

Wtórne kłębuszkowe zapalenia nerek

Magdalena Durlik

*Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytut Transplantologii WUM w Warszawie*

Wtórne KZN

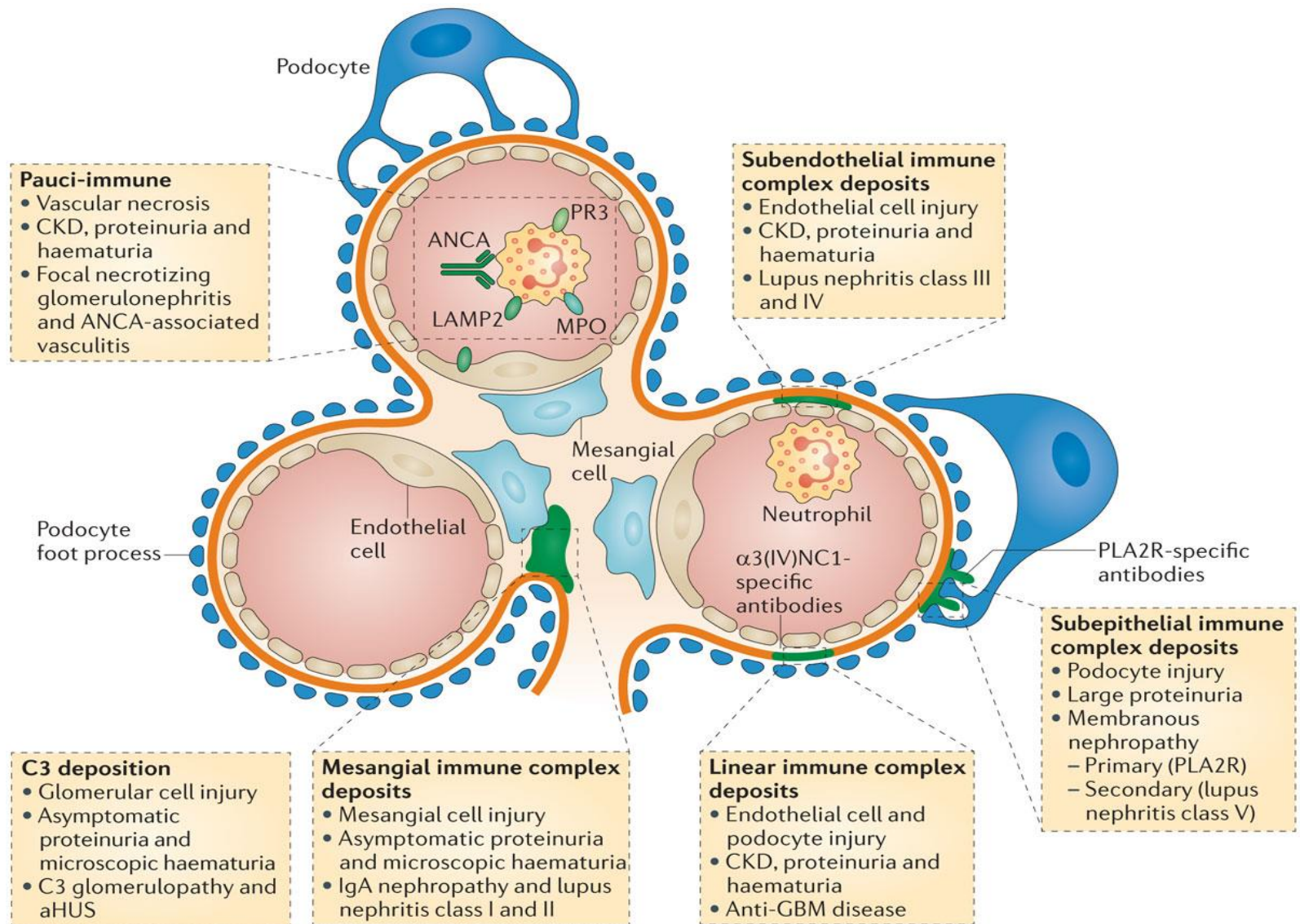
- **Układowe zapalenia naczyń z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA)**
- **Kzn z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (GBM)**
- **Toczeń rumieniowaty układowy- nefropatia toczniowa**
- **Krioglobulinemia**



**KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE
ON GLOMERULAR DISEASES**

2020

Lokalizacja złogów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych



Box 1. Systemic Vasculitis Nomenclature

Small-vessel vasculitis (SVV)

- Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)–associated vasculitis (AAV)
 - ◇ Microscopic polyangiitis (MPA)
 - ◇ Granulomatosis with polyangiitis (Wegener) (GPA)
 - ◇ Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)
- Immune complex SVV
 - ◇ Anti–glomerular basement membrane (anti-GBM) disease
 - ◇ Cryoglobulinemic vasculitis (CV)
 - ◇ Immunoglobulin A (IgA) vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
 - ◇ Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)

Medium-vessel vasculitis (MVV)

- Polyarteritis nodosa (PAN)
- Kawasaki disease (KD)

Large-vessel vasculitis

- Takayasu arteritis (TA)
- Giant cell arteritis (GCA)

Variable vessel vasculitis (VVV)

- Behçet disease (BD)
- Cogan syndrome (CS)

Based on 2012 International Chapel Hill Consensus Conference (see Jennette et al in Additional Readings).

Układowe zapalenia naczyń

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 65, No. 1, January 2013, pp 1–11
DOI 10.1002/art.37715
© 2013, American College of Rheumatology

Arthritis & Rheumatism

An Official Journal of the American College of Rheumatology
www.arthritisrheum.org and wileyonlinelibrary.com

SPECIAL ARTICLE

2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides

J. C. Jennette,¹ R. J. Falk,¹ P. A. Bacon,² N. Basu,³ M. C. Cid,⁴ F. Ferrario,⁵ L. F. Flores-Suarez,⁶ W. L. Gross,⁷ L. Guillevin,⁸ E. C. Hagen,⁹ G. S. Hoffman,¹⁰ D. R. Jayne,¹¹ C. G. M. Kallenberg,¹² P. Lamprecht,¹³ C. A. Langford,¹⁰ R. A. Luqmani,¹⁴ A. D. Mahr,¹⁵ E. L. Matteson,¹⁶ P. A. Merkel,¹⁷ S. Ozen,¹⁸ C. D. Pusey,¹⁹ N. Rasmussen,²⁰ A. J. Rees,²¹ D. G. I. Scott,²² U. Specks,¹⁶ J. H. Stone,²³ K. Takahashi,²⁴ and R. A. Watts²⁵

Gwałtownie postępujące kzn

Zespół objawów klinicznych- szybka utrata funkcji nerek (dni-kilka tygodni), w obrazie morfologicznym obecność półksiężyców w >50% kłębuszków

Obraz IFL

- **Typ I**- Anty-GBM -linijne złogi IgG wzdłuż błony podstawnej (10-20%)
- **Typ II**- Kompleksy immunologiczne (ziarniste złogi IgG i C3)
 - IgA kzn
 - SLE
 - Krioglobulinowe kzn
 - MPGN
 - Ostre poinfekcyjne kzn

Gwałtownie postępujące kzn typ III

Ubogo-immunologiczne – z przeciwciałami ANCA

- **Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń -GPA**
- **Mikroskopowe zapalenie naczyń MPA**
- **Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń**
(Zespół Churga Strauss)- **EGPA**

**Biopsja nerki ma znaczenie diagnostyczne i
rokownicze- złoty standard**

Gwałtownie postępujące kzn

wiek

10-19 20-39 40-64 >65

Anty-GBM **15% 24% 2% 11%**

Kompleksy **50% 48% 30% 8%**

Pauci-immune **35% 28% 69% 82%**

Zapalenia czyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów

- Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń -GPA
- Mikroskopowe zapalenie naczyń- MPA
- Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Zespół Churga Strauss)- EGPA
- Zapalenia czyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów to grupa chorób zajmujących małe naczynia (włośniczki, żyłki, tętniczki i małe tętnice) charakteryzująca się ich martwiczym zapaleniem, obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*anti neutrophil cytoplasmic antibodies*–ANCA) przy braku lub obecności jedynie skąpej ilości kompleksów immunologicznych w ścianie naczyń (*pauci immune*)
- Etiologia nieznana, choroba autoimmunologiczna, przebieg kliniczny zróżnicowany od zagrażającej życiu choroby systemowej do zajęcia pojedynczego narządu. Zapadalność 13- 20 pmp na rok w Europie i Ameryce Północnej, częstość 46-184 pmp. Szczyt występowania 60-70 lat, najczęściej rasa biała i Azjaci. GPA częściej w Północnej Europie, Australii/Nowej Zelandii, MPA częściej w Południowej Europie i Azji.
 - Śmiertelność 2,7 razy większa niż w populacji ogólnej (*Tan JA, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1566–1574. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210942*)

Zajęcie nerek

- **Ogniskowe, segmentowe martwicze kzn- martwica kłębuszkowych naczyń włosowatych i półksiężycy**
- **Nacieki w śródmiaższu z komórek jednojądrzastych i granulocytów, rzadko pojedyncze ziarniniaki**
- **Krwinkomocz, wałeczki erytrocytarne, niewielki białkomocz (1-3 g/doba), nadciśnienie tętnicze, pogarszająca się funkcja nerek, zespół nefrytyczny rzadko nerczycowy**
- **Często klinicznie- gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, rzadziej podostre lub przewlekłe kzn**

Tabela 1. Rozpoznanie różnicowe według [9] i [18]

Table 1. Differential diagnosis [9, 18]

	GPA	MPA	EGPA
Ucho, nos, gardło	Proces martwiczy, destrukcyjny 90–95%	–	Objawy alergiczne 50–60%
Oskrzela, płuca	Nacieki, guzy, guzki, jamy, zwężenie podgłośniowe tchawicy, oskrzeli 55–85%	Obraz wypełnienia pęcherzyków– krwawienie 20–50%	Astma, zwienne nacieki miąższowe 30%
Nerki	++++ 50–80%	++++ 60–90%	+ /++ 10–40%
Układ nerwowy	++ 20–50%	+++ 60–70%	+++ 70–80%
Skóra	+++ 40–45%	+++ 60%	+++ 50–60%
Serce	+ 8–16%	+ 10–15%	++ (śmiertelność) 15–80%
Stawy	++	+++	++
Narząd wzroku	++ 35–50%	< 5%	< 5%
Przewód pokarmowy	< 5%	++ 30%	++ 30–60%
Ziarniniaki	++++	–	++++
Eozynofilia	+	–	++++
ANCA	80–95% anty PR3 5–20% anty MPO 0–20% ANCA (–)	40–80 anty MPO 35% anty PR3 0–20% ANCA (–)	40% anty MPO 35% anty PR3 >60% ANCA (–)

GPA — granulomatosis with polyangiitis, HPA — microscopic polyangiitis, EGPA — eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Półksiężyce

Segmentalna martwica ścian włósniczek i zakrzepy



Uszkodzona ściana naczynia → przedostanie się cytokin i czynników wzrostu i fibryny do przestrzeni Bowmana



Rozpłec komórek nabłonka ściennego torebki Bowmana



Półksiężyc komórkowy: komórki nabłonka, makrofagi, monocyty, neutrofile, fibryna



Transformacja do fibroblastów włóknienie (kilka dni-30 dni)



W śródmiaższu nacieki i martwica włóknikowa naczyń

Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis

Annelies E. Berden,^{*} Franco Ferrario,[†] E. Christiaan Hagen,[‡] David R. Jayne,[§]
J. Charles Jennette,^{||} Kensuke Joh,[¶] Irmgard Neumann,^{**} Laure-Hélène Noël,^{††}
Charles D. Pusey,^{‡‡} Rüdiger Waldherr,^{§§} Jan A. Bruijn,^{*} and Ingeborg M. Bajema^{*}

Table 2 | Classification for ANCA-associated glomerulonephritis

JASN 2010

Class	Inclusion criteria ^a
Focal	≥50% Normal glomeruli
Crescentic	≥50% Glomeruli with cellular crescents
Mixed	<50% Normal, <50% crescentic, <50% globally sclerotic glomeruli
Sclerotic	≥50% Globally sclerotic glomeruli

Abbreviation: ANCA, antineutrophil cytoplasm antibody.

