



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Χρόνια νεφρική νόσος στις συστηματικές αγγειίτιδες

Τσιόγια Στυλιανή

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος (Επιβλέπων), Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Ζαρογιάννης Σωτήριος, Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος, 2025



UNIVERSITY OF THESSALY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCE FACULTY
OF MEDICINE



**MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»**

MASTER THESIS

Title: Chronic Kidney Disease in systemic vasculitis

Tsiogia Styliani

Examination Committee:

- Eleftheriadis Theodoros (Supervisor), Professor of Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly
- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology – Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly
- Zarogiannis Sotirios, Professor of Physiology, Department of Medicine, University of Thessaly

Larisa, January, 2025

Περιεχόμενα

Περίληψη	v
Abstract	vi
Συντομογραφίες	vii
Εικόνες	x
Πίνακες	xi
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1: Συστηματικές αγγειίτιδες	3
1.1 Ταξινόμηση	4
1.2 Επιδημιολογία	5
1.3 Αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων	8
1.3.1 Αρτηρίτιδα Takayasu	8
1.3.2 Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα	9
1.4 Αγγειίτιδα μεσαίων αγγείων	9
1.4.1 Οζώδης πολυαρτηρίτιδα.....	9
1.4.2 Νόσος Kawasaki	10
1.5 Αγγειίτιδα μικρών αγγείων	11
1.5.1 ANCA αγγειίτιδα	11
1.5.2 Αγγειίτιδα με αντισώματα έναντι της βασικής σπειραματικής μεμβράνης.....	22
1.5.3 Κρυσφαιριναιμική αγγειίτιδα.....	24
1.5.4 Αγγειίτιδα ανοσοσφαιρίνης A / Πορφύρα Henoch – Schoenlein	25
1.5.5 Υποσυμπληρωματική κνιδωτική αγγειίτιδα	26
1.6 Αγγειίτιδα μεταβλητών αγγείων	27
1.6.1 Νόσος Behcet.....	27
1.6.2 Σύνδρομο Cogan	28
Κεφάλαιο 2: Χρόνια νεφρική νόσος στις συστηματικές αγγειίτιδες	29
2.1 Πως η αγγειίτιδα επηρεάζει τους νεφρούς	29
2.2 Συστηματική αγγειίτιδα και ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα	29
2.2.1 Πρωτοπαθής συστηματική αγγειίτιδα.....	29
2.2.2 Αιτίες της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας.....	31
2.3 ANCA αγγειίτιδα	33
2.3.1 Επίπτωση της χρόνιας νεφρικής νόσου στη πρόγνωση της AAV	33
2.3.2 Νεφρική απόκριση στη AAV	34
2.3.3 Νεφρικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της νεφρικής απόκρισης στη AAV	39

2.3.4 Πρόβλεψη ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας μέσω δείγματος νεφρικού ιστού.....	43
2.3.5 Ενημερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες (KDIGO) για τη διαχείριση της AAV.....	44
2.4 Άλλες αγγειίτιδες και προσβολή των νεφρών	48
2.4.1 Νόσος Behcet.....	48
2.4.2 Αγγειίτιδα δευτεροπαθής σε λοίμωξη, κακοήθειες και φάρμακα.....	49
2.4.3 Αγγειίτιδα που σχετίζεται με άλλες ασθένειες	49
2.4.4 Υποσυμπληρωματική κνιδωτική αγγειίτιδα	51
2.4.5 Anti – GBM	52
Επίλογος.....	53
Βιβλιογραφία	54

Περίληψη

Η συστηματική αγγειίτιδα είναι μία φλεγμονώδης διαταραχή των αιμοφόρων αγγείων που μπορεί να επηρεάσει αγγεία διαφόρων μεγεθών, σε διάφορα όργανα και συστήματα του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών. Η νεφρική προσβολή στην συστηματική αγγειίτιδα μπορεί να προκαλέσει χρόνια νεφρική βλάβη και να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Η συστηματική αγγειίτιδα μπορεί να επηρεάσει τα νεφρά κυρίως μέσω νεκρωτικής σπειραματονεφρίτιδας, μια φλεγμονή των μικρών αιμοφόρων αγγείων των νεφρών που είναι υπεύθυνα για τη διήθηση του αίματος, είτε μέσω νεφρικής ανεπάρκειας, που προκύπτει από σοβαρή και παρατεταμένη φλεγμονή και μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη νεφρική βλάβη, γνωστή ως χρόνια νεφρική νόσος. Οι κύριοι τύποι συστηματικής αγγειίτιδας που συνδέονται με τη χρόνια νεφρική νόσο είναι η αγγειίτιδα των μικρών αγγείων (ANCA – αγγειίτιδα), η νόσος Goodpasture και η οξώδης πολυαρθρίτιδα. Τα συχνότερα συμπτώματα νεφρικής προσβολής στην αγγειίτιδα είναι η αιματουρία, η πρωτεϊνουρία, το οίδημα, η υπέρταση, η κόπωση και η απώλεια σωματικού βάρους. Η διάγνωση της αγγειίτιδας με νεφρική εμπλοκή πραγματοποιείται μέσω ενός συνδυασμού κλινικών ευρημάτων, αιματολογικών εξετάσεων, εξετάσεων ούρων, και ορισμένες φορές, βιοψία νεφρού. Η θεραπεία εξαρτάται από την σοβαρότητα της νόσου και περιλαμβάνει τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και ανοσοκατασταλτικών, καθώς και αιμοκάθαρση.

Λέξεις – κλειδιά: συστηματική αγγειίτιδα, νεφρική προσβολή, ANCA – αγγειίτιδα, χρόνια νεφρική νόσος, νεφρική ανεπάρκεια

Abstract

Systemic vasculitis is an inflammatory disorder of the blood vessels that can affect vessels of various sizes in various organs and systems of the body, including the kidneys. Renal involvement in systemic vasculitis can cause chronic kidney disease and/or renal failure. Systemic vasculitis can affect the kidneys mainly through necrotizing glomerulonephritis, an inflammation of the small blood vessels of the kidneys that are responsible for filtering blood, or through renal failure, which results from severe and prolonged inflammation and can lead to permanent kidney damage, known as chronic kidney disease. The main types of systemic vasculitis associated with CKD are small vessel vasculitis (ANCA), Goodpasture's disease, and polyarteritis nodosa. The most common symptoms of renal involvement in vasculitis include hematuria, proteinuria, edema, hypertension, fatigue, and weight loss. The diagnosis of vasculitis with renal involvement is made through a combination of clinical findings, blood tests, urine tests, and sometimes, a kidney biopsy. Treatment depends on the severity of the disease and includes the administration of corticosteroids and immunosuppressants, as well as hemodialysis.

Key words: systemic vasculitis, renal involvement, ANCA - vasculitis, chronic kidney disease, renal failure

Συντομογραφίες

AAV	ANCA – Associated Vasculitis
AIDS	Autoinflammatory Diseases
ANCA	Antineutrophil Cytoplasmic Antibody
AZA	Azathioprine
BD	Behcet Disease
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CGs	Cryoglobulins
CKD	Chronic Kidney Disease
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CS	Cogan Syndrome
CT	Computed Tomography
CV	Cryoglobulinemic Vasculitis
CYC	Cyclophosphamide
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EGPA	Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis
ELISA	Enzyme – Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
ESKD	End – Stage Kidney Disease
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
FMF	Familial Mediterranean Fever
FSG	Focal Segmental Glomerulosclerosis
GBM	Glomerular Basement Membrane

GCA	Giant Cell Arteritis
GCs	Glucocorticoids
GFR	Glomerular Filtration Rate
GPA	Granulomatosis with Polyangiitis
GWAS	Genome – Wide Association Studies
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HUV	Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis
IFN	Interferon
Ig	Immunoglobulin
IgAV	Immunoglobulin A Vasculitis
IL – 10	Interleukin – 10
IVIG	Intravenous Immunoglobulin
KD	Kawasaki Disease
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LAMP – 2	Lysosome – Associated Membrane Protein – 2
LoVAS	Low – dose glucocorticoid Vasculitis induction Study
MC	Mixed Cryoglobulinemia
MCP – 1	Monocyte Chemoattractant Protein – 1
MGUS	Monoclonal Gammopathy Undetermined Significance
MPA	Microscopic Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MRA	Magnetic Resonance Angiography
NC	Non – Collagenous

NSAIDs	Non – Steroidal Anti – Inflammatory Drugs
PAN	Polyarteritis Nodosa
PEXIVAS	Plasma Exchange and glucocorticoids for the treatment of ANCA – Associated Vasculitis
PLEX	Plasma Exchange
PR3	Proteinase 3
RAVE	Rituximab for the Treatment of Wegener’s Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis
RBCs	Red Blood Cells
RCTs	Randomized Controlled Trials
RPGN	Rapidly Progressive Glomerulonephritis
RPRF	Rapidly Progressive Renal Failure
RRT	Renal Replacement Therapy
RTX	Rituximab
sCD163	soluble CD163
SCr	Serum Creatinine
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
SVV	Small Vessel Vasculitis
TNF – α	Tumor Necrosis Factor – α

Εικόνες

Εικόνα 1: Αλγόριθμος προσέγγισης συμπτωμάτων στην αγγειίτιδα (Ralli et al., 2020)	4
Εικόνα 2: Ταξινόμηση πρωτοπαθών αγγειϊτιδών (Ralli et al., 2020).....	5
Εικόνα 3: Παγκόσμια επίπτωση γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. (α) Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα εμφανίζεται συχνότερα σε πληθυσμούς Βόρειας Ευρωπαϊκής καταγωγής. (b) Αλλαγή επίπτωσης της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα γίνεται σταδιακά λιγότερο συχνή, με κορύφωση της επίπτωσής της γύρω στο 1900 (Watts et al., 2022).....	6
Εικόνα 4: Παγκόσμια επίπτωση νόσου Kawasaki. Η νόσος Kawasaki εμφανίζεται συχνότερα στην Ανατολική Ασία, ιδιαίτερα την Ιαπωνία, τη Νότια Κορέα και την Κίνα, με σχετικά ίση κατανομή σε οποιαδήποτε άλλη περιοχή (Watts et al., 2022)	6
Εικόνα 5: Παγκόσμια επίπτωση αγγειίτιδας που σχετίζεται με το ANCA. Οι διάφοροι υπότυποι της ANCA – αγγειίτιδας δείχνουν διαφορετικά πρότυπα εμφάνισης στους πληθυσμούς. Για παράδειγμα, στη Νότια Ευρώπη και την Ιαπωνία, η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα είναι πιο συχνή από την κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, ενώ στους περισσότερους πληθυσμούς, η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα είναι η πιο κοινή μορφή. Η ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα είναι η λιγότερο συχνή από τις τρεις καταστάσεις (Watts et al., 2022)	7
Εικόνα 6: Παγκόσμια επίπτωση του συνδρόμου Behcet. Το σύνδρομο Behcet εμφανίζεται πιο συχνά κατά μήκος του αρχαίου δρόμου του μεταξιού μεταξύ της Μεσογείου και της Κίνας (Watts et al., 2022)	8
Εικόνα 7: (a) RPGN με εξωτριχοειδή πολλαπλασιασμό (σχηματισμός ημισελήνου), (b) «pauci – immune» στα νεφρά λόγω απουσίας ανοσολογικών εναποθέσεων (McGovern et al., 2023)	31
Εικόνα 8: Ορισμός και αξιολόγηση της νεφρικής απόκρισης στην AAV (Odler et al., 2023).	34
Εικόνα 9: Πρακτικό θεραπευτικό σχήμα για AAV (Floege et al., 2024)	46

Πίνακες

Πίνακας 1: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της AAV (McGovern et al., 2023).....	20
Πίνακας 2: Ταξινόμηση της πρωτοπαθούς συστηματικής αγγειίτιδας σύμφωνα με το μέγεθος των αιμοφόρων αγγείων (McGovern et al., 2023)	30
Πίνακας 3: Διάγνωση αγγειίτιδας (McGovern et al., 2023).....	30
Πίνακας 4: Διαφορική διάγνωση της RPGN (McGovern et al., 2023)	32
Πίνακας 5: Σύνοψη των αλλαγών της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με AAV που παρατηρήθηκαν σε διάφορες δοκιμές (Odler et al., 2023).	37
Πίνακας 6: Ταξινόμηση της σπειραματονεφρίτιδας με σχήμα ημισελήνου (Shankar and Uday, 2012)	52

Εισαγωγή

Η αγγειίτιδα αντιπροσωπεύει μια ετερογενή ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, επηρεάζοντας διάφορα συστήματα οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών. Η νεφρική προσβολή στην αγγειίτιδα αποτελεί σημαντική διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση λόγω των ποικίλων κλινικών εκδηλώσεων και της πιθανότητας σοβαρής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η νεφρική προσβολή εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με συστηματική αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα (Granulomatosis with Polyangiitis, GPA), της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας (Microscopic Polyangiitis, MPA) και της ηωσινοφιλικής κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα (Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, EGPA). Το φάσμα των νεφρικών εκδηλώσεων κυμαίνεται από ασυμπτωματικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος έως ταχέως προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα και χρόνια νεφρική νόσο (Chowdhury, 2024).

Η διάγνωση της νεφρικής αγγειίτιδας απαιτεί συστηματική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής εκτίμησης, των εργαστηριακών ερευνών, των απεικονιστικών μελετών και της βιοψίας νεφρού. Βιοδείκτες όπως τα αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (Anti – Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, ANCAs) και τα επίπεδα συμπληρώματος βοηθούν στη διάγνωση και ταξινόμηση της αγγειίτιδας που σχετίζεται με τα ANCA (ANCA – Associated Vasculitis, AAV). Απεικονιστικές μέθοδοι, όπως το υπερηχογράφημα νεφρού, η αξονική τομογραφία (Computed Tomography, CT) και η μαγνητική αγγειογραφία (Magnetic Resonance Angiography, MRA) παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη συμμετοχή των νεφρικών αγγείων. Η βιοψία νεφρού παραμένει πολύτιμο εργαλείο κατά την διαδικασία της διάγνωσης, τον προσδιορισμό του ιστοπαθολογικού προτύπου και την καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων. Τα ιστολογικά ευρήματα, ανάλογα με την υποκείμενη διαδικασία της αγγειίτιδας, συνήθως περιλαμβάνουν νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα με σχήμα ημισελήνου, ανοσολογική σπειραματονεφρίτιδα ή σπειραματονεφρίτιδα που προκαλείται από ανοσοσυμπλέγματα (Chowdhury, 2024).

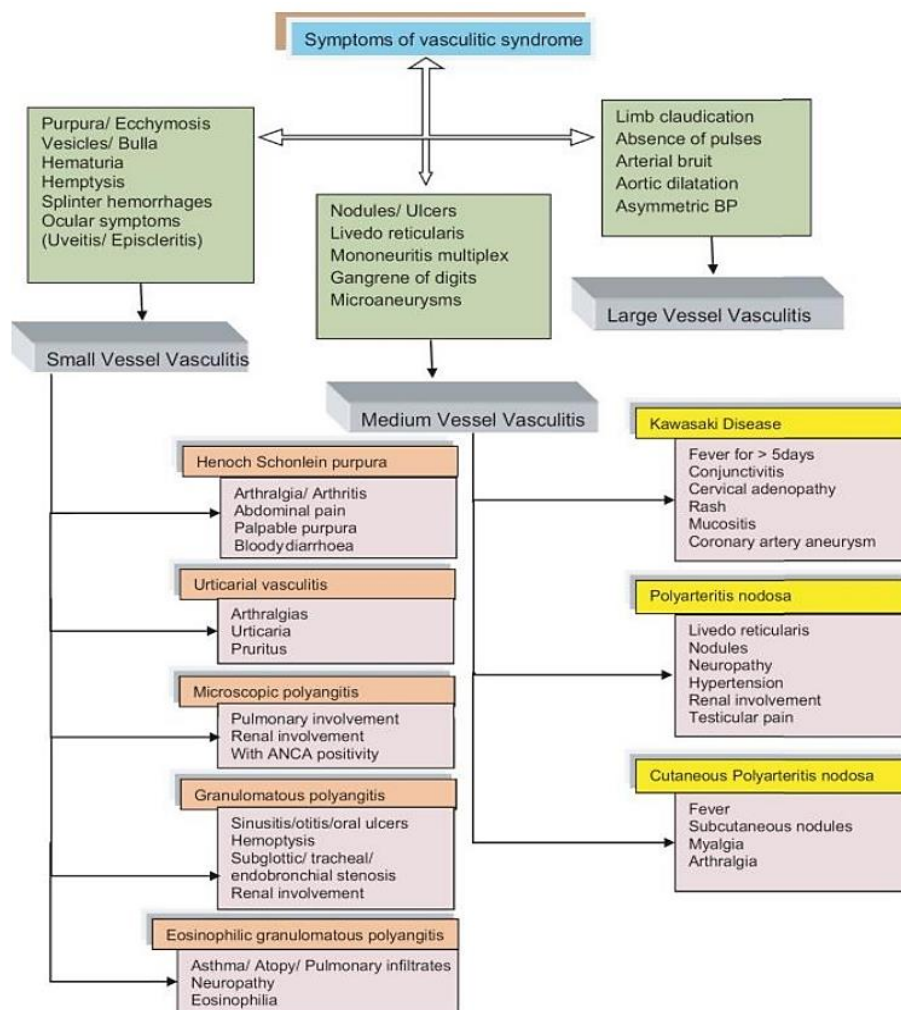
Οι στρατηγικές διαχείρισης για τη νεφρική αγγειίτιδα περιλαμβάνουν μια διεπιστημονική προσέγγιση, που περιλαμβάνει ανοσοκατασταλτική θεραπεία, υποστηρικτική φροντίδα και θεραπεία των συννοσηροτήτων. Η θεραπεία εκλογής συχνά αποτελείται από υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, όπως η κυκλοφωσφαμίδη ή η ριτουξιμάμπη, ανάλογα με τον υποτύπο της αγγειίτιδας και την σοβαρότητα της νόσου. Η θεραπεία συντήρησης στοχεύει στην επίτευξη ύφεσης της νόσου, ελαχιστοποιώντας παράλληλα την τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία. Πρόσφατες πρόοδοι σε στοχευμένες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των νέων βιολογικών παραγόντων και αναστολέων μικρών μορίων, προσφέρουν πολλά υποσχόμενες εναλλακτικές λύσεις για την ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο. Ωστόσο, η βελτιστοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων απαιτεί προσεκτική εξέταση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και των μεμονωμένων παραγόντων του ασθενούς. Συμπερασματικά, η νεφρική προσβολή στην αγγειίτιδα αντιπροσωπεύει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της ανοσολογικής απορρύθμισης, της αγγειακής φλεγμονής και της βλάβης των τελικών οργάνων. Μια τεκμηριωμένη προσέγγιση που να περιλαμβάνει την έγκαιρη αναγνώριση, την ακριβή διάγνωση και την εξατομικευμένη θεραπεία είναι ουσιαστικής σημασίας για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και τον μετριασμό των μακροχρόνιων νεφρικών επιπλοκών στα προσβεβλημένα άτομα (Chowdhury, 2024).

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία στοχεύει να παρέχει μια τεκμηριωμένη επισκόπηση της νεφρικής προσβολής σε διάφορες μορφές της αγγειίτιδας, δίνοντας έμφαση σε ολοκληρωμένες προσεγγίσεις για τη διάγνωση και τη διαχείριση.

Κεφάλαιο 1: Συστηματικές αγγειίτιδες

Ο όρος συστηματικές αγγειίτιδες περιλαμβάνει μία ομάδα αυτοάνοσων διαταραχών που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή και νέκρωση των αιμοφόρων αγγείων (Binda et al., 2018) που μπορεί να οδηγήσει σε σύνθετες διαταραχές που περιορίζονται σε ένα όργανο ή δυνητικά περιλαμβάνουν πολλαπλά όργανα και συστήματα. Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης αγγειίτιδας είναι 40 έως 60 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο άτομα. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της συστηματικής αγγειίτιδας είναι ακόμη εν μέρει άγνωστοι ως προς τη γενετική τους βάση. Οι μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (Genome – Wide Association Studies, GWAS) αντιπροσωπεύουν τις κύριες δοκιμές για την αναγνώριση των γενετικών τροποποιήσεων στην αγγειίτιδα, και έχουν επιδείξει ένα γονιδιακό συστατικό σε πολλές αγγειίτιδες. Ωστόσο, παρά τις νέες προόδους στην κατανόηση της γενετικής βάσης των αγγειίτιδων, η παθογένειά τους είναι ακόμη εν μέρει άγνωστη (Ralli et al., 2020).

Μέχρι σήμερα, για τις περισσότερες από τις πρωτογενείς συστηματικές αγγειίτιδες δεν υπάρχει ούτε μία πρότυπη δοκιμή, ούτε συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια (Sag et al., 2017), με τη διάγνωση να πραγματοποιείται συχνά αφού αποκλειστούν άλλες καταστάσεις, δεδομένου ότι οι αγγειίτιδες μπορεί να έχουν ειδικά και μη – ειδικά φλεγμονώδη συμπτώματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη για την επίτευξη τελικής διάγνωσης (Sangolli and Lakshmi, 2019) (Εικόνα 1). Η τρέχουσα έρευνα έχει επικεντρωθεί σε νέα πρωτόκολλα διαχείρισης και θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν μακροπρόθεσμα στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών (Ralli et al., 2020).

