

Streszczenie

Wstęp:

Układowe zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (Ang. *ANCA-associated vasculitis –AAV*) to wieloukładowa choroba zapalna o etiologii autoimmunologicznej dotycząca małych naczyń. Jest to schorzenie przewlekłe, charakteryzujące się okresami nawrotów i remisji. Obecnie brak jest biomarkerów powszechnie akceptowanych w ocenie aktywności tej choroby.

Przeciwciała przeciwko endotelinie-1 typu A (anty-ETAR) to cząsteczki skierowane przeciwko receptorom endoteliny-1 typu A (ETAR), występującym na komórkach naczyniowych. Według niektórych doniesień przeciwciała anty-ETAR mogą być markerami uszkodzenia naczyń. Stwierdzono podwyższone miano przeciwciał anty-ETAR w stwardnieniu układowym, w waskulopatii u biorców przeszczepu serca oraz mają związek z uszkodzeniem i wcześniejszą utratą graftu u biorców przeszczepu nerki. Rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) to białko związane z błoną komórkową poprzez łącznik glikozylo-fosfatydylinozytolowy, występujący na różnych komórkach, takich jak makrofagi, limfocyty T, podocyty, komórki śródbłonek. suPAR jest biomarkerem stanu zapalnego, aktywacji układu immunologicznego oraz dysfunkcji śródbłonek. Podwyższone stężenie suPAR stwierdza się w różnych stanach chorobowych, takich jak posocznica, rak, gruźlica, choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca i choroby nerek, w tym w ogniskowym i segmentalnym uszkodzeniu kłębuszków nerkowych (FSGS). Pojawiają się pierwsze doniesienia, że suPAR jest wskaźnikiem prognostycznym w różnych populacjach pacjentów cierpiących na schorzenia zapalne.

Cel:

Celem pracy było ustalenie przydatności przeciwciał anty-ETAR w surowicy oraz suPAR w osoczu i w moczu jako biomarkerów aktywności choroby u pacjentów z AAV.

Metody:

Sześćdziesięciu pacjentów (średnia wieku $59,3 \pm 13,0$ lat) z rozpoznaniem AAV włączono do prospektywnego badania obserwacyjnego (34 M, 26 F). U 31 pacjentów wykazano obecność przeciwciał skierowanych przeciw proteinazie 3 (PR3-ANCA), natomiast u 27 pacjentów wykazano obecność przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA), u 2 pacjentów nie udało się wykazać żadnych przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA). Wszyscy pacjenci mieli zajęcie nerkowe (100%): z lub bez zajęcia innych układów. Kryteria wykluczenia obejmowały aktywną infekcję lub poziom prokalcytoniny $\geq 0,50$ ng / ml, nowotwór, inne

wielosystemowe choroby autoimmunologiczne, niedawne leczenie antybiotykiem, niedawne zdarzenia sercowo-naczyniowe lub niedawny zabieg chirurgiczny (w ostatnich 4 tygodniach). Przebadano przeciwciała anti-ETAR w osoczu, suPAR w osoczu oraz suPAR w moczu za pomocą testu ELISA. Aktywność AAV oceniano przy użyciu skali Birmingham Vasculitis Activity Score w wersji 3 (BVAS v.3). Pacjentów podzielono na 2 podgrupy w oparciu o aktywność choroby, mianowicie podgrupę z aktywnym AAV (BVAS \geq 1) i podgrupę w remisji (BVAS = 0). Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 21 zdrowych ochotników (średnia wieku 54,3 \pm 18,0 lat). Pobrano łącznie 230 próbek krwi (surowica - 115, osocze - 115) oraz 105 próbek moczu od 81 osób. Mediana okresu obserwacji u pacjentów z AAV wynosiła 12 miesięcy.

