiednimi dawkami glikokortykosteroidów. Uważa się, że leczenie podtrzymujące powinno trwać przynajmniej 2 lata, natomiast dłuższe, nawet 4-letnie, stosowanie leków zmniejsza częstość nawrotów choroby. W leczeniu podtrzymującym wykorzystuje się azatioprynę, rytuksymab, metotreksat, mykofenolan mofetylu i stopniowo zmniejszane dawki glikokortykosteroidów doustnych [10].

Idiopatyczne zapalenia jelit (IBD, *inflammatory bowel diseases*) są grupą chorób, w których dominuje proces zapalny zlokalizowany w przewodzie pokarmowym. Zalicza się do nich wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC, *ulcerative colitis*) i chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD, *Crohn disease*) [11]. Podobnie jak w przypadku ANCA-zależnych zapaleń naczyń przyczyna rozwoju zapalenia jest nieznana [12]. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą obejmującą swoim zasięgiem jelito grube. Chorobie tej często towarzyszą objawy pozajelitowe, takie jak zmiany skórne, zapalenie stawów obwodowych i kręgosłupa, neuropatie, zajęcie płuc i serca [13]. W idiopatycznych zapaleniach jelit często stwierdza się obecność przeciwciał ANCA, które jednak nie wydają się odgrywać roli w patogenezie tych chorób. Przeciwciała przeciw proteinazie trzeciej wykrywa się nawet u 30% pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W chorobie Leśniowskiego-Crohna znacznie częściej wykrywa się przeciwciała atypowe, które wykazują typ świecenia pANCA w IF [4]. W leczeniu UC za leki pierwszego rzutu uważa się pochodne kwasu salicylowego (mesalazyna, sulfasalazyna) i glikokortykosteroidy stosowane miejscowo lub doustnie, a w cięższych przypadkach glikokortykosteroidy dożylnie, analogi zasad purynowych (azatiopryna, 6-merkaptopryna) i inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alfa*) [11].

OPIS PRZYPADKU

Chory, lat 42, został skierowany na oddział reumatologii z podejrzeniem ANCA-zależnego zapalenia naczyń. Pacjent zgłaszał zaburzenia widzenia związane z ograniczeniem ruchów gałek ocznych, w badaniach dodatkowych stwierdzono obecność przeciwciał przeciw proteinazie trzeciej.

Pierwsze objawy wystąpiły w 2014 roku. Pacjent był diagnozowany ambulatoryjnie w poradni okulistycznej i neurologicznej. Rozpoznano obustronne porażenie pęczka podłużnego przyśrodkowego oraz postawiono podejrzenie miastenii. Wykonano badania tomografii komputerowej głowy (TK) i rezonansu magnetycznego głowy (MRI, *magnetic resonance imaging*), w których nie wykazano istotnych odchyleń w obrębie naczyń i mózgowia, stwierdzono natomiast pogrubienie błony śluzowej zatok. Wyniki badań ultrasonograficznych naczyń czaszki i elektro-

miograficznych mięśnia okrężnego oka były prawidłowe. U pacjenta wystąpiło stopniowe pogorszenie ruchomości gałek ocznych. W lipcu 2014 roku pacjent miał wykonane badania w kierunku przeciwciał związanych z infekcją krętkami *Borrelia*, ale wynik był negatywny. W styczniu 2015 roku chory we własnym zakresie wykonał badanie MRI głowy, w którym nie stwierdzono zmian w mózgowiu i strukturach oczodołu, opisano natomiast zmiany zapalne zatok obocznych nosa. Miesiąc później był hospitalizowany na oddziale neurologicznym, gdzie ponownie wykonano badanie MRI głowy, w którym poza obrzękiem błony śluzowej zatok obocznych nosa nie stwierdzono istotnych zmian. Nie wykazano też patologii w radiogramie klatki piersiowej i w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Rozpoznano zaburzenia gałkoruchowe i zastosowano leczenie prednizonem w dawce początkowej 80 mg/dobę, stopniowo zmniejszanej do odstawienia po upływie 2 miesięcy. W tym czasie chory pozostawał pod opieką okulisty, nie uzyskano jednak poprawy w trakcie leczenia. We wrześniu 2015 roku pacjent był hospitalizowany na klinicznym oddziale neurologicznym, gdzie wykonano badanie przeciwciał ANCA, uzyskując wynik silnie pozytywny z typem świecenia cANCA. Wykonano też badanie przeciwciał ANA, uzyskując wynik 1:160 o typie świecenia ziarnistym. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono podwyższone stężenie białka i obecność prązków oligoklonalnych. Zaobserwowano również obecność prązków oligoklonalnych w surowicy. W badaniu elektromiograficznym nie stwierdzono istotnych odchyleń. Pacjent był ponownie konsultowany okulistycznie. Rozpoznano wówczas porażenie międzysądrowe obustronne, postawiono również podejrzenie choroby demielinizacyjnej ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na występowanie przeciwciał cANCA, obecność zmian w zatokach obocznych nosa oraz ognisk naczyniopochodnych w MRI głowy pacjenta skierowano do dalszej diagnostyki reumatologicznej. Pacjent po wyjściu ze szpitala wykonał ponownie badania MRI głowy, w którym nie stwierdzono istotnych odchyleń.