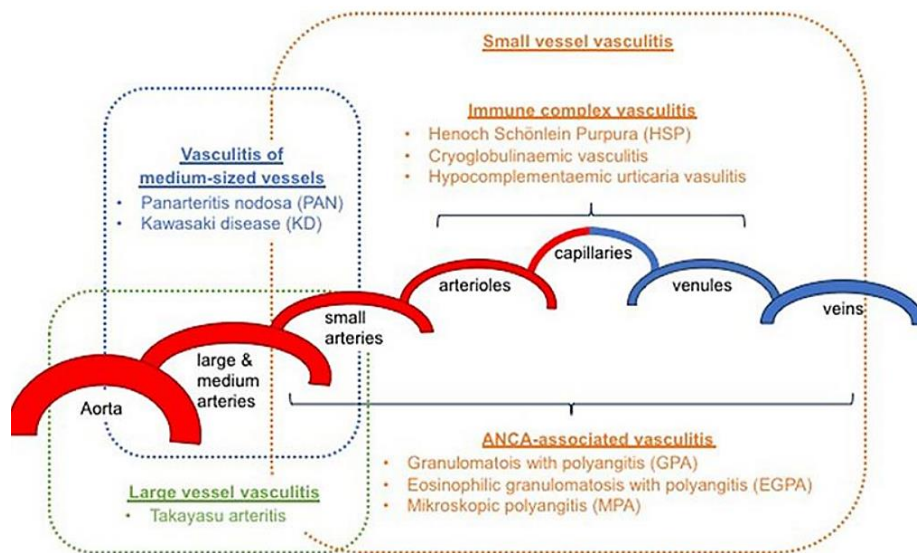


Εικόνα 1: Αλγόριθμος προσέγγισης συμπτωμάτων στην αγγειίτιδα (Ralli et al., 2020)

1.1 Ταξινόμηση

Οι συστηματικές αγγειίτιδες ορίζονται ως συστηματικές ασθένειες των αιμοφόρων αγγείων, που ταξινομούνται κυρίως από τη διάμετρο του αγγείου που επηρεάζουν (μικρό, μεσαίο, μεγάλο ή μεταβλητό) (Schnabel and Hedrich, 2018) (Εικόνα 2). Κατά την περιγραφή των διαστάσεων των αγγείων, η έκφραση «μικρό αγγείο» υποδεικνύει τις αρτηρίες, τα τριχοειδή αγγεία, τα φλεβίδια και ορισμένες φλέβες, το «μεσαίο αγγείο» υποδεικνύει τις κύριες σπλαχνικές αρτηρίες και φλέβες και τους αρχικούς κλάδους τους και το «μεγάλο αγγείο» υποδεικνύει την αορτή και τους κύριους κλάδους της (Jennette et al., 2013). Άλλα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση είναι οι πρωτοπαθείς έναντι των δευτεροπαθών μορφών, τα χαρακτηριστικά των φλεγμονωδών διηθημάτων, η συσχέτιση με αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα και οι διαφορετικοί τύποι ANCA, η παρουσία ή απουσία ανοσολογικών εναποθέσεων και οι γενετικές παραλλαγές (Rahmattulla et

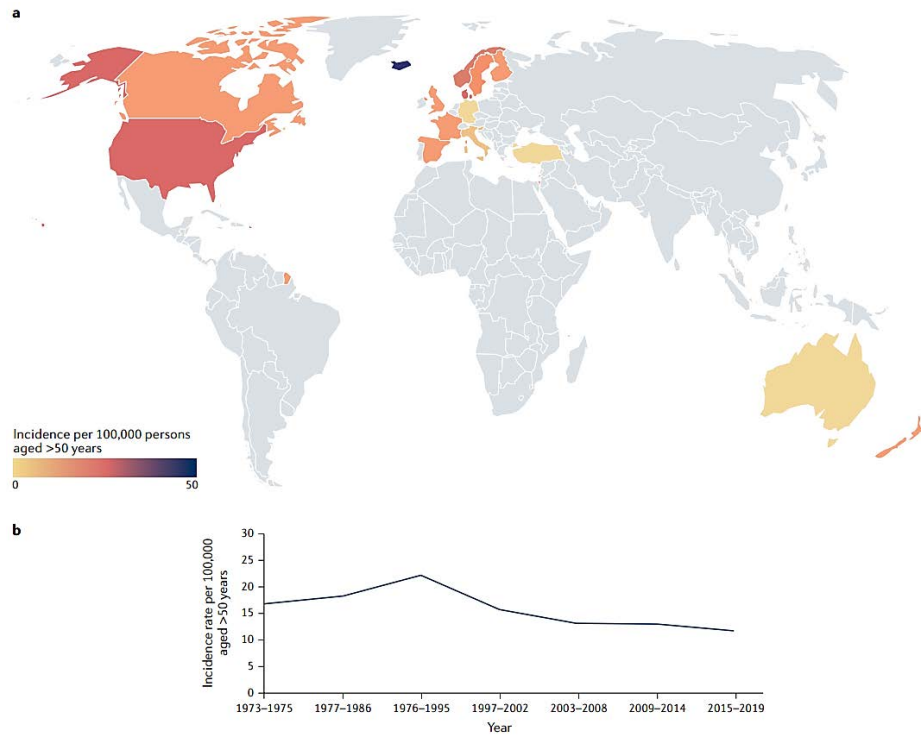
al., 2016). Εκτός από τις πολυοργανικές συστηματικές αγγειίτιδες, περιγράφονται και άλλοι τύποι αγγειίτιδων, συμπεριλαμβανομένων των αγγειίτιδων μεμονωμένων οργάνων, των αγγειίτιδων που σχετίζονται με ειδικές υποκείμενες αιτίες και των αγγειίτιδων που σχετίζονται με συστηματικά νοσήματα (Ralli et al., 2020).



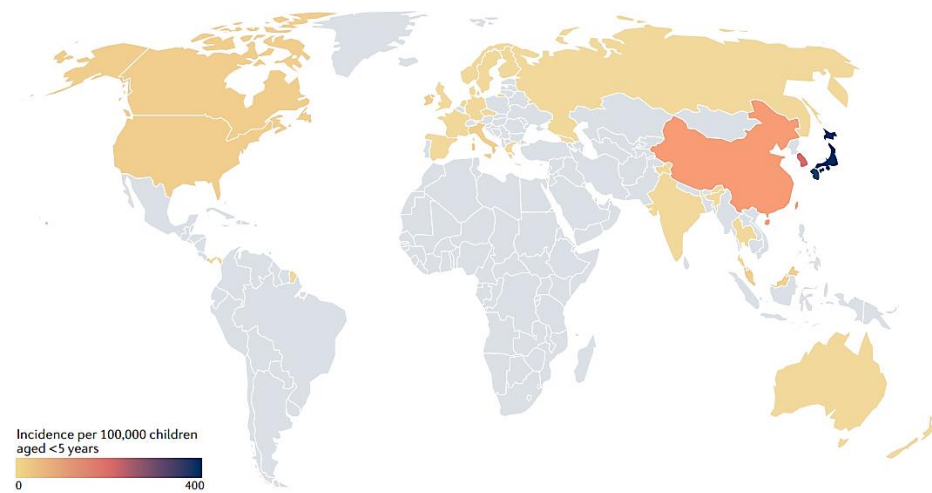
Εικόνα 2: Ταξινόμηση πρωτοπαθών αγγειίτιδων (Ralli et al., 2020)

1.2 Επιδημιολογία

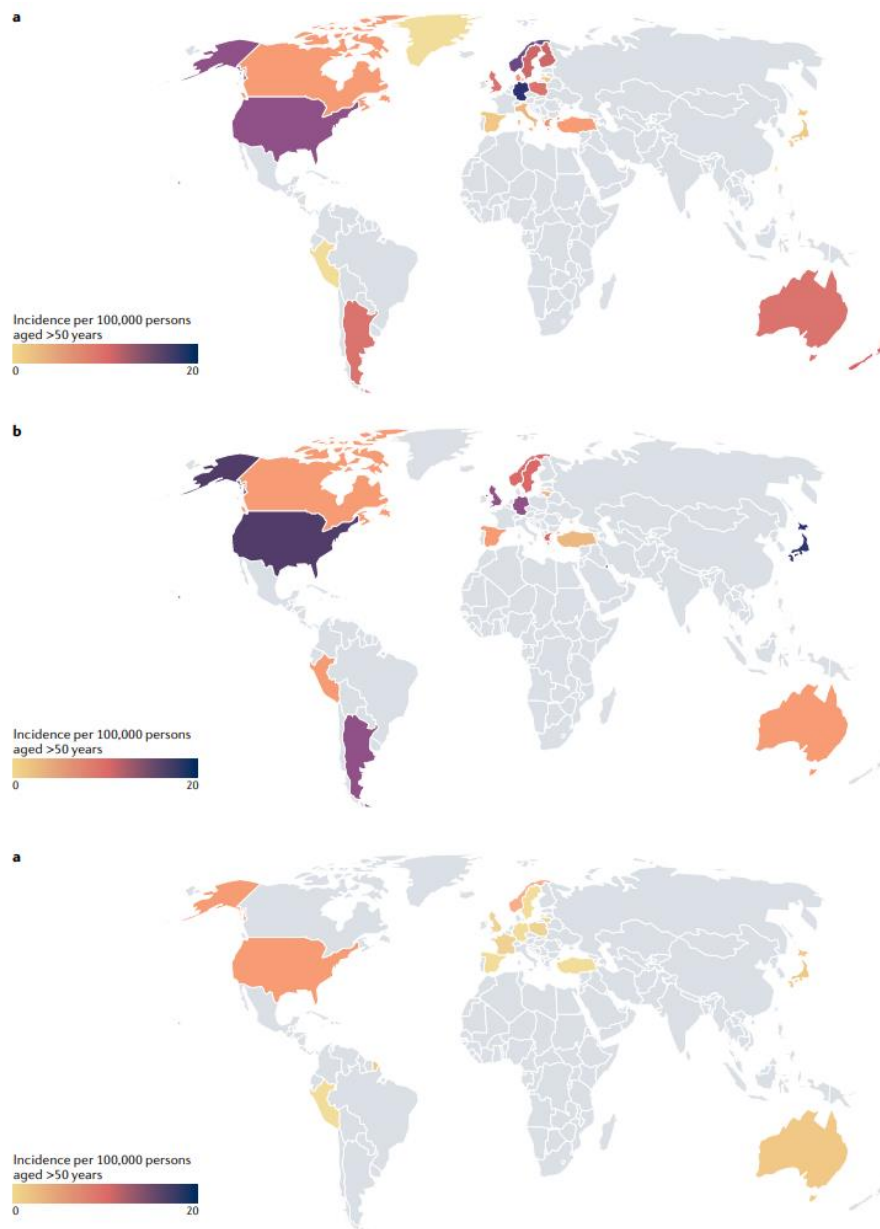
Η εύρεση ακριβών επιδημιολογικών δεδομένων για τις συστηματικές αγγειίτιδες είναι επιτακτική για πολλούς λόγους. Η κατανόηση του προτύπου της νόσου είναι θεμελιώδης για τον προγραμματισμό των υπηρεσιών υγείας, και τα επιδημιολογικά στοιχεία ή τα στοιχεία εποχικότητας θα μπορούσαν να είναι σημαντικά για την κατανόηση της παθογένειας και του ρόλου τόσο των μολυσματικών όσο και των περιβαλλοντικών παραγόντων. Επιπλέον, η σύγκριση της συχνότητας της αγγειίτιδας μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών θα μπορούσε να βοηθήσει στην κατανόηση των γενετικών παραγόντων κινδύνου (Watts and Robson, 2018). Η επιδημιολογία των κυριότερων συστηματικών αγγειίτιδων παρουσιάζεται στις εικόνες 3,4,5 και 6 (Watts et al., 2022).



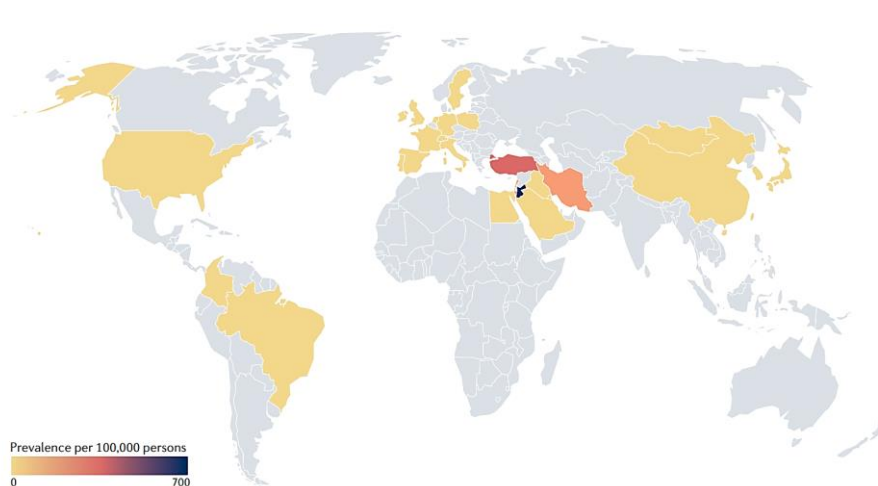
Εικόνα 3: Παγκόσμια επίπτωση γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. (α) Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα εμφανίζεται συχνότερα σε πληθυσμούς Βόρειας Ευρωπαϊκής καταγωγής. (β) Αλλαγή επίπτωσης της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα γίνεται σταδιακά λιγότερο συχνή, με κορύφωση της επίπτωσής της γύρω στο 1900 (Watts et al., 2022)



Εικόνα 4: Παγκόσμια επίπτωση νόσου Kawasaki. Η νόσος Kawasaki εμφανίζεται συχνότερα στην Ανατολική Ασία, ιδιαίτερα την Ιαπωνία, τη Νότια Κορέα και την Κίνα, με σχετικά ίση κατανομή σε οποιαδήποτε άλλη περιοχή (Watts et al., 2022)



Εικόνα 5: Παγκόσμια επίπτωση αγγειίτιδας που σχετίζεται με το ANCA. Οι διάφοροι υπότυποι της ANCA – αγγειίτιδας δείχνουν διαφορετικά πρότυπα εμφάνισης στους πληθυσμούς. Για παράδειγμα, στη Νότια Ευρώπη και την Ιαπωνία, η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα είναι πιο συχνή από την κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, ενώ στους περισσότερους πληθυσμούς, η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα είναι η πιο κοινή μορφή. Η ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα είναι η λιγότερο συχνή από τις τρεις καταστάσεις (Watts et al., 2022)



Εικόνα 6: Παγκόσμια επίπτωση του συνδρόμου Behcet. Το σύνδρομο Behcet εμφανίζεται πιο συχνά κατά μήκος του αρχαίου δρόμου του μεταξιού μεταξύ της Μεσογείου και της Κίνας (Watts et al., 2022)

1.3 Αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων

1.3.1 Αρτηρίτιδα Takayasu

Η αρτηρίτιδα Takayasu (Takayasu Arteritis, TA) είναι μία συστηματική φλεγμονώδης κατάσταση που επηρεάζει μεγάλες αρτηρίες, όπως η αορτή, οι κύριοι κλάδοι της και οι πνευμονικές αρτηρίες (Di Santo et al., 2018). Η TA είναι κυρίως μια διαταραχή που επηρεάζει νεαρές ενήλικες γυναίκες, και εμφανίζεται κυρίως στη δεύτερη και τρίτη δεκαετία της ζωής (Tombetti and Mason, 2019). Είναι μια ασυνήθιστη αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων που περιγράφηκε αρχικά στην Ιαπωνία και θεωρήθηκε για μεγάλο χρονικό διάστημα η πιο συχνή αγγειίτιδα στον πληθυσμό ασιατικής καταγωγής. Μέχρι σήμερα, ο υψηλότερος επιπολασμός που περιγράφεται είναι στην Ιαπωνία (40 ανά εκατομμύριο), αν και διάφορες έρευνες έχουν βρει υψηλότερο επιπολασμό σε μικρές ομάδες ατόμων αφρικανικής (108 ανά εκατομμύριο) και ασιατικής καταγωγής (71 ανά εκατομμύριο) (Gudbrandsson et al., 2017). Η επίπτωση σε Ευρωπαϊκές περιοχές είναι σχεδόν 1 – 2 ανά εκατομμύριο ανά έτος (Ralli et al., 2020). Η TA είναι μια νόσος με σημαντική νοσηρότητα. Η θνησιμότητα είναι σχεδόν 5% στα 10 χρόνια και αγγίζει έως το 27 % στις πιο σοβαρές μορφές της, ενώ οι καθημερινές δραστηριότητες διακυβεύονται στο 74% των ασθενών (Mason, 2010). Τα στεροειδή είναι η κύρια θεραπεία για την TA. Πρόσθετα, για την επαγωγή ύφεσης μπορεί να χρησιμοποιηθούν ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως η κυκλοφωσφαμίδη ή η αζαθειοπρίνη, και ως θεραπεία συντήρησης μπορεί να ληφθούν υπόψη οι χαμηλές δόσεις στεροειδών και μεθοτρεξάτης (Langford et al., 2017; Nakaoka et al., 2018).

1.3.2 Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (Giant Cell Arteritis, GCA) είναι μία συστηματική αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από κοκκιωματώδη φλεγμονή των μεγάλων και των μεσαίων αρτηριών (Younger, 2019). Η GCA περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1890 από τον Hutchinson, ο οποίος την όρισε ως φλεγμονώδη κροταφική αρτηρίτιδα που απέτρεπε έναν ασθενή να φορέσει το καπέλο του. Αργότερα, ο Horton και οι συνεργάτες του περιέγραψαν την GCA ως μια διακριτή νόσο (Horton et al., 1932). Στο Δυτικό Κόσμο, η GCA είναι η πιο συχνή πρωτοπαθής συστηματική αγγειίτιδα σε ασθενείς άνω των 50 ετών (Jennette et al., 2013). Η συχνότητα εμφάνισής της είναι μεγαλύτερη στη Βόρεια Ευρώπη, ιδιαίτερα στις Σκανδιναβικές χώρες και σε ασθενείς σκανδιναβικής καταγωγής (Brekke et al., 2017). Η μέση ηλικία είναι τα 70 έτη, με τις γυναίκες να επηρεάζονται περισσότερο από τους άνδρες. Η επίπτωση της GCA σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών είναι 27 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, αν και αυτός ο αριθμός αναμένεται να αυξηθεί στο εγγύς μέλλον λόγω της γήρανσης του πληθυσμού. Η GCA είναι μια σπάνια κατάσταση σε πληθυσμούς μη – Ευρωπαϊκής καταγωγής (Ralli et al., 2020). Η θνησιμότητα της GCA είναι αυξημένη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Η έγκαιρη διάγνωση και η έγκαιρη έναρξη της ιατρικής θεραπείας με από του στόματος πρεδνιζολόνη είναι υψίστης σημασίας καθώς διακυβεύεται η απώλεια όρασης. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η υψηλή δόση ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών είναι καλύτερη από τα από του στόματος στεροειδή στον περιορισμό της μείωσης της όρασης. Σε περιπτώσεις στις οποίες οι παρενέργειες της πρεδνιζολόνης υπερβαίνουν το κέρδος από την χορήγησή της, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεθοτρεξάτη (Chacko et al., 2015).

1.4 Αγγειίτιδα μεσαίων αγγείων

1.4.1 Οζώδης πολυαρτηρίτιδα

Η οζώδης πολυαρτηρίτιδα (Polyarteritis Nodosa, PAN) είναι μια σπάνια αγγειίτιδα που χαρακτηρίζεται από νεκρωτική φλεγμονώδη τροποποίηση των μεσαίων και μικρών αρτηριών των μυών, ειδικά σε διακλαδώσεις αγγείων (Jennette et al., 2013). Οι αλλοιώσεις της PAN καταλήγουν στον σχηματισμό μικροανευρύσματος, ρήξη ανευρύσματος με αιμορραγία, θρόμβωση και, επομένως, ισχαιμία ή έμφραγμα του οργάνου (Ralli et al., 2020). Η PAN περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1852 από τον Karl Rokitansky. Το 1866, ο όρος «οζώδης περιαρτηρίτιδα» προτάθηκε από τους Kussmaul και Maier για να ορίσουν τα οζίδια που ανιχνεύονται στις μεσαίου μεγέθους αρτηρίες (Tesar et al., 2004). Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990 ο όρος PAN χρησιμοποιούνταν για να υποδείξει διαφορετικούς τύπους

αγγειίτιδας, που τώρα ονομάζεται σχετιζόμενη με το αντιουδετεροφιλικό κυτταροπλασματικό αντίσωμα (Antineutrophil Cytoplasmic Antibody, ANCA) αγγειίτιδα (ANCA – Associated Vasculitis, AAV). Η PAN μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή μπορεί να συνδέεται με μολυσματική αιτιολογία, όπως με τον ιό της ηπατίτιδας Β (Hepatitis B Virus, HBV) και με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV). Η PAN που σχετίζεται με τον HBV είναι πλέον σπάνια μετά την εφαρμογή πρωτοκόλλων εμβολιασμού και την επιλογή προϊόντων αίματος. Πριν από τον εμβολιασμό έναντι του HBV, πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών με PAN ήταν επίσης θετικοί στον HBV. Αυτός ο αριθμός έχει πλέον μειωθεί στο 5% στις ανεπτυγμένες χώρες (Ralli et al., 2020). Στην Ευρώπη, η επίπτωση της PAN ανά έτος κυμαίνεται από 0 έως 1,6 περιπτώσεις / εκατομμύριο άτομα, ετησίως και ο επιπολασμός 31 περιπτώσεις / εκατομμύριο άτομα. Η έναρξη της νόσου είναι συνήθως μεταξύ της 4^{ης} και 6^{ης} δεκαετίας της ζωής, και σπάνια επηρεάζει παιδιά. Επιπλέον, παρουσιάζει υπεροχή στους άνδρες (1,5:1) (Hernandez – Rodriguez et al., 2014). Τα γλυκοκορτικοειδή είναι η κύρια θεραπεία για την PAN με ύφεση στο 50% των περιπτώσεων. Πρόσθετα, με συμπλήρωμα κυκλοφωσφαμιδίων, η ύφεση αγγίζει το 90% των περιπτώσεων (Howard et al., 2014). Τέλος, η HBV – PAN απαιτεί συμπλήρωμα αντικών φαρμάκων (Ralli et al., 2020).

1.4.2 Νόσος Kawasaki

Η νόσος Kawasaki (Kawasaki Disease, KD) είναι μια συστηματική αγγειακή νόσος που επηρεάζει μεσαία και μικρά αγγεία (Dietz et al., 2017). Η KD είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη και η υψηλότερη συχνότητα εμφανίζεται σε παιδιά κάτω των 5 ετών (Nakamura, 2018). Επί του παρόντος, η KD αναγνωρίζεται ως συστηματική αγγειίτιδα με ιδιαίτερη προτίμηση στις στεφανιαίες αρτηρίες. Στις χώρες του Δυτικού κόσμου είναι ο πιο συχνός λόγος καρδιακών νόσων στα παιδιά. Η αιτιολογία της KD δεν είναι απολύτως σαφής, παρά το γεγονός ότι η πρόσφατη έρευνα έχει επικεντρωθεί στα αίτια και στις θεραπευτικές στρατηγικές (Greco et al., 2015). Η KD ορίστηκε για πρώτη φορά από τον Kawasaki στην Ιαπωνία τη δεκαετία του 1960 (Kawasaki, 1967), και στη συνέχεια έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές γεωγραφικές περιοχές. Σε χώρες της Βορειοανατολικής Ασίας, όπως για παράδειγμα, στην Κορέα και στην Ιαπωνία, η περιγραφόμενη επίπτωση της KD είναι πολύ υψηλότερη, σε σύγκριση με αυτή των Δυτικών χωρών. Για παράδειγμα, η σωρευτική επίπτωση της KD στην Ιαπωνία είναι 1,5 / 100 αγόρια και 1,2 / 100 κορίτσια ηλικίας 10 ετών (Nakamura et al., 2018). Το «χρυσό πρότυπο» για τη θεραπεία της KD είναι υψηλή δόση (2 g / kg) ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (Intravenous Immunoglobulin, IVIG), χορηγούμενη σε διάστημα 8 – 12

ωρών. Ο στόχος της θεραπείας είναι η αναστολή της προόδου των ανωμαλιών της στεφανιαίας αρτηρίας. Η αποτελεσματικότητα της IVIG πιθανώς έγκειται στην ενεργοποίηση των ανώριμων μυελοειδών δενδριτικών κυττάρων που παράγουν ιντερλευκίνη – 10 (Interleukin – 10, IL – 10), στη ρύθμιση των T – ρυθμιστικών κυττάρων και στη μείωση της παραγωγής κυτοκινών (Burns and Franco, 2015). Εκτός από IVIG, συνιστάται υψηλή δόση ασπιρίνης, αν και δεν υπάρχουν στοιχεία για περαιτέρω μείωση του κινδύνου για ανευρύσματα της στεφανιαίας αρτηρίας (Dietz et al., 2017).

