Autoprotilátky u systémových onemocnění pojiva a ANCA asociovaných vaskulitid, jejich vztah k intersticiálním plicním procesům a prognóze

Martina Doubková¹, Jana Pokorná²

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²Laboratoř autoimunitní diagnostiky Dermatovenereologického oddělení LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Plicní postižení včetně intersticiálního plicního postižení (IPP) jsou častou komplikací systémových onemocnění pojiva (SOP) a ANCA asociovaných vaskulitid (AAV – antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis). Plicní komplikace jsou prognostickým faktorem SOP a vaskulitid. Vyšetření autoprotilátek je součástí diferenciálně diagnostického algoritmu plicních onemocnění. Jejich význam je převážně klinicko-diagnostický. Pomocí některých autoprotilátek, zejména u SOP, je možné se vyjádřit k prognóze plicní nemoci.

Klíčová slova: autoprotilátky – intersticiální plicní procesy – prognóza – systémové onemocnění pojiva – vaskulitidy

Autoantibodies in systemic connective tissue disease and ANCA-associated vasculitis, their relationship to interstitial lung diseases and prognosis

Summary

Lung disease, including interstitial lung disease (ILD), is a frequent complication of systemic connective tissue disorders (CTD) and ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) associated vasculitis (AAV). Pulmonary manifestations are prognostic factor of CTDs and vasculitis. Autoantibodies assessment is a part of differential diagnosis algorithm of lung diseases. Autoantibodies importance is mainly clinical-diagnostic. Using detection of some autoantibodies it is possible to determine prognosis of lung involvement, especially in CTDs.

Key words: autoantibodies – connective tissue disease – interstitial lung diseases – prognosis – vasculitis

Úvod

Plicní postižení včetně intersticiálního plicního postižení (IPP) jsou častou komplikací systémových onemocnění pojiva (SOP) a ANCA asociovaných vaskulitid (AAV – antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis). Obsahem práce je klinický a prognostický význam autoprotilátek u SOP a ANCA vaskulitid ve vztahu k plicnímu nálezu, zejména intersticiálnímu plicnímu postižení.

I. Autoprotilátky u systémových onemocnění pojiva

Systémová onemocnění pojiva (SOP), starším názvem kolagenózy, jsou heterogenní skupina imunologicky podmíněných zánětlivých onemocnění projevujících se multiorgánovým postižením [1]. U pacientů se SOP bývá postižena jakákoliv část respiračního ústrojí: dýchací cesty (bronchiectazie, bronchiolitidy), pleura, plicní parenchym

(intersticiální plicní postižení – IPP, difúzní alveolární krvácení, aspirační pneumonie, pneumonie/oportunní infekce, malignity), plicní cévní řečiště, dýchací svaly (bránice). IPP jsou heterogenní skupina převážně chronických nenádorových a neinfekčních onemocnění alveolů a intersticia. Fenotypy postižení plicního intersticia jsou pro dané SOP nespecifické a obvykle kopírují fenotypy idiopatických intersticiálních pneumonií (IIP). IIP jsou skupinou akutních, subakutních a chronických intersticiálních plicních nemocí charakterizovaných různým stupněm zánětu a různým stupněm plicní fibrózy [2,3]. Postižení plicního intersticia v rámci SOP je nejčastěji přítomno u systémové sklerodermie (SSc), revmatoidní artritidy (RA), polymyozitidy/dermatomyozitidy (PM/DM), Sjögrenova syndromu (SS), systémového lupus erythematos (SLE), smíšených chorob pojiva (mixed connective tissue disease – MCTD), nediferencovaných SOP [1]. Frekvence výskytu IPP u SOP,

klinický obraz, prognóza a odpověď na léčbu závisí na histopatologickém obrazu (akutní intersticiální pneumonie – AIP, běžná intersticiální pneumonie – UIP, nespecifická intersticiální pneumonie – NSIP, lymfocytární intersticiální pneumonie – LIP, obliterující bronchiolitida s organizující se pneumonií – BOOP/OP, deskvamativní intersticiální pneumonie – DIP, difúzní alveolární hemoragie – DAH, granulomatózní plicní postižení, fibrobulozní postižení a syndrom kombinované fibrózy a emfyzému – CPFE – combined pulmonary fibrosis and emphysema) a na typu SOP [4].