Quoted from the article by Berden *et al.*

^aPauci-immune staining pattern on immunofluorescence microscopy (IM) and ≥1 glomerulus with necrotizing or crescentic glomerulonephritis on light microscopy (LM) are required for inclusion in all four classes.

Istnieje ścisła korelacja pomiędzy obrazem morfologicznym a zachowaniem czynności nerek w odległej obserwacji

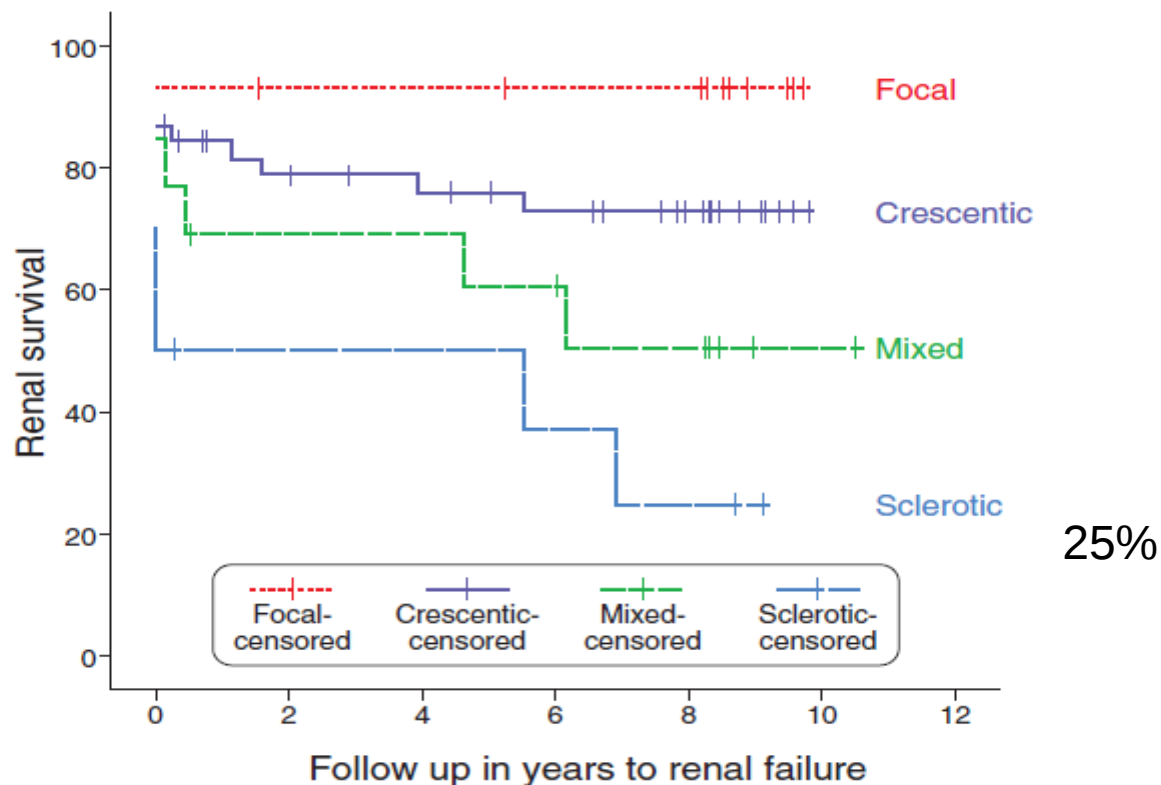
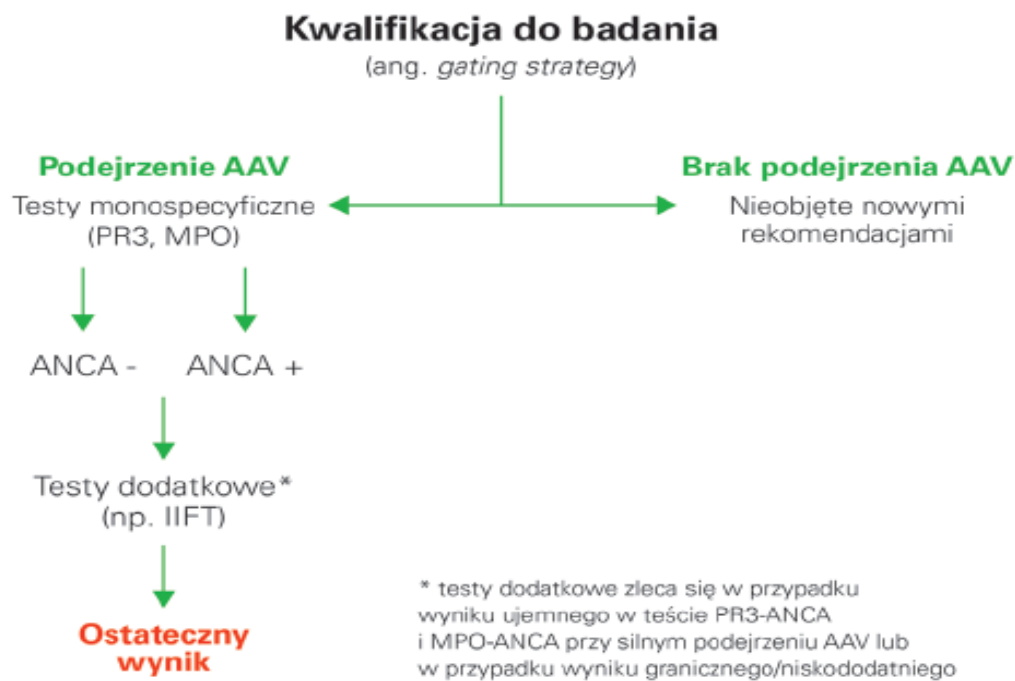


Figure 4. Renal survival (no development of end-stage renal failure) is depicted according to the four histologic categories. Renal survival at 1 year was 93% for patients whose renal biopsies were classified as focal at the time of diagnosis, 84% for patients whose biopsies were classified as crescentic, 69% for patients whose biopsies were classified as mixed, and 50% for patients whose biopsies were classified as sclerotic. Renal survival percentages at 5 years were 93% (focal class), 76% (crescentic class), 61% (mixed category), and 50% (sclerotic category). In the sclerotic category, renal survival at 7 years was only 25%.

Diagnostyka

W 2017 roku- nowe rekomendacje dotyczące diagnostyki GPA oraz MPA. W pierwszej kolejności wykonać test antygenowo specyficzny (ELISA) w kierunku przeciwciał PR 3-ANCA oraz MPO –ANCA. Jeśli zarówno dla PR 3-ANCA , jak i dla MPO -ANCA wyniki są ujemne, a istnieje silne podejrzenie AAV, zaleca się wykonanie dodatkowych testów IIFT , w celu zwiększenia czułości badania.

5% ANCA (+) ma obecne anty-GBM (+)
30% anty-GBM (+) ma obecne ANCA (+)



Ryc. 4. Algorytm diagnostyczny w przypadku podejrzenia AAV

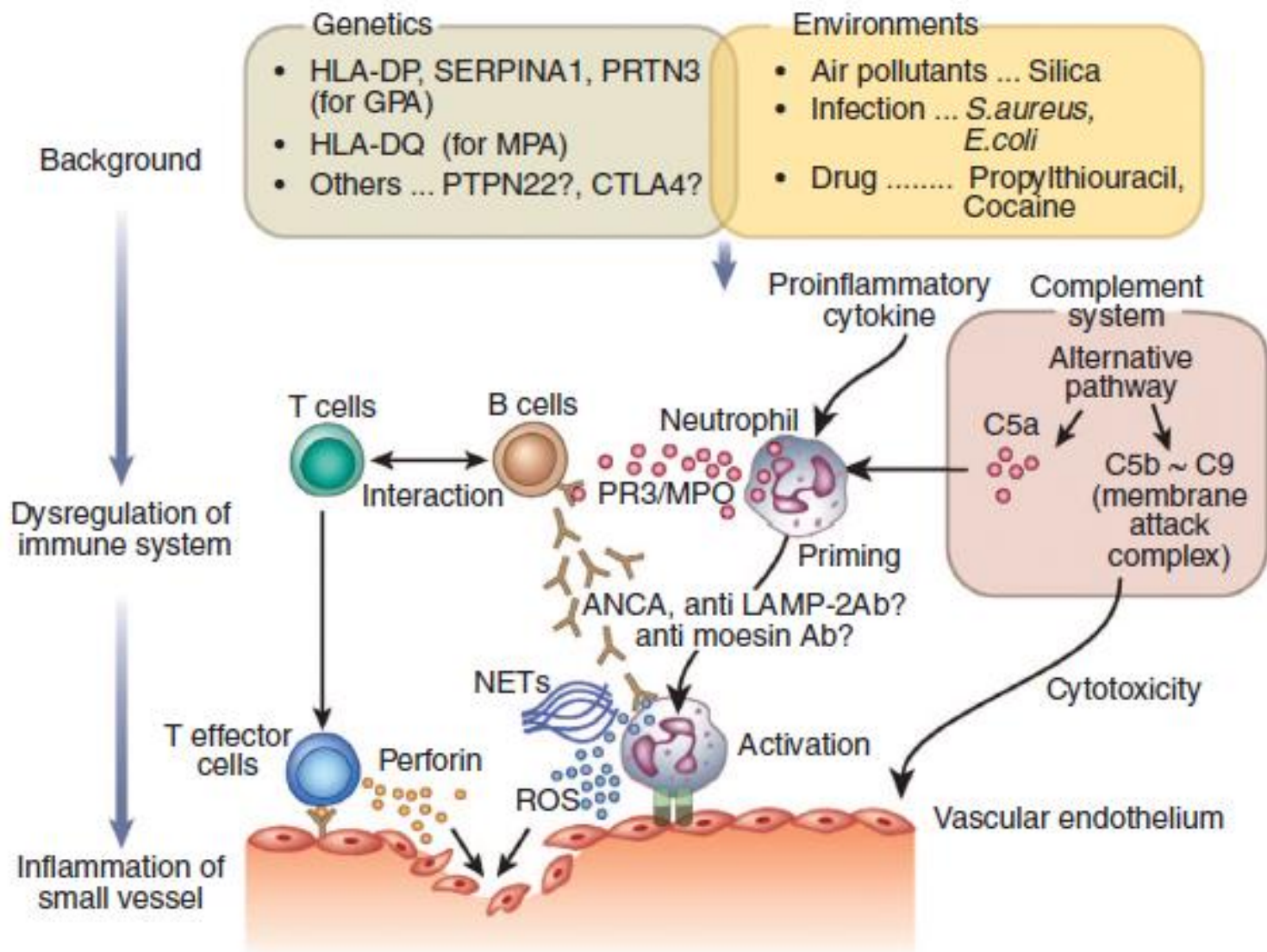


Figure 1 | Mechanism of the onset of antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis. LAMP-2, lysosome-associated membrane protein-2; MPO, myeloperoxidase; NETs, neutrophil extracellular traps; PR3, proteinase 3; ROS, reactive oxygen species.