Wyniki:

U pacjentów z aktywnym AAV wystąpiły: wyższe miano przeciwciał anti-ETAR w surowicy, wyższe stężenia suPAR w osoczu oraz wyższe wartości stosunku suPAR do kreatyniny w moczu (ang. *urine suPAR/creatinine ratio*) w porównaniu z pacjentami w remisji. Wykrywano przeciwciała anti-ETAR u 26 chorych (43%), w tym u 21 pacjentów z aktywnym AAV (BVAS \geq 1). Ustalenie optymalnego odcięcia dla stężenia suPAR w osoczu wynoszącego 4,94 ng / ml (z indeksu Youden'a) w celu wykrycia aktywnego AAV spowodowało, że obszar pod krzywą (AUC) wynosił 0,807, czułość 69%, swoistość 90% oraz współczynnik pozytywnego prawdopodobieństwa (PLR - *positive likelihood ratio*) wynoszący 6,9 w analizie ROC (ang. *receiver's operating characteristics*). Odcięcie dla miana przeciwciał anti-ETAR w surowicy w wysokości 3,35 U / ml spowodowało, że AUC wynosił 0,783, wrażliwość 57%, swoistość 95% oraz wartość PLR wynoszącą 11,4. Również odcięcie dla wartości stosunku suPAR do kreatyniny w moczu w wysokości 7,442 ng /mg spowodowało, że wartość AUC wynosiła 0,713, czułość 48%, swoistość 96%, PLR 12. Potwierdzono korelację pomiędzy stężeniem suPAR w osoczu a szacowaną wielkością filtracji kłębuszkowej (eGFR) ($r = -0,53$, $p < 0,05$), podczas gdy zarówno stężenie przeciwciał anti-ETAR w surowicy, jak i stosunek suPAR do kreatyniny w moczu nie korelowały z eGFR. Stężenie CRP i miano ANCA słabo korelowały z aktywnością choroby.

W okresie obserwacji (mediana -12 miesięcy) stwierdzono, że u 10 chorych (16,7%) wystąpił nawrót choroby (5 przypadków nawrotu o ciężkim przebiegu, 5 przypadków nawrotu o łagodnym przebiegu). Średnia wartość nieodwracalnych uszkodzeń wynikających z AAV według skali VDI (ang. *Vasculitis Damage Index*) w tej grupie wynosił 4,4 \pm 1,3. Również stężenia suPAR w osoczu były znacznie podwyższone w grupie z nawrotem z medianą stężenia

suPAR w osoczu 8,16 (IQR 5,22; 9,89) ng/ml. Nie wystąpiły nawroty wśród pacjentów przewlekle hemodializowanych.

Ponadto, w okresie obserwacji, wystąpiło 5 zgonów (8,3%), z czego 20% było spowodowanych AAV, 40% - infekcjami, nowotwór złośliwy i inne przyczyny powodowały po 20% zgonów. We wszystkich przypadkach zgonów obserwowano podwyższone stężenie suPAR w osoczu (mediana 8,1 [IQR 6,8; 11,4] ng / ml) na początku badania, wykazując dodatkową użyteczność suPAR w osoczu jako markera prognostycznego.

Wnioski:

1. Rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) w osoczu może być uznany za biomarker aktywności AAV przede wszystkim dlatego, że wyróżniał się najwyższą swoistością i czułością w różnicowaniu aktywnej choroby AAV od remisji oraz był niezależnym czynnikiem silnie związanym ze skalą kliniczną BVAS.
2. Oznaczenie suPAR w moczu (w relacji do stężenia kreatyniny) może być uznany za biomarker aktywności choroby w układowych zapaleniach naczyń związanych z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (AAV) do momentu osiągnięcia oligurii/anurii.
3. Przeciwciała anti-ETAR w surowicy nie spełniają kryteriów stawianych biomarkerom aktywności choroby AAV i pozostają w pewnym związku z funkcją filtracyjną nerek.
4. Stężenie suPAR w osoczu wykazywało wyraźny niezależny związek z funkcją filtracyjną nerek co nakazuje ostrożniejszą interpretację wyniku w niewydolności nerek.
5. suPAR w osoczu może być również uznany za prognostyczny biomarker, przydatny do oceny ryzyka zgonu u chorych z AAV.
6. Wyniki te dają założenia do dalszych badań pacjentów z nowo rozpoznany AAV w celu zbadania wpływu leczenia na stężenie suPAR oraz dowiedzenia, czy jego zmiana może rozróżnić remisję od nawrotu choroby wcześniej niż objawy kliniczne i zajęcie narządów.