1.5 Αγγειίτιδα μικρών αγγείων

1.5.1 ANCA αγγειίτιδα

1.5.1.1 Ορισμός – Επιδημιολογία

Η AAV είναι μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από νεκρωτική φλεγμονή των μικρών αγγείων και αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων ANCA. Για την AAV έχουν οριστεί διαφορετικές κατηγορίες: κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Granulomatosis with Polyangiitis, GPA), μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (Microscopic Polyangiitis, MPA) και ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Eosinophilic Glanulomatosis with Polyangiitis, EGPA) (Iannella et al., 2016). Στην Ευρώπη, η MPA, η GPA και η EGPA έχουν ετήσια ποσοστά επίπτωσης 2,4 – 10,1, 2,1 – 14,4 και 0,5 – 3,7 ανά εκατομμύριο άτομα αντίστοιχα και επιπολασμό AAV 50 – 180 ανά εκατομμύριο (Watts et al., 2015). Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου είναι τα 60 έτη, και είναι ελαφρώς πιο συχνή σε άνδρες. Τα 5ετή ποσοστά επιβίωσης για MPA, GPA και EGPA εκτιμώνται στο 45 – 76%, 74 – 91% και 60 – 97%, αντίστοιχα (Robson et al., 2015). Στα παιδιά, η AAV έχει υψηλότερη συχνότητα νοσηρότητας, υποτροπής και βλάβης, σε σύγκριση με ενήλικες ασθενείς με AAV. Η υπογλωττιδική στένωση, ο πυρετός και το ισχαιμικό κοιλιακό άλγος είναι τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα σε παιδιατρικούς ασθενείς, ενώ η μυαλγία και η περιφερική νευροπάθεια είναι λιγότερο συνηθισμένα (Lee et al., 2019). Στην περιοχή του Καυκάσου, η επίπτωση της AAV είναι συγκρίσιμη, αν και σύγχρονες μελέτες σε πληθυσμούς μη – Ευρωπαϊκής καταγωγής υποδηλώνουν μικρότερη επίπτωση (Ralli et al., 2020).

1.5.1.2 Κλινοπαθολογικές παραλλαγές

Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Η MPA είναι μια νεκρωτική αγγειίτιδα που επηρεάζει κυρίως τα μικρά αγγεία (τριχοειδή, φλεβίδια ή αρτηρίδια), επηρεάζοντας πολλαπλά όργανα, όπως τα νεφρά και τους πνεύμονες (Kallenberg, 2014). Η νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα είναι πολύ συχνή, ενώ απουσιάζει η κοκκιωματώδης φλεγμονή. Η κατάλληλη διάγνωση της MPA υφίσταται όταν υπάρχει συστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα των μικρών αγγείων (Small Vessel Vasculitis, SVV) χωρίς στοιχεία κοκκιωματώδους φλεγμονής. Η νεφρική προσβολή είναι παρούσα σχεδόν στο 100% των ασθενών με MPA και χαρακτηρίζεται από νεκρωτική, pauci – immune σπειραματονεφρίτιδα με σχήμα ημισελήνου. Το πολυτιμότερο εργαλείο για τη διάγνωση παραμένει η νεφρική βιοψία. Οι ασθενείς με ενεργό νόσο έχουν συνήθως τμηματική σπειραματική νέκρωση χωρίς σημαντική ενδοτριχοειδή υπερκυτταρικότητα, διάρρηξη της κάψας του Bowman και συχνές περισπειραματικές διηθήσεις λευκοκυττάρων. Η κλινική πορεία της MPA χαρακτηρίζεται από φάσεις οξείας νόσου και ηρεμίας. Οι εκδηλώσεις του ουροποιητικού συστήματος περιλαμβάνουν την ολιγουρία, την αιματουρία και τη μη – νεφρική πρωτεϊνουρία. Η pauci – immune σπειραματονεφρίτιδα είναι η πιο κοινή αιτία της RPGN με πολύ γρήγορη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας συχνά φέρει κακή πρόγνωση, με υψηλό ποσοστό ESRD και θνησιμότητας (Binda et al., 2018).

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα

Η GPA είναι μια νεκρωτική κοκκιωματώδης φλεγμονή που συνήθως εμπλέκει την ανώτερη και την κατώτερη αναπνευστική οδό. Η διάγνωση της GPA είναι κατάλληλη όταν υπάρχουν στοιχεία νεκρωτικής κοκκιωματώδους φλεγμονής που συνοδεύεται από νεκρωτική SVV. Η διάγνωση της γενικευμένης GPA απαιτεί τη συμμετοχή ενός εξωαναπνευστικού οργάνου (για παράδειγμα, νεφρά, δέρμα ή νευρικό σύστημα) (Sinico and Meroni, 2013). Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της GPA είναι η κοκκιωματώδης φλεγμονή με τοπική ιστική βλάβη που μπορεί να βρεθεί στην ανώτερη και κατώτερη αναπνευστική οδό, καθώς και στα νεφρά. Η νεφρική ανεπάρκεια είναι συχνή και η πορεία είναι γενικά δυσοίωση. Εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, η RPGN μπορεί να οδηγήσει σε ESRD σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα. Σε ορισμένους ασθενείς απαιτείται αιμοκάθαρση κατά τη διάγνωση. Επιπλέον, η νεφρική προσβολή συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Λιγότερο συχνά σε ασθενείς με GPA η νεφρική νόσος μπορεί να παρουσιαστεί ως υποξεία ή χρόνια νεφρίτιδα (Binda et al., 2018).

Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα

Η EGPA αντιπροσωπεύει μόνο το 10 – 20% των ασθενών με AAV και αντιμετωπίζεται ως ξεχωριστή οντότητα στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες και στις περισσότερες κλινικές δοκιμές (Watts et al., 2015). Η παθολογία της EGPA είναι παρόμοια με αυτή των GPA και MPA, αλλά με επικράτηση ηωσινοφιλικής διήθησης ή / και κοκκιωματώδους φλεγμονής και λιγότερο συχνόι εξωτριχοειδείς πολλαπλασιασμοί και σπειραματοειδή νέκρωση. Αν και λιγότερο συχνή και σοβαρή από ό,τι οι άλλες μορφές AAV, οι νεφρικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στο 25% των ασθενών με EGPA και κυμαίνονται από μεμονωμένες ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος έως RPGN. Σε ασθενείς με EGPA, η θετικότητα του ANCA κυμαίνεται από 30 έως 70% αλλά συνήθως παρατηρείται λιγότερο συχνά από ό,τι σε ασθενείς με άλλες μορφές AAV (Groh et al., 2015). Δύο μελέτες δείχνουν ότι η θετικότητα του ANCA σε ασθενείς με EGPA σχετίζεται με υψηλότερο επιπολασμό της νεφρικής νόσου, καθώς και της πνευμονικής αιμορραγίας, της δερματικής προσβολής και της περιφερικής νευροπάθειας. Από την άλλη πλευρά, η αρνητικότητα του ANCA σε ασθενείς με EGPA συνδέεται στενά με καρδιακή προσβολή και μη – αιμορραγική προσβολή του πνεύμονα (Sable – Fourtassou et al., 2005; Sinico et al., 2005).

1.5.1.3 Αιτιολογικοί παράγοντες – Παθογένεια

Ο κύριος παθογενετικός παράγοντας στη AAV είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και της γενετικής προδιάθεσης. Αντισώματα που στοχεύουν την λευκοκυτταρική πρωτεΐνωση – 3 (Proteinase 3, PR3) και τη μυελοϋπεροξειδάση (Myeloperoxidase, MPO) είναι κοινά στη AAV. Η PR3 – ANCA είναι εξαιρετικά ευαίσθητη για GPA, όντας παρούσα στο 80 – 95% των περιπτώσεων (Tracy et al., 2019). Η θετικότητα MPO – ANCA έχει παρατηρηθεί στο 40% των περιπτώσεων EGPA και πάνω από το 70% των ασθενών με MPA. Ωστόσο, υπάρχουν αρνητικές περιπτώσεις ANCA. Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωριστεί τρεις πολλά υποσχόμενοι βιοδείκτες για τη διάκριση των ασθενών με AAV και μη – AAV· η CXCL13, η μεταλλοπρωτεΐνωση μήτρας– 3 και ο ιστικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεΐνωσης – 1 (Monach, 2014).

Μολυσματικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την AAV (Lazarus et al., 2016). Η χρόνια επαφή με το πυρίτιο σχετίζεται με μια αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης AAV. Υποτίθεται ότι αυτό συμβαίνει επειδή το πυρίτιο επάγει μια σημαντική φλεγμονώδη απόκριση που διεγείρει τη μετανάστευση των ουδετεροφίλων και την ταυτόχρονη ανάπτυξη

αντισωμάτων έναντι των συστατικών των ουδετερόφιλων. Η ρινική μεταφορά του *Staphylococcus aureus* έχει επίσης γίνει αποδεκτή ως πιθανό «δεύτερο χτύπημα» που είναι απαραίτητο για να σπάσει η ανοχή, συμβάλλοντας στην υποτροπή ασθενών με PR3 – AAV (Salmela et al., 2017). Ο μοριακός μιμητισμός μεταξύ της PR3 και τμημάτων του *Staphylococcus aureus* αποσαφηνίζει αυτή την συσχέτιση. Επιπλέον, η μείωση του ποσοστού υποτροπής με αντιβιοτική προφύλαξη επιβεβαιώνει αυτά τα ευρήματα. Η σύνδεση μεταξύ των λοιμώξεων και της παθογένειας της AAV έχει επίσης υποστηριχθεί από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι της σχετιζόμενης με το λυσόσωμα μεμβρανικής πρωτεΐνης – 2 (Lysosome – Associated Membrane Protein – 2, LAMP – 2), που είναι παρόμοια με το φίλμ βακτηριακής προσκόλλησης (Ralli et al., 2020).

Οι μελέτες GWAS έχουν επιβεβαιώσει το ρόλο των ANCA στην παθογένεια της AAV. Ο Lyons και οι συνεργάτες του (2019) απέδειξαν ότι το anti – PR3 ANCA σχετίζεται με το γονίδιο HLA – DP, τα γονίδια που κωδικοποιούν άλφα – 1 – αντιθρυψίνη (SERPINA1) και το γονίδιο PR3 (PRTN3), ενώ το anti – MPO ANCA σχετίζεται με το γονίδιο HLA – DQ. Ως εκ τούτου, αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε τις γενετικές διακρίσεις μεταξύ της GPA και της MPA σχετικά με τον ορότυπο ANCA (Lyons et al., 2019).

1.5.1.4 Κλινικά χαρακτηριστικά

Λόγω της εμπλοκής πολλαπλών οργάνων, η AAV παρουσιάζει μία ποικιλία συμπτωμάτων, με τα πιο κοινά να περιλαμβάνουν κόπωση, απώλεια σωματικού βάρους και πυρετό (McGovern et al., 2023). Η έναρξη της νόσου συνήθως χαρακτηρίζεται από ρινίτιδα, ιγμορίτιδα, κακουχία και αρθραλγία. Τα πρόδρομα συμπτώματα συχνά προηγούνται του πνευμονικού – νεφρικού συνδρόμου κατά εβδομάδες ή μήνες. Η AAV έχουν ονομαστεί πνευμονικό – νεφρικό σύνδρομο γιατί προκαλεί πνευμονική αιμορραγία και αιματουρία. Επιπλέον, η μέση ωτίτιδα και η διαταραχή των ρινικών κόλπων στους ενήλικες είναι κοινά χαρακτηριστικά της GPA. Από την άλλη πλευρά, η EGPA συνήθως παρουσιάζεται με δερματολογικές εκδηλώσεις, περιφερική ηωσινοφιλία και άσθμα. Υπάρχουν πολλοί τύποι ασυνήθιστων παρουσιάσεων στην AAV. Για τη GPA, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις καρδιακών αρρυθμιών και μυοκαρδίτιδας. Επίσης, στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γαστρεντερικής νόσου που σχετίζεται με την AAV, συμπεριλαμβανομένης της AAV που μιμείται τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Ralli et al., 2020). Η πνευμονική αιμορραγία και η οξεία νεφρική βλάβη είναι δείκτες σοβαρής αγγειίτιδας που ενέχει υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Σε περιπτώσεις ταχείας

προοδευτικής σπειραματονεφρίτιδας, είναι απαραίτητο να εκτελεστεί βιοψία και να ξεκινήσει κυτταροτοξική θεραπεία υψηλής – δόσης (Lamprecht et al., 2018).

Ειδικότερα όσον αφορά τα νεφρά, η ενεργή νεφρική αγγειίτιδα σχετίζεται σχεδόν πάντα με μικροσκοπική αιματοουρία και πρωτεϊνουρία. Η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (Rapidly Progressive Glomerulonephritis, RPGN) εμφανίζεται στο 80% των ατόμων κατά την πρώτη εμφάνιση, συχνά χωρίς συμπτώματα. Περίπου το 30% των ασθενών με RPGN παρουσιάζουν ESKD, που απαιτούν θεραπεία κάθαρσης. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί ηπιότερη νεφρική προσβολή με αιματοουρία και πρωτεϊνουρία αλλά με σταθερή νεφρική λειτουργία, που συχνά εντοπίζεται όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν εξωνεφρική νόσο (McGovern et al., 2023).

1.5.1.5 Διάγνωση

Λόγω της μη – ειδικής συμπτωματολογίας, της έλλειψης κλινικής υποψίας και της απουσίας καθορισμένων κριτηρίων για τη διάγνωση της AAV, στο ένα τρίτο των περιπτώσεων παρατηρείται σημαντικά καθυστερημένη διάγνωσης για περισσότερο από 6 μήνες, με σημαντικό αντίκτυπο στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (McGovern et al., 2023). Η AAV μπορεί συνήθως να υποτεθεί σε περιπτώσεις με χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις, όπως πυρετός, αλλοίωση των νεφρών, εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής και νόσος του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η GPA και η MPA έχουν συνήθως υπερκείμενα συμπτώματα. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με GPA συχνά εκδηλώνουν εξωαγγειακές κοκκιωματώδεις βλάβες, οι οποίες δεν παρατηρούνται σε ασθενείς με MPA. Επιπλέον, η εμπλοκή του αυτιού, της μύτης και του λαιμού έχει αναφερθεί συχνότερα σε ασθενείς με GPA, σε σύγκριση με ασθενείς με MPA. Συνολικά, το ANCA θα μπορούσε να ταυτοποιηθεί με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού ή με ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (Enzyme – Linked Immunosorbent Assay, ELISA) με αντιγονικούς στόχους τα MPO – ANCA και PR3 – ANCA, και η διάγνωση να γίνει με τη χρήση βιοψίας νεφρού, μύτης και πνεύμονα (Ralli et al., 2020). Ας σημειωθεί ότι, οι έμμεσες δοκιμασίες ανοσοφθορισμού είναι λιγότερο χρήσιμες λόγω της χαμηλότερης ευαισθησίας και ειδικότητάς τους (McGovern et al., 2023).

Το PR3 – ANCA με κυτταροπλασματικό (cytoplasmic, c) – ANCA είναι τυπικά παρόν στο 80% των ασθενών με GPA, ενώ το περιπυρηνικό (perinuclear, p) – MPO – ANCA είναι πιο συχνό σε ασθενείς με MPA. Επίσης, περίπου το 40% των ασθενών με EGPA είναι θετικοί στο ANCA (συνήθως MPO – ANCA), με τη νεφρική προσβολή να εμφανίζεται μόνο στο 15% αυτών των ασθενών. Εκτός από το διαγνωστικό τους ρόλο, οι τίτλοι ANCA δείχνουν κάποια

συσχέτιση με τη δραστηριότητα της νόσου και μετρώνται συστηματικά κατά την παρακολούθηση ασθενών με AAV. Ορισμένα φάρμακα, όπως η προπυλθειουρακίλη και η κοκαΐνη, είναι ικανά να αυξήσουν τα κυκλοφορούντα ANCA και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση της AAC. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και το συμπλήρωμα μπορούν επίσης να εμπλακούν στην παθογένεια της AAV (McGovern et al., 2023).

1.5.1.6 Θεραπεία

Η αυξημένη κλινική υποψία και η έγκαιρη διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας για την καλή έκβαση της νεφρικής αγγειίτιδας. Η έγκαιρη θεραπεία της AAV – RPGN μπορεί να αντιστρέψει τη φλεγμονή και τη νεφρική ανεπάρκεια, αποτρέποντας τη μη – αναστρέψιμη βλάβη των νεφρών (McGovern et al., 2023). Η θεραπεία της AAV ταξινομείται σε δύο κατηγορίες: τη θεραπεία επαγωγής ύφεσης και τη θεραπεία συντήρησης της ύφεσης (Iannella et al., 2016; McGovern et al., 2023). Οι συστάσεις του Ευρωπαϊκού Συνδέσμου για την αντιμετώπιση των Ρευματισμών (European League Against Rheumatism, EULAR) (2016) για τη θεραπεία της AAV, συνιστούν ως θεραπεία επαγωγής ύφεσης, σε περιπτώσεις με μη – απειλητικής AAV, τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και είτε μεθοτρεξάτης, είτε μυκοφαινολικής μοφετίλης. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρές επιπλοκές οργάνων, ως θεραπεία επαγωγής ύφεσης προτείνεται ένας συνδυασμός γλυκοκορτικοειδών και είτε κυκλοφωσφαμίδης, είτε ριτουξιμάμπης. Ένας συνδυασμός χαμηλής δόσης γλυκοκορτικοειδών και είτε μεθοτρεξάτης, αζαθειοπρίνης, ριτουξιμάμπης ή μυκοφαινολικής μοφετίλης είναι απαραίτητος για τη θεραπεία συντήρησης της ύφεσης (Yates et al., 2016).

Θεραπεία επαγωγής ύφεσης

Για 40 χρόνια, η τυπική θεραπεία που χρησιμοποιείται για την επαγωγή ύφεσης σε ασθενείς με AAV ήταν η κυκλοφωσφαμίδα και τα κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, η ριτουξιμάμπη χρησιμοποιείται πλέον και ως θεραπεία πρώτης – γραμμής, ως εναλλακτική στην κυκλοφωσφαμίδα. Η κυκλοφωσφαμίδα χορηγείται είτε ενδοφλέβια ή από το στόμα για 3 – 6 μήνες. Από κοινού, οι δύο οδοί χορήγησης είναι αποτελεσματικές, αν και η ενδοφλέβια χορήγηση (δόση 7,5 – 15 mg / kg, προσαρμοσμένη για την ηλικία και τη νεφρική λειτουργία κάθε 2 – 3 εβδομάδες) επιτρέπει χαμηλότερη αθροιστική έκθεση και τοξικότητα (λιγότερη

μόλυνση και κακοήθεια). Η θεραπεία επαγωγής ύφεσης με ριτουξιμάμπη (τέσσερις ενδοφλέβιες δόσεις των 375 mg / m² χορηγούμενες κάθε εβδομάδα ή δύο ενδοφλέβιες δόσεις του 1 g χορηγούμενες με διαφορά 2 εβδομάδων) προτιμάται έναντι της κυκλοφωσφαμίδης σε εφήβους, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, άνδρες με προβλήματα γονιμότητας, ευπαθή άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και ασθενείς με θετικότητα PR3 – ANCA. Ωστόσο, η κυκλοφωσφαμίδα μπορεί ακόμα να προτιμάται σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας, καθώς υπάρχουν λιγότερα δεδομένα δοκιμών που να υποστηρίζουν τη ριτουξιμάμπη σε αυτήν την υποομάδα ασθενών (McGovern et al., 2023).

Η ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη χρησιμοποιείται με κυκλοφωσφαμίδα ή ριτουξιμάμπη για νόσους που είναι απειλητικές για τα όργανα ή τη ζωή, ακολουθούμενη από του στόματος χορήγηση πρεδνιζολόνης (ξεκινώντας από 1 mg / kg). Η υψηλή δόση πρεδνιζολόνης συμβάλλει στον κίνδυνο μόλυνσης και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι μια πιο γρήγορη μείωση της πρεδνιζολόνης είναι αποτελεσματική και επιτρέπει τη μείωση των ποσοστών μόλυνσης. Η αβακοπάνη (ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα C5a) έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική εναλλακτική της πρεδνιζολόνης. Αυτή η θεραπεία όχι μόνο επιτρέπει σημαντική μείωση στη χρήση πρεδνιζολόνης, αλλά και επιδεικνύει μεγαλύτερη βελτίωση της ανάκτησης του GFR σε ασθενείς με AAV. Για άτομα με σοβαρότερη νεφρική νόσο ή πνευμονική αιμορραγία, πρέπει να ληφθεί υπόψη η εκτέλεση ανταλλαγής πλάσματος. Η ανταλλαγή πλάσματος δεν βελτιώνει τη θνησιμότητα ή τα ποσοστά ESKD σε όλους τους ασθενείς με AAV, αλλά μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς που παρουσιάζονται με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη > 500 mmol / lt) ή σημαντική πνευμονική αιμορραγία (McGovern et al., 2023).