Podłoże genetyczne ANCA vasculitis

Silniejszy związek genetyczny ze specyficznością antygenową ANCA niż z profilem klinicznym

Table 1 | Genes associated with AAV

Gene	Associated disease	OR	Refs
HLA-DP	• GPA • PR3-AAV	• 5.39 • 7.03	12,13
HLA-DQ	• MPA • MPO-AAV	• 0.67 • 0.65	12
HLA-DR	• MPA • MPO-AAV	• 1.56 • 1.57	15
PTPN22	PR3-AAV	1.63	16
SERPINA1	• GPA • PR3-AAV	• 0.54 • 0.53	12
PRTN3	• GPA • PR3-AAV	• 0.78 • 0.73	12
SEMA6A	GPA	0.74	13,14

Czynniki środowiskowe

Silica [49-54] krzemionka

Infectious agents [30-37]

Bacterial species

Staphylococcus

Streptococcus

Enterococcus

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Virus species

Parvovirus B-19

Epstein-Barr virus

Ross River Virus

Protozoa

Entamoeba histolytica

Drugs [55-58]

Antibiotics

Cefotaxime

Minocycline

Antithyroid drugs

Benzylthiouracil

Carbimazole

Methimazole

Propylthiouracil

Anti-tumor necrosis factor agents

Adalimumab

Etanercept

Infliximab

Psychoactive agents

Clozapine

Thioridazine

Miscellaneous drugs

Allopurinol

D-Penicillamine

Hydralazine

Levamisole

Phenytoin

Sulfasalazine

1. c-ANCA

- 1) raczej nie występują u osób zdrowych
- 2) reagujące swoiście z PR3
 - a) są podstawowym markerem laboratoryjnym ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera); występują u 80–90% chorych, a ich miano koreluje z aktywnością choroby
 - b) występują także w przebiegu mikroskopowego zapalenia naczyń (u 15–45% chorych), eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Churga i Strauss) (5–10%) i kłębuszkowego zapalenia nerek (25–36%)

2. p-ANCA

- 1) stwierdza się u ~5% osób zdrowych
- 2) reagujące swoiście z MPO wykrywa się w:
 - a) mikroskopowym zapaleniu naczyń (45–80%)
 - b) eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Churga i Strauss) (20–60%)
 - c) podostрым kłębuszkowym zapaleniu nerek (40–65%)
 - d) ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera) – 5–15%
 - e) reakcjach immunologicznych wywołanych przez leki
- 3) niereagujące swoiście z MPO mogą występować w przebiegu
 - a) nieswoistych zapaleń jelit (u 60–70% chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i u ~10% osób z chorobą Leśniowskiego i Crohna)
 - b) autoimmunologicznych chorób wątroby (u 90% chorych na pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych i u 70% chorych na przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie wątroby)
 - c) innych układowych chorób tkanki łącznej – u 20–25% chorych na SLE, 20% chorych na RZS i u 50% chorych z zespołem Felty'ego
 - d) zakażenia HIV (18%)
 - e) reakcje polekowe (np. po tiamazolu, prokainamidzie, hydralazynie)

Table 1. Frequency of ANCA Positivity in Different Conditions

	PR3-ANCA (mostly cANCA)	MPO-ANCA (mostly pANCA)	Other
ANCA-Associated Vasculitis			
GPA	75%	20%	5% ANCA negative
MPA	30%	60%	10% ANCA negative
EGPA	5%	45%	50% ANCA negative
Renal-limited vasculitis	10%	80%	10% ANCA negative
Drug-induced vasculitis	10%	90%	Often high titer, dual positivity for MPO and PR3
Nonvasculitis Conditions			
Systemic lupus	2%	10%	10% atypical ANCA
Endocarditis	15%	5%	
Inflammatory bowel disease	Negative	Negative	Atypical ANCA, various antigens: ulcerative colitis (50%-67%), Crohn disease (6%-15%)
Primary sclerosing cholangitis	Negative	Negative	Atypical ANCA, various antigens: 60%-80%
Cystic fibrosis	Negative	Negative	Atypical ANCA pattern, directed against BPI (90%)
Abbreviations: ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; BPI, bactericidal/permeability-induced protein; cANCA, cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; GPA, granulomatosis with polyangiitis; MPA, microscopic polyangiitis; MPO, myeloperoxidase; pANCA, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody; PR3, proteinase 3.			

Różnice i podobieństwa pomiędzy PR3-ANCA i MPO-ANCA

Table 2. Comparison of Clinical Features by ANCA Specificity

	PR3-ANCA	MPO-ANCA
Demographics	50-70 y	60-80 y (mean, 10 y older than PR3-ANCA)
Geography	Northern Europe, North America	Southern Europe, Asia
Genetic risk alleles	<i>HLA-DP, PRTN3, SERPINA1</i>	<i>HLA-DQ</i>
Pathology	Necrotizing vasculitis, granulomatous inflammation	Necrotizing vasculitis, no granulomatous inflammation
Renal	More acute presentation	More common, more chronic injury on biopsy, may have a slow indolent course, more likely renal limited, isolated interstitial kidney disease (rare), usually MPO-ANCA
Respiratory involvement	More common; nodules, cavitation, and central airway disease more specific to PR3	Less common; may be chronic lung fibrosis, peripheral reticulation, honeycombing and usual interstitial pneumonia more specific to MPO
Upper airway disease	More common, destructive lesions (nasal perforation, saddle nose)	Rare
Outcomes	More likely to have resistant disease	Worse long-term survival (more chronic injury)
Relapse rate	Higher	Lower
Treatment	May respond better to rituximab than cyclophosphamide	Similar response to rituximab and cyclophosphamide

Abbreviations: ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase 3.

Klasyfikacja kliniczna układowych zapaleń naczyń z ANCA

EUVAS

1. Postać zlokalizowana: zajmuje jeden narząd, zwykle górne drogi oddechowe, bez objawów ogólnych, ANCA ($\pm$).
2. Wczesna postać systemowa, bez zagrożenia niewydolnością narządową: może być zajęty każdy narząd z wyjątkiem nerek, obecne objawy ogólne, ANCA ($\pm$).
3. Postać uogólniona: objawy zagrożenia życia lub zajęcie nerek ze stężeniem kreatyniny poniżej $500 \mu\text{moli/l}$, obecne objawy ogólne, ANCA (+).
4. Postać ciężka z niewydolnością narządową, zwykle z niewydolnością nerek ze stężeniem kreatyniny $>500 \mu\text{moli/l}$, obecne objawy ogólne, ANCA (+)
5. Postać niereagująca na leczenie: postępujące objawy choroby pomimo leczenia, obecne objawy ogólne, ANCA ($\pm$).

Przebieg kliniczny

- 5-letnie przeżycie 76%, śmiertelność najwyższa w pierwszym roku po rozpoznaniu, najczęściej spowodowana infekcją a nie aktywną chorobą
 - Starszy wiek
 - Posocznica
 - P kreat> 200 $\mu\text{mol/L}$
 - Dializoterapia
- Czynność nerek –około 25% wymaga dializ
 - P kreat> 500 $\mu\text{mol/L}$ w momencie rozpoznania
 - Obraz patomorfologiczny
 - Białkomocz
 - Miano PR3 ANCA
 - Nawroty

Monitorowanie ANCA

- Miano ANCA- dobra korelacja z aktywnością choroby ale są pacjenci z wysokim poziomem ANCA bez objawów klinicznych i tacy, u których nawrót nie jest związany ze wzrostem ANCA
- Utrzymujące się lub pojawienie się anty-PR3 związane z nawrotem
- W przypadku anty-MPO korelacja nie jest jasna
- Nawrót rzadki w przypadku zaniku ANCA w trakcie leczenia indukcyjnego
- Leczenie oparte na aktywności ANCA (przed pojawieniem się objawów klinicznych)- nie jest rekomendowane
- ANCA pomocne w różnicowaniu z infekcją

Leczenie

- **Indukcja remisji**
- **Leczenie podtrzymujące - zapobieganie nawrotom**
- **Leczenie nawrotu**
- **Leczenie opornych przypadków**

Indukcja remisji

Dostosować do rozległości zmian narządowych i ich ciężkości

- **Cyklofosfamid + glikokortykosteroidy**
- **Rytuksymab + glikokortykosteroidy jako alternatywne leczenie**
- **Ciężki przebieg- Rytuksymab+ cyklofosfamid**

Specjalne grupy pacjentów

- Dołączenie plazmaferezy u chorych wymagających dializoterapii lub z szybką pogarszającą się czynnością nerek
- Dołączenie plazmaferezy w przypadku krwawienia śródpecherzykowego
- Dołączenie plazmaferezy w przypadku nakładania się anty-GBM GN
- Zaprzeszanie terapii cyklofosfamidem, jeżeli po 3 miesiącach pacjent wymaga dializ i nie prezentuje pozanerkowych objawów zapalenia naczyń

Leczenie RPGN z ANCA

Indukcja

- **Glikokortykosteroidy**
 - **Prednison 1mg/kg mc (max 80 mg)**
 - **Metylprednisolon iv 500-1000mg, 3 pulsy**
- **Cyklofosfamid**
 - **iv 0.5-1.0 g/m² raz w miesiącu**
 - **Per os- 2 mg/kg/d**
- **Plazmafereza jeżeli P kreat > 500 µmol/L lub konieczność dializoterapii, do 14 dni**
- **Zamiana CYC na Azatioprynę (2 mg/kg/d) po 3 miesiącach**
- **Aza i GS co najmniej 24 miesięcy**

Eliminacja limfocytów B -Rytuksymab

Anty-CD20 – chimera mysio-ludzka przeciwko cząsteczce CD20 obecnej na powierzchni limfocytów B (pre-B, dojrzałe B, nieobecny na plazmocytach)

- Eliminacja limfocytów B
 - Liza- CDC-cytotoksyczność zależna od dopełniacza
 - Liza-ADCC-cytotoksyczność zależna od przeciwciał – najważniejszy mechanizm
 - Pobudzenie apoptozy limfocytów B

Powikłania rytuksymabu

- Długotrwała deplecja limfocytów B
- Hipogammaglobulinemia
- Ryzyko zakażeń oportunistycznych (*Pneumocystis ijroveci*) i reaktywacji zakażeń wirusowych (CMV, HBV, HCV)
- PML- *Progressive multifocal leukoencephalopathy*
- Włóknienie płuc
- Przeciwciała anty-RTX u 1/3 chorych

Leczenie podtrzymujące

- Po uzyskaniu remisji wskazana jest terapia podtrzymująca
- Zaleca się kontynuację terapii podtrzymującej co najmniej przez 18 miesięcy u pacjentów z pełną remisją do 4 lat
- U pacjentów dializowanych bez objawów pozanerkowych zapalenia naczyń nie zaleca się terapii podtrzymującej

Wybór leku w terapii podtrzymującej

- Azatiopryna 1-2 mg/kg/mc/ dobę
- Mykofenolan mofetylu do 2x1,0/dobę u pacjentów nie tolerujących azatiopryny
- Rytuksymab bez GS (czas 18 miesięcy)
- Dołączenie trimetoprim/sulfametoksazol w zajęciu górnych dróg oddechowych
- W przypadku nietolerancji azatiopryny i MMF włączenie metotreksatu początkowo 0,3 mg/kg/tydzień maksymalnie 25 mg/tydzień, jeśli GFR > 60 ml/min
- Odstawienie terapii podtrzymującej- ścisła obserwacja w kierunku nawrotu

Skuteczność terapii

Standardowa terapia Cyc+P

- Remisja -75-85%
- Oporność- 15-25%
- Nawroty -50% w ciągu 5 lat
- Liczne nawroty
 - Remisja porównywalna z *de novo*
 - Zwiększona ekspozycja na toksyczne działanie leków
- Powikłania: supresja szpiku, uszkodzenie gonad, zapalenie pęcherza, 30x większe ryzyko raka pęcherza