W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu na oddział reumatologii stwierdzono zez rozbieżny oka prawego, a także zaburzenia przywodzenia obu gałek ocznych i odwodzenia oka lewego. Ponadto pacjent zgłaszał dolegliwości ze strony kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego. W badaniach pracownianych stwier-

dzono obecność przeciwciał ANCA przeciw PR3 metodą immunoenzymatyczną (wynik pozytywny +++), natomiast w metodzie IF wykazano typ świecenia pANCA w mianie 1:10. Parametry zapalne, morfologia krwi, stężenie kreatyniny, kinazy kreatyninowej, aminotransferazy oraz parametry czynności tarczycy mieściły się w granicach normy. Badania wirusologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) były negatywne. Badanie ogólne moczu było prawidłowe, nie wykazano znamiennej białkomoczu w badaniu całodobowym. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie stwierdzono patologii. W TK klatki piersiowej wykazano obecność zmian siateczkowo-włóknistych. Na podstawie objawów, wyników badań dodatkowych i obecności przeciwciał przeciw proteinazie trzeciej rozpoznano ANCA-zależne zapalenie naczyń. Ze względu na obecność objawów neurologicznych i aktywność choroby ocenianą na 4 punkty w skali *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) zdecydowano o rozpoczęciu terapii dożylnym metyloprednizolonem i cyklofosfamidem w dostosowanej do masy ciała dawce 1,2 g w schemacie podań co 2 tygodnie. Podania przerwano po 3. cyklu ze względu na wystąpienie biegunki i sygnalizowane przez pacjenta osłabienie siły mięśni kończyn dolnych.

Pacjent zgłaszał występowanie 3–5 luźnych stolców dziennie, bez bólów brzucha, bez widocznej krwi w stolcu. Stosował loperamid z niewielką poprawą. Ponadto skarżył się na osłabienie mięśni kończyn dolnych. Objawy porażenia międzyjądrowego pozostawały na stałym poziomie. Ze względu na utrzymujące się luźne stolce zdecydowano o wykonaniu diagnostyki w kierunku chorób jelit. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę 11,1 tys./ μ l z neutrofilią 93% w rozmazie. Odczyn opadania krwinek był przyspieszony (46 mm/h), wartość białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) nieznacznie podwyższona (8,3 mg/l). Badania parametrów wątrobowych, nerkowych, badanie ogólne moczu mieściły się w zakresie normy. Badania posiewów stolca wykazały obecność flory fizjologicznej, nie stwierdzono obecności toksyn *Clostridium difficile* w stolcu, badania kału w kierunku *Salmonella* i *Shigella* były negatywne. Wykonano kolonoskopię, na podstawie której stwierdzono stan zapalny błony jelita grubego obejmujący odcinek od odbytnicy do

kątnicy. Jelito cienkie nie było zajęte. W badaniu histopatologicznym wycinków ze zmienionej błony śluzowej opisano obraz typowy dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Pacjent podał, że podobne objawy występowały okresowo w przeszłości, co zataił jako według niego nieistotne. W styczniu 2015 roku miał wykonaną kolonoskopię, na podstawie której nie stwierdzono zmian w jelicie grubym. W tym samym czasie w posiewie stolca wyhodowano *Salmonella enteritidis*, chory był leczony antybiotykiem. Na oddziale reumatologii pacjent został skonsultowany przez specjalistę chorób zakaźnych, w opinii którego tło zakaźne zmian podczas obecnej hospitalizacji było bardzo mało prawdopodobne. Był też konsultowany przez chirurga, który zalecił leczenie zachowawcze.