Autoprotilátky u SOP vznikají proti vlastním orgánovým strukturám. Proces jejich vzniku může být vyvolán modifikací vlastních struktur např. zánětem, který vede ke ztrátě imunologické tolerance. Přítomnost anti-topoizomerázy I (anti-Scl-70) u SSc je spojována s vývojem IPP a je častějším nálezem u pacientů s difúzním kožním postižením, nekoreluje však s tíží fibrózy [5–7]. Anticentromerové protilátky jsou častěji spojeny s limitovanou kožní sklerodermií a plicním vaskulárním onemocněním (plicní arteriální hypertenze) a nebývají většinou spojovány s těžkou intersticiální plicní fibrózou [6]. Výskyt IPP – PM/DM bývá přítomen u 73 % nemocných s pozitivitou anti-histidyl-tRNA syntetázy (anti-Jo-1) [8]. Přítomnost protilátek anti-Jo-1 u nemocných s PM/DM znamená vyšší riziko IPP v rámci antisyntetázového syndromu [8].

Patogenetický význam autoprotilátek u SOP

Jejich etiopatogenetický význam není plně objasněn. Základním mechanismem vzniku plicního postižení u SOP je pravděpodobně autoimunitní reakce, která

vede k tvorbě autoprotilátek zaměřených proti vlastním strukturám tělesných tkání se vznikem imunokomplexů. Není to ale jen mechanismus imunokomplexů podílejících se na vzniku plicního postižení u SOP, protilátky navozená cytotoxicita a buněčný typ přecitlivělosti se rovněž účastní na rozvoji plicního postižení u SOP [8]. Pod vlivem cytokinů, prozánětlivých a fibroproliferativních, může docházet i k nakupení a proliferaci fibroblastů a k rozvoji plicní fibrózy [9,10].

Laboratorní diagnostika – detekce autoprotilátek a jejich prognostický význam u SOP

Imunologická vyšetření zahrnují průkaz **antinukleárních protilátek** (ANA) s různými typy fluorescence (homogenní, granulární, nukleolární, centromery aj) a další typizaci antinukleárních protilátek (proti dvouvláknové jaderné deoxyribonukleové kyselině **ds-DNA**, proti nukleozomům a histonům) a proti extrahovatelným jaderným antigenům **ENA** [anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La), anti-Sm, ribonukleoproteinu U1-RNP, anti-DNA-topoizomeráze Scl-70, anti-histidyl-tRNA syntetázy]. Dále vyšetřujeme přítomnost **revmatoidního faktoru** (RF), protilátky proti **cyklickému citrulinovému peptidu** anti-CCP, anti-Mi-2, „lupus antikoagulans“, **antifosfolipidové protilátky**. Některé autoprotilátky jsou vysoce specifické a jsou součástí diagnostických kritérií. Základní panel vyšetřovaných autoprotilátek u SOP a detekovatelné protilátky u jednotlivých SOP uvádí **tab. 1** a **tab. 2**.

Tab. 1. Základní panel vyšetřovaných autoprotilátek u podezření na systémové onemocnění pojiva

ANA (obligátně IF a ELISA metody), ev. imunoblot
ENA screening a typizace (ELISA) alespoň na tyto Ag: SSA, SSB, Scl-70, RNP, Sm, Jo-1, ev. imunoblot
anti- dsDNA (IF, ELISA), ev. imunoblot
RF IgM kvantitativně a další izotypy (ELISA, resp. jiné techniky), anti-CCP (ELISA)
stanovení c-ANCA a p-ANCA pro diagnostiku vaskulitid (IF a ELISA metody), event. imunoblot
antifosfolipidové protilátky (APLA)
▪ screening protilátek IgG (ELISA) proti APLA
▪ s následnou (ELISA) typizací pozitivních sér proti monospecifickým antigenům
▫ ACLA (anti-kardiolipin)
▫ AP2GPI (anti-β2 glykoprotein1)
v jednotlivých izotypech Ig
stanovení orgánově specifických protilátek metodami IF a dalšími imunoanalytickými technikami

ANA – antinuclear antibodies **APLA** – antiphospholipid antibodies **CCP** – cyclic citrullinated protein **dsDNA** – double-stranded DNA **ELISA** – enzyme-linked immunosorbent assay **ENA** – anti-extractable nuclear antigens **IF** – immunofluorescence **Jo-1** – histidyl-tRNA synthetase **RF** – rheumatoid factor **Scl-70** – topoisomerase I **SSA**, **anti SSB (Ro, La)** – Sjögren's syndrome related antigen A, B **U1-RNP** – ribonucleoprotein