Το MMF είναι ένας άλλος πιθανός παράγοντας επαγωγής ύφεσης όταν χρησιμοποιείται με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με AAV που δεν απαιτούν θεραπεία κάθαρσης. Το MMF σχετίζεται με υψηλότερα επακόλουθα ποσοστά υποτροπής, επομένως θεωρείται θεραπεία δεύτερης – γραμμής που προορίζεται για ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η ριτουξιμάμπη ή η κυκλοφωσφαμίδα, καθώς και για ασθενείς με χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής (για παράδειγμα, με MPO – ANCA). Ο στόχος της θεραπείας επαγωγής ύφεσης είναι η επίτευξη μίας βελτίωσης και σταθεροποίησης της νεφρικής λειτουργίας. Η ύφεση από RPGN υποστηρίζεται από την απουσία ή τη μείωση της πρωτεϊνουρίας και της αιματουρίας, καθώς και με αρνητικά αποτελέσματα ANCA (McGovern et al., 2023).

Θεραπεία συντήρησης της ύφεσης

Δεδομένου ότι οι υποτροπές είναι συχνές σε ασθενείς με AAV, κρίνεται αναγκαία η χρήση παρατεταμένης ανοσοκαταστολής. Μετά την επαγωγή ύφεσης, για τη διατήρηση της ύφεσης η θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει είτε ενδοφλέβια ριτουξιμάμπη είτε καθημερινή από του στόματος αζαθειοπρίνη. Η ριτουξιμάμπη ως θεραπεία συντήρησης (0,5 – 1 g κάθε 4 – 6 μήνες για 2 έτη) προτιμάται έναντι της αζαθειοπρίνης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο ή νόσο PR3 – ANCA και σε ευπαθείς ηλικιωμένους. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία συνήθως συνεχίζεται για τουλάχιστον 2 έτη, συνήθως με από του στόματος χορήγηση χαμηλής δόσης κορτικοστεροειδών. Η απόσυρση της θεραπείας αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής, ειδικότερα σε περιπτώσεις επανεμφάνισης θετικού τίτλου ANCA μετά από θεραπεία επαγωγής ύφεσης, αρχικής νόσου PR3 – ANCA, ιστορικού προηγούμενης υποτροπής, εμπλοκής του αυτιού, της μύτης και του λαιμού και απουσίας σοβαρής νεφρικής αγγειίτιδας. Η τακτική μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απαραίτητη για την ελαχιστοποίηση της τοξικότητας που σχετίζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου, την ανίχνευση πρώιμης υποτροπής και την αντιμετώπιση του αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και κακοήθειας που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς (McGovern et al., 2023).

Θεραπεία υποτροπής

Περίπου το 50% των ασθενών με AAV θα υποτροπιάσουν εντός των πρώτων 7 ετών. Η νόσος PR3 – ANCA σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής, σε σύγκριση με τη νόσο MPO – ANCA. Σε περιπτώσεις νεφρικής υποτροπής, η βιοψία νεφρού είναι χρήσιμη για την επιβεβαίωση της ενεργού νόσου. Η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι η επανεισαγωγή υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών με ριτουξιμάμπη, ιδιαίτερα σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγουμένως χορηγηθεί κυκλοφωσφαμίδη. Η υψηλότερη σωρευτική έκθεση στην κυκλοφωσφαμίδη αυξάνει τον κίνδυνο κακοήθειας (ιδιαίτερα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης), και ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο επαναλαμβανόμενων σχημάτων κυκλοφωσφαμίδης για υποτροπιάζουσα νόσο. Σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο (είτε κατά τη διάγνωση ή κατά την υποτροπή) μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυαστική θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και ριτουξιμάμπη. Για μικρές υποτροπές όπου δεν επηρεάζονται κύρια όργανα, η αύξηση της δόσης των κορτικοστεροειδών ή προσθήκη / αλλαγή δόσης ενός από του στόματος ανοσοκατασταλτικού παράγοντα (αζαθειοπρίνη, MMF,

μεθοτρεξάτη) μπορεί να είναι επαρκής, αν και η μεθοτρεξάτη δεν είναι ασφαλής σε ασθενείς με σημαντική νεφρική δυσλειτουργία (McGovern et al., 2023).

Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της AAV παρουσιάζονται εν συντομία στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της AAV (McGovern et al., 2023)

Παράγοντας	Μηχανισμός	Δόση	Παρενέργειες
Πρεδνιζολόνη	Αντιφλεγμονώδης παράγοντας, αναστολή του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων	1 mg / kg / ημέρα (μέγιστο 60 mg)	Λοίμωξη, σακχαρώδης διαβήτης, οστεοπόρωση, αύξηση σωματικού βάρους, κατακράτηση υγρών, υπέρταση, καταρράκτης
Κυκλοφωσφαμίδη	Αλκυλιωτικός παράγοντας, αναστολή της αντιγραφής του DNA	7,5 – 15 mg / kg, ενδοφλεβίως, προσαρμοσμένο για την ηλικία και τη νεφρική λειτουργία (6 – 10 δόσεις)	Λοίμωξη, καταστολή του μυελού των οστών, στείριότητα, ναυτία, έμετος, αιμορραγική κυστίτιδα, αλωπεκία, αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας (ιδιαίτερα καρκίνου της ουροδόχου κύστης, εάν η σωρευτική δόση είναι > 20 g)
MMF	Προ – φάρμακο μυκοφαινολικού οξέος, αναστολή της σύνθεσης νουκλεοτιδίων γουανοσίνης, στοχεύοντας στον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων	Θεραπεία επαγωγής ύφεσης: 2 – 3 g / ημέρα, σε 2 – 3 διαιρεμένες δόσεις Θεραπεία συντήρησης της ύφεσης: 1 – 2 g / ημέρα από το στόμα σε 2 διαιρεμένες δόσεις	Λοίμωξη, καταστολή του μυελού των οστών, ναυτία, διάρροια, τερατογένεση
Αζαθειοπρίνη	Προ – φάρμακο της μερκαπτοπουρίνης, αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ιδιαίτερα των λεμφοκυττάρων	1 – 2 mg / kg από το στόμα	Λοίμωξη, καταστολή του μυελού των οστών (ειδικά σε ανεπάρκεια της S – μεθυλοτρανσφεράσης της θειοπουρίνης), διάρροια, παγκρεατίτιδα, ηπατοτοξικότητα, κακοήθεια (μη – μελανωτικός καρκίνος του δέρματος με μακροχρόνια χρήση)
Μεθοτρεξάτη	Ανάλογο φυλλικού οξέος, αναστολή της σύνθεσης των βάσεων πουρίνης και πυριμιδίνης	Μέγιστη δόση 25 mg εβδομαδιαίως (από το στόμα ή ενδομυϊκά) συν 5 mg φυλλικού οξέος εβδομαδιαίως (σε διαφορετική μέρα)	Λοίμωξη, καταστολή του μυελού των οστών, ναυτία, έμετος, ηπατοτοξικότητα, πνευμονίτιδα, τερατογένεση, νεφρική απέκκριση, αντενδείκνυται εάν η κρεατινίνη ορού είναι > 150 micromol / lt

Ριτουξιμάμπη	Μονοκλωνικό αντίσωμα anti – CD20, εξάντληση B – κυττάρων	Θεραπεία επαγωγής ύφεσης: 2 x 1 g ενδοφλεβίως με διαφορά 2 εβδομάδων ή 4 x 375 mg / m ² εβδομαδιαίως Θεραπεία συντήρησης της ύφεσης: 0,5 – 1 g κάθε 4 – 6 μήνες για 2 έτη	Λοίμωξη, αντίδραση έγχυσης, ουδετεροπενία, υπογαμμασφαιριναιμία, εξασθενημένες αποκρίσεις εμβολίων
Αβακοπάνη	Αναστολέας του υποδοχέα C5a, αναστολή της χημειοταξίας των ουδετερόφιλων	30 mg δύο φορές την ημέρα από το στόμα	Πιθανή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

1.5.1.7 Πρόγνωση

Η νεφρική πρόγνωση και η επιβίωση του ασθενούς εξαρτώνται από την έκταση της νεφρικής ανεπάρκειας κατά τη διάγνωση. Τα τρέχοντα θεραπευτικά σχήματα επιτρέπουν ποσοστά ύφεσης 80 – 90%. Ωστόσο, η θνησιμότητα στο πρώτο έτος του 10% εξακολουθεί να υπάρχει, κυρίως λόγω της τοξικότητας της θεραπείας. Η κυκλοφωσφαμίδα και οι υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών σχετίζονται με υψηλά ποσοστά λοιμώξεων και υπογονιμότητα. Δυσμενή αποτελέσματα εμφανίζονται συνήθως σε άτομα που παρουσιάζουν κρεατινίνη ορού < 500 micromol / litre, με το 90% να επιβιώνει ανεξάρτητα της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια, η θνησιμότητα ενός έτους αγγίζει το 25% και η πρόοδος σε ESKD το 25 – 50%. Η νεφρική ιστολογία μπορεί να προβλέψει την επιβίωση σε απουσία ESKD. Οι ασθενείς που διατηρούν > 50% φυσιολογικά σπειράματα παρουσιάζουν καλύτερη 5ετή νεφρική επιβίωση, ενώ αυτοί με > 50% σπειράματα με σκλήρυνση παρουσιάζουν πιο δυσμενή 5ετή νεφρική επιβίωση. Η πρόωπη διάγνωση και η βελτιστοποίηση της χρήσης συμβατικών παραγόντων, καθώς και η χρήση νεότερων θεραπειών, οδηγεί σε βελτιώσεις στην επιβίωση και στον κίνδυνο προόδου σε ESKD (McGovern et al., 2023).

1.5.2 Αγγειίτιδα με αντισώματα έναντι της βασικής σπειραματικής μεμβράνης

1.5.2.1 Ορισμός – Επιδημιολογία

Η αγγειίτιδα με αντισώματα έναντι της βασικής σπειραματικής μεμβράνης (anti – GBM) είναι μια νόσος των μικρών αγγείων που περιλαμβάνει τα σπειραματικά τριχοειδή αγγεία προκαλώντας ταχέως προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια ή / και τα πνευμονικά τριχοειδή προκαλώντας πνευμονική αιμορραγία. Η ταυτοποίηση των κυκλοφορούντων και εναποτιθέμενων αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων της βασικής μεμβράνης είναι ένα τυπικό εύρημα στην anti – GBM αγγειίτιδα (McAdoo και Pusey, 2017). Ο όρος «νόσος Goodpasture» χρησιμοποιείται επίσης για αυτή τη διαταραχή, όπως περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1919 από τον Ernest Goodpasture (Henderson, 2009). Η επίπτωση της anti – GBM αγγειίτιδας εξακολουθεί να είναι ασαφής, με την επίπτωση στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς να είναι < 1 ανά εκατομμύριο πληθυσμού / έτος (McAdoo and Pusey, 2017).

1.5.2.2 Αιτιολογικοί παράγοντες – Παθογένεια

Η GBM είναι ένα σύμπλεγμα μορίων κολλαγόνου τύπου IV, που το καθένα αποτελείται από τριπλά ελικοειδή πρωτομερή των αλυσίδων α3, α4 και α5. Στη anti – GBM αγγειίτιδα, ο στόχος της αυτοάνοσης απόκρισης έχει τεκμηριωθεί ως μη κολλαγονικός (Non – Collagenous, NC1) τομέας της α3 αλυσίδας του κολλαγόνου τύπου IV (α3[IV]NC1). Η παρουσία αυτού του αντιγόνου στα πειραματικά και κυψελιδικά τριχοειδή μπορεί να προκαλέσει νεφρο – πνευμονικά σήμεια και συμπτώματα (Gulati and McAdoo, 2018). Οι EA και EB έχουν ταυτοποιηθεί ως οι δύο κύριοι επίτυποι του αυτοαντισώματος εντός του αυτοαντιγόνου, οι οποίοι τυπικά απομονώνονται εντός των μη – κολλαγονικών τομέων της τριπλής έλικας των α3, 4 και 5 αλυσίδων. Επιπλέον, τα T – κύτταρα συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου. Τα T – κύτταρα μπορεί να παρέχουν κυτταρομεσολαβούμενη πειραματική βλάβη και τα πειραματικά T – λεμφοκύτταρα μπορούν να βρεθούν σε δείγματα βιοψίας νεφρού που λαμβάνονται από ασθενείς κατά την οξεία φάση της νόσου (McAdoo και Pusey, 2017).

1.5.2.3 Κλινικά χαρακτηριστικά

Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζονται με απότομη έναρξη ολιγουρίας ή ανουρίας. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρατηρηθεί αιματουρία. Στην πραγματικότητα, το πιο συχνό σύμπτωμα (90% των περιπτώσεων) είναι η ταχέως προοδευτική πειραματονεφρίτιδα. Η πνευμονική αιμορραγία εντοπίζεται στο 40% έως 60% των ασθενών, ενώ μπορεί να παρουσιαστεί μικρότερος αριθμός περιπτώσεων με μόνο πνευμονική διαταραχή. Αν και η πνευμονική αιμορραγία μπορεί να είναι μικρή, συχνά είναι σοβαρή και απειλητική για τη ζωή (Ralli et al., 2020).

1.5.2.4 Διάγνωση

Η αναγνώριση των αντισωμάτων anti – GBM είναι θεμελιώδης για τη διάγνωση. Ας σημειωθεί ότι, τα αντισώματα μπορούν να βρεθούν στον ορό ή εναποτεθειμένα στον ιστό με ή χωρίς ένδειξη κυψελιδικής αιμορραγίας. Τα αντισώματα anti – GBM αναγνωρίζονται χρησιμοποιώντας ενζυμικές ανοσολογικές δοκιμές ή προσδιορισμούς φθορισμού (McAdoo και Pusey, 2017). Η πιο ευαίσθητη δοκιμή είναι το Western blotting, ενώ μία εναλλακτική δοκιμή είναι ο έμμεσος ανοσοφθορισμός χρησιμοποιώντας φυσιολογικό νεφρικό ιστό, αν και μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι σχεδόν το 10% των περιπτώσεων δεν εκφράζουν κυκλοφορούντα αντισώματα με τους

παραδοσιακούς προσδιορισμούς. επομένως, οι ορολογικές μεθόδους δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται από μόνες τους για τη διάγνωση, ειδικά όταν υπάρχει προσβασιμότητα σε δείγμα νεφρού (Gulati and McAdoo, 2018).

1.5.2.5 Θεραπεία

Η διαχείριση για την απομάκρυνση των παθογόνων αυτοαντισωμάτων περιλαμβάνει την πλασμαφαίρεση, και για τον περιορισμό της περαιτέρω παραγωγής αυτοαντισωμάτων και τον τερματισμό της φλεγμονής των οργάνων τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης (Rovin et al., 2019). Η ανοσοπροσρόφηση μπορεί να φαίνεται καλύτερη για την αποβολή των παθογόνων αυτοαντισωμάτων από την ανταλλαγή πλάσματος, αλλά χρησιμοποιείται μόνο σε μικρές σειρές (Biesenbach et al., 2014). Επιπρόσθετα, ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει τη χρήση ριτουξιμάμπης, μυκοφαινολικής μοφετίλης και κυκλοσπορίνης πρόσθετα της κλασικής θεραπείας (Touzot et al., 2015), ενώ σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί υποστήριξη οργάνων, όπως για παράδειγμα αιμοκάθαρση. Οι εν λόγω θεραπείες (πλασμαφαίρεση, στεροειδή και ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες) έχει δείχθει ότι βελτιώνουν σημαντικά την πρόγνωση, με το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης να ξεπερνά το 80% και λιγότερο από το 30% των περιπτώσεων να απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία κάθαρσης (Ralli et al., 2020). Παράλληλα, η υποτροπή είναι ασυνήθιστη και εμφανίζεται σε < 3% των ασθενών. Η υποτροπή συνδέεται με τους υδρογονάνθρακες και τον καπνό του τσιγάρου, και ως εκ τούτου, η πρόληψη αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι απαραίτητη για τη σωστή διαχείριση (Gu et al., 2016).

1.5.3 Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

Οι κρυοσφαιρίνες (Cryoglobulins, CGs) είναι αντισώματα που καθιζάνουν in vitro σε θερμοκρασίες < 37 °C και διαλύονται μετά την επαναθέρμανση. Η κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα (Cryoglobulinemic Vasculitis, CV) είναι μια μορφή αγγειίτιδας που προκαλείται από την εναπόθεση CG στα αιμοφόρα αγγεία (Desbois et al., 2019). Η ταξινόμηση του Brouet, με βάση την παρουσία ανοσοσφαιρινών, κατηγοριοποιεί την νόσο σε τρεις υποτύπους: (i) την κρυοσφαιριναιμία τύπου – I που περιλαμβάνει μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες, συνήθως ανοσοσφαιρίνη M (Immunoglobulin M, IgM) και λιγότερο συχνά IgG ή IgA, (ii) την κρυοσφαιριναιμία τύπου – II και (iii) την κρυοσφαιριναιμία τύπου – III, οι οποίες κατηγοριοποιούνται ως μικτές κρυοσφαιριναιμίες (Mixed Cryoglobulinemia, MC), καθώς

περιλαμβάνουν δύο τύπους ανοσοσφαιρινών (συνήθως IgG και IgM). Η MC τύπου – II περιλαμβάνει ένα πρότυπο μονοκλωνικών και πολυκλωνικών ανοσοσφαιρινών, ενώ η MC τύπου – III περιλαμβάνει πολυκλωνικές IgM και IgG (Ralli et al., 2020).

Η κρυοσφαιριναιμία τύπου – I αντιπροσωπεύει σχεδόν το 15% των περιπτώσεων CV και σχετίζεται συχνά με μονοκλωνική γαμμαπάθεια ακαθόριστης σημασίας (Monoclonal Gammopathy Undetermined Significance, MGUS) και με λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές, όπως το μυέλωμα ή το λέμφωμα B – κυττάρων. Η MC σχετίζεται με διάφορες διαταραχές, ιδιαίτερα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως το σύνδρομο Sjögren και ο ερυθρηματώδης λύκος, καθώς και με λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus, HCV) ή κακοήθειες B – κυττάρων. Από όλες τις κρυοσφαιριναιμίες το 50 – 60% είναι τύπου II και το 30 – 40 % είναι τύπου III (Silva et al., 2019). Επίσης, περίπου το 10% των περιπτώσεων MC θεωρούνται ιδιοπαθείς, με το ποσοστό να αυξάνεται στο 25% σε HCV – αρνητικούς ασθενείς (Desbois et al., 2019). Συνολικά, η CV είναι ασυνήθιστη, αλλά η εμφάνισή της μπορεί να υποτιμηθεί λόγω των διαφορετικών κλινικών συμπτωμάτων που δεν είναι ειδικά για CV. Τα νεφρικά συμπτώματα συνήθως αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά από τις δερματικές εκδηλώσεις και παρουσιάζονται με ποικίλους βαθμούς μικροσκοπικής αιματουρίας, υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας και νεφρικής ανεπάρκειας (Ralli et al., 2020).

Ο επιπολασμός έχει εκτιμηθεί σε σχεδόν 1/100.000 άτομα, φαίνεται πιο συχνή σε ασθενείς ηλικίας 45 – 65 ετών, με υψηλότερη επίπτωση σε γυναίκες (Terrier et al., 2013). Η θεραπεία της CV εστιάζει στα υποκείμενα συμπτώματα και πραγματοποιείται μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς. Οι επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν στεροειδή, θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, βορτεζομίμη ή αλκυλιωτικούς παράγοντες για ασθενείς με μυέλωμα. Σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία Waldenström, η βορτεζομίμη χρησιμοποιείται συχνά ως θεραπεία – πρώτης γραμμής. Η θεραπεία της IgG MGUS περιλαμβάνει φάρμακα του μυελώματος, ενώ η θεραπεία της IgM MGUS περιλαμβάνει τη ριτουξιμάμη. Τέλος, η ανταλλαγή πλάσματος προορίζεται για περιπτώσεις με σοβαρές νεφρικές εκδηλώσεις ή εκτεταμένη νέκρωση των κάτω άκρων (Muchtar et al., 2017; Sidana et al., 2017).

1.5.4 Αγγειίτιδα ανοσοσφαιρίνης A / Πορφύρα Henoch – Schoenlein

Η αγγειίτιδα ανοσοσφαιρίνης A (Immunoglobulin A Vasculitis, IgAV), γνωστή και ως πορφύρα Henoch – Schonlein, είναι μια φλεγμονώδης κατάσταση που επηρεάζει μικρά αιμοφόρα αγγεία, φλεβίδια ή αρτηρίδια (Heineke et al., 2017). Είναι ο πιο συχνός τύπος παιδιατρικής

αγγειίτιδας, η οποία είναι συνήθως καλοήθης και αυτοπεριοριζόμενη, ενώ στους ενήλικες είναι ασυνήθιστη, αλλά συχνά χαρακτηρίζεται από ταχεία κλινική πρόοδο (Gonzalez – Gay et al., 2018). Η επίπτωση της IgAV κατά την παιδική ηλικία κυμαίνεται από 3 έως 28 ανά 100.000 / έτος, κυρίως μεταξύ των ηλικιών 4 και 6 ετών (70 ανά 100.000), ενώ στον ενήλικο πληθυσμό, η συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 1,4 ανά εκατομμύριο ενήλικες (Watts and Robson, 2018). Η έναρξη της IgAV στους ενήλικες είναι πιο συχνή στους άνδρες (62%) και έχει μέση ηλικία έναρξης τα 51 έτη (Audemard – Verger et al., 2017). Η IgAV εκδηλώνεται στο 95% των περιπτώσεων με δερματικό εξάνθημα. Επί πλέον, η διαταραχή εμφανίζεται με μια τυπική τριάδα συμπτωμάτων που αφορούν το μυοσκελετικό, νεφρικό και γαστρεντερικό σύστημα, ενώ λιγότερο συχνά μπορεί να περιλαμβάνει το αναπνευστικό ή το νευρικό σύστημα. Όσον αφορά τα νεφρά, η νεφρική προσβολή (νεφρίτιδα IgAV), είναι συνήθως ασυμπτωματική και η μικροσκοπική αιματοουρία είναι το πιο συχνό σημείο της ανάλυσης ούρων ακολουθούμενη από την πρωτεϊνουρία με απουσία οιδήματος (Ralli et al., 2020). Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση από του στόματος στεροειδών για ήπιες μορφές, στεροειδή συν αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινολική μοφετίλη ή κυκλοφωσφαμίδη για μέτριες μορφές και στεροειδή συν κυκλοφωσφαμίδη για σοβαρές μορφές IgAV (Oni και Sampath, 2019).