Leczenie nawrotów

- **Ciężkie nawroty zapalenia naczyń leczyć tak samo jak wyjściowa terapia indukcyjna**
- **Nawroty o lżejszym przebiegu- ponowne włączenie leczenia immunosupresyjnego lub jego intensyfikacja lekami innymi niż cyklofosfamid: GS, Aza, MMF**

Leczenie przypadków opornych- brak poprawy po 4 tygodniach leczenia indukcyjnego

- **Podanie pulsów GS**
- **Podanie rytuksymabu jeśli zastosowano wcześniej cyklofosfamid**
- **Rozważyć plazmaferezę**

KZN z przeciwciałami anty-GBM

- Autoprzeciwciała przeciwko niekolagenowej domenie NC1 łańcucha $\alpha 3$ kolagenu typu IV
- Krwinkomocz, subnerczycowy białkomocz, szybkie pogarszanie się funkcji nerek (RPGN), nadciśnienie tętnicze. Linijne złogi IgG i C3 wzdłuż błony podstawnej
- Zajęcie pęcherzyków płucnych- zespół Goodpasture'a, duszność, kaszel, krwioplucie, krwawienie do pęcherzykowe
- Poziom anty-GBM koreluje z aktywnością choroby

Leczenie anty-GBM

- Plazmafereza codziennie przez 14 dni lub do zaniku anty-GBM
- Glikokortykosteroidy
 - Metylprednisolon iv 3 pulsy
 - Prednison 1mg/kg mc obniżany co tydzień, przez 6 miesięcy
 - Cyklofosfamid po 2-3 mg/kg mc przez 3 miesiące, następnie azatiopryna

Leczenie: zazwyczaj 6 miesięcy, anty-GBM nie nawraca

Wyniki:

Roczne przeżycie pacjenta 75-90%, powrót czynności nerek 40-60%

Leczenie anty-GBM

Wskazania do plazmaferezy

Wskazana

- P kreat $< 500 \mu\text{mol/L}$
- Krwotok płucny

Rozważana

- Wczesne zmiany w hist-pat
- P kreat $> 500 \mu\text{mol/L}$ i dodatkowe czynniki upośledzające czynność nerek (np ATN)

Nie wskazana

- Konieczność dializoterapii w momencie rozpoznania, bez dodatkowych przyczyn upośledzonej funkcji nerek
- Półksiężyce we wszystkich kłębuszkach

Table 31 | Therapy of anti-GBM GN

Corticosteroids	
Week	Prednisone dose
0-2	Methylprednisolone 500-1000 mg/d i.v. for 3 days, followed by prednisone, 1 mg/kg/d IBW (maximum 80 mg/d)
2-4	0.6 mg/kg/d
4-8	0.4 mg/kg/d
8-10	30 mg/d
10-11	25 mg/d
11-12	20 mg/d
12-13	17.5 mg/d
13-14	15 mg/d
14-15	12.5 mg/d
15-16	10 mg/d
16-	IBW <70 kg: 7.5 mg/d IBW ≥70 kg: 10 mg/d
Discontinue after 6 months	

Cyclophosphamide: 2 mg/kg/d orally for 3 months.

Plasmapheresis: One 4-liter exchange per day with 5% albumin. Add 150-300 ml fresh frozen plasma at the end of each pheresis session if patients have pulmonary hemorrhage, or have had recent surgery, including kidney biopsy. Plasmapheresis should be continued for 14 days or until anti-GBM antibodies are no longer detectable.

GBM, glomerular basement membrane; GN, glomerulonephritis; IBW, ideal body weight.

There is no evidence to support these dosing schedules, which are based on regimens associated with good outcome in observational studies.

Nefropatia toczniowa

Entry criterion

Anti-nuclear antibodies at a titre of $\geq 1:80^*$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test

Additive criteria

Do not count a criterion if an explanation other than systemic lupus erythematosus is more likely

Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient

At least one clinical criterion is required

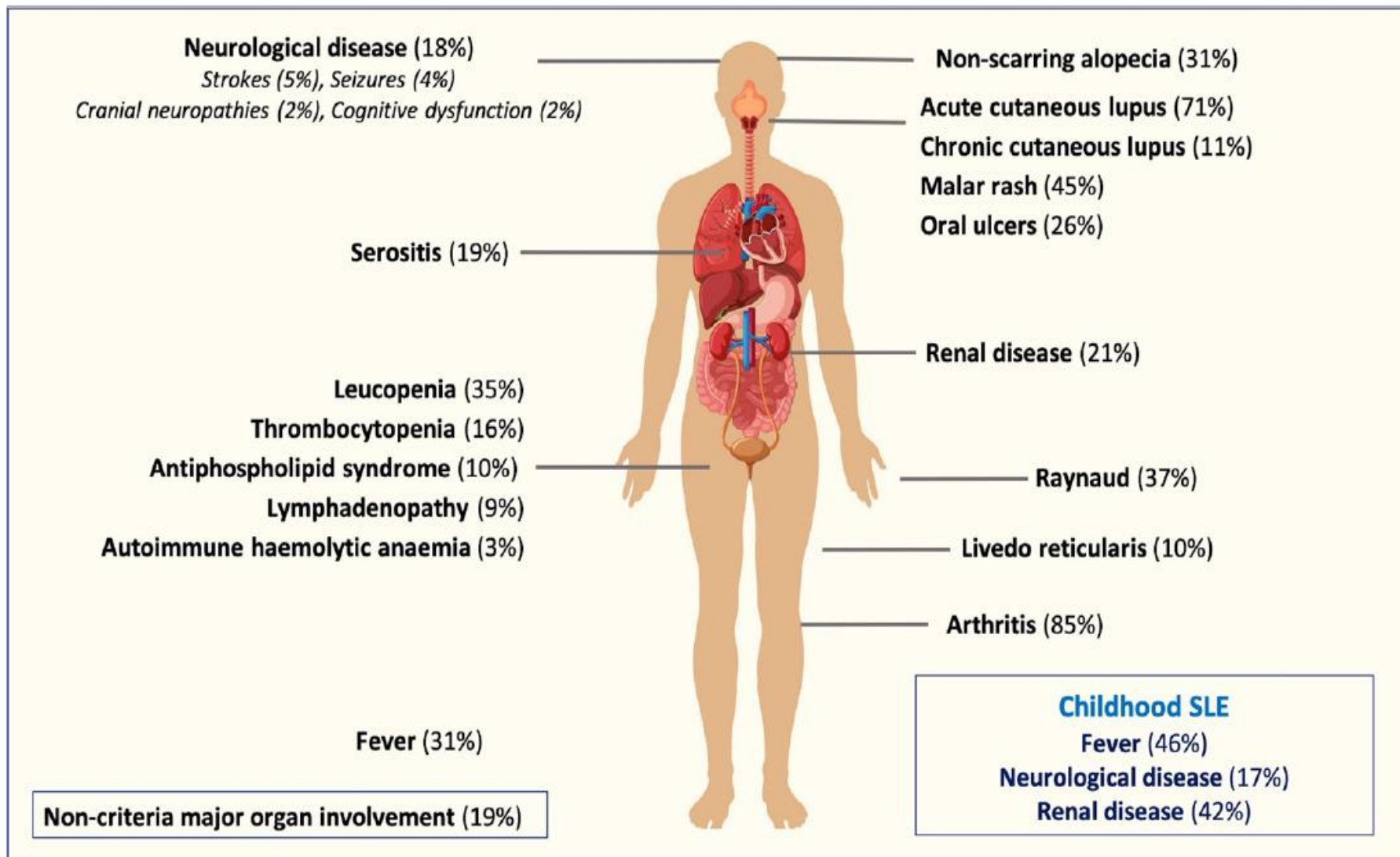
Criteria need not occur simultaneously

Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score

Clinical domains and criteria	Weight	Immunological domains and criteria	Weight
Constitutional Fever	2	Anti-phospholipid antibodies Anti-cardiolipin antibodies or anti- $\beta 2$ GP1 antibodies or lupus anticoagulant	2
Cutaneous Non-scarring alopecia Oral ulcers Subacute cutaneous or discoid lupus Acute cutaneous lupus	2 2 4 6	Complement proteins Low C3 or low C4 Low C3 and low C4	3 4
Arthritis Either synovitis characterised by swelling or effusion in $\geq$ two joints or tenderness in $\geq$ two joints plus ≥ 30 min of morning stiffness	6	Highly specific antibodies Anti-dsDNA antibody [†] Anti-Smith antibody	6 6
Neurological Delirium Psychosis Seizure	2 3 5		
Serositis Pleural or pericardial effusion Acute pericarditis	5 6		
Haematological Leucopenia Thrombocytopenia Autoimmune haemolysis	3 4 4		
Renal Proteinuria >0.5 g/24 h Renal biopsy class II or V lupus nephritis Renal biopsy class III or IV lupus nephritis	4 8 10		

Classify as systemic lupus erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled

Figure 1: 2019 European League Against Rheumatism and American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus



Patogeneza TRU

W patogenezie choroby istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, epigenetyczne, środowiskowe i hormonalne, które współdziałając ze sobą, prowadzą do powstawania licznych zaburzeń immunologicznych. W przebiegu choroby występują zaburzenia zarówno odporności wrodzonej, jak i nabytej.

U chorych na TRU stwierdza się:

- upośledzenie funkcji supresyjnych limfocytów T;**
- aktywację pomocniczych limfocytów T oraz limfocytów B (autoreaktywne limfocyty T i B);**
- zaburzenia apoptozy;**
- defekty w usuwaniu krążących kompleksów immunologicznych.**

Zdezorganizowana apoptoza oraz nieprawidłowe, opóźnione usuwanie komórek apoptotycznych prowadzą do uwalniania do krwioobiegu autoantygenów jądrowych: dużej ilości chromatyny oraz produktów katabolizmu chromatyny – wolnych nukleosomów. Dochodzi do produkcji autoprzeciwciał przez aktywowane limfocyty B przede wszystkim przeciw antygenom jądrowym (DNA, Sm, RNA, Ro, La), które tworzą z chromatyną kompleksy immunologiczne. Związanie kompleksów z błoną podstawną naczyń indukuje proces zapalny. Obserwowane uszkodzenia narządowe są konsekwencją bezpośredniego działania przeciwciał, odkładania się kompleksów immunologicznych lub ich powstawania in situ z następową aktywacją układu dopełniacza

Autoprzeciwiała w SLE

Table 2. Pathogenic Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus.*

Antigen Specificity	Prevalence† %	Main Clinical Effects	Source of Evidence		
			Clinical Studies	Studies of Tissues from Patients with Lupus	Animal Models
Anti-double-stranded DNA	70–80	Kidney disease, skin disease	ter Borg et al., ²³ Bootsma et al., ³¹ Tseng et al. ³²	Koffler et al. ²⁰	Ravirajan et al., ³³ Ehrenstein et al., ³⁴ Madaio et al. ³⁵
Nucleosomes	60–90	Kidney disease, skin disease	Amoura et al. ²⁶	Grootscholten et al., ³⁶ Kalaaji et al., ³⁷ Kalaaji et al. ³⁸	Kramers et al., ³⁹ van Bruggen et al. ⁴⁰
Ro	30–40	Skin disease, kidney disease, fetal heart problems	Buyon and Clancy, ⁴¹ Sontheimer et al. ⁴²	Mannik et al., ²⁵ Clancy et al., ⁴³ Maddison and Reichlin ⁴⁴	
La	15–20	Fetal heart problems	Buyon and Clancy ⁴¹	Mannik et al. ²⁵	
Sm	10–30	Kidney disease	McCarty et al. ⁴⁵	Mannik et al. ²⁵	
NMDA receptor	33–50	Brain disease	Yoshio et al., ⁴⁶ Laptev et al. ⁴⁷	Kowal et al. ²⁷	Kowal et al. ²⁷
Phospholipids	20–30	Thrombosis, pregnancy loss	Alarcón-Segovia et al. ⁴⁸		Girardi et al., ⁴⁹ Pierangeli et al. ⁵⁰
α-Actinin	20	Kidney disease	Mason et al., ⁵¹ Becker-Merok et al. ²⁸		Mostoslavsky et al., ⁵² Deocharan et al. ⁵³
C1q	40–50	Kidney disease	Siebert et al. ²⁹	Mannik et al. ²⁵	

* NMDA denotes *N*-methyl-D-aspartate.