Tab. 2. Detekovatelné autoprotilátky u systémových onemocnění pojiva. Upraveno podle [11]

systémové onemocnění pojiva	detekovatelné autoprotilátky
systémová sklerodermie	ANA, anti-topoizomeráza I (Scl70), anti-centromera, RF
revmatoidní artritida	ANA, RF, anti-CCP
polymyozitida/dermatomyozitida	ANA, anti-aminoacyl-tRNA (anti-histidyl Jo-1, anti-PL7, anti-PL12), anti-MDA5, anti-PM-Scl, anti-Mi-2
systémový lupus erythematos	ANA, anti-dsDNA, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti-Sm, protilátky proti fosfolipidům (APLA) největší diagnostický význam má anti-dsDNA
Sjögrenův syndrom	ANA, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, RF
smíšené onemocnění pojiva	ANA, anti-U1-RNP, RF, anti-CCP
nediferencované onemocnění pojiva	ANA, RF, anti-Scl-70, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti-Jo-1, anti-U1-RNP

ANA – antinuclear antibodies **CCP** – cyclic citrullinated protein **dsDNA** – double-stranded DNA **Jo-1** – histidyl-tRNA synthetase **MDA5** – melanoma differentiation-associated protein **MI-2** – nuclear antigen (a component of the nucleosome of remodeling deacetylase complex (NuRD) **PM-Scl** – antibodies associated with polymyositis and systemic scleroderma **RF** – rheumatoid factor **Scl-70** – topoisomerase I **SS-A**, **SS-B (Ro, La)** – Sjögren's syndrome related antigen A, B **U1-RNP** – nuclear ribonucleoprotein

Systémový lupus erythematoses (SLE)

Více než 100 autoprotilátek může být nalezeno u SLE [11]. Protilátky ds-DNA a anti-Smith antigen jsou specifické pro SLE [11,12]. Korelace plicního postižení se žádnou z autoprotilátek nebyla prokázána, i když v jedné studii byl popsán vztah anti-SS-A a chronické intersticiální pneumonitidy a U1-RNP a IPP [11,13,14].

Revmatoidní artritida (RA)

Nalézáme pozitivitu RF, ACPA – protilátky proti citrulinovým peptidům (anticyclic citrullinated peptide anti-CCP, antimutated citrullinated vimentin anti-MCV, fibrinogen), anti-hnRNP (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins antibodies). RF a anti-CCP byly prediktorem plicního postižení u RA, včetně IPP [11,15].

Sjögrenův syndrom (SS)

Nacházíme pozitivitu anti-Ro (anti-SS-A) (antiSjögren's syndrome related antigen A) a anti-La (anti-SS-B). Obě autoprotilátky jsou prediktory plicního postižení [11,16,17].

Systémová sklerodermie (SSc)

Anti-topoizomeráza I (anti-Scl-70) je asociována s plicní fibrózou. Přítomnost Scl-70 značí horší prognózu a ve 20–65 % se vyvine difúzní forma onemocnění. Protilátky proti centromerám se vyskytují u CREST syndromu (C – kalcinóza, R – Raynaudův fenomén, E – porucha motility ezofagu, S – sklerodaktylie, T – teleangiektazie) u 60–80 % a jsou spojeny s plicní hypertenzí a jen vzácně s IPP [7,11]. Anti-RNP (ribonucleoproteins antibodies): anti-U11/U12 RNP mají vztah k IPP [11,18]. AECA (antiendothelial cell antibodies) se mohou vázat na fibroblasty a podílet se na vzniku fibrózy [11,19].

Dermatomyozitida/polymyozitida (DM/PM)

Anti-aminoacyl-tRNA syntetázy (anti-ARS) jsou detekovány u PM/DM a korelují s přítomností IPP [11,20,21]. Mezi anti-aminoacyl-tRNA syntetázy patří: anti-Jo-1 (histidyl-tRNA syntetáza), anti-threonyl (anti-PL7), anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS a jiné t-RNA syntetázy. Přítomnost anti-SRP (anti-signal recognition particle): anti-7SL RNA znamená obecně špatnou prognózu a tito pacienti mají nejkratší přežití [20]. Pacienti s anti-Mi-2 jsou z hlediska mortality na stejné úrovni, jako ti bez přítomnosti této autoprotilátky [21]. Antisyntetázový syndrom je kombinací myozitidy, artritidy, intersticiálního plicního procesu, Raynaudova fenoménu, „prstů mechanika“, horečky a positivity některé z antisyntetázových autoprotilátek [22]. IPP je častěji přítomno u pacientů s pozitivitou anti-Jo-1, anti-PL12, anti-KS. U nemocných s pozitivitou anti-PL7 nebyla popsána asociace s rozvojem rychle zhoršujícího se IPP [23]. Anti-MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) mají ze všech autoprotilátek nejméně asociaci s rapidně progredujícím plicním postižením intersticia u dermatomyozitidy, respektive především u amyopatické dermatomyozitidy [24,25]. V 10–15 % případů může být DM/PM projevem paraneo-

plastického syndromu (karcinom ovarii, plic, kolorektálního karcinomu). Přítomnost anti-TIF-1 (transcriptional intermediary factor 1) je asociována v 50 % s tumorem [26].