1.5.5 Υποσυμπληρωματική κνιδωτική αγγειίτιδα

Η υποσυμπληρωματική κνιδωτική αγγειίτιδα (Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis, HUV), που ονομάζεται επίσης και anti – C1q αγγειίτιδα, είναι μια αυτοάνοση κατάσταση που, εκτός από συστηματικά σημεία, χαρακτηρίζεται από μακροχρόνια κνίδωση με υποσυμπληρωματιμία, όπως σπειραματονεφρίτιδα, αρθρίτιδα / αρθραλγία, ραγοειδίτιδα ή υποτροπιάζον κοιλιακό άλγος (Ozen et al., 2010). Οι πνευμονικές εκδηλώσεις, όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), είναι συχνά παρούσες και αντιπροσωπεύουν μία σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα μοναδικά δεδομένα επιπολασμού και επίπτωσης της HUV. Μια σουηδική μελέτη που διεξήχθη μεταξύ 2000 και 2015 σε σχεδόν 1,5 εκατομμύρια άτομα ανέφερε μόνο 16 ασθενείς με HUV, κυρίως γυναίκες. Σε αυτή τη μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης ήταν 0,7 ανά εκατομμύριο, χωρίς συγκεκριμένη ηλικιακή παραλλαγή. Η μέση ηλικία έναρξης ήταν τα 51 έτη, το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης ήταν 92% και το ποσοστό 10ετούς επιβίωσης ήταν 83% (Sjowall et al., 2018). Ασθενείς των οποίων τα επίπεδα συμπληρώματος ορού παραμένουν φυσιολογικά συνήθως παρουσιάζονται με αυτοπεριοριζόμενη διαταραχή και απαιτούν ελάχιστη ή καθόλου θεραπεία. Το αντιισταμινικό είναι το προτιμώμενο φάρμακο για τη

θεραπεία ασθενών με δερματικές εκδηλώσεις, ενώ τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Non – Steroidal Anti – Inflammatory Drugs, NSAIDs) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την συμπτωματική ανακούφιση της αρθραλγίας. Η νεφρική παρουσίαση είναι συνήθως ήσσονος σημασίας, αλλά μπορεί να χρειαστεί θεραπεία κάθαρσης. Από την άλλη πλευρά, η απειλητική για τη ζωή προσβολή των πνευμονικών ή άλλων ιστών απαιτεί ειδικές θεραπείες και έντονη ανοσοκαταστολή. Κατά συνέπεια, η διαχείριση της HUV πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις του ασθενή (Ralli et al., 2020).

1.6 Αγγειίτιδα μεταβλητών αγγείων

1.6.1 Νόσος Behcet

Η νόσος Behcet (Behcet Disease, BD) είναι μια συστηματική αγγειίτιδα με φάσεις έξαρσης και ύφεσης, άγνωστης αιτιολογίας. Η ασθένεια περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Hulusi Behcet το 1937 (Alpsoy, 2016), και χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενη εμφάνιση στοματικών αφθωδών ελκών, οφθαλμικών βλαβών και ελκών των γεννητικών οργάνων. Πρόσθετα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν καρδιαγγειακές, νευρολογικές, δερματολογικές και γαστρεντερικές εκδηλώσεις (Greco et al., 2018). Η BD έχει μελετηθεί σε πολλούς πληθυσμούς και παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση, με υψηλότερα ποσοστά να συναντώνται σε χώρες της Ανατολικής Μεσογείου. Ο παγκόσμιος επιπολασμός είναι 10,3 / 100.000 άτομα, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός είναι 119,8 / 100.000 κατοίκους στην Τουρκία, 31,8 / 100.000 κατοίκους στη Μέση Ανατολή, 4,5 / 100.000 κατοίκους στην Ασία και 3,3 / 100.000 κατοίκους στην Ευρώπη (Maldini et al., 2018). Στις Ευρωπαϊκές χώρες, υψηλότερος επιπολασμός εντοπίζεται στη νότια Ευρώπη, υποστηρίζοντας ότι η BD είναι σποραδική μεταξύ των πληθυσμών Βορειοευρωπαϊκής καταγωγής. Η γενετική προδιάθεση της BD έχει εξεταστεί και έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με το HLA B*51 (Wallace, 2014). Η κολχικίνη είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις, παρόλα αυτά δεν υπάρχει καμία ένδειξη της αποτελεσματικότητάς της σε στοματικά έλκη. Η ιντερφερόνη (Interferon, IFN) – α – 2a, η αζαθειοπρίνη και οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου – α (Tumor Necrosis Factor – α , TNF – α) συνιστώνται για ενδοδερματικές βλάβες του βλεννογόνου (Hatemi et al., 2018).

1.6.2 Σύνδρομο Cogan

Το σύνδρομο Cogan (Cogan Syndrome, CS) είναι μία ασυνήθιστη συστηματική αγγειίτιδα, άγνωστης προέλευσης, που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1934. Μεταξύ των τυπικών σημείων περιλαμβάνονται τα οφθαλμικά και τα ακουστικά – αιθουσαία συμπτώματα. Το CS επηρεάζει κυρίως νεαρούς ενήλικες. Η έναρξη της νόσου έγκειται συνήθως σε άτομα ηλικίας κάτω των 30 ετών, χωρίς ιδιαίτερη επικράτηση μεταξύ των δύο φύλων. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί λιγότερο από 250 περιπτώσεις και σχεδόν όλες περιλάμβαναν Καυκάσιους ασθενείς (Iliescu et al., 2015). Η διαχείριση του CS προσαρμόζεται στην κατάσταση της νόσου και στα συμπτώματα του ασθενούς. Τα οφθαλμικά συμπτώματα συνήθως ανταποκρίνονται καλά με οφθαλμικές σταγόνες στεροειδών ή τοπική χορήγηση ατροπίνης, ενώ σε περιπτώσεις ακουστικών συμπτωμάτων, συνιστάται η χορήγηση συστηματικών στεροειδών (1 – 2 mg / kg / ημέρα πρεδνιζολόνη) (Ralli et al., 2020).

Κεφάλαιο 2: Χρόνια νεφρική νόσος στις συστηματικές αγγειίτιδες

2.1 Πως η αγγειίτιδα επηρεάζει τους νεφρούς

Η αγγειίτιδα μπορεί να επηρεάσει σοβαρά τα νεφρά, κυρίως μέσω φλεγμονής των σπειραμάτων (αγγεία που φιλτράρουν το αίμα στα νεφρά). Η κατάσταση αυτή είναι γνωστή ως σπειραματονεφρίτιδα και μπορεί να προκαλέσει πρωτεϊνουρία και αιματουρία, καθώς τα σπειράματα χάνουν την ικανότητα να λειτουργούν σωστά. Οι κύριες επιπτώσεις της αγγειίτιδας στα νεφρά περιλαμβάνουν (Rowaiye et al., 2015):

1. Νεφρική βλάβη (σπειραματονεφρίτιδα): φλεγμονή των σπειραμάτων των νεφρών που μειώνει την ικανότητα των νεφρών να φιλτράρουν τα παραπροϊόντα και τα υγρά
2. Πρωτεϊνουρία και αιματουρία: διαρροή πρωτεϊνών και αιμοσφαιρίων στα ούρα λόγω βλάβης των σπειραμάτων
3. Νεφρική ανεπάρκεια: σοβαρή βλάβη των νεφρών που μπορεί να απαιτεί θεραπεία κάθαρσης ή ακόμα και μεταμόσχευση νεφρού (σοβαρές περιπτώσεις αγγειίτιδας)
4. Υπέρταση: αύξηση της αρτηριακής πίεσης λόγω της διαταραχής της ροής του αίματος και της κατακράτησης υγρών και αλάτων
5. Ουραιμία: συσσώρευση παραπροϊόντων στο αίμα λόγω αδυναμίας των νεφρών να φιλτράρουν αποτελεσματικά τις τοξίνες

2.2 Συστηματική αγγειίτιδα και ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα

2.2.1 Πρωτοπαθής συστηματική αγγειίτιδα

Όπως προαναφέρθηκε, οι πρωτογενείς αγγειίτιδες είναι σπάνιες ασθένειες που συνήθως προσβάλλουν πολλαπλά συστήματα οργάνων, χαρακτηρίζονται από φλεγμονή και νέκρωση των αιμοφόρων αγγείων και ταξινομούνται σύμφωνα με το μέγεθος του εμπλεκόμενου αιμοφόρου αγγείου (Πίνακας 2) (Jennette et al., 2013). Η πιο κοινή υποομάδα της πρωτοπαθούς αγγειίτιδας είναι ο υποτύπος της αγγειίτιδας των μικρών αγγείων, η AAV, η οποία παρουσιάζει επίπτωση 19 ανά εκατομμύριο πληθυσμού, με κορύφωση την 6^η και 7^η δεκαετία της ζωής. Η νεφρική προσβολή είναι συχνή και εμφανίζεται στο 80% των ασθενών με AAV. Η νεφρική αγγειίτιδα αντιπροσωπεύει μια σοβαρή εκδήλωση της νόσου, που τυπικά εξελίσσεται σε ημέρες ή εβδομάδες σε ESKD. Η πρόωμη αναγνώριση και η θεραπεία είναι

ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας (Πίνακας 3) (McGovern et al., 2023).

Πίνακας 2: Ταξινόμηση της πρωτοπαθούς συστηματικής αγγειίτιδας σύμφωνα με το μέγεθος των αιμοφόρων αγγείων (McGovern et al., 2023)

Εμπλοκή αγγείου	Συσχέτιση με ANCA	Μη – συσχέτιση με ANCA
Μικρό αγγείο	Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (κοκκιωμάτωση Wegener) Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (σύνδρομο Churg – Strauss)	Αγγειίτιδα με αντισώματα έναντι της βασικής σπειραματικής μεμβράνης Αγγειίτιδα IgA (Henoch – Schlein porphyria) Μικτή βασική κρυοσφαιριναιμία
Μεσαίο αγγείο		Οζώδης πολυαρτηρίτιδα Νόσος Kawasaki
Μεγάλο αγγείο		Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα Αρτηρίτιδα Takayasu

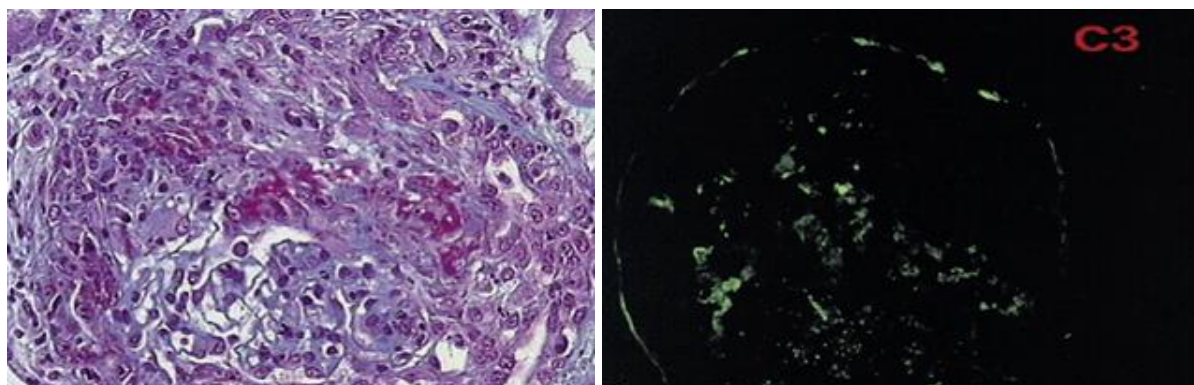
Πίνακας 3: Διάγνωση αγγειίτιδας (McGovern et al., 2023)

Όταν υπάρχει υποψία αγγειίτιδας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

- Λοιμώξεις, κακοήθεια και αγγειίτιδα μπορεί να εμφανιστούν με παρόμοια συμπτώματα
- Η RPGN και θετικά αποτελέσματα ANCA μπορεί να εμφανιστούν σε λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, κακοήθεια και λοίμωξη από HIV
- Οι κοκκιωματώδεις καταστάσεις, όπως η φυματίωση και η σαρκοείδωση, μπορούν να μιμηθούν την κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (κοκκιωμάτωση Wegener)
- Οι πνευμονικές βλάβες και η αιμορραγία των πνευμόνων μπορεί να είναι ασυμπτωματικές, επομένως εάν υπάρχει υποψία αγγειίτιδας θα πρέπει να εκτελεστεί ακτινογραφία θώρακος
- Οι εξετάσεις αίματος για ANCA, η καταμέτρηση ηωσινοφίλων, τα αντισώματα anti – GBM, το dsDNA, οι κρυοσφαιρίνες, οι ανοσοσφαιρίνες και τα C3 / C4 είναι χρήσιμα για τη διάκριση των αιτιών της RPGN
- Η αιματοουρία, η πρωτεϊνουρία και τα εκμαγεία ερυθρών αιμοσφαιρίων στην μικροσκόπηση ούρων υποδηλώνουν σπειραματική αιμορραγία και RPGN σε ασθενείς με οξεία ή οξεία προς χρόνια νεφρική βλάβη
- Η βιοψία νεφρών μαζί με την οπτική μικροσκοπία και την μικροσκοπία ανοσοφθορισμού είναι οι τυπικές βασικές διαγνωστικές δοκιμές για την RPGN
- Οι λοιμώξεις πρέπει να αποκλείονται πριν από την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας

2.2.2 Αιτίες της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας

Όλοι οι τύποι αγγειίτιδας των μικρών αγγείων μπορεί να προκαλέσουν RPGN, αν και η AAV είναι η πιο κοινή αιτία. Η κλινική πορεία της RPGN προκύπτει από μία χαρακτηριστική υποκείμενη ιστολογική διαδικασία φλεγμονής των σπειραματικών τριχοειδών και ινώδους νέκρωσης, που οδηγούν σε ρήξη της GBM και εξωτριχοειδή πολλαπλασιασμό (επίσης γνωστός ως σχηματισμός ημισελήνου [Εικόνα 7a]). Η αξιολόγηση των κλινικών χαρακτηριστικών, της παρουσίας και του προτύπου των ανοσολογικών εναποθέσεων στα σπειράματα και της ορολογίας της κυκλοφορίας του αίματος (ANA, ANCA, αντισώματα anti – GBM, ρευματικοί παράγοντες, συμπλήρωμα ορού, κρυοσφαιρίνες) είναι απαραίτητη για την ταξινόμηση και τη διάγνωση της RPGN (Πίνακας 4). Σε περιπτώσεις AAV, οι ανοσολογικές εναποθέσεις στα νεφρά απουσιάζουν, δημιουργώντας μια εμφάνιση «pauci – immune» (Εικόνα 7b). Οι πιο σπάνιες αιτίες RPGN περιλαμβάνουν την anti – GBM αγγειίτιδα, την αγγειίτιδα IgA και την κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα (McGovern et al., 2023).



Εικόνα 7: (a) RPGN με εξωτριχοειδή πολλαπλασιασμό (σχηματισμός ημισελήνου), (b) «pauci – immune» στα νεφρά λόγω απουσίας ανοσολογικών εναποθέσεων (McGovern et al., 2023)

Πίνακας 4: Διαφορική διάγνωση της RPGN (McGovern et al., 2023)

Νόσος	Ορολογία ANCA	Άλλες διαγνωστικές δοκιμές	Ανοσοφθορισμός νεφρών	Κοκκιώματα	Άλλη κοινή ή σοβαρή εμπλοκή συστήματος οργάνων
Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (κοκκιωμάτωση Wegener)	PR3 > MPO	-	Αρνητικός (pauci – immune)	Ναι	Αυτί, μύτη, λαιμός, αρθρώσεις, δέρμα, πνεύμονες, περιφερικά νεύρα
Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα	MPO > PR3	-	Αρνητικός (pauci – immune)	Όχι	Αρθρώσεις, δέρμα, πνεύμονες, περιφερικά νεύρα
Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (σύνδρομο Churg – Strauss)	MPO > PR3	Ηωσινοφιλία	Αρνητικός (pauci – immune)	Ναι	Άσθμα, περιφερικά νεύρα, αυτί, μύτη και λαιμός (ρινικοί πολύποδες), μυοκαρδίτιδα
Anti – GBM αγγειίτιδα	30% θετική (επικάλυψη με AAV)	Αντίσωμα anti – GBM	Γραμμική IgG στη GBM	Όχι	Αιμορραγία στους πνεύμονες
Μικτή βασική κρυοσφαιριναιμία	100% αρνητική	Κρυοσφαιρίνης, C3, C4, ρευματοειδής παράγοντας	IgG, IgM, IgA, C1q, C3, C4	Όχι	Δέρμα, αρθρώσεις, περιφερικά νεύρα
Αγγειίτιδα IgA (Henoch – Schonlein πορφύρα)	100% αρνητική	-	IgA	Όχι	Δέρμα, έντερο, αρθρώσεις

2.3 ANCA αγγειίτιδα

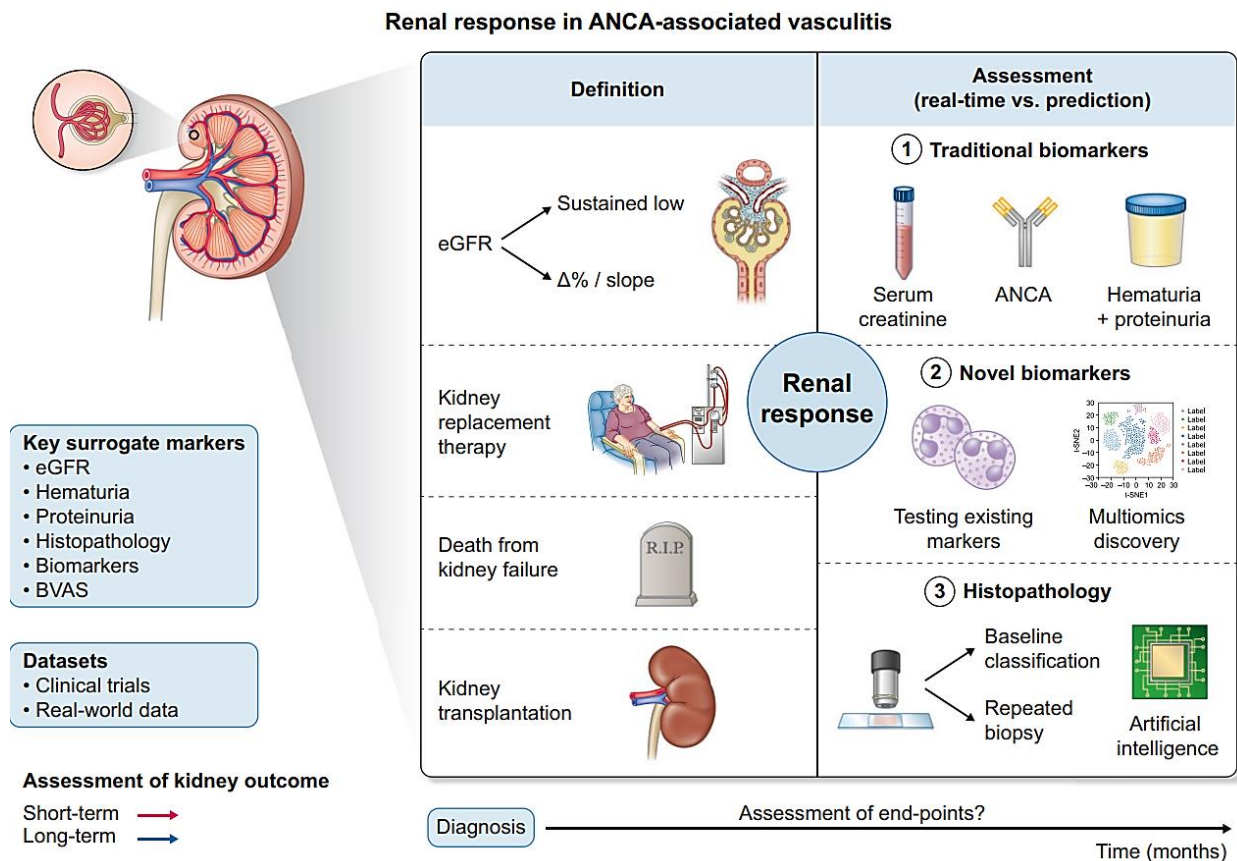
Η AAV είναι μια σπάνια συστηματική αυτοάνοση νόσος που επηρεάζει μικρού έως μεσαίου μεγέθους αγγεία και χαρακτηρίζεται από αυτοαντισώματα έναντι του κύριου στόχου των πρωτεϊνών των ουδετερόφιλων· της λευκοκυτταρικής πρωτεϊνάσης – 3 (Proteinase 3, PR3) και της μυελοϋπεροξειδάσης (Myeloperoxidase, MPO) (Kitching et al., 2020). Η AAV περιλαμβάνει τρεις κλινικά διακριτές ομάδες: την κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Glanulomatosis with Polyangiitis, GPA), την μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (Microscopic Polyangiitis, MPA) και την ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Eosinophilic Glanulomatosis with Polyangiitis, EGPA) (Almaani et al., 2021). Υπάρχει 2,7 φορές αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας από όλες τις αιτίες μεταξύ των ασθενών με AAV σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Tan et al., 2019). Αν και οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι λοιμώξεις είναι σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στον πρόωρο θάνατο, η αρχική παρουσία και η σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας είναι οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας (Solans – Laque et al., 2017).

2.3.1 Επίπτωση της χρόνιας νεφρικής νόσου στη πρόγνωση της AAV

Η συχνότητα και η σοβαρότητα της νεφρικής προσβολής διαφέρουν ανάλογα με τον κλινικό φαινότυπο και την ορολογία του ANCA. Παρά τη βελτίωση των προσεγγίσεων για την πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης, το ποσοστό νεφρικής νόσου τελικού – σταδίου (End – Stage Kidney Disease, ESKD) παραμένει υψηλό. Ασθενείς με συστηματικές μορφές MPA και GPA, που χαρακτηρίζονται από προσβολή πολλών οργάνων, παρουσιάζονται με MPO – και PR3 – ANCA και με νεφρική προσβολή περίπου 90 – 100% και 50 – 80%, αντίστοιχα (Kitching et al., 2020), ενώ οι ασθενείς με EGPA έχουν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό νεφρικής προσβολής (≈25%) (Kronbichler et al., 2020). Τυπικά, οι ασθενείς με AAV παρουσιάζουν κλινική εικόνα ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας και αντιμετωπίζουν ταχεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, που απαιτεί άμεση έναρξη θεραπείας διατήρησης της νεφρικής λειτουργίας για την αποφυγή της προόδου της νόσου σε ESKD (Odler et al., 2023).