† Prevalence data were obtained from a number of sources, including Amoura et al.,²⁶ Kowal et al.,²⁷ Becker-Merok et al.,²⁸ Siebert et al.,²⁹ and Ehrenstein and Isenberg.³⁰

Rahman A, Isenberg D. *N Engl J Med* 2008;358:929-939

a Unfortunate combination of genetic variants promoting a
Loss of immune tolerance

Additional hormonal/infectious triggers
Expansion of autoreactive lymphocytes

Additional genetic variants promoting persistently active autoreactive clones and/or organ susceptibility
Persistent autoimmune activity

ANA and anti-dsDNA IgG
No symptoms

Cellular/humoral autoimmunity
Fever, fatigue, arthralgia

Organ damage

b

Subepithelial immune deposits.
Lupus nephritis class V

Subendothelial immune deposits.
Lupus nephritis class III and IV

Mesangial immune deposits.
Lupus nephritis class I and II

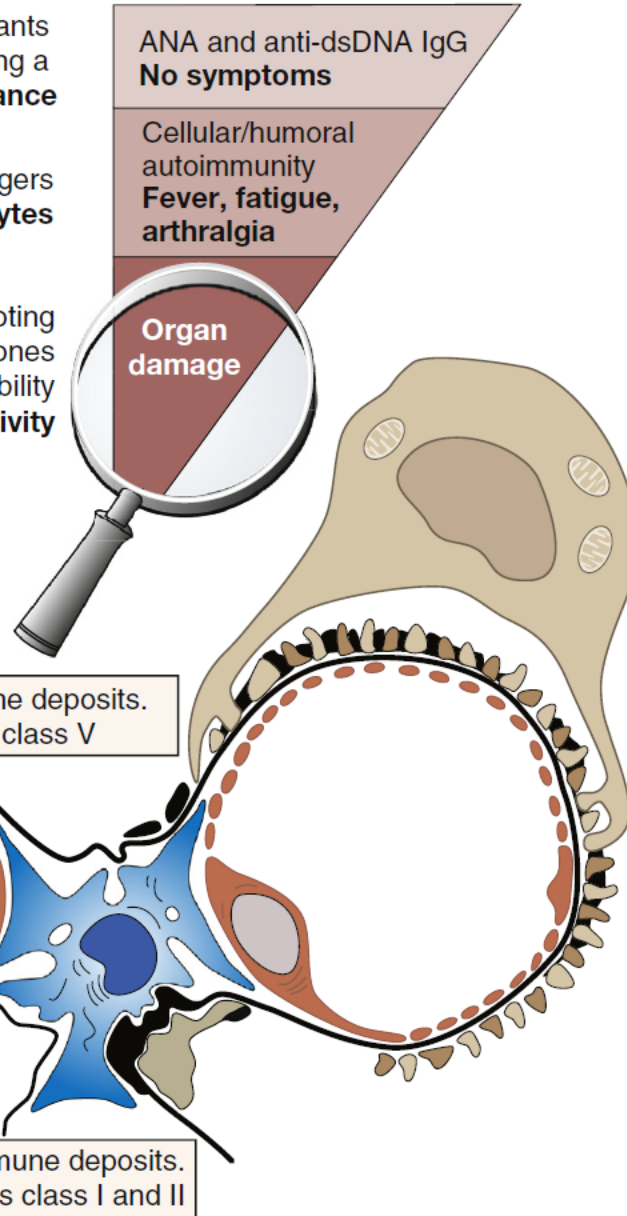


Table 2. Prevalence of clinical manifestations in patients with lupus nephritis

Clinical Manifestation	Approximate Prevalence, %
Proteinuria	100
Nephrotic range proteinuria/ nephrotic syndrome	50
Microscopic hematuria	80
Macroscopic hematuria	<5
Urinary red blood cell casts	30
Other urinary cellular casts	30
Renal insufficiency	60
Rapid decline in kidney function	15
Hypertension	30
Tubular abnormalities	70

Klasyfikacja zmian kłębuszkowych w przebiegu toczniowego zapalenia nerek, 2004.

Classification of glomerular changes in the course of lupus nephritis (LN).

KLASA	DEFINICJA I CHARAKTERYSTYKA
I minimalne zmiany mezangialne	prawidłowe kłębuszki w MŚ złogi kompleksów immunologicznych na terenie mezangium uchwytne w IFL, lub ME
II mezangialne rozplemowe TZN	zwiększenie komórkowości mezangium w MŚ, bez zmian kapilarnych złogi na terenie mezangium w IFL i/lub ME dopuszczalne pojedyncze złogi podnabłonkowe lub podśródbłonkowe w IFL i/lub ME
III ogniskowe TZN	aktywne i/lub nieaktywne, segmentalne lub globalne zmiany zapalne wewnątrz- lub/i zewnątrzkapilarne, zwykle z obecnością złogów podśródbłonkowych: III (A): ogniskowe rozplemowe TZN III (A/C): ogniskowe rozplemowe TZN ze zmianami aktywnymi i przewlekłymi III C: ogniskowe TZN ze zmianami przewlekłymi
IV rozlane TZN	aktywne i/lub nieaktywne rozlane, segmentalne (S) lub globalne (G) zmiany zapalne wewnątrz- lub/i zewnątrzkapilarne ze złogami podśródbłonkowymi, widoczne w $\geq 50\%$ dostępnych ocenie kłębuszków: IV-S (A): rozlane rozplemowe segmentalne TZN, zmiany aktywne IV-G (A): rozlane rozplemowe globalne TZN, zmiany aktywne IV-S (A/C): rozlane rozplemowe segmentalne TZN, zmiany aktywne i przewlekłe IV-G (A/C): rozlane rozplemowe globalne TZN, , zmiany aktywne i przewlekłe IV-S (C): rozlane segmentalne TZN, zmiany przewlekłe IV-G (C): rozlane globalne TZN, zmiany przewlekłe
V błoniaste TZN	globalne lub segmentalne podnabłonkowe ziarniste złogi widoczne w MŚ, IFL, i/lub ME, jeśli współistnieje ze zmianami odpowiadającymi klasie III lub IV, komponent błoniasty musi być uchwytne w $> 50\%$ kłębuszków
VI zaawansowane twerdnienie kłębuszków	$>90\%$ kłębuszków jest stwardniałych

Wskaźniki aktywności i przewlekłości zmian w przebiegu TZN.

The activity and chronicity index in lupus nephritis (LN).

Wskaźnik aktywności (zmian kłębuszkowych) (zakres: 0-24)
• rozplam wewnątrzkapilarny (0–3) • obecność neutrofili w świetle kapilar (0–3) • obecność złogów szklistych w rejonie podśródbłonkowym kapilar (0–3) • ogniska martwicy/karyorrhexis (0–3) × 2 • obecność półksiężyców komórkowych (0–3) × 2 • zapalenie w śródmiaższu (0–3)
Wskaźnik zaawansowania zmian przewlekłych (zakres 0-12)
• stopień stwardnienia kłębuszków (0–3) • obecność półksiężyców włóknistych (0–3) • rozległość zaniku cewek (0–3) • rozległość włóknienia śródmiaższowego (0–3)

Rokowanie w zależności od obrazu hist-pat

Table 1

Clinico-pathological correlations and implication for therapy.

ISN/RPS	Renal pathology	Clinical signs	ESRD risk	Treatment
I	No hypercellularity Mesangial ID only	Low grade proteinuria	Very low	ACEI/ARB HCQ
II	Purely mesangial hypercellularity Mesangial deposits	Low grade proteinuria	Very low	ACEI/ARB HCQ
III/IV	Endo/extracapillary hypercellularity Sub-endothelial ID	Proteinuria Renal impairment	10–20%	ACEI/ARB HCQ GC Other IS
V	Widening of BM Spikes Sub-epithelial ID	Proteinuria Renal impairment	<10%	ACEI/ARB HCQ GC selected cases IS selected cases

ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; ESRD: end-stage renal disease; ID: immune deposits; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blockers; HCQ: hydroxychloroquine; A: active; C: chronic; GC: glucocorticoids; IS: immunosuppressant; BM: basement membrane.

Remisje i nawroty

- **Przeżycie 5-cio letnie nerek przy remisji vs brak remisji : 94 vs 46%**
- **Przeżycie 10-letnie nerek: 94 vs 31%; przeżycie chorych: 95 vs 60%**
- **Nawroty: 35 do 60% (badana populacja, stosowana IS), przy stosowaniu MMF lub dłuższej terapii podtrzymującej 20-25%**
- **Nie leczyć wzrostu miana anty-dsDNA przy braku objawów klinicznych - ścisła obserwacja, ale wzrost dsDNA, obniżenie dotychczas prawidłowego dopełniacza - 75% nawrót w okresie 8 do 10 tygodni**
- **Monitorowanie: kreatyniny, moczu, dsDNA, dopełniacza co 3 – 4 miesiące u stabilnych chorych w celu wykrycia nawrotu**

Czynniki rokownicze

Table 4 | Lupus nephritis patients at high risk for poor renal outcome (risk increases with the number of risk factors present)

Patient characteristics	Serologic characteristics	Histologic characteristics
• African or Hispanic ancestry • Male • Pediatric onset • Frequent relapses • Incomplete remission • Neuropsychiatric lupus • Proteinuria >4 g/d at diagnosis	• Antiphospholipid antibodies or antiphospholipid syndrome • Persistent hypocomplementemia • High titer dsDNA antibodies • High titer C1q antibodies	• Crescentic glomerulonephritis • Thrombotic microangiopathy • Extensive tubulointerstitial damage

dsDNA, double-stranded DNA.

Leczenie SLE

- **Leczenie niespecyficzne- nefroprotekcyjne**
- **Indukcja remisji**
- **Leczenie podtrzymujące remisję**
- **Leczenie nawrotów**
- **Leczenie opornego LN**

Klasa I- leczenie objawów pozanerkowych

Klasa II- (rozplemowe mezangialne)-

-białkomocz < 1,0 g/d, leczyć objawy pozanerkowe

-białkomocz.3,0 g/d- leczyć jak nefropatię zmian minimalnych

Klasa III i IV

Leczenie indukcyjne

-GS+ Cyklofosfamid

-GS+mykofenolan mofetylu

Leczenie podtrzymujące

-GS+MMF co najmniej 3 lata

-GS+Azatiopryna

-GS+ inhibitor kalcyneuryny

Klasa V- leczenie jeśli przebiega z zespołem nerczycowym

GS w skojarzeniu z CyC, CNI, Aza lub MMF

EURO-LUPUS regimen

INDUCTION

3 x 750 mg IV MP qd

6 x 500 mg IV CPM q2w

0.5 mg pred. /kg/d 1 month

MAINTENANCE

AZA 2 mg/kg/d at 3m

taper GC by 2.5 mg q2w

plateau at 5-7.5 mg

Klasa VI- leczenie zachowawcze

Wszyscy pacjenci z nefropatią toczniową powinni otrzymywać hydroksychlorochinę (także w ciąży)

Mechanizm działania leku prawdopodobnie polega na hamowaniu fosfolipazy A₂, stabilizacji lizosomów, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do zmniejszenia pobudzenia limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał.