Smíšené onemocnění pojiva

MCTD (Mixed Connective Tissue Disease) je kombinací SLE/SSc/PM. Pozitivita anti-U1-RNP a anti-SS-A (anti-Ro52) má vztah k IPP [27].

Diferenciální diagnostika IPP a SOP

Udává se, že 15–20 % pacientů s chronickou IPP může mít frustrní (plně nevyjádřenou) formu SOP nebo se může SOP následně plně vyvinout [8]. Homma et al sledovali 68 nemocných s IPP po dobu 1–11 let. U 13 nemocných (19 %) v průběhu sledování došlo k vývoji SOP [28]. Nediferencovaná onemocnění pojiva mají rysy několika SOP, ale nesplňují kritéria jednotlivých SLE, SSc, PM/DM, SS (tab. 3). Překryvné syndromy splňují kritéria 2 nebo více SOP [11,29,30]. **Intersticiální pneumonie s autoimunitními rysy** (interstitial pneumonitis with autoimmune features – IPAF) zahrnují jak pacienty s IPP při nediferencovaném onemocnění pojiva, tak skupinu nemocných s IPP, kteří nesplňují diagnostická kritéria systémové choroby pojiva, a přesto vykazují známky autoimunitního onemocnění [31].

Tab. 3. Diagnostická kritéria nediferencovaného onemocnění pojiva. Diagnóza vyžaduje 1 nebo více příznaků ze skupiny A + 1 nebo více příznaků ze skupiny B. Upraveno podle [30]

A. alespoň jeden	Raynaudův fenomén
	artralgie
	fotosenzitivita
	úbytek váhy
	ranní ztuhlost
	suché sliznice
	poruchy polykání
	horečky
	gastroezofageální reflux
	kožní změny
B. pozitivita alespoň jednoho	ulcerace v ústech
	neandrogenní alopecie
	proximální svalová slabost
	ANA
	RF
	anti-Scl-70
	anti-SS/A a anti-SS/B
	anti-Jo-1
	sedimentace a CRP

ANA – antinuclear antibodies anti-Scl-70 – anti-topoisomerase I
CRP – C-reaktivní protein ENA – anti-extractable nuclear antibody
RF – rheumatoid factor SS/A SS/B – anti-SLE and Sjögren's antibodies

II. Protilátky proti cytoplasmě neutrofilních granulocytů u systémových vaskulitid

Vaskulitidy jsou heterogenní skupinou onemocnění charakterizovaných zánětem cévní stěny. Na základě převládající velikosti a typu postižených cév se dělí na vaskulitidy malých, středních a velkých cév. Podle revidované nomenklatury vaskulitid z roku 2012 jsou vaskulitidy malých cév dále děleny na ANCA-asociované vaskulitidy (antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis – AAV) a imunokomplexové vaskulitidy [32,33]. ANCA-asociované vaskulitidy jsou vzácná, ale velmi závažná až život ohrožující onemocnění. Mezi AAV řadíme 3 klinické entity: granulomatózu s polyangiitidou (GPA, dříve nazývaná Wegenerova granulomatóza), mikroskopickou polyangiitidu (MPA) a eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA, dříve zvaná Churgův-Straussův syndrom) [32,33]. Jedná se o primární systémové nekrotizující vaskulitidy postihující cévy malého až středního průřezu, které jsou asociovány ve většině případů s pozitivitou ANCA. GPA je charakterizována nekrotizující vaskulitidou s extravaskulárním granulomatózním zánětem, který není přítomen u MPA. Ačkoliv plicní a ledvinové postižení je běžné u obou GPA i MPA, granulomatózní postižení horních a dolních cest dýchacích se jeví být přítomno zejména u GPA. Plicní postižení včetně intersticiálního je častou komplikací ANCA vaskulitid a ovlivňuje jejich prognózu.

Protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA) jsou sérologické markery přítomné u některých idiopatických systémových vaskulitid, cév malého průřezu, jako je GPA nebo MPA, a méně u EGPA. Termín ANCA-aso-

ciované vaskulitidy je používán pro primární vaskulitidy, u kterých jsou přítomny cirkulující ANCA protilátky. První popis ANCA je z roku 1982 u nemocných s nekrotizující glomerulonefritidou a symptomy systémové vaskulitidy [34]. V roce 1985 byla ANCA popsána u Wegenerovy granulomatózy [35].