Είναι ευρέως αναγνωρισμένο ότι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας κατά την αρχική παρουσίαση σχετίζεται με τη μετάβαση από την οξεία νεφρική βλάβη στη χρόνια νεφρική νόσο (Chronic Kidney Disease, CKD). Επομένως ένας βασικός θεραπευτικός στόχος είναι η ανασχεση της προόδου της νεφρικής βλάβης λόγω ενεργού αγγειίτιδας, και ως εκ τούτου, η

επίτευξη της αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Ένα εργαλείο για την ποσοτικοποίηση της νεφρικής ανταπόκρισης είναι ζωτικής σημασίας όχι μόνο για την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης, αλλά και για την παροχή καθοδήγησης για μελλοντικές κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, η συσχέτιση του βαθμού ανάκαμψης με βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα απαιτεί ακριβείς ορισμούς (Εικόνα 8) (Odler et al., 2023).



Εικόνα 8: Ορισμός και αξιολόγηση της νεφρικής απόκρισης στην AAV (Odler et al., 2023).

2.3.2 Νεφρική απόκριση στη AAV

Στη AAV έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι ορισμοί της κλινικής απόκρισης. Η σταθεροποίηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού και η επίλυση της νεφρικής αιματουρίας θεωρούνται ως δείκτες ελέγχου της φλεγμονής των νεφρών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Νεφρική Νόσος: Βελτίωση των Παγκόσμιων Εκβάσεων (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) (2021) περί κλινική πρακτικής για τη διαχείριση των σπειραματικών παθήσεων ορίζει τη νεφρική ύφεση ως σταθερό ή βελτιωμένο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR), ενώ η παρουσία αιματουρίας και πρωτεϊνουρίας

μπορεί να θεωρηθούν ως δείκτες ενεργού νόσου ή χρόνιας παρεγχυματικής βλάβης (KDIGO, 2021). Από την άλλη πλευρά, στη δοκιμή “Ριτουξιμάμπη για τη Θεραπεία της Κοκκιωμάτωσης Waneger και της Μικροσκοπικής Πολυαγγειίτιδας” (Rituximab for the Treatment of Wegener’s Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis, RAVE), η οποία επικεντρώθηκε σε ασθενείς με AAV και νεφρική προσβολή, η νεφρική ύφεση ορίστηκε ως σταθεροποίηση ή βελτίωση των επιπέδων κρεατινίνης ορού και υποχώρηση της αιματοουρίας (Geetha et al., 2016).

2.3.2.1 Χρονικά σημεία αξιολόγηση του αποτελέσματος

Η αξιολόγηση των τελικών σημείων ποικίλλει μεταξύ των μελετών. Μία τρίμηνη έως εξάμηνη αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου χρησιμοποιείται συνήθως για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των παραγόντων που προκαλούν ύφεση, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει διαφορές στην ταχύτητα δράσης των διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων (Gopaluni et al., 2019). Ένας τέτοιος παράγοντας είναι η ριτουξιμάμπη rituximab (Rituximab, RTX), και η γενική πεποίθηση είναι ότι η έναρξη της δράσης της είναι πιο αργή σε σύγκριση με την κυκλοφωσφαμίδα (Cyclophosphamide, CYC) ή τα γλυκοκορτοειδή (Glucocorticoids, GCs) (Kronbichler and Jayne, 2015). Ωστόσο, τα GCs σε συνδυασμό με τη RTX έχουν παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με AAV με νεφρική προσβολή, σε σύγκριση με τα GCs σε συνδυασμό με τη CYC (Farrah et al., 2021). Επιπλέον, σε ασθενείς με σοβαρή AAV, η πρόωπη απόσυρση των GCs μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική στην ύφεση, όπως η πρότυπη φροντίδα (Pepper et al., 2019).

Στη δοκιμή AD VOCATE, ασθενείς με νεφρική νόσο και eGFR <30 ml / min / 1,73 m² κατά την έναρξη που έλαβαν αβακοπάνη παρουσίασαν ελαφρώς καθυστερημένη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας, σε σύγκριση με την ομάδα της πρεδνιζόνης. Ωστόσο, η ίδια ομάδα σημείωσε μεγαλύτερη βελτίωση του eGFR τόσο στις 26 όσο και στις 52 εβδομάδες παρακολούθησης (Jayne et al., 2021). Αυτή η παρατήρηση αμφισβητεί την άποψη ότι απαιτούνται υψηλές δόσεις GCs για την αναχαίτιση των φλεγμονωδών οδών που οδηγούν σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το C5aR1, το οποίο είναι ο στόχος της αβακοπάνης, στην AAV εκφράζεται από αρκετούς βασικούς μεσολαβητές της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων, και αυτό μπορεί να εξηγήσει την καλύτερη δυνατότητα ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας με αυτό τον παράγοντα (Stewart et al., 2019).

2.3.2.2 Σχετικότητα της αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας

Η βασική νεφρική λειτουργία είναι ένα σημαντικό θέμα κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν αποκλείσει ασθενείς με AAV με πιο σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη. Η δοκιμή RAVE απέκλεισε ασθενείς με κρεατινίνη ορού $\geq 4 \text{ mg / dl}$ ($353,6 \text{ } \mu\text{mol / l}$), παρόλο που βρέθηκε σε αυτούς τους ασθενείς παρόμοια βελτίωση του μέσου eGFR (RTX: $+8 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$, CYC / Αζαθειοπρίνη [Azathioprine, AZA]: $+7 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) μετά από 18 μήνες παρακολούθησης (Geetha et al., 2015). Αντίθετα, στη δοκιμή RITUXVAS που συμμετείχαν ασθενείς με AAV με πιο προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε μια μέση αύξηση του GFR κατά $19 \text{ και } 15 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}$ τον 12^ο μήνα σε ασθενείς που έλαβαν είτε RTX ή CYC / AZA, αντίστοιχα (Jones et al., 2010). Ομοίως, στη δοκιμή ADVOCATE που περιλάμβανε ασθενείς με πιο σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δείχθηκε μεγαλύτερη βελτίωση του μέσου eGFR σε αυτούς τους ασθενείς, σε σύγκριση με ασθενείς με καλύτερη νεφρική λειτουργία (Jayne et al., 2021). Αυτό δείχνει την πιθανότητα πιο έντονης αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με πιο ενεργό / σοβαρή εμφάνιση της νόσου κατά την έναρξη. Επιπρόσθετα, η ηλικία φαίνεται να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόβλεψη της αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, με την ανάκαμψη να είναι πιο έντονη σε παιδιατρικούς ασθενείς και νεαρούς ενήλικες (Calatroni et al., 2021). Οι αλλαγές στη νεφρική λειτουργία που έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες δοκιμές συνοψίζονται στον Πίνακα 5 (Odler et al., 2023).

Πίνακας 5: Σύνοψη των αλλαγών της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με AAV που παρατηρήθηκαν σε διάφορες δοκιμές (Odler et al., 2023).

Κλινική δοκιμή (αριθμός ασθενών με AAV)	Θεραπεία (ασθενείς με νεφρική νόσο)	Μέτρηση αποτελέσματος	Μέτρηση αποτελέσματος κατά την αρχική παρουσίαση	Εκτίμηση χρονικού σημείου του αποτελέσματος	Μέτρηση αποτελέσματος στο τέλος της παρακολούθησης
CYCLOPS (n = 149)	Παλμική έναντι καθημερινή από του στόματος CYC	eGFR (ml / min / 1,73 m ²)	32 (15 – 52) έναντι 29 (18 – 48)	3 μήνες	45 (28 – 64) έναντι 44 (30 – 63)
				6 μήνες	40 (28 – 60) έναντι 50 (37 – 64)
MYCYC (n = 140)	MMF έναντι CYC (n = 81)	eGFR (ml / min / 1,73 m ²)	51 (29 – 92) έναντι 51 (31 – 79)	18 μήνες	68 ± 4 έναντι 68 ± 4
RITAZAREM (n = 188)	RTX μειωμένη έναντι τυπική δόση GC (n = 88)	Κρεατινίνη ορού (μmol / l)	92,5 (37,1 – 472)	4 μήνες	97,3 (42 – 542)
RITUXVAS (n = 44)	RTX έναντι CYC / AZA (n = 44)	eGFR (ml / min / 1,73 m ²)	20 (5 – 44) έναντι 12 (9 – 33)	12 μήνες	39 (20 – 45) έναντι 27 (12 – 47)
RAVE (n = 102)	RTX έναντι CYC / AZA (n = 51 για κάθε ομάδα)	eGFR (ml / min / 1,73 m ²)	41,4 ± 3,3 έναντι 50,4 ± 3,3	18 μήνες	49 ± 3,4 έναντι 57 ± 3,4
MEPEX (n = 137)	Ενδοφλέβια MP έναντι PLEX	Κρεατινίνη ορού (μmol / l)	718 (498 – 1.566) έναντι 754 (500 – 1.669)	12 μήνες	198 (172 – 225) έναντι 199 (177 – 224)
PEXIVAS (n = 704)	PLEX έναντι μη – PLEX (n = 691)	Κρεατινίνη ορού (μmol / l)	327 (206 – 491) έναντι 336 (209 – 495)	-	-
	Μειωμένη έναντι τυπική δόση GC (n = 691)		320 (190 – 480) έναντι 335 (219 – 502)		
ADVOCATE (n = 330)	Πρεδνιζόνη έναντι αβακοπάνη	eGFR (ml / min / 1,73 m ²)	45,6 ± 2,36 έναντι 44,6 ± 2,42	26 εβδομάδες	+ 2,9 ± 1,03 έναντι + 5,8 ± 1,04
				52 εβδομάδες	+ 4,1 ± 1,03 έναντι + 7,3 ± 1,05

		UACR (mg / g)	312,2 (11 – 5.367) έναντι 432,9 (20 – 6.461)	26 εβδομάδες	- 70 ± 9,5% έναντι – 63 ± 9,7%
				52 εβδομάδες	- 77 ± 9,6% έναντι – 74 ± 9,8%
		Αναλογία MCP – 1 προς κρεατινίνη (pg / mg)	947,8 (160 – 6.525) έναντι 983,8 (138 – 6.145)	26 εβδομάδες	- 64 ± 5,7% έναντι – 67 ± 5,9%
				52 εβδομάδες	- 71 ± 5,9% έναντι – 73 ± 6,0%

2.3.2.3 Σοβαρότητα νεφρικής νόσου και μακροπρόθεσμη έκβαση

Φαίνεται προφανές ότι οι ασθενείς με πιο σοβαρή και οξεία νεφρική νόσο μπορεί να ωφεληθούν από μια πιο επιθετική θεραπευτική προσέγγιση, όπως η πλασμαφαίρεση (Plasma Exchange, PLEX). Στη δοκιμή PEXIVAS, τα διάμεσα επίπεδα κρεατινίνης ορού ήταν 3,7 mg / dl (327 μmol / l) και 3,8 mg / dl (336 μmol / l) για την ομάδα που υποβάλλονταν σε PLEX και την ομάδα – ελέγχου, αντίστοιχα. Περίπου το 30% των ασθενών είχε επίπεδο κρεατινίνης ορού $\geq 5,7$ mg / dl (500 μmol / l) ή υποβλήθηκαν σε θεραπεία κάθαρσης. Η ESKD ήταν μέρος του πρωτεύοντος σύνθετου αποτελέσματος και συνέβη στο 28,4% και το 31,0% των περιπτώσεων. Το κύριο τελικό σημείο, μετά από περίπου 3 έτη παρακολούθησης, έδειξε την άμεση επίδραση της PLEX στους τίτλους αντισωμάτων· ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα που παρατηρήθηκε από τα πρώιμα κιόλας στάδια της θεραπευτικής παρέμβασης (3 μήνες) (Walsh et al., 2020). Επιπλέον, η δοκιμή MEPEX, που περιλάμβανε ασθενείς με κρεατινίνη ορού $\geq 5,7$ mg / dl (500 μmol / l) κατά την έναρξη, βρήκε επίσης μια ευεργετική επίδραση της PLEX στην ESKD στους 3 και 12 μήνες (Jayne et al., 2021). Συμπερασματικά, ο ορισμός της νεφρικής ανταπόκρισης στη AAV ποικίλλει μεταξύ των κλινικών δοκιμών και κανένα τυποποιημένο, αποδεκτό μοντέλο δεν υπάρχει που να ορίζει την πρόβλεψη της νεφρικής έκβασης. Έτσι, ο αντίκτυπος της αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και ο ιδανικός χρόνος (3 μήνες έναντι 6 ή 12 μήνες) παραμένουν προς αξιολόγηση (Odler et al., 2023).

2.3.3 Νεφρικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της νεφρικής απόκρισης στη AAV

2.3.3.1 Παραδοσιακοί δείκτες ορού: Κρεατινίνη και Ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Αν και μια ταχεία αύξηση της κρεατινίνης ορού προβλέπει χρόνια νεφρική βλάβη σε ασθενείς με AAV, η χρήση κρεατινίνης ορού έχει περιορισμούς. Αρχικά είναι ιδιαίτερα μεταβλητή μεταξύ των ατόμων, καθώς επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, επομένως απαιτούνται επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την επαλήθευση μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η κρεατινίνη ορού θεωρείται όψιμος δείκτης νεφρικής δυσλειτουργίας. Από την άλλη πλευρά, η εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) είναι πιο ακριβής, καθώς περιλαμβάνει άλλες μεταβλητές (KDIGO, 2013). Επιπρόσθετα, για την πρόβλεψη της εξέλιξης νεφρικής νόσου σε ESKD, μια πρόσφατη διεθνής συναίνεση πρότεινε τη χρήση υποκατάστατων που βασίζονται στον GFR, όπως για παράδειγμα, τον διατηρούμενο χαμηλό GFR ή την παρατεταμένη ποσοστιαία μείωση του GFR (Levin et al., 2020). Εντούτοις, αυτά τα υποκατάστατα μπορεί να είναι πολύ μεταβλητά μεταξύ των

πληθυσμών ασθενών CKD με διαφορετικούς φαινοτύπους της νόσου, καθώς και μεταξύ των ατόμων. Ως εκ τούτου, δεν έχουν δοκιμαστεί εκτενώς σε μεγάλες κοόρτες ασθενών με AAV, και μπορεί να απαιτούν επικύρωση και ίσως προσαρμογή (Odler et al., 2023).

2.3.3.2 Παραδοσιακοί δείκτες ούρων: Αιματουρία και Πρωτεϊνουρία

Αιματουρία

Η αιματουρία είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της νεφρικής προσβολής σε ασθενείς με AAV. Παρά τη διαγνωστική και κλινική σημασία της, η χρησιμότητά της στη πρόγνωση της νεφρικής έκβασης είναι διφορούμενη. Ορισμένες μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει συσχέτιση μεταξύ της εμμένουσας αιματουρίας και του υψηλότερου κινδύνου νεφρικών υποτροπών (Rhee et al., 2018) ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Lv et al., 2017), ενώ άλλες μελέτες δεν εντόπισαν συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας ένα έτος μετά από θεραπεία επαγωγής της ύφεσης (Chen et al., 2014). Αν η αιματουρία είναι σημείο συνεχιζόμενης σπειραματικής φλεγμονής ή απλώς συνέπεια της χρόνιας βλάβης παραμένει ένα ανοιχτό ερώτημα που θα πρέπει να διερευνηθεί από προοπτικές μελέτες (Geetha et al., 2012).

Μια μελέτη που μελέτησε βιοψίες νεφρών μετά από διάμεσο χρόνο 130 ημερών έδειξε χαμηλή συμφωνία με κλινικά ύποπτη ενεργό νόσο, η οποία βρέθηκε μόνο στο 41% των ασθενών (Chapman et al., 2022). Πιο σημαντικές πληροφορίες μπορεί να σχετίζονται με αλλαγές στη σοβαρότητα της αιματουρίας (δηλαδή στο ποσοστό των δυσμορφικών ερυθρών αιμοσφαιρίων [Red Blood Cells, RBCs]), και ως εκ τούτου, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες που να διερευνούν την ποσότητα της αιματουρίας ως μέρος της νεφρική ανταπόκρισης και της συσχέτισή της με τη νεφρική έκβαση. Για το σκοπό αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν αυτοματοποιημένες δοκιμές (καταμέτρηση αιμοσφαιρίων ή κυτταρομετρία ροής ούρων) ή μικροσκοπικές δοκιμές (οπτική μικροσκοπία, μικροσκοπία αντίθεσης φάσης) για την ανάλυση ούρων, καθώς και μικροσκοπικές δοκιμές για τον εντοπισμό δυσμορφικών RBCs (Fogazzi and Delanghe, 2018). Παρόλα αυτά, σε ορισμένα κέντρα, η διαθεσιμότητα της μικροσκοπίας ούρων και των τυποποιημένων προγραμμάτων νεφρολογικής εκπαίδευσης είναι συχνά περιορισμένα. Συνεπώς, απαιτούνται προσπάθειες για την τυποποίηση αυτών των προσεγγίσεων αξιολόγησης της αιματουρίας για την παροχή μεγαλύτερης ακρίβειας (Odler et al., 2023).

Πρωτεϊνουρία

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO (2021) περί κλινικής πρακτικής για την αντιμετώπιση σπειραματικών παθήσεων, η εμμένουσα πρωτεϊνουρία θεωρείται ένας δείκτης χρόνιας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με AAV (KDIGO, 2021). Σε ασθενείς με CKD, η βαρύτητα της πρωτεϊνουρίας σχετίζεται με πιο δυσμενή νεφρική έκβαση, ανεξάρτητα από την αρχική τιμή του eGFR (Turin et al., 2013) και είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της ESKD. Σε ασθενείς με AAV, ο βαθμός της πρωτεϊνουρίας μπορεί να ποικίλλει (Hilhorst et al., 2013), με τις μελέτες παρατήρησης να επιδεικνύουν μία θετική συσχέτιση μεταξύ της βασικής πρωτεϊνουρίας και της νεφρικής έκβασης. Στον αντίποδα, άλλες μελέτες δε έχουν εντοπίσει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της εμμένουσας πρωτεϊνουρίας, της ESKD (de Joode et al., 2013) και του χρόνου ύφεσης σε διάφορες τιμές eGFR (Rhee et al., 2018).

Σύμφωνα με την ιστοπαθολογική ταξινόμηση και την παρουσία ή απουσία ανοσοσυμπλεγμάτων, έχουν παρατηρηθεί διαφορές στην έκταση της πρωτεϊνουρίας (Tampe et al., 2021). Αυτή η συσχέτιση μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την αναλογία των φυσιολογικών σπειραμάτων. Ωστόσο, η τοξικότητα που προκαλεί η πρωτεϊνουρία στα σωληνάκια μπορεί να συμβάλλει άμεσα στη διάμεση ίνωση και τη σωληναριακή ατροφία, και κατά συνέπεια σε πιο δυσμενή νεφρική έκβαση (Zeisberg and Neilson, 2010). Αυτό μπορεί επίσης να εξηγήσει – εν μέρει – τη σχέση μεταξύ της έκτασης της πρωτεϊνουρίας και της ιστοπαθολογικής ταξινόμησης που παρατηρείται στην AAV. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη εξέταση των αλλαγών στην πρωτεϊνουρία και στην ιστοπαθολογία μπορεί να χρησιμεύσει ως αξιόπιστος δείκτης στην εκτίμηση της νεφρικής ανταπόκρισης και, κατά συνέπεια, της πρόγνωσης της νεφρικής έκβασης (Odler et al., 2023).

2.3.3.3 Βαθμολογία δραστηριότητας αγγειίτιδας Birmingham

Η βαθμολογία δραστηριότητας αγγειίτιδας Birmingham (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) είναι ένα επικυρωμένο εργαλείο για την αξιολόγηση της δραστηριότητας διαφόρων συστηματικών αγγειιδών, το οποίο αποτελείται από βαθμολογημένα στοιχεία που διαιρούνται σε εννέα συστήματα οργάνων (Supriah et al., 2011). Τα νεφρικά στοιχεία περιλαμβάνουν την παρουσία υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας, αιματουρίας, επίπεδα κρεατινίνης ορού χωρισμένα σε τρεις ομάδες (1,41 – 2,82, 2,83 – 5,64 και $\geq 5,66$ mg / dl) και αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά $> 30\%$ ή μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά $> 25\%$. Όλα αυτά τα νεφρικά στοιχεία σχετίζονται με ενεργό αγγειίτιδα. Αλλαγές σε τουλάχιστον ένα σημαντικό

νεφρικό στοιχείο της BVAS χρησιμοποιούνται είτε για την περιγραφή της νεφρικής προσβολής είτε για τον ορισμό της νεφρικής υποτροπής. Ωστόσο, δεν παρέχουν αξιόπιστες πληροφορίες για τη δραστηριότητα των φλεγμονωδών διεργασιών σε επίπεδο ιστού. Επιπλέον η χρήση της BVAS – ως προς την ανίχνευση της νεφρικής ανταπόκρισης – μπορεί να είναι περιορισμένη σε διάφορα κλινικά σενάρια, όπως σε περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης, παρουσία χρόνιας ιστικής βλάβης ή εάν υπάρχει εξωνεφρική αιματοουρία (Odler et al., 2023).

2.3.3.4 ANCA

Τόσο οι βιοδείκτες αίματος όσο και οι βιοδείκτες ούρων που αντανακλούν ανοσολογικές και φλεγμονώδεις διεργασίες στα νεφρά μπορεί να είναι σημαντικές εναλλακτικές λύσεις για την αξιολόγηση της νεφρικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με AAV. Αν και το ANCA έχει μια αδιαμφισβήτητη διαγνωστική αξία σε περιπτώσεις AAV, ο ρόλος του ως βιοδείκτης στην αξιολόγηση του κινδύνου υποτροπής της νόσου είναι διφορούμενος. Μια μετά – ανάλυση διαπίστωσε ότι εμμένοντα θετικά ή αυξανόμενα επίπεδα ANCA σχετίζονται μέτρια με μελλοντικές υποτροπές της νόσου (Tomasson et al., 2012). Παρόλα αυτά, βρέθηκε ότι ασθενείς με θετικότητα PR3 – ANCA που έλαβαν θεραπεία με RTX είχαν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής, ενώ η απουσία θετικότητας PR3 – ANCA σχετίζονταν ιδιαίτερα με κατάσταση χωρίς υποτροπή (van Dam et al., 2021). Είναι ενδιαφέρον ότι μία αύξηση του τίτλου PR3 – ANCA προέβλεπε ειδικά την υποτροπή της νόσου σε ασθενείς με βασική νεφρική προσβολή ή κυψελιδική αιμορραγία (Fussner et al., 2016). Σε μία άλλη ανάλυσή 166 ασθενών με AAV (104 με νεφρική προσβολή και 62 με μη – νεφρική νόσο), ο Kemna και οι συνεργάτες του (2015) παρατήρησαν 11 φορές υψηλότερο κίνδυνο για επακόλουθη υποτροπή, η οποία σχετιζονταν με αύξηση του ANCA σε άτομα με νεφρική νόσο, ενώ ήταν λιγότερο προγνωστική σε ασθενείς με μη – νεφρική νόσο (Kemna et al., 2015).