Wszystkie leki przeciwmalaryczne mają ponadto słabe właściwości filtrów chroniących przed promieniowaniem UV.

Leczenie nawrotów

Zastosować to samo leczenie indukcyjne, na które obserwowano wcześniej remisję, brak odpowiedzi- powtórzyć biopsję nerki

Leczenie przypadków opornych

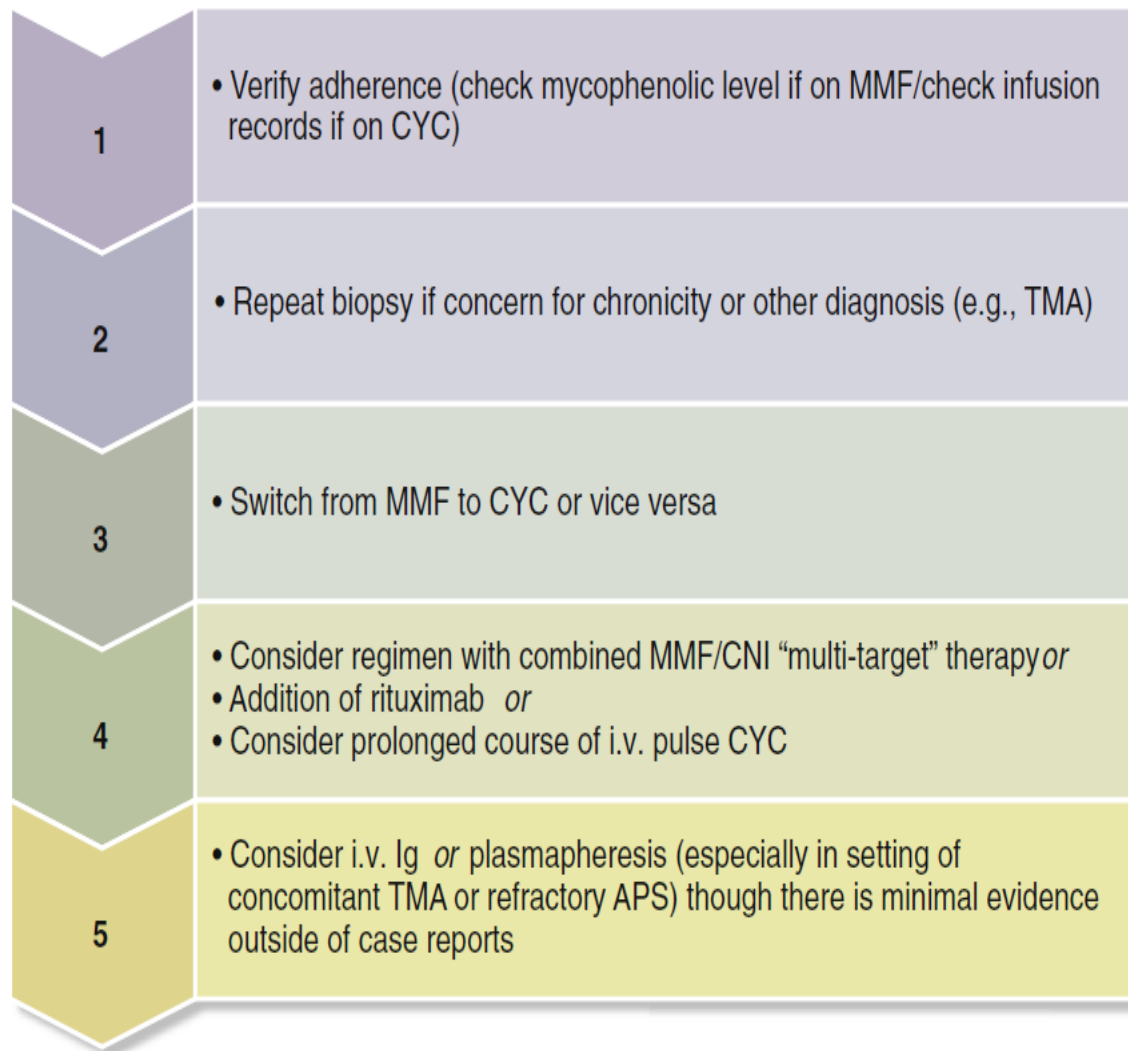


Figure 1 | Algorithm for refractory disease in lupus nephritis. APS, antiphospholipid syndrome; CNI, calcineurin inhibitor; CYC, cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil; TMA, thrombotic microangiopathy.

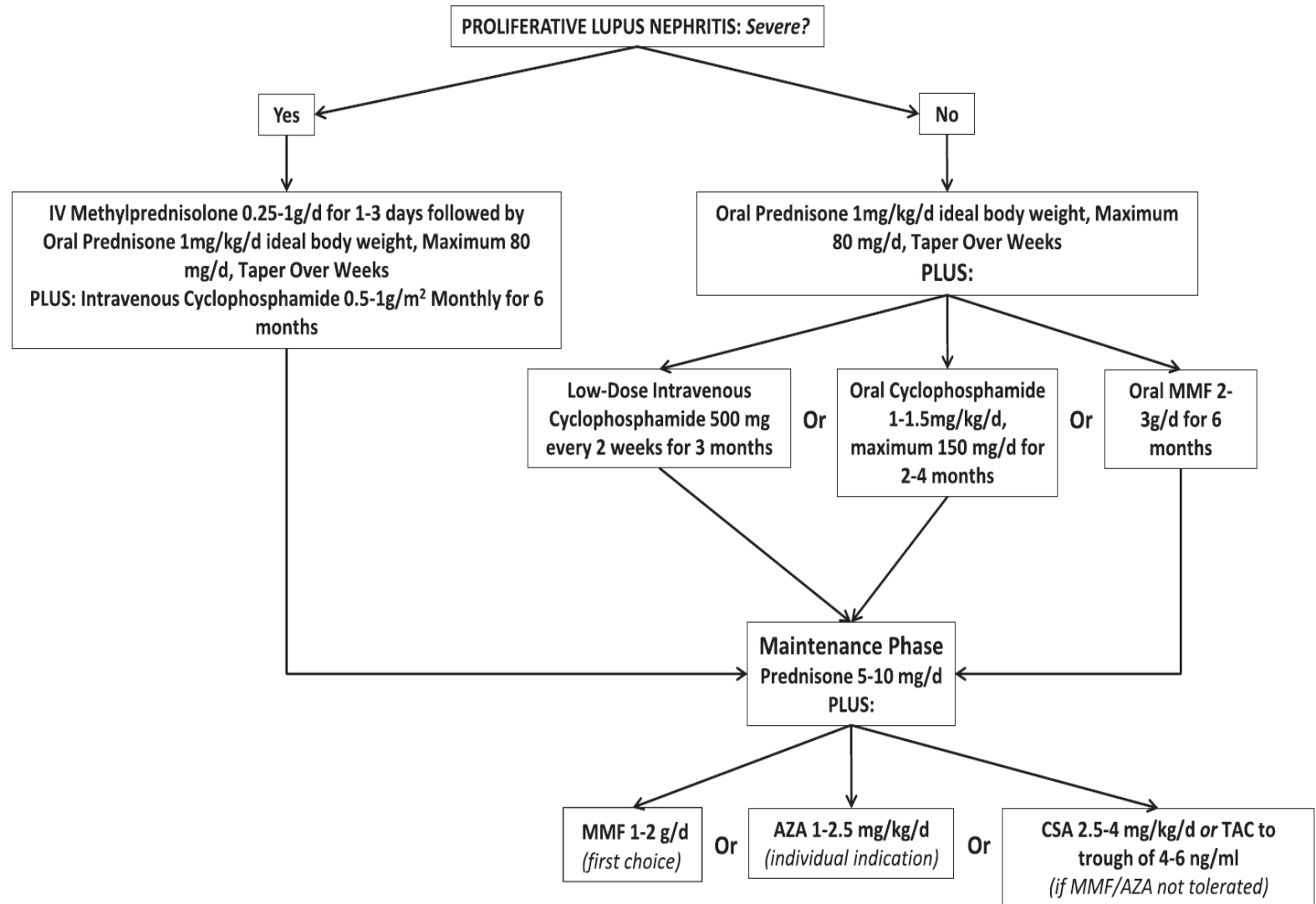


Figure 2. | Current induction and maintenance treatment choices for proliferative lupus nephritis. Patients are considered to have severe lupus nephritis if they have functional kidney injury with an elevated serum creatinine and/or heavy proteinuria, evidence that the loss of renal function occurred over a relatively short period of time and active histologic injury with glomerular crescents and necroses affecting several glomeruli. AZA, azathioprine; CSA, cyclosporine A; MMF, mycophenolate mofetil; TAC, tacrolimus.

Nowe terapie w SLE

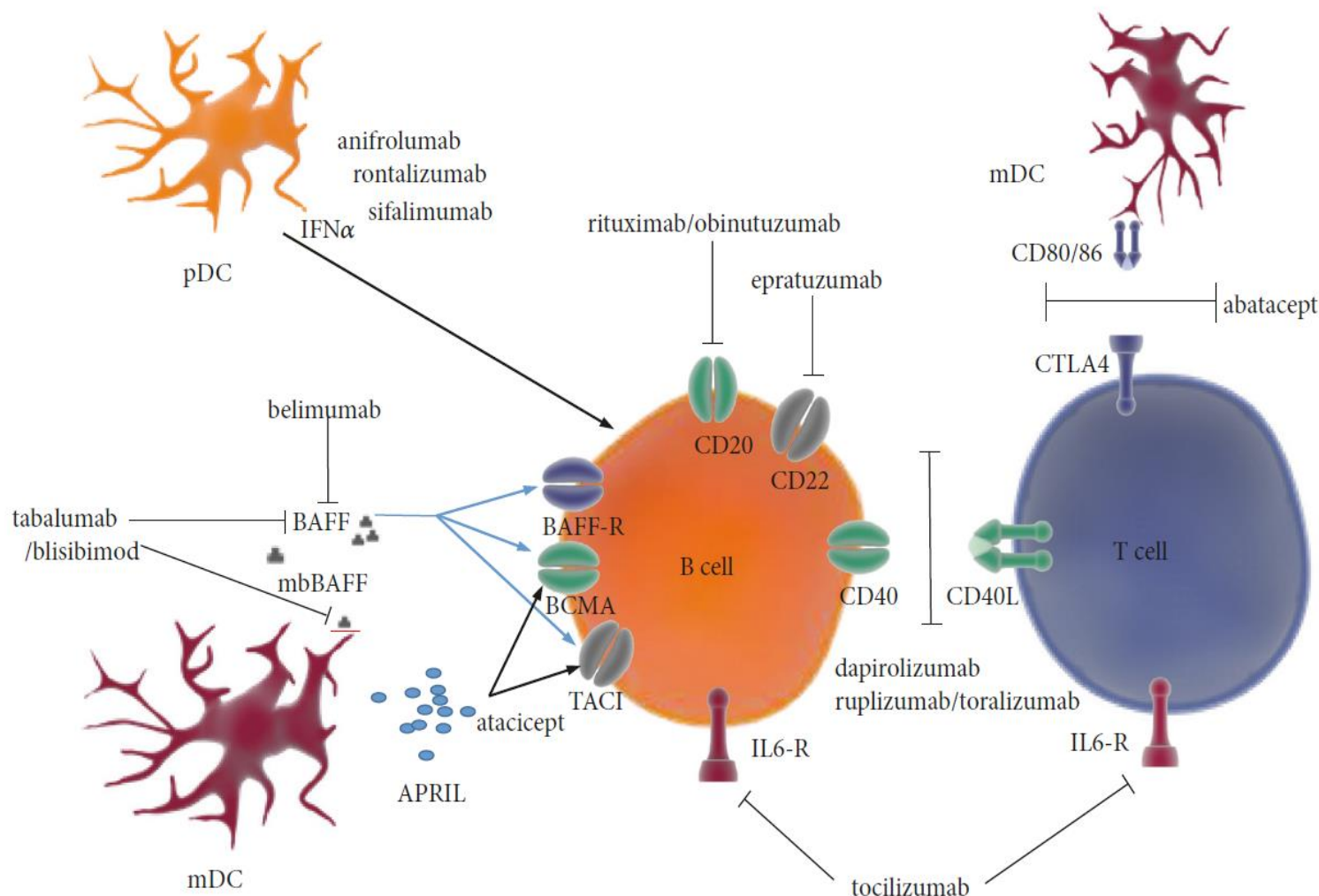


FIGURE 1: Targets for biological therapies in systemic lupus erythematosus (modified from [14]). APRIL: a proliferation-inducing ligand; BAFF: B cell-activating factor belonging to the TNF family; BAFF-R: BAFF receptor; BCMA: B cell maturation antigen; CD40L: CD40 ligand; CTLA4: cytotoxic T lymphocyte associated protein 4; $IFN\alpha$: interferon alpha; IL6-R: interleukin 6 receptor; mbBAFF: membrane-bound BAFF; mDC: myeloid dendritic cell; pDC: plasmacytoid dendritic cell; TACI: transmembrane activator-1 and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor.