Patogeneze ANCA u AAV

ANCA jsou přítomny u AAV, u jiných vaskulitid (Kawasakiho nemoc nebo obrovskobuněčná temporální arteriitida) nejsou detekovány nebo jen v malých titrech [36]. Tyto autoprotilátky pravděpodobně nebudou hlavní příčinou AAV, nicméně mohou zesilovat zánětlivé procesy u některých pacientů a přispívat k orgánovému poškození. Současné studie ukazují na úlohu ANCA a buněčné imunity v patogenezi AAV. ANCA, T buňky, makrofágy a jiné složky imunitního systému jsou zapojeny do patogeneze onemocnění. V patogenezi onemocnění se mohou rovněž uplatňovat vlivy genetické a zevního prostředí [37–41]. Je popsána genetická vazba mezi MPO-ANCA a HLA-DQ a PR3-ANCA a HLA-DP [37,42].

Na patogenezi ANCA-asociovaných vaskulitid se pravděpodobně podílí více faktorů. Jedním z možných vysvětlení je předpoklad především vlivu virové nebo bakteriální (stafylokokové) infekce, která aktivuje antigen prezentující buňky (antigen presenting cells – APC) k produkci IL23 (interleukin 23). Z naivních T-lymfocytů pod vlivem IL23 vznikají Th17 (T helper 17). Th17 způsobuje uvolnění prozánětlivých cytokinů TNF α (tumor necrotizing factor α) a IL1 β z makrofágů, které stimulují

Obr. 1. Přítomnost c-ANCA protilátek (cytoplazmatická reakce) na etanolem fixovaných neutrofilních granulocytech. Nález c-ANCA vzniká jako produkt vazby těchto protilátek s neutrálními nebo méně „vyjádřenými“ cytoplazmatickými proteiny. Jejich zrna jsou volně rozptýlena v cytoplasmě. Originální fotografie, zvětšení 800krát (nepřímá IF, konjugát FITC)

Obr. 2. Přítomnost p-ANCA protilátek (perinukleární reakce). Nález p-ANCA vzniká jako produkt vazby těchto protilátek se solubilními kationickými proteiny, které po permeabilizaci při etanolvé fixaci migrují směrem k opačně nabitému jádru buňky, zrna a vzniklý IF obraz se tedy nacházejí v blízkosti jádra. Originální fotografie, zvětšení 800krát (nepřímá IF, konjugát FITC)

neutrofilní granulocyty k expresi PR3 nebo MPO na svém povrchu. To vede k tvorbě ANCA, které reagují s těmito antigeny a způsobují aktivaci, adhezi, degranulaci neutrofilů, uvolnění kyslíkových radikálů a lyzosomalních enzymů vedoucích k poškození cévní stěny. Zhoršená funkce Treg a zvýšené uvolnění BAFF (B-cell activating factor) z aktivovaných neutrofilních granulocytů vede k diferenciaci B buněk v plazmatické buňky produkující ANCA [38].

Laboratorní diagnostika – detekce ANCA a jejich význam u ANCA vaskulitid

ANCA byly poprvé in vitro detekovány technikou nepřímé imunofluorescence (indirect immunofluorescence – IIF), a to na etanolem fixovaných lidských granulocytech. Jednotlivé složky cytoplazmatických granul se zde redistribuují podle svého elektrického náboje. IF (imunofluorescence) – reakce se jeví jako difúzní, granulární, tj. cytoplazmatická (cytoplasmic pattern, c-ANCA) a perinukleární (perinuclear pattern, p-ANCA), **obr. 1 a obr. 2**. Klinické indikace testování ANCA uvádíme v přehledu [46,47].

Klinické indikace testování ANCA protilátek:

- glomerulonefritidy
- plicní hemoragie, pulmorenální syndrom
- kožní vaskulitida se systémovými příznaky
- mnohočetné plicní noduly
- destruktivní onemocnění horních cest dýchacích
- dlouhodobá sinusitida a otitida
- subglotická tracheální stenóza
- mononeuritis multiplex
- retroorbitální masa
- plicní fibróza se systémovými příznaky
- episkleritida, uveitida, retinální vaskulitida