Εάν αυτές οι παρατηρήσεις μπορεί να καθορίσουν την παθογένεια του ANCA στα νεφρά ή είναι συνέπεια ενός πιο σοβαρούς φαινοτύπου αγγειίτιδας παραμένει ασαφές. Επιπλέον, επί του παρόντος δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν διερευνήσει την πορεία των τίτλων του ANCA και τον αντίκτυπο στη νεφρική λειτουργία κατά την παρακολούθηση. Επιπρόσθετα, οι τίτλοι ANCA μπορούν να επηρεαστούν από τη μεθοδολογία της ανίχνευσης αντισωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του τύπου ανάλυσης, του ορίου ανίχνευσης ή της κάλυψης επιτόπου (Morris et al., 2021), γεγονός που μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στη χρησιμότητα του ANCA ως βιοδείκτη απόκρισης. Επομένως, η αύξηση των τίτλων ANCA μπορεί να απαιτεί στενή κλινική παρακολούθηση, αλλά δεν είναι σαφές εάν τα εμμένοντα αυξημένα επίπεδά τους

ή οι αλλαγές στα επίπεδά τους μετά την επαγωγή ύφεσης μπορούν να χρησιμεύουν ως δείκτες νεφρικής απόκρισης (Odler et al., 2023).

2.3.3.5 Νέοι δείκτες – sCD163 και MCP – 1

Αρκετοί πολλά υποσχόμενοι δείκτες, όπως συστατικά του συμπληρώματος και πρωτεΐνες και χημειοκίνες ούρων, έχουν διερευνηθεί τα τελευταία χρόνια (Morris et al., 2021). Ένα από αυτά τα μόρια – δείκτες είναι το διαλυτό CD163 ούρων (soluble CD163, sCD163), μια μεμβρανική πρωτεΐνη που εντοπίζεται στην επιφάνεια των μονοκυττάρων και των μακροφάγων, η οποία αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νεφρικής αγγειίτιδας (O' Reilly et al., 2016). Επιπλέον, η προσθήκη του δείκτη ενεργοποίησης T – κυττάρων sCD25, τόσο στα ούρα όσο και στον ορό, μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με νεφρική βλάβη, καθώς η ανίχνευση ορισμένων ασθενών μπορεί να μην είναι δυνατή όταν μετράται μόνο το sCD163 των ούρων (Dekkema et al., 2019). Καθώς τα μονοκύτταρα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην φλεγμονή στα νεφρά, άλλοι βιοδείκτες που αντικατοπτρίζουν τη λειτουργία τους έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με AAV. Μεταξύ άλλων, η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων – 1 (Monocyte Chemoattractant Protein – 1, MCP – 1) έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας χρήσιμος δείκτης για τον εντοπισμό της νεφρικής προσβολής και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης. Σε μια πρόσφατη ανάλυση, οι περισσότεροι από τους ασθενείς με AAV που ανέπτυξαν ESKD είχαν ευδιάκριτες διαφορές στο γονίδιο MCP – 1 που σχετίζονταν με υψηλότερα επίπεδα MCP – 1 ούρων. Ωστόσο, αυτοί οι δείκτες χρειάζονται περαιτέρω επικύρωση, ειδικά στο πλαίσιο της νεφρικής ανταπόκρισης, η οποία πρώτα απαιτεί την κατανόηση του ρόλου τους στην ανάπτυξη της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με AAV (Jonsson et al., 2018).

2.3.4 Πρόβλεψη ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας μέσω δείγματος νεφρικού ιστού

Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα αποτελέσματα της βιοψίας νεφρού δίνουν πληροφορίες για τις δυνατότητες αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Μία ανάλυση 55 ασθενών με PR3 – ANCA και 74 ασθενών με αγγειίτιδα MPO – ANCA αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με αγγειίτιδα PR3 – ANCA είχαν πιο συχνά οξείες βλάβες (εστιακή σπειραματονεφρίτιδα και σπειραματική νέκρωση), ενώ οι ασθενείς με αγγειίτιδα MPO – ANCA παρουσίαζαν πιο σοβαρές βλάβες (διάχυτη σπειραματονεφρίτιδα, σπειραματοσκλήρωση και διάμεση ίνωση) (Vizjak et al., 2003). Το τελευταίο εξηγεί επίσης την ταχύτητα έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και την επακόλουθη ανάρρωση σε ορισμένους ασθενείς με αγγειίτιδα MPO – ANCA, που

παρουσιάζεται με μια αργά προοδευτική μορφή σπειραματονεφρίτιδας που χαρακτηρίζεται από περιορισμένη νεφρική αγγειίτιδα και επικράτηση σπειραματοσκλήρωσης τη στιγμή της βιοψίας. Η σπειραματοσκλήρωση αντιπροσωπεύει μη – αναστρέψιμη βλάβη, αλλά παρά την επικράτηση αυτών των βλαβών, οι περισσότεροι ασθενείς (73%) σε αυτή τη μελέτη παρουσίασαν ανταπόκριση στη θεραπεία, με βελτίωση του $eGFR \geq 25\%$ και σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας στους 6 μήνες (Trivioli et al., 2021).

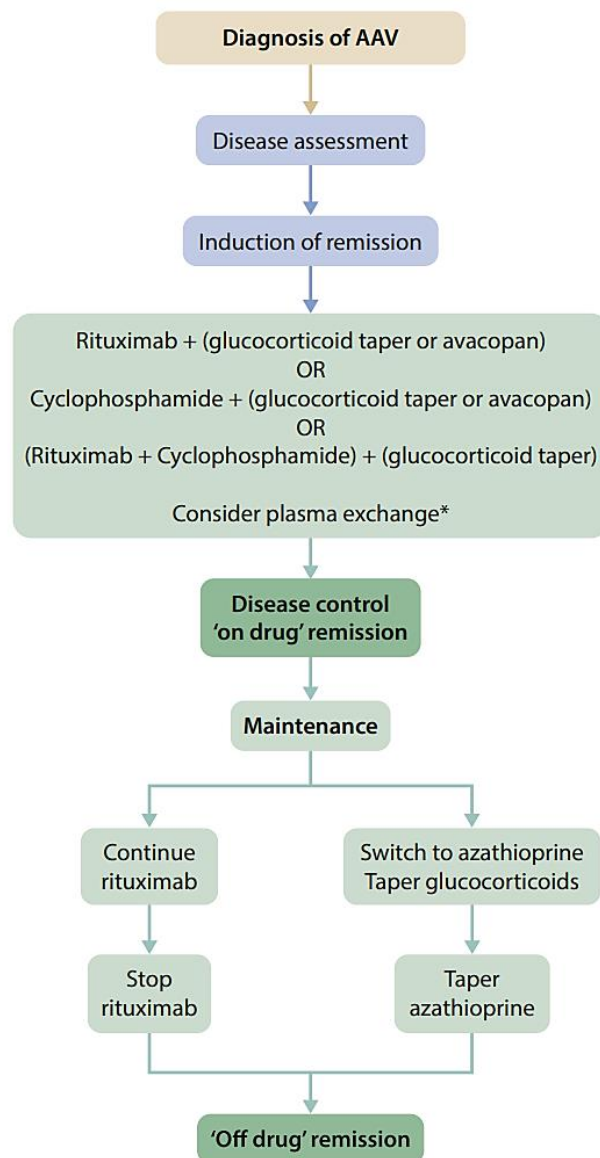
2.3.5 Ενημερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες (KDIGO) για τη διαχείριση της AAV

Το 2021, δημοσιεύθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO περί κλινικής πρακτικής για τη διαχείριση των σπειραματικών νόσων (KDIGO, 2021). Από τη δημοσίευσή τους, σημαντικά δεδομένα σχετικά με την AAV που έχουν γίνει διαθέσιμα άλλαξαν, γεγονός που οδήγησε στην αναθεώρηση αυτής της οδηγίας. Ίσως η πιο σημαντική εξέλιξη ήταν η έγκριση του αναστολέα του υποδοχέα C5a (αβακοπάνη) από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (Food and Drug Administration, FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) ως συμπληρωματική θεραπεία σε «standard of care» θεραπεία της AAV. Αυτή η εξέλιξη σχετίζεται άμεσα με τη δεύτερη σημαντική αναδυόμενη προσέγγιση στη θεραπεία της AAV, και συγκεκριμένα, στη μείωση της συστηματικής έκθεσης στα γλυκοκορτικοειδή. Αν και το τελευταίο είναι προφανώς επιθυμητό, δεδομένων των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών των γλυκοκορτικοειδών, είναι λιγότερο σαφές ποιοι ασθενείς χρειάζονται αβακοπάνη προκειμένου να επιτραπούν χαμηλότερες δόσεις γλυκοκορτικοειδών. Επιπλέον, αυτή η νέα θεραπεία προσθέτει σημαντικό κόστος στη θεραπεία, παράλληλα με την έλλειψη μακροπρόθεσμων δεδομένων ασφάλειας (Floege et al., 2024).

Η πιο σημαντική ενημέρωση στην κατευθυντήρια οδηγία αφορά την επαγωγική θεραπεία. Ειδικότερα, η σύσταση 9.3.1.1 που αναφέρει το εξής: «Ως αρχική θεραπεία της νεοεμφανιζόμενης AAV συνιστάται η χρήση γλυκοκορτικοειδών σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή ριτουξιμάμπη (1B)» δεν άλλαξε, αλλά με βάση την πρόσφατη μελέτη LoVAS (Low – dose glucocorticoid VAsculitis induction Study), η συζήτηση δίνει τώρα μεγαλύτερη έμφαση σε μια πιο γρήγορη μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών. Η μελέτη τυχαιοποίησε ασθενείς με AAV σε λήψη μειωμένης δόσης πρεδνιζολόνης (0,5 mg / kg / ημέρα) ή υψηλής δόση πρεδνιζολόνης (1 mg / kg / ημέρα) συν 4 δόσεις των 375 mg / m² / εβδομάδα ριτουξιμάμπης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μειωμένη δόση γλυκοκορτικοειδών οδήγησε σε παρόμοιο ποσοστό ύφεσης, αλλά σε μειωμένη συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων. Ένας περιορισμός της μελέτης ήταν ότι συμπεριέλαβε μόνο Ιάπωνες ασθενείς κυρίως με MPO –

ANCA αγγειίτιδα (Furuta et al., 2021). Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν τη «μειωμένη δόση γλυκοκορτικοειδών», όπως χρησιμοποιήθηκαν στη δοκιμή PEXIVAS (Plasma Exchange and glucocorticoids for the treatment of ANCA – Associated Vasculitis) (Walsh et al., 2020).

Η πιο σημαντική αλλαγή στη θεραπεία επαγωγής της AAV είναι η διαθεσιμότητα της αβακοπάνης για τη AAV (Εικόνα 9). Δυο ελεγχόμενες, με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένες δοκιμές (Randomized Controlled Trials, RCTs) μελέτησαν την αβακοπάνη σε ασθενείς με AAV. Μία από τις RCTs (Δοκιμή ADVOCATE) δεν είχε σοβαρές μεθοδολογικές ανησυχίες (Jayne et al., 2021), αλλά η άλλη RCT (Δοκιμή CLASSIC) είχε υψηλό ποσοστό εγκατάλειψης και άλλαξε το a priori πρωτεύον αποτέλεσμα (Merkel et al., 2020). Η βεβαιότητα των αποδεικτικών στοιχείων για παρατεταμένη ύφεση και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμολογήθηκε ως μέτρια, αλλά η βεβαιότητα των στοιχείων για λοιμώξεις και διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμολογήθηκε ως χαμηλή. Τα ευρήματα των μελετών υποστηρίζουν ότι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας στα γλυκοκορτικοειδή είναι πιθανό να ωφεληθούν περισσότερο από την αβακοπάνη. Επιπλέον, μια post hoc ανάλυση ασθενών με χαμηλό GFR ($< 30 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$) πρότεινε μεγαλύτερη ανάκτηση του GFR με τη χορήγηση αβακοπάνης σε σύγκριση με τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (Cortazar et al., 2023).



Εικόνα 9: Πρακτικό θεραπευτικό σχήμα για AAV (Floege et al., 2024)

Η διαμάχη εξακολουθεί να περιβάλλει την αξία και τη χρησιμότητα της PLEX σε ασθενείς με AAV με σοβαρή κλινική πορεία. Προηγουμένως, η εφαρμογή αυτής της πρακτικής ήταν χαμηλή, με την PLEX να συνιστάται σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης ορού (Serum Creatinine, SCr) $> 3,4 \text{ mg / dl}$ ($> 300 \text{ mmol / l}$), σε ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία κάθαρσης, σε ασθενείς με ταχέως αυξανόμενα επίπεδα SCr ή σε ασθενείς με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία και υποξαιμία. Ωστόσο, μία μετά – ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2022 κατέληξε στο συμπέρασμα της χρησιμότητας της PLEX (μείωση της νεφρικής ανεπάρκειας στους 12 μήνες), έναντι του αυξημένου κόστους και του κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων (Walsh et al., 2022). Προς το παρόν, η τακτική χρήση της PLEX δεν συνιστάται

για ασθενείς που παρουσιάζουν $GFR < 50 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$, αλλά μπορεί να λειτουργήσει σε ασθενείς με πιο σοβαρές εκδηλώσεις ($SCr > 3,4 \text{ mg / dl [} > 300 \text{ mmol / l]}$), ειδικά εάν είναι ολιγουρικοί) ή σε εκείνους με κυψελιδική αιμορραγία και υποξαιμία, στους οποίους η πρόωμη θνησιμότητα είναι υψηλή. Η PLEX θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συννοσηρή κατάσταση έναντι της σπειραματικής βασικής μεμβράνης (Glomerular Basement Membrane, GBM). Αντιστρόφως, δεν απαιτείται για τη θεραπεία της διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας με απουσία υποξαιμίας (Floege et al., 2024).

Η θεραπεία συντήρησης δεν έχει αλλάξει στις ενημερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες του 2024 και η σύσταση 9.3.2.1 εξακολουθεί να αναφέρει το εξής: *«Μετά την επαγωγή ύφεσης, συνιστάται θεραπεία συντήρησης είτε με ριτουξιμάμπη είτε με αζαθειοπρίνη και χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών (1C).»* Τόσο για την αζαθειοπρίνη όσο και για τη ριτουξιμάμπη, η ενημερωμένη κατευθυντήρια οδηγία αναφέρει μια βέλτιστη διάρκεια θεραπείας μεταξύ 18 μηνών και 4 ετών μετά την επαγωγή ύφεσης. Ως φάρμακο συντήρησης, η ριτουξιμάμπη μπορεί να χορηγηθεί σε σταθερό σχήμα ή μετά την επανεμφάνιση των CD19⁺ B κυττάρων ή / και του ANCA, με τη δοσολογία με βάση τον αριθμό των B – κυττάρων να οδηγεί σε λιγότερες εγχύσεις και άρα χαμηλότερο κόστος (Walters et al., 2020).

Ακόμη και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT), η εξωνεφρική AAV μπορεί και υποτροπιάσει, και η ύφεση θα πρέπει να καθιερωθεί με θεραπεία συντήρησης. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, anti – MPO θετικότητα και απουσία εξωνεφρικών συμπτωμάτων, μπορεί να μην απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης. Σε αυτή την περίπτωση, η ανάγκη και η διάρκεια της θεραπείας συντήρησης πρέπει να αξιολογείται σε ατομικό επίπεδο. Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχουν νέες πληροφορίες που να καθοδηγούν τις κλινικές προσεγγίσεις σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική AAV ή σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού· ως εκ τούτου, το περιεχόμενο της κατευθυντήριας οδηγίας του 2021 δεν έχει τροποποιηθεί (Floege et al., 2024).

2.4 Άλλες αγγειίτιδες και προσβολή των νεφρών

2.4.1 Νόσος Behcet

Η νόσος Behcet μπορεί να επηρεάσει τα αγγεία των νεφρών. Με βάση μία εκτενής ανασκόπηση της νεφρικής προσβολής στην BD, η νεφρική προσβολή στην BD είναι συχνότερη από ό,τι έχει αναγνωριστεί, αν και τις περισσότερες φορές είναι ήπιας φύσης. Η αμυλοείδωση είναι δευτερογενής στην ανεξέλεγκτη φλεγμονή της BD, αλλά δεν είναι τόσο εμφανής η αιτιώδης σχέση μεταξύ της BD και άλλων νεφρικών βλαβών. Μία μετά – ανάλυση από τον Akpolat και τους συνεργάτες του (2002), όσον αφορά την νεφρική προσβολή στη BD, αποκάλυψε πληθώρα κλινικών και δημογραφικών πληροφοριών. Το ηλικιακό εύρος των ασθενών με σπειραματονεφρίτιδα βρέθηκε να είναι 13 – 70 ετών και το μέσο χρονικό διάστημα από τη διάγνωση της BD έως την ανάπτυξη σπειραματονεφρίτιδας ήταν τα 8 έτη (από 2 μήνες έως 22 έτη) (Akpolat et al., 2002). Η σπειραματική νόσος μπορεί να είναι σιωπηλή και να εντοπιστεί τυχαία. Στη BD μπορεί να αναπτυχθεί κάθε τύπος ιστοπαθολογικής αλλοίωσης, αλλά η σπειραματονεφρίτιδα με σχήμα μισοφέγγαρου και η ανοσοσφαιρική νεφροπάθεια IgA είναι ίσως οι πιο κοινοί τύποι (Ozen, 2010).

Η δευτεροπαθής αμυλοείδωση ήταν μια σημαντική επιπλοκή που έχει βρεθεί σε ασθενείς με BD (ανίχνευση ινιδίων αμυλοειδούς τύπου AA). Η επίπτωση της δευτερογενούς αμυλοείδωσης έχει μειωθεί με την καλύτερη διαχείριση της νόσου. Η αντιδραστική αμυλοείδωση μπορεί να θεωρείται ένα ακόμη χαρακτηριστικό που υποστηρίζει την άποψη ότι η BD είναι μια αυτοφλεγμονώδης νόσος. Η νεφρική αγγειακή νόσος είναι σπάνια αλλά σημαντικό γεγονός στη BD. Η πιο κοινή νεφρική αγγειακή νόσος είναι το ανεύρυσμα της νεφρικής αρτηρίας. Ενδονεφρικά ανευρύσματα, στένωση της νεφρικής αρτηρίας και θρόμβωση της νεφρικής φλέβας έχουν επίσης περιγραφεί. Επιπλέον, η υπέρταση είναι συχνή μεταξύ των ασθενών με ανεύρυσμα ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Η νεφρική νόσος (αμυλοείδωση ή σπειραματονεφρίτιδα) ή άλλη μείζονα αγγειακή εμπλοκή είναι παρούσες σε όλες τις περιπτώσεις θρόμβωσης της νεφρικής φλέβας. Επομένως, ειδικά οι ασθενείς με BD και νεφρωσικό σύνδρομο θα πρέπει να ελέγχονται για θρόμβωση της νεφρικής φλέβας. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι ασθενείς με αγγειακή εμπλοκή ενέχουν υψηλό κίνδυνο για αμυλοείδωση, η οποία μπορεί να αντικατοπτρίζει την συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών χαρακτηριστικών και την παρουσία φλεγμονής. Τέλος, οι σωληναριακές διάμεσες βλάβες, αν και σπάνιες, έχουν περιγραφεί στη BD (Akpolat et al., 2002).

2.4.2 Αγγειίτιδα δευτεροπαθής σε λοίμωξη, κακοήθειες και φάρμακα

Υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός δημοσιευμένων και πιθανώς πολλών μη – δημοσιευμένων περιπτώσεων συνδρόμων αγγειίτιδας που αναπτύσσονται σε συνδυασμό με διάφορες λοιμώξεις, κακοήθειες και φάρμακα (Fain et al., 2007). Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, η αγγειίτιδα περιορίζεται στο δέρμα και η νεφρική προσβολή είναι σπάνια (Wiik, 2005). Στους παιδιατρικούς ασθενείς η αγγειίτιδα που σχετίζεται με λοίμωξη είναι πιο συχνή από την αγγειίτιδα που σχετίζεται με κακοήθειες και φάρμακα. Η PAN που σχετίζεται με το αντιγόνο της ηπατίτιδας Β εμπίπτει σε αυτή την κατηγορία αφού είναι μία νόσος που προκαλείται από το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β (HBsAg). Οι ασθενείς με PAN παρουσιάζονται συχνά με ανευρύσματα της νεφρικής αρτηρίας και υπέρταση. Εντούτοις, η PAN που σχετίζεται με το HBsAg τείνει να εξαφανιστεί, χάρη στα προγράμματα εμβολιασμού (Ozen, 2010).

Η αγγειίτιδα που σχετίζεται με τα φάρμακα βασίζεται στην χρονική σχέση μεταξύ της κλινικά εμφανούς αγγειίτιδας και της χορήγησης φαρμάκων. Ένα τυπικό παράδειγμα είναι η συσχέτιση της προπυλθειουρακίλης με την AAV. Η θεραπεία της σχετιζόμενης νόσου ή η εξάλειψη του φαρμάκου συνήθως οδηγεί σε υποχώρηση της αγγειίτιδας. Στην AAV που σχετίζεται με τα φάρμακα, η διάρκεια της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας θα πρέπει να είναι πολύ μικρότερη από αυτή που χορηγείται στην πρωτοπαθή AAV, και η μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης της ύφεσης μπορεί να μην είναι απαραίτητη (Gao and Zhao, 2009).

2.4.3 Αγγειίτιδα που σχετίζεται με άλλες ασθένειες

2.4.3.1 Αγγειίτιδα που σχετίζεται με ασθένειες του συνδετικού ιστού

Πολλές ρευματικές παθήσεις συνδέονται με την αγγειίτιδα. Σε ενήλικες, η ρευματοειδής αγγειίτιδα είναι ίσως η πιο κοινή αγγειίτιδα, ενώ αυτή η ασθένεια είναι εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά. Από την άλλη πλευρά, στους παιδιατρικούς ασθενείς η πιο κοινή ρευματική νόσος είναι ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) που σχετίζεται με αγγειίτιδα και νεφρική προσβολή. Είναι μία αυτοάνοση νόσος που επηρεάζει τα αγγεία μέσω των ανοσοσυμπλεγμάτων. Σε ενήλικες ασθενείς με SLE παρατηρείται ένας αριθμός αλλοιώσεων στα νεφρικά αγγεία, όπως αυτές που σχετίζονται με τις εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων στα αγγεία και τη μη – φλεγμονώδη νεκρωτική αγγειοπάθεια. Τα νεφρά μπορεί επίσης να εμπλέκονται μέσω θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, η οποία είναι ένα στοιχείο του SLE που σχετίζεται με δραματικές συνέπειες. Οι μικροαγγειοπαθητικές αλλοιώσεις έχουν ως αποτέλεσμα κλινικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά του αιμολυτικού

ουραιμικού συνδρόμου. Η πλασμαφαίρεση και η χορήγηση βιολογικών παραγόντων είναι ευεργετικές σε τέτοιες περιπτώσεις (Ozen, 2010).