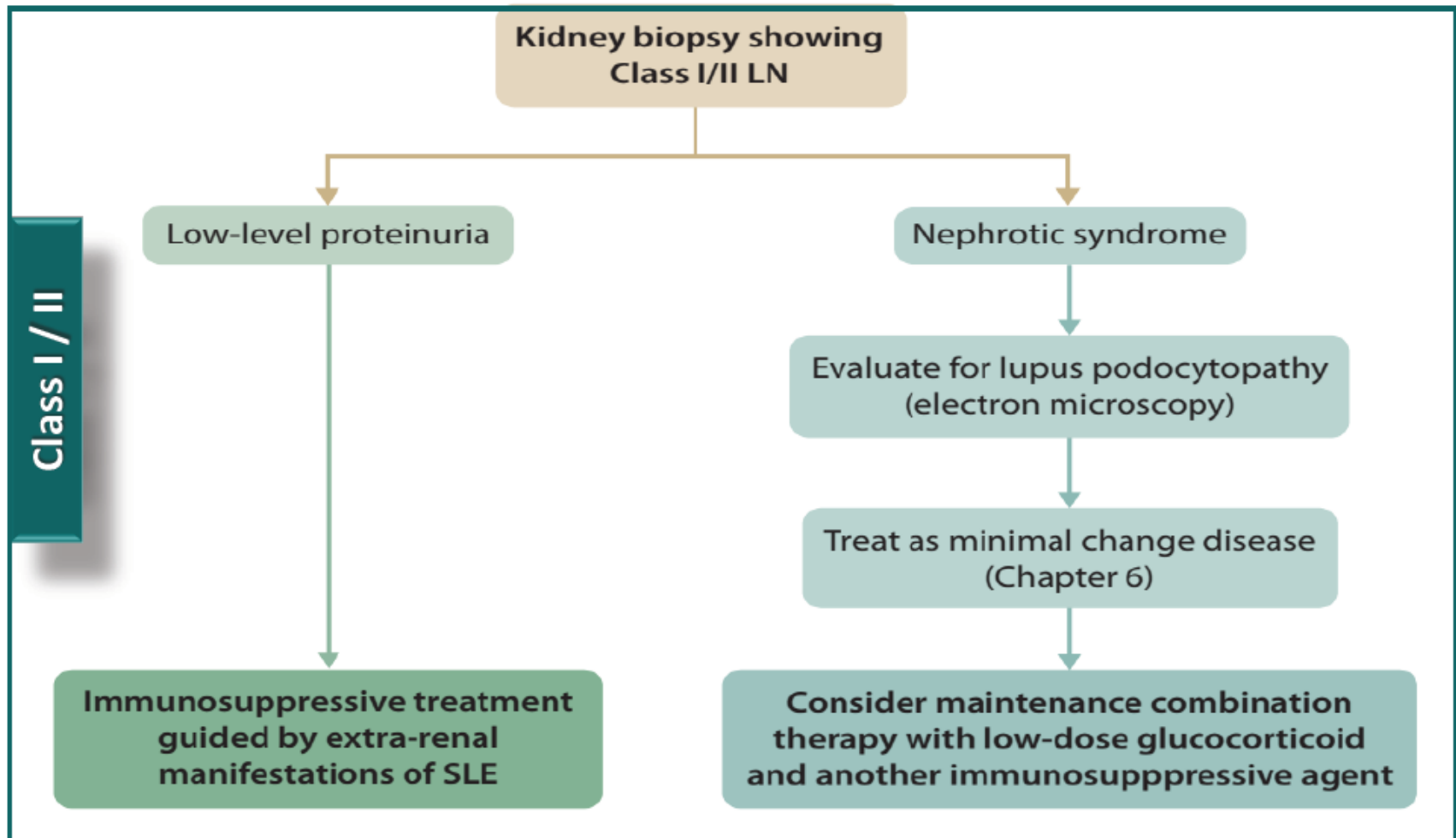
Table 4. Active Clinical Trials in LN

Drug Name	MOA	Phase	Sponsor
Voclosporin	Calcineurin inhibitor	3	AURA-LV; Aurinia Pharmaceuticals
Obinituzumab	Monoclonal anti-CD20	3	Nobility; Roche
Anifrolumab	IFN- α receptor blocker	2	TULIP-LN; AstraZeneca
Belimumab	Anti-BAFF	3	BLISS-LN; Glaxosmithkline
Belimumab plus rituximab	B-Cell depletion + BAFF suppression	2	ITN-CALIBRATE; Immune Tolerance Network
CFZ533X2202	Anti-CD40-CD40L	2	Novartis
BMS-986165	Tyrosine kinase 2 inhibitor, blocks IL-12/23, interferon	2	Paisley-LN; Bristol-Squibb Myers
KZR-616	Targeted inhibition of immunoproteosome	2	Kezar Pharmaceuticals

Abbreviations: BAFF, B-cell activating factor; IFN- α , interferon α ; IL-12, interleukin 12; MOA, mechanism of action.

Lupus nephritis

Recommendation 10.2.1.1. We recommend that patients with LN be treated with hydroxychloroquine or an equivalent antimalarial unless contraindicated (1C).



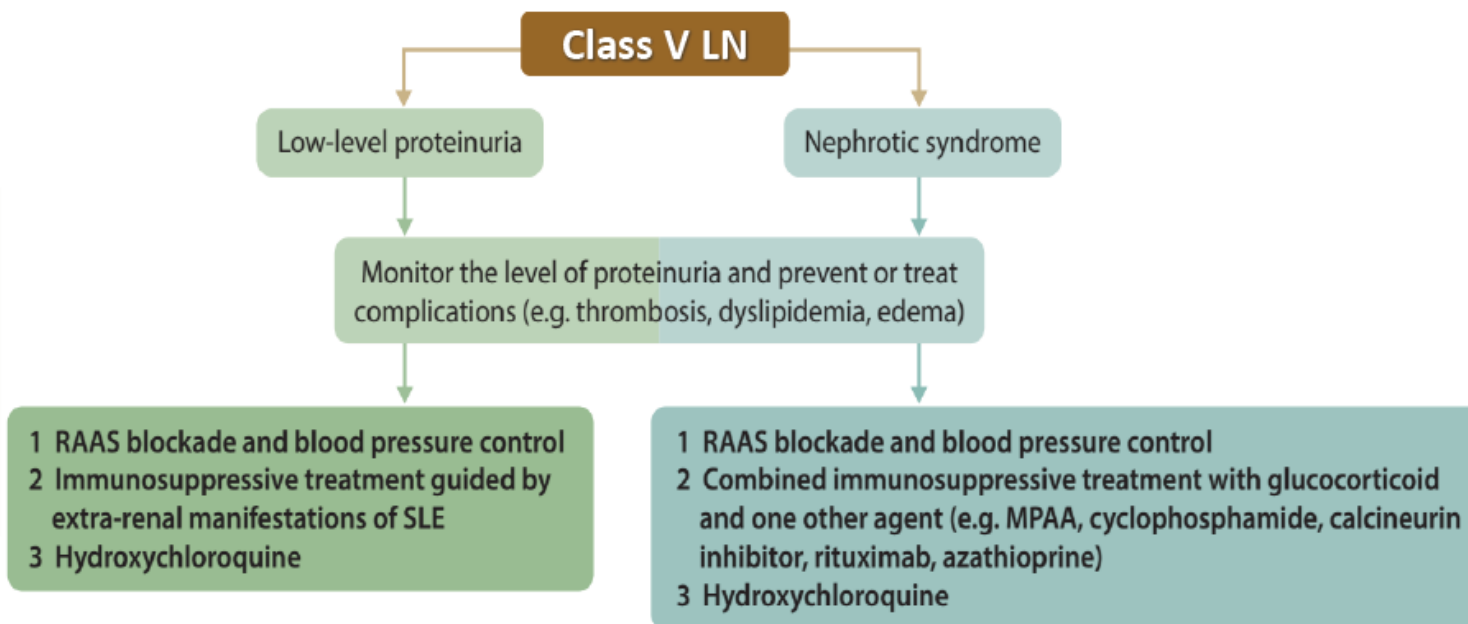
Lupus nephritis

Class III or IV

Recommendation 10.2.3.1.1. We recommend that patients with active Class III or IV LN, with or without a membranous component, be treated initially with corticosteroids plus either low dose i.v. cyclophosphamide or MPAA (1B).

Recommendation 10.2.3.2.1. We recommend that after completion of initial therapy patients should be placed on MPAA for maintenance (1B).