Komplikované je zejména přiřazování a hodnocení p-ANCA obrazu nalézaného na etanolem fixovaných granulocytech. Tento typ fluorescence mohou vykazovat také některé protilátky proti jaderným antigenům – ANA. Pozitivita p-ANCA IF pozorovaná na etanolem fixovaných neutrofilních granulocytech je pak výsledkem pouhého „překryvu“ se souběžnou přítomností protilátek ANA. ANA protilátky specifické pro buňky myeloidní řady jsou označovány jako NANA (neutrophil associated nuclear antibodies) nebo GS-ANA (granulocyte-specific anti-nuclear antibodies) a vyskytují se velmi často u zánětlivých onemocnění gastrointestinální soustavy. Před vyslovením závěru, že se jedná o p-ANCA, je důležité **verifikovat (respektive vyloučit) je na substrátu granulocytů fixovaných formalinem: p-ANCA IF – obraz/ETOH (etanol) se zde mění na typickou c-ANCA – fluorescenci, zatímco protilátky ANA žádný IF – vzor v cytoplasmě v prostředí s formalinem netvoří**. Jednotlivé ANCA lze detekovat a kvantifikovat (stanovením jejich koncentrace) metodou ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), do současné doby ale nebyly rozpoznány všechny antigenní cíle ANCA [43–45]. Cílovým antigenem pro c-ANCA bývá ve většině případů autoprotilátka zaměřená proti serinové proteináze-3 (PR3-ANCA). **Nicméně neplatí, že pozitivita c-ANCA rovná se pozitivita anti-PR3-ANCA**. PR3 je protein patřící mezi serinové proteázy a je obsažen nejvíce v azurofilních granulech neutrofilních granulocytů. Nejčastějším cílovým antigenem při pozitivitě p-ANCA je protilátka proti myeloperoxidáze (MPO-ANCA). Také v tomto případě platí, že **p-ANCA nerovná se pozitivita anti-MPO-ANCA**. MPO je protein, enzym charakterizovaný baktericidní aktivitou. Antigeny PR3 a MPO jsou lokalizovány v primárních azurofilních granulech

Obr 3. Neutrofilní granulocyt – obsah granulí a cíle autoprotilátek. Obrázek ukazuje cílové antigeny u neutrofilního granulocytu, nicméně autoprotilátky ANCA jsou namířeny i proti strukturám jiných buněk, například lyzosomů monocytů. Upraveno podle [47]

BPI – bactericidal/permeability-increasing protein HMG1/2 – high mobility group protein 1–2 MPO – myeloperoxidase nRNP – ribonucleoproteins PR3 – proteinase 3

polymorfonukleárů a monocytů (obr 3). Pod obrazem p-ANCA se mohou objevit protilátky proti laktoferinu, katepsinu, lysozymu, elastáze a BPI (bacterial permeability increasing protein). V běžné praxi tak ANCA zjišťujeme IF s antigen-specifickou konfirmací ELISA, tato kombinace metod dovoluje až 99% specifitu [46–48]. Další metody průkazu ANCA zahrnují chemiluminiscenci, nové metody ELISA [49,50].

Méně častá je přítomnost cytoplazmatických atypických (atypické c-ANCA), a atypických ANCA (a-ANCA, atypické ANCA nálezy perinukleární a cytoplasmické IF). Cílové antigeny jsou obvykle rozdílné od PR3 a MPO a jsou namířeny proti komponentám jádra, cytosolu nebo granulím. Patří sem laktoferin, BPI, katepsin G, elastáza, lysozym, kataláza, α enoláza, aktin, histon.

Jejich přítomnost není všeobecně vztahována k AAV [49]. Souhrnně se jedná o IgG-ANCA protilátky izotypu IgG (třída imunoglobulin IgG) [49]. **Senzitivita IF-ANCA pro AAV je vysoká (≥ 80 %), zatímco specifita je nízká (< 80%).** To je způsobeno přítomností p-ANCA (nejsou pozitivní protilátky proti MPO, atypická p-ANCA) např. u idiopatických střevních onemocnění, systémových onemocnění pojiva a také interferencí s ANA. P-ANCA pozitivitu/MPO-ANCA negativitu můžeme vidět u závažných střevních onemocnění, systémových onemocnění pojiva, primární sklerotizující cholangitidy [47]. Pozitivitu PR3-ANCA vidíme i u idiopatického střevního onemocnění (ulcerózní kolitida) [49], v takových případech je většinou pozitivita PR3-ANCA spojena s atypickou p-ANCA (dle IF) [49]; c-ANCA byly zaznamenány také