2.4.3.2 Αγγειίτιδα που σχετίζεται με περιοδικά εμπύρετα σύνδρομο

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι αυτοφλεγμονώδεις νόσοι (Autoinflammatory Diseases, AIDs) έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον του ιατρικού τομέα, ως προς τη λήψη πληροφοριών σχετικά με το μηχανισμό της φλεγμονής. Οι AIDs είναι μια ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζονται από απρόκλητα φλεγμονώδη επεισόδια και την έλλειψη αυτοαντισωμάτων. Οι περισσότερες από τις σαφώς καθορισμένες ασθένειες αυτής της ομάδας είναι οι μονογονιδιακές ασθένειες όπου υπάρχει υπερπαραγωγή ιντερλευκίνης – 1 (Chae et al., 2008; Samuels and Ozen, 2006). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν στον τομέα της νεφρολογίας, καθώς συνδέονται με σοβαρή νεφρική νόσο και δευτερογενή αμυλοείδωση· καταστάσεις που μπορούν να προληφθούν με την καταστολή της φλεγμονής (Ozen, 2010).

2.4.3.3 Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

Ο οικογενής μεσογειακός πυρετός (Familial Mediterranean Fever, FMF) είναι μία AID που προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου MEFV που οδηγούν σε ελάττωμα στην πυρίνη (Samuels and Ozen, 2006). Αυτές οι μεταλλάξεις σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή IL – 1β και μια ενισχυμένη έμφυτη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος (Chae et al., 2008). Κλινικά, ο FMF χαρακτηρίζεται από σύντομες κρίσεις πυρετού και οροσίτιδα μαζί με αντιδρώντα υψηλής οξύτητας – φάσης. Η οροσίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί ως κοιλιακό άλγος (περιτονίτιδα), πόνο στο στήθος (πλευρίτιδα) ή αρθρίτιδα. Πολλοί ερευνητές έχουν επικεντρωθεί στην αναγνώριση των κλινικών επιπτώσεων της φλεγμονής που σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο MEFV. Ο FMF είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος και οι ασθενείς με FMF παρουσιάζονται με υψηλές συγκεντρώσεις φλεγμονωδών δεικτών οξύτητας – φάσης και προσβολή διαφόρων οργάνων, η οποία σχετίζεται με τη φλεγμονή (Samuels and Ozen, 2006).

Η νεφρική προσβολή στον FMF μπορεί να εμπίπτει σε μία από τις τρεις κατηγορίες: δευτερογενής αμυλοείδωση, συμπτωματική σπειραματονεφρίτιδα και βλάβες των νεφρικών αγγείων. Η δευτεροπαθής αμυλοείδωση μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που αφήνονται χωρίς θεραπεία. Η χρήση κολχικίνης αποτρέπει την εμφάνιση δευτερογενούς αμυλοείδωσης και επομένως αντιπροσωπεύει τη μοναδική νεφρική νόσο που μπορεί να προληφθεί με ένα

φθηνό φάρμακο. Οι ασθενείς με FMF και νεφρική προσβολή παρουσιάζονται μόνο με πρωτεϊνουρία ή με νεφρωσικό σύνδρομο, ενώ σπάνια παρατηρείται αιματουρία και υπέρταση (Ozen, 2010). Σε μία πολυκεντρική μελέτη από την Τουρκία που περιλάμβανε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με αμυλοείδωση, το 32% των ασθενών παρουσίασε πρωτεϊνουρία, το 40% των ασθενών παρουσίασε νεφρωσικό σύνδρομο και 28% των ασθενών παρουσίασε νεφρική ανεπάρκεια. Για τους ασθενείς που ανέπτυξαν νεφρική ανεπάρκεια τελικού – σταδίου, οι 58 υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση, οι 17 υποβλήθηκαν σε περιτοναϊκή κάθαρση και οι 14 έλαβαν μόσχευμα νεφρού. Ας σημειωθεί ότι, η κολχικίνη πρέπει να συνεχιστεί σε αποτελεσματικές δόσεις μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού διαφορετικά μπορεί να εμφανιστεί αντιδραστική αμυλοείδωση στον μεταμοσχευμένο νεφρό και άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς (Tunca et al., 2005).

2.4.4 Υποσυμπληρωματαιμική κνιδωτική αγγειίτιδα

Η υποσυμπληρωματαιμική κνιδωτική αγγειίτιδα ένας παθολογικός όρος που συσχετίζεται με τον κλινικό όρο ταχέως εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Είναι μία δευτεροπαθής νόσος σε διαταραχή των σπειραματικών τριχοειδών που χαρακτηρίζεται μορφολογικά από εκτεταμένο σχηματισμό ημισελήνου, και αντιπροσωπεύει τον πιο επιθετικό φαινότυπο της συνεχούς σπειραματικής φλεγμονής. Το στάδιο της ενεργούς φλεγμονής συχνά ακολουθείται από την ανάπτυξη ινοκυτταρικών και ινωδών ημισελήνων. Αυτό είναι κλινικά σημαντικό διότι οι ινώδεις ημισέληνοι αντιπροσωπεύουν ένα στάδιο της νόσου που είναι πιθανό να μην μπορεί να ανταποκριθεί σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι νεφρικές παθήσεις, εκτός από την σπειραματονεφρίτιδα με σχήμα ημισελήνου, που μπορεί να προκαλέσει ταχέως προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια (Rapidly Progressive Renal Failure, RPRF), περιλαμβάνουν την οξεία θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, την αθηροεμβολική νεφρική νόσο, την οξεία σωληναριακή νέκρωση, την οξεία διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα, την οξεία νέκρωση του φλοιού των νεφρών και την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (Focal Segmental Glomerulosclerosis, FSG). Η σπειραματονεφρίτιδα με σχήμα ημισελήνου μπορεί να ταξινομηθεί σε 4 τύπους, οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορετικές συχνότητες ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα (Shankar and Uday, 2012).

Πίνακας 6: Ταξινόμηση της σπειραματονεφρίτιδας με σχήμα ημισελήνου (Shankar and Uday, 2012)

Τύπος σπειραματονεφρίτιδας	Σύνδρομο	Ηλικιακή προτίμηση
Τύπος 1	Anti – GBM	-
Τύπος 2	Ανοσοσύμπλεγμα	Πιο κοινή στα παιδιά
Τύπος 3	Pauci – immune	Πιο κοινή στους ενήλικες
Τύπος 4	Θετική νόσος σε διπλό αντίσωμα	-

2.4.5 Anti – GBM

Αυτή η διαταραχή μπορεί να παρουσιαστεί μόνο με σπειραματονεφρίτιδα. Ανάλογα με την παρουσία ή απουσία νεφρικής προσβολής, η διαταραχή επισημαίνεται ως σύνδρομο Goodpasture και νόσος Goodpasture, αντίστοιχα. Εκτιμάται ότι η εν λόγω διαταραχή αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 20% των περιπτώσεων RPGN, με τους μικρότερης – ηλικίας ασθενείς (< 30 ετών) να είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν σύνδρομο Goodpasture, ενώ οι μεγαλύτερης – ηλικίας ασθενείς (> 50 ετών) να παρουσιάζουν μεμονωμένη σπειραματονεφρίτιδα (Shankar and Uday, 2012).

Επίλογος

Η νεφρική προσβολή είναι συχνή σε οποιαδήποτε μορφή συστηματικής αγγειίτιδας. Αυτές περιλαμβάνουν την κλασική οξώδη πολυαρτηρίτιδα, την κοκκιωμάτωση Wegener, την μικροσκοπική πολυαρτηρίτιδα, το σύνδρομο Churg – Strauss, την πορφύρα Henoch – Schönlein και την μικτή κρυοσφαιριναιμία, μεταξύ άλλων. Επίσης η δευτεροπαθής αγγειίτιδα σε ρευματολογικές διαταραχές, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική προσβολή. Η αγγειίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική προσβολή με πολλούς τρόπους. Η συμμετοχή των μεσαίου – μεγέθους αρτηριών είναι χαρακτηριστικό της κλασικής οξώδους πολυαρτηρίτιδας. Συγκριτικά, τα μικρότερα αγγεία – φλεβίδια, τριχοειδή αγγεία, αρτηρίδια – συνήθως εμπλέκονται στη μικροσκοπική οξώδη πολυαρτηρίτιδα και την κοκκιωμάτωση Wegener. Σε αυτό το πλαίσιο, το κύριο εύρημα είναι μία εστιακή νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα, συχνά με εμφανή σχηματισμό ημισελήνου. Υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποδηλώνουν νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα απουσία ανοσολογικών εναποθέσεων, αντικατοπτρίζοντας στις περισσότερες περιπτώσεις μια συστηματική αγγειίτιδα. Στους ασθενείς που η νόσος περιορίζεται στα νεφρά, στη συνέχεια αναπτύσσουν συστηματικά ευρήματα, όπως πνευμονικές βλάβες, κυρίως στην κοκκιωμάτωση Wegener. Οι ασθενείς με περιορισμένη νεφρική προσβολή συνήθως έχουν κυκλοφορούντα αντισώματα που στρέφονται εναντίον των αντιγόνων των κυτταροπλασματικών ουδετερόφιλων, εύρημα που παρατηρείται κυρίως στην κοκκιωμάτωση Wegener και στην μικροσκοπική πολυαρτηρίτιδα.

Η νεφρική προσβολή στην συστηματική αγγειίτιδα αποτελεί μία πολύ σοβαρή επιπλοκή, καθώς η φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων στα νεφρά μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή βλάβη ή ακόμη και νεφρική ανεπάρκεια. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι κρίσιμα στοιχεία για τη διαχείριση της νόσου και την αποτροπή μόνιμων επιπτώσεων στη νεφρική λειτουργία. Μέσω κατάλληλων θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως η χρήση κατασταλτικών και κορτικοστεροειδών, είναι δυνατόν να ελεγχθεί η φλεγμονή και να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών. Ωστόσο, σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να απαιτηθεί πιο εντατική υποστήριξη, όπως θεραπεία κάθαρσης ή μεταμόσχευση νεφρού.

Βιβλιογραφία

- Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, et al. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:317–337
- Almaani S, Fussner LA, Brodsky S et al. ANCA-associated vasculitis: an update. *J Clin Med* 2021;10:1446
- Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* 2016;43:620-32.
- Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, et al. Characteristics and management of IgA vasculitis (Henoch-Schonlein) in adults: Data from 260 patients included in a French multicenter retrospective survey. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1862-70
- Biesenbach P, Kain R, Derfler K, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption. *PLoS One.* 2014;9:e103568
- Binda V, Moroni G, Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Nephrol.* 2018 Apr;31(2):197-208
- Brekke LK, Diamantopoulos AP, Fevang BT, et al. Incidence of giant cell arteritis in Western Norway 1972-2012: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19:278
- Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11:819-25.
- Calatroni M, Consonni F, Allinovi M et al. Prognostic factors and long-term outcome with ANCA-associated kidney vasculitis in childhood. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021
- Chacko JG, Chacko JA, Salter MW. Review of giant cell arteritis. *Saudi J Ophthalmol.* 2015;29:48-52.
- Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood* 2008;112:1794–1803
- Chapman GB, Farrah TE, Chapman FA et al. Utility of interval kidney biopsy in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:1966–74

- Chen TK, Murakami C, Manno RL et al. Hematuria duration does not predict kidney function at 1 year in ANCA-associated glomerulonephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:198–201
- Chowdhury N. Renal involvement in vasculitis: an evidence – based approach. *BJM* 2024;32(2):137
- Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, et al. Renal recovery for patients with ANCA-associated vasculitis and low eGFR in the ADVOCATE trial of avacopan. *Kidney Int Rep.* 2023;8:860–870.
- de Joode AA, Sanders JS, Stegeman CA. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1709–17.
- Dekkema GJ, Abdulahad WH, Bijma T et al. Urinary and serum soluble CD25 complements urinary soluble CD163 to detect active renal anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:234–42
- Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine.* 2019;86:707-13.
- Di Santo M, Stelmaszewski EV, Villa A. Takayasu arteritis in paediatrics. *Cardiol Young.* 2018;28:354-61.
- Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr.* 2017;176:995- 1009
- Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007;57(8):1473–1480
- Farrah TE, Predecki M, Hunter RW et al. Glucocorticoid-free treatment of severe ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:739–42
- Floege J, Jayne DRW, Sanders JF, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 2024 Mar;105(3):447-449
- Fogazzi GB, Delanghe J. Microscopic examination of urine sediment: phase contrast versus bright field. *Clin Chim Acta* 2018;487:168–73

- Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of reduced-dose vs highdose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325: 2178–2187
- Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR et al. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1700–10
- Gao Y, Zhao MH. Review article: drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 2009;14:33–41
- Geetha D, Hruskova Z, Segelmark M et al. Rituximab for treatment of severe renal disease in ANCA associated vasculitis. *J Nephrol* 2016;29:195–20
- Geetha D, Seo P, Ellis C et al. Persistent or new onset microscopic hematuria in patients with small vessel vasculitis in remission: findings on renal biopsy. *J Rheumatol* 2012;39:1413–7
- Geetha D, Specks U, Stone JH et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:976–85
- Gonzalez-Gay MA, Lopez-Mejias R, Pina T, et al. IgA Vasculitis: genetics and clinical and therapeutic management. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:24.
- Gopaluni S, Flossmann O, Little MA et al. Effect of disease activity at three and six months after diagnosis on longterm outcomes in antineutrophil cytoplasmic antibodyassociated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:784
- Greco A, De Virgilio A, Ralli M, et al. Behcet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018;17:567-75
- Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, et al. Kawasaki disease: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev*. 2015;14:703-9
- Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015 Sep;26(7):545-53.

- Gu B, Magil AB, Barbour SJ. Frequently relapsing anti-glomerular basement membrane antibody disease with changing clinical phenotype and antibody characteristics over time. *Clin Kidney J.* 2016;9:661-4
- Gudbrandsson B, Molberg O, Garen T, Palm O. Prevalence, incidence, and disease characteristics of Takayasu arteritis by ethnic background: data from a large, population-based cohort resident in southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:278- 85
- Gulati K, McAdoo SP. Anti-glomerular basement membrane disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44:651-73
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:808-18
- Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein purpura). *Autoimmun Rev.* 2017;16:1246-53
- Henderson HM. Goodpasture's 1919 article on the etiology of influenza. *Am J Med Sci.* 2009;338:152-3
- Hernandez-Rodriguez J, Alba MA, Prieto-Gonzalez S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun.* 2014;48-49:84-9
- Hilhorst M, Wilde B, van Breda Vriesman P et al. Estimating renal survival using the ANCA-associated GN classification. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1371–5
- Horton BT, Magath TB, Brown GE. An undescribed form of arteritis of temporal vessels. *Mayo Clin Proc.* 1932;7:700–1.
- Howard T, Ahmad K, Swanson JA, Misra S. Polyarteritis nodosa. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2014;17: 247-51.
- Iannella G, Greco A, Granata G, et al. Granulomatosis with polyangiitis and facial palsy: Literature review and insight in the autoimmune pathogenesis. *Autoimmun Rev.* 2016;15:621-31
- Iliescu DA, Timaru CM, Batras M, et al. Cogan's syndrome. *Rom J Ophthalmol.* 2015;59:6-13.

- Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384:599–609.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–20
- Jönsson N, Erlandsson E, Gunnarsson L et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: biomarker potential and association with polymorphisms in the MCP-1 and the CC chemokine receptor-2 gene. *Mediators Inflamm* 2018;2018:6861257
- Kallenberg CG. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:90-3.
- Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*. 1967;16:178-222
- KDIGO. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150
- KDIGO. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99(3 Suppl): S1–87
- Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:537–42
- Kitching AR, Anders HJ, Basu N et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:71
- Kronbichler A, Jayne DR. Con: Should all patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis be primarily treated with rituximab? *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1075–81
- Kronbichler A, Shin JJ, Lee KH et al. Clinical associations of renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2020;19:102495

- Lamprecht P, Kerstein A, Klapa S, et al. Pathogenetic and clinical aspects of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides. *Front Immunol*. 2018;9:680.
- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A randomized, double-blind trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69: 846-53.
- Lazarus B, John GT, O'Callaghan C, Ranganathan D. Recent advances in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Indian J Nephrol*. 2016;26:86-96
- Lee JJY, Alsaleem A, Chiang GPK, et al. Hallmark trials in ANCA-associated vasculitis (AAV) for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17: 31.
- Levin A, Agarwal R, Herrington WG et al. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int* 2020;98:849–5
- Lv L, Chang DY, Li ZY et al. Persistent hematuria in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis during clinical remission: chronic glomerular lesion or low-grade active renal vasculitis? *BMC Nephrol* 2017;18:354.
- Lyons PA, Peters JE, Alberici F, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun*. 2019;10:5120
- Maldini C, Druce K, Basu N, et al. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: a meta-analytical approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:185-95
- Mason JC. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:406-15
- McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12: 1162-72.
- McGovern D, Willcocks L, Jones R. Lupus nephropathy and vasculitis. *Medicine* 2023;51:4
- Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. Adjunctive treatment with avacopan, an oral C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2:662–671
- Monach PA. Biomarkers in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:24-30

- Morris AD, Rowbottom AW, Martin FL et al. Biomarkers in ANCA-associated vasculitis: potential pitfalls and future prospects. *Kidney360* 2021;2:586–97
- Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129:289-98
- Nakamura Y, Yashiro M, Yamashita M, et al. Cumulative incidence of Kawasaki disease in Japan. *Pediatr Int*. 2018;60:19-22
- Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:16-9
- Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:348-54
- O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C et al. Urinary soluble CD163 in active renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27: 2906–16
- Odler B, Bruchfeld A, Scott J, et al. Challenges of defining renal response in ANCA-associated vasculitis: call to action? *Clin Kidney J*. 2023 Jan 11;16(6):965-975
- Oni L, Sampath S. Childhood IgA vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)-advances and knowledge gaps. *Front Pediatr*. 2019;7:257.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69: 798-806
- Ozen S. The "other" vasculitis syndromes and kidney involvement. *Pediatr Nephrol*. 2010 Sep;25(9):1633-9.
- Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:260–8
- Piram M, Maldini C, Biscardi S, et al. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1358-66

- Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, et al. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1687-92
- Ralli M, Campo F, Angeletti D, et al. Pathophysiology and therapy of systemic vasculitides. *EXCLI J*. 2020 Jun 18;19:817-854
- Rhee RL, Davis JC, Ding L et al. The utility of urinalysis in determining the risk of renal relapse in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:251-7
- Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:177-84
- Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95:281-95
- Rowaiye OO, Kuzstal M, Klinger M. The kidneys and ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to diagnosis. *Clin Kidney J*. 2015 Jun;8(3):343-50
- Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 1;143(9):632-8.
- Sag E, Batu ED, Ozen S. Childhood systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31: 558-75.
- Salmela A, Rasmussen N, Tervaert JWC, et al. Chronic nasal *Staphylococcus aureus* carriage identifies a subset of newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis patients with high relapse rate. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:965-72
- Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:108–117
- Sangolli PM, Lakshmi DV. Vasculitis: A checklist to approach and treatment update for dermatologists. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10:617-26.
- Schnabel A, Hedrich CM. Childhood vasculitis. *Front Pediatr*. 2018;6:421.
- Shankar S, Uday Y. Renal involvement in vasculitis. *Medicine* 2012;22:665-669
- Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol*. 2017;92:668-73

- Silva F, Pinto C, Barbosa A, et al. New insights in cryoglobulinemic vasculitis. *J Autoimmun.* 2019;105:102313
- Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2926-35
- Sinico RA, Meroni P. The kaleidoscopic manifestations of systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013 Feb;12(4):459-62.
- Sjowall C, Mandl T, Skattum L, et al. Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis). *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:1400-7.
- Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6083
- Stewart BJ, Ferdinand JR, Young MD et al. Spatiotemporal immune zonation of the human kidney. *Science* 2019;365: 1461–6
- Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:899– 905
- Tampe D, Korsten P, Ströbel P et al. Proteinuria indicates decreased normal glomeruli in ANCA-associated glomerulonephritis independent of systemic disease activity. *J Clin Med* 2021;10:1538
- Tan JA, Choi HK, Xie H et al. All-cause and cause-specific mortality in patients with granulomatosis with polyangiitis: a population-based study. *Arthritis Care Res* 2019;71: 155–63
- Terrier B, Karras A, Kahn JE, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore).* 2013;92:61-8
- Tesar V, Kazderova M, Hlavackova L. Rokitansky and his first description of polyarteritis nodosa. *J Nephrol.* 2004;17:172-4.

- Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:100–9
- Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:206
- Touzot M, Poisson J, Faguer S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun*. 2015; 60:74-9
- Tracy A, Subramanian A, Adderley NJ, et al. Cardiovascular, thromboembolic and renal outcomes in IgA vasculitis (Henoch-Schonlein purpura): a retrospective cohort study using routinely collected primary care data. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:261-9
- Trivioli G, Gopaluni S, Urban ML et al. Slowly progressive anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis: clinico-pathological characterization and outcome. *Clin Kidney J* 2021;14:332–40
- Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1–11
- Turin TC, James M, Ravani P et al. Proteinuria and rate of change in kidney function in a community-based population. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1661–7
- van Dam LS, Dirikgil E, Bredewold EW et al. PR3-ANCAs predict relapses in ANCA-associated vasculitis patients after rituximab. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:1408–17.
- Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtna M et al. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 2003;41:539–49
- Wallace GR. HLA-B*51 the primary risk in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:8706-7
- Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e064604
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622–31.

- Walters GD, Willis NS, Cooper TE, et al. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD003232
- Watts RA, Hatemi G, Burns JC, et al. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:22–34
- Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Apr;30 Suppl 1:i14-22.
- Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:3-20
- Wiik A. Clinical and laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):191–192
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1583-94
- Younger DS. Giant cell arteritis. *Neurol Clin*. 2019; 37:335-44.
- Zeisberg M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1819–34