Ze względu na zgłaszane osłabienie mięśni wykonano konsultację i diagnostykę neurologiczną. W badaniu MRI głowy nie stwierdzono nowych zmian w porównaniu z badaniami wykonanymi wcześniej. W badaniu przewodnictwa nerwów kończyn dolnych wykazano nakładające się zmiany korzeniowe i cechy polineuropatii. Nie stwierdzono obecności przeciwciał onkoneuronalnych. W wykonanym TK klatki piersiowej stwierdzono nieznaczny progresję zmian śródmiąższowych. Ponadto ze względu na obniżony nastrój pacjent był konsultowany przez psychologa, a następnie przez psychiatrę. Psychiatra rozpoznał epizod depresyjny i zalecił stosowanie leków przeciwdepresyjnych. Na podstawie wywiadu, objawów i badań dodatkowych odstąpiono od rozpoznania ANCA-zależnego zapalenia naczyń i ustalono rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z wtórną neuropatią. Włączono mesalazynę doustnie i doodbytniczo, utrzymano metyloprednizolon doustnie, odstawiono niesteroidowe leki przeciwzapalne. U pacjenta nastąpiła poprawa w zakresie objawów jelitowych. Został skierowany do dalszego leczenia pod kontrolą poradni gastroenterologicznej i neurologicznej. Po wypisaniu z oddziału pacjent jest od roku leczony w poradni gastroenterologicznej, kontynuowano leczenie mesalazyną i małymi dawkami doustnych glikokortykosteroidów. Objawy jelitowe się zmniejszyły, ustąpiło osłabienie mięśni. Pacjent jest także leczony w poradni neurologicznej i okulistycznej, nie stwierdzono progresji zmian ocznych i pojawienia się nowych zmian neurologicznych.

DYSKUSJA

Obecnie obowiązujące kryteria klasyfikacyjne ANCA-zależnych zapaleń naczyń nie obejmują obecności przeciwciał ANCA [14, 15]. Mimo to przeciwciała te są przydatnym i ważnym uzupełniającym narzędziem diagnostycznym. Należy jednak uwzględnić także inne schorzenia, w których ich miano jest podwyższone, zwłaszcza jeżeli objawy są mało specyficzne. Mimo że przeciwciała te bardzo często występują w zapaleniach naczyń związanych z ANCA (zwłaszcza w ziarniniakowości z zapaleniem naczyń), to w około 10–20% przypadków tych chorób nie wykrywa się ich, co może świadczyć o innym, dotąd niepoznanym czynniku sprawczym tych chorób i pośredniej roli ANCA w rozwoju objawów. Rozpoznanie jest często trudne ze względu na dużą heterogenność zapaleń naczyń i niezwykle różnorodność występujących w nich objawów, a jednocześnie zazwyczaj konieczne jest szybkie włączenie leków immunosupresyjnych i długotrwałe leczenie podtrzymujące remisję. Opisany przypadek pokazuje, że ważne jest uwzględnianie podczas diagnostyki zapaleń naczyń także innych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Szczególne miejsce zajmu-

je tutaj wrzodzące zapalenie jelita grubego, w którym przeciwciała przeciw proteinazie trzeciej występują stosunkowo często, a objawy pozajelitowe obejmują wiele narządów i mogą naśladować objawy zapaleń naczyń zależnych od ANCA [4]. Na pewno konieczne są dalsze badania nad patogenezą zapaleń naczyń związanych z ANCA i rolą występujących w nich przeciwciał. Poszukuje się nowych, bardziej swoistych biomarkerów tych chorób. Przeciwciała przeciw LAMP-2 (*lysosome-associated membrane protein-2*), moezynie, plazminogenowi czy pentraksynie 3 stanowią obiecujący przedmiot badań w tym zakresie. Z kolei skuteczność rytuksymabu w ANCA-zależnych zapaleniach naczyń sugeruje istotną rolę limfocytów B w patogenezie tych chorób [16]. Szybka i skuteczną wczesną diagnostykę ułatwiłyby też nowe kryteria klasyfikacyjne dostosowane do współczesnych możliwości diagnostycznych. Opisany przypadek pokazuje też, jak istotna jest komunikacja między pacjentem i lekarzem. Konieczne jest wyjaśnienie, że nawet pozornie niezwiązane z głównymi dolegliwościami objawy mogą być istotne w diagnostyce i planowaniu leczenia, ponieważ bywają one pomijane przez pacjentów podczas zbierania wywiadu.