Tab. 4. Imunofluorescenční nález, antigen, specifita a klinická asociace. Upraveno podle [46,47]

	imunofluorescenční obraz (fixace substrátu ETOH)	cílový antigen	asociované onemocnění
c-ANCA	granulární fluorescence pravidelně distribuovaná po celé ploše granulocytů, s centrálním nebo interlobulárním zvýrazněním, kdy buněčná jádra zůstávají nezasažena	PR3	granulomatóza s polyangiitidou (40–90 %)
			mikroskopická polyangiitida (15–20 %)
			eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (≤ 10 %)
			primární pauciimunní nekrotizující glomerulonefritida (20–40 %)
c-ANCA atypická	ploché homogenní cytoplazmatické skvrny bez interlobulárního zvýraznění	BPI BPI, MPO, katepsin G často více antigenních cílů dohromady	infekce (subakutní bakteriální endokarditida)
			cystická fibróza (90 %)
			zánětlivá střevní onemocnění
			revmatoidní artritida
p-ANCA	převážně hladká fluorescence, místy s jemnými granulemi stužkovitě obalujícími buněčná jádra granulocytů, nejvíce fluoreskují úseky okolí jádra u MPO dochází při fixaci substrátu HCOH k redistribuci granúl do jaderné membrány cytoplazmy granulocytů	MPO	primární sklerotizující cholangitida
			mikroskopická polyangiitida (35–90 %)
			primární pauciimunní nekritizující glomerulonefritida (70–90 %)
			eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (30–40 %)
atypická ANCA	bez perinukleárního zesílení	více antigenních cílů: HMG 1/2, kataláza, αenoláza, aktin, laktoferrin, elastáza, katepsin G, lysozym, BPI	zánětlivá střevní onemocnění
			revmatoidní artritida
			systémový lupus erythematodes
			systémová sklerodermie
atypická ANCA	široce nehomogenní perinukleární zabarvení, případně společně s difúzním cytoplazmatickým vzorem bez zvýraznění interlobulární zóny, možná kombinace c-ANCA a p-ANCA IF	MPO katepsin G, lysozym, BPI, laktoferrin elastáza (anti-PR3 pozitivní u 30–40 %)	polékové vaskulitidy
			lupus-like syndrom
			autoimunitní jaterní onemocnění
			eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
atypická ANCA	široce nehomogenní perinukleární zabarvení, případně společně s difúzním cytoplazmatickým vzorem bez zvýraznění interlobulární zóny, možná kombinace c-ANCA a p-ANCA IF	MPO katepsin G, lysozym, BPI, laktoferrin elastáza (anti-PR3 pozitivní u 30–40 %)	polékové vaskulitidy
			lupus-like syndrom
			zánětlivá střevní onemocnění
			revmatoidní artritida
atypická ANCA	široce nehomogenní perinukleární zabarvení, případně společně s difúzním cytoplazmatickým vzorem bez zvýraznění interlobulární zóny, možná kombinace c-ANCA a p-ANCA IF	MPO katepsin G, lysozym, BPI, laktoferrin elastáza (anti-PR3 pozitivní u 30–40 %)	systémový lupus erythematodes
			kokain

BPI – bactericidal/permeability-increasing protein ETOH – ethanol, HCOH – formol HMG1/2 – high mobility group protein 1–2 IF – imunofluorescence MPO – myeloperoxidase PR3 – proteinase 3

u infekčních onemocnění [46,47]; c-ANCA/PR3-ANCA jsou zejména u pacientů s GPA, zatímco p-ANCA/MPO-ANCA jsou více u MPA a CSS [49]. U 10–20 % pacientů s klasickou WG můžeme prokázat p-ANCA (MPO-ANCA), a dokonce pacienti s MPA nebo EGPA mohou být c-ANCA (PR3-ANCA) pozitivní [46]. ANCA jsou detekovány u 70–90 % aktivních a generalizovaných GPA, ale pouze u 40–50 % lokoregionálních forem [49]. U EGPA jsou ANCA pozitivní jen u 40 % případů [49]. Ve studii Sinico et al EGPA ANCA pozitivita korelovala s jistým orgánovým postižením (glomerulonefritida, mononeuritis multiplex, purpura a plicní hemoragie). ANCA negativita u EGPA byla spojena s vyšší prevalencí srdečního onemocnění a plicního postižení [51].

Souvislost mezi IPP a ANCA, zejména pozitivita MPO, byla popsána v řadě publikací [52,53]. Kromě toho byly také zaznamenány případy pacientů s IPP a ANCA pozitivitou, ale bez jiných projevů systémové vaskulitidy. IPP (až typu plicní fibrózy) může předcházet klinické manifestaci AAV. Ve většině studií pacienti AAV s IPP mají horší prognózu než pacienti bez IPP [54].

Atypická ANCA-IF s cílovým antigenem neutrofilní elastázy je zjištělná při kokainem indukovaném orgánovém postižení, které může napodobovat klinicky GPA a u 30–40 % je popisována pozitivita anti-PR3 [55]. Další ANCA, jiné než PR3 a MPO, které by mohly být přítomny u vaskulitid, jsou předmětem dalších výzkumů [56,57].