Class V



Klasyfikacja krioglobulinemii

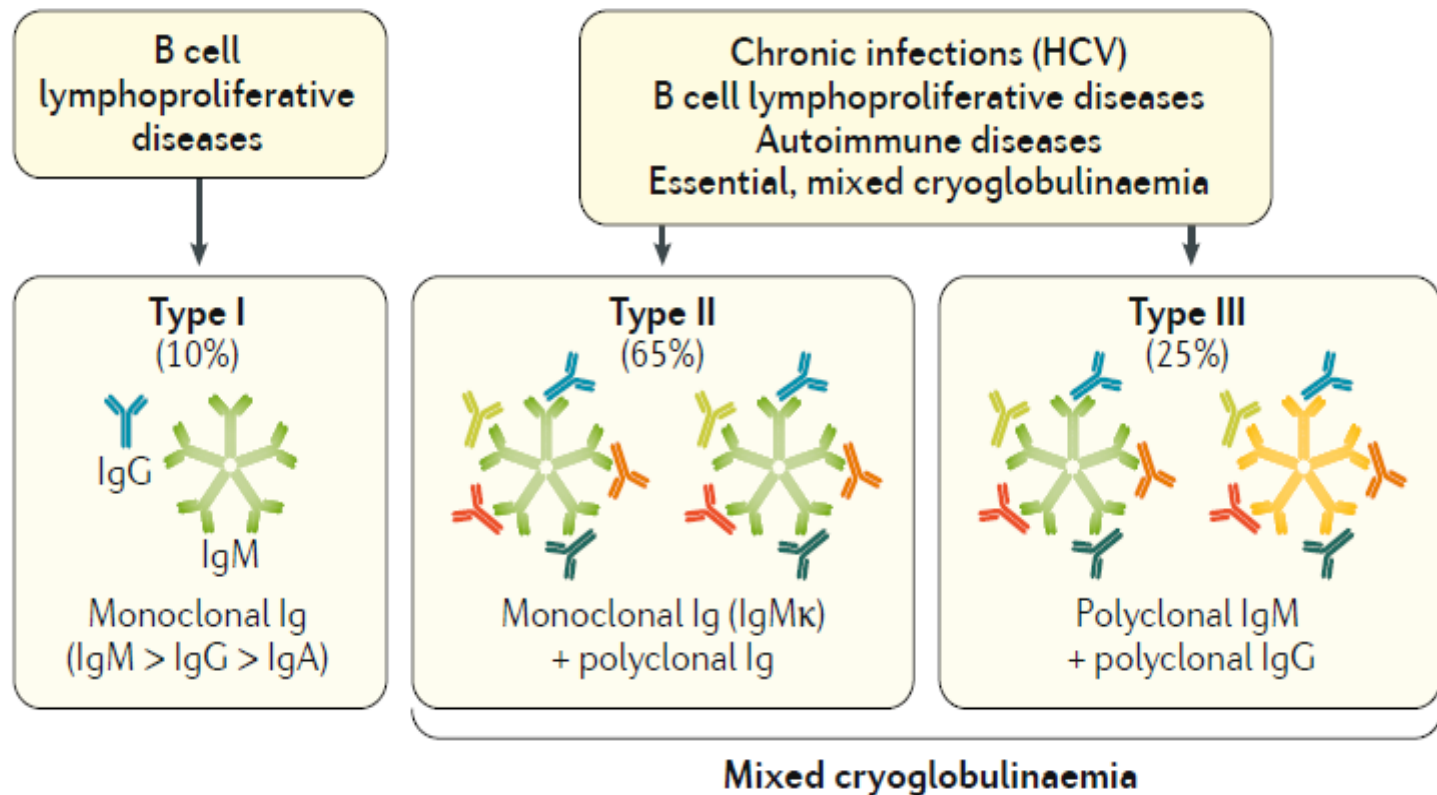


Fig. 1 | **Classification of cryoglobulinaemia based on immune typing.** Type I

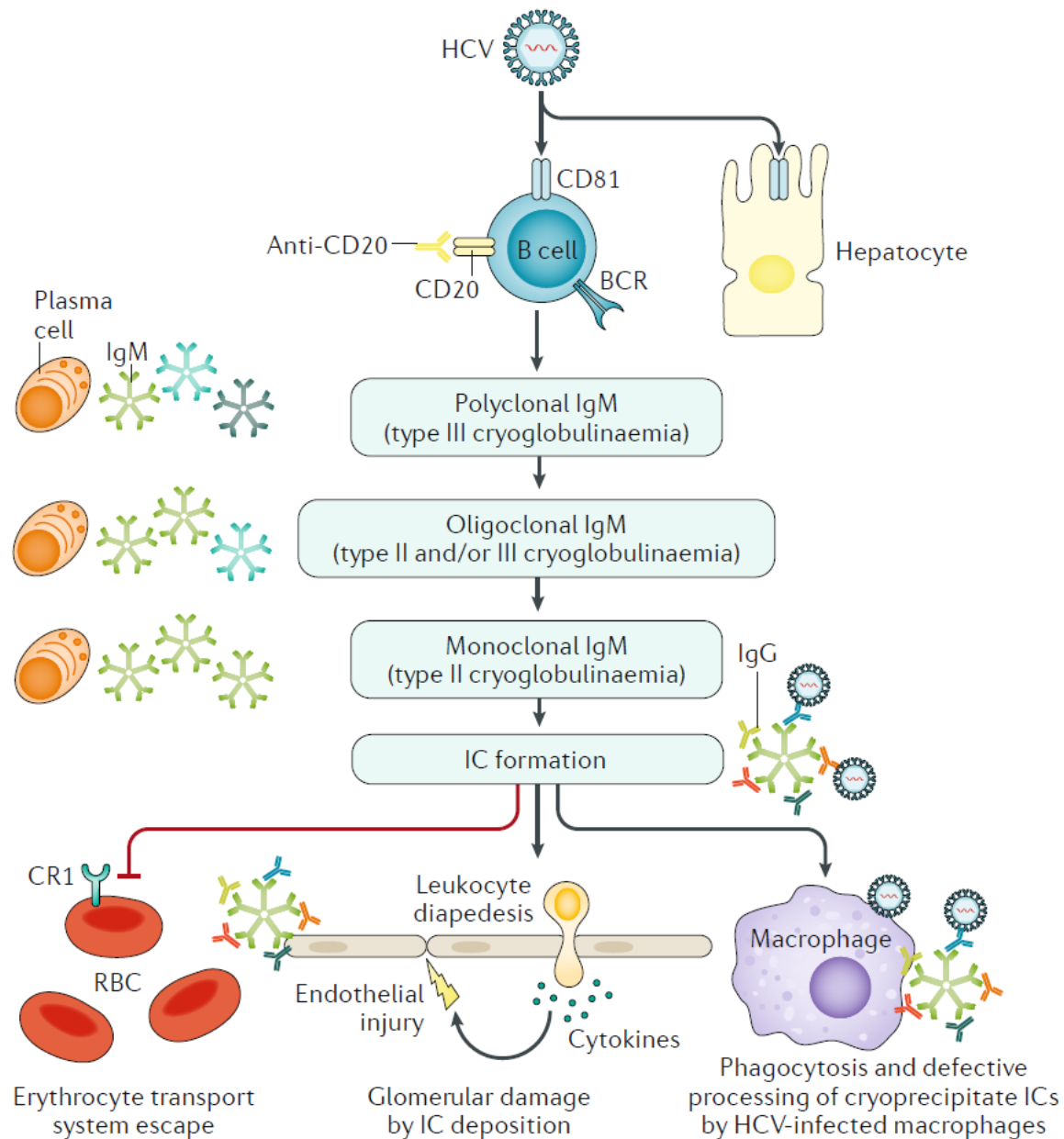


Fig. 2 | **Mechanisms of HCV-related cryoglobulinaemia vasculitis.** B cells are targets

Mixed cryoglobulinaemia vasculitis

Clinical

- Purpura
- Weakness
- Arthralgias
- Liver involvement
- Renal involvement
- Skin involvement
- Peripheral neuropathy

Serological

- Mixed cryoglobulins
- RF+
- Low C4

Pathological

- Leukocytoclastic vasculitis
- B cell expansion

Krioglobulinemia

- **Mieszana krioglobulinemia (CM)- zapalenie małych naczyń - etiologia HCV**
 - **CM u 36-54% z aktywnym zakażeniem HCV**
 - **Anty-HCV u 70-90% pacjentów z CM**
- **Objawy kliniczne HCV-krioglobulinemii w 3% przypadków**
 - **Plamica 90%**
 - **Neuropatia obwodowa 28%**
 - **kzn 50%**
 - **zapalenie stawów 25%**
 - **Zespół Raynaud'a 28%**
 - **Krążące krioglobuliny**
 - **Obniżone frakcje dopełniacza C1, C4, C3**
 - **Czynnik reumatoidalny**

MC

- **HCV powoduje poli- lub monoklonalną ekspansję limfocytów B.**
- **W kriglobulinemii kompleksy immunologiczne zawierające antygeny HCV, przeciwciała IgG i skierowane przeciwko nim IgM o aktywności czynnika reumatoidalnego odkładają się w ścianach naczyń**
- **Zajęcie nerek w 35%-60% przypadków, obraz hist-pat to błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek, w 30% ostry początek z ostrą niewydolnością nerek, w 55% białkomocz, krwinkomocz, upośledzenie funkcji nerek, schyłkową niewydolność nerek stwierdza się w 7,6% przypadków**
- **Próby leczenia przeciwwirusowego po opanowaniu ostrych objawów choroby (immunosupresja) –eliminacja antygeny wywołującego reakcję immunologiczną.**

Krioglobulinemia -postępowanie

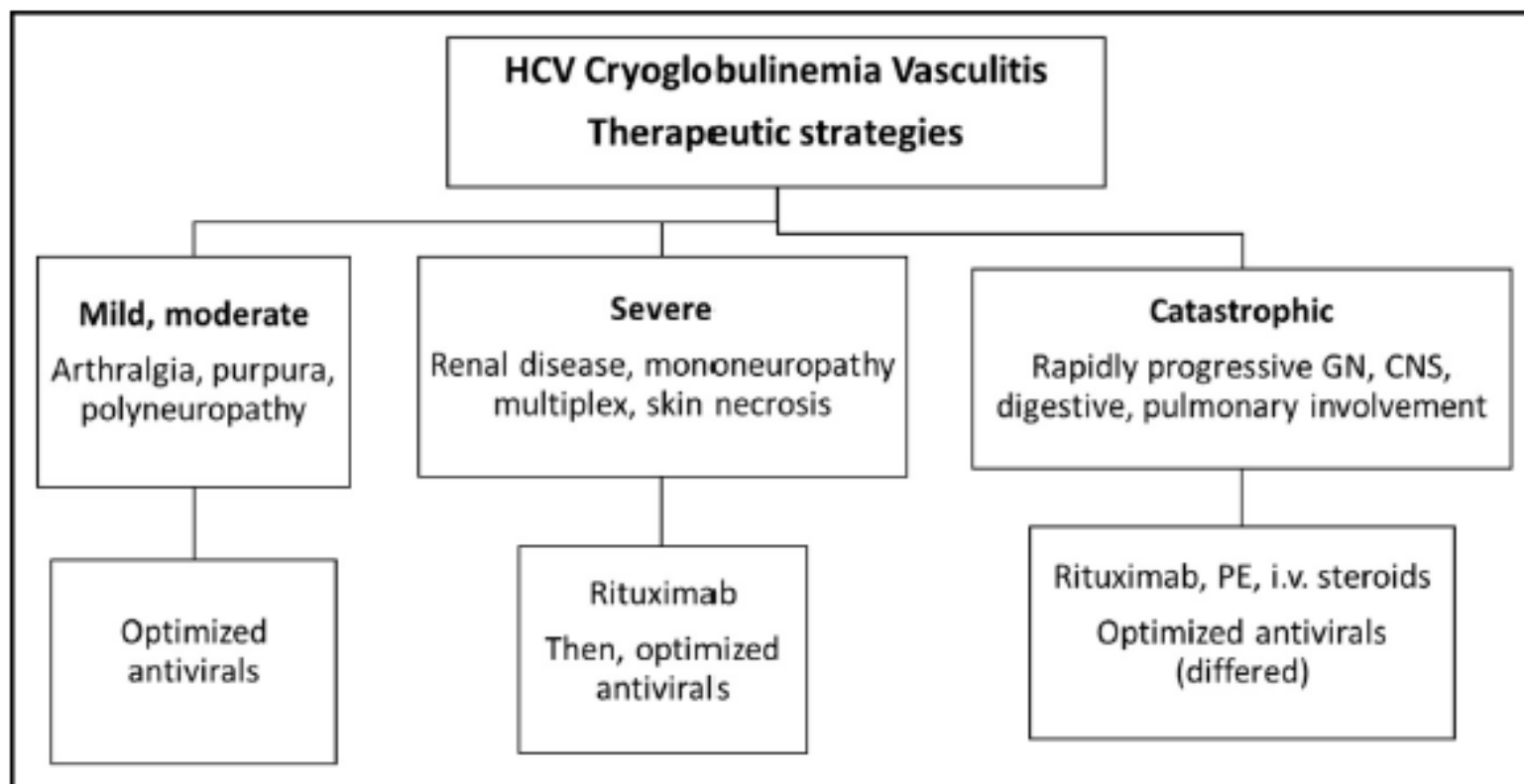


Figure 3 Treatment of HCV-related mixed cryoglobulinemia vasculitis according to the presentation. CNS = central nervous system; GN = glomerulonephritis; HCV = hepatitis C virus.