Detekce ANCA má diagnostický a prognostický význam, nicméně vyšetření ANCA positivity v čase má nejistý prognostický význam v určení aktivity onemocnění nebo jeho vzplanutí [57–63]. V práci Tomasson et al zjistili, že opakované měření ANCA v měsíčních intervalech během remise má omezený význam pro předpověď relapsu AAV [61]. Verstockt et al ve své práci popisují nízkou předpovědní hodnotu rizika relapsu jen na základě rutinního sledování ANCA v čase bez klinického korelátu. Pravděpodobnost relapsu se zvyšuje při současném klinickém podezření a nárůstu nebo znovuoobjevení ANCA. U pacientů s pozitivitou ANCA v době diagnózy je návrat nemoci méně pravděpodobný při negativitě ANCA po dobu sledování [63]. PR3-ANCA ve srovnání s MPO-ANCA jsou spojeny s vyšší mortalitou a jsou nezávislým prediktorem relapsu [63–66].

Diferenciálně diagnostický význam ANCA a jejich uplatnění v klinické praxi shrnuje tab. 4.

Význam ANCA (anti-neutrophil cytoplasm antibodies) k průkazu AAV v klinické praxi – shrnutí

- detekce ANCA má diagnostický a prognostický význam pro AAV v době diagnózy, nicméně pozitivita ANCA bez klinického korelátu a histopatologického potvrzení není diagnostická pro AAV
- ANCA negativita u pacientů s klinickými a histopatologickými příznaky nevylučuje diagnózu AAV
- vyšetření ANCA v čase jsou využívána pro monitoraci aktivity onemocnění, ale mají omezený význam

pro predikci relapsů v době remise, proto by jejich zvýšení nebo přetrvávání bez klinického korelátu nemělo být důvodem k rozhodnutí o zahájení léčby

- pozitivita ANCA protílátek: 75–95 % pacientů s GPA nebo MPA, 40–70 % u EGPA
- PR3-ANCA oproti MPO-ANCA jsou nezávislým prediktorem relapsu onemocnění a mortality
- ANCA pozitivita se vyskytuje u infekčních, zánětlivých střevních onemocnění, maligních hematologických onemocnění, cystické fibrózy a při užívání kokainu
- přítomnost ANCA u intersticiálních plicních postižení, bez klinického korelátu AAV, je rizikem vývoje AAV v čase
- ANCA specifita má pravděpodobně vliv na fenotyp klinického onemocnění
- ANCA pozitivita koreluje u EGPA s jistým orgánovým postižením (glomerulonefritida, mononeuritis multiplex, purpura a plicní hemoragie)
- ANCA negativita u EGPA bývá spojena s vyšší prevalencí srdečního onemocnění a plicního postižení

Závěr

Plicní postižení je běžnou komplikací u nemocných se SOP a vaskulitidami. Plicní komplikace jsou prognostickým faktorem SOP a vaskulitid. Vyšetření autoprotílátek je součástí diferenciálně diagnostického algoritmu plicních onemocnění. Pomocí některých autoprotílátek, zejména u SOP, je možné se na základě jejich detekce vyjádřit k prognóze nemoci.

Literatura

1. Doubková M, Skříčková J. Intersticiální plicní postižení a systémová onemocnění pojiva. *Stud Pneumol Phtiseol* 2013; 73(2): 76–83.
2. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S et al. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2014; 23(131): 40–54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00009113>>.
3. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009; 33(4): 882–896. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00152607>>.
4. [American Thoracic Society; European Respiratory Society]. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2): 277–304. Erratum in *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3): 426.
5. Vencovský J. Jak pomáhá vyšetřování autoprotílátek v diagnostice a hodnocení autoimunitních revmatických chorob? *Vnitř Lék* 2006; 52(7–8): 697–701.
6. Tzelepis GE, Taya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2008; 31(1): 11–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00060107>>.
7. Self SE. Autoantibody testing for autoimmune disease. *Clin Chest Med* 2010; 31(3): 415–422. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.04.001>>.
8. Bradley B, Branley HM, Egan JJ et al. [British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society]. Interstitial lung disease

guideline: the British thoracic in collaboration with the thoracic society of Australia and New Zealand and the Irish thoracic society. *Thorax* 2008; 63(Suppl 5): v1-v58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.101691>>. Erratum in *Thorax* 2008; 63(11): 1029.

9. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Postižení plic u systémových onemocnění. In: Vašáková M, Polák J, Matěj R. Intersticiální plicní procesy. Od etiopatogeneze přes radiologický obraz k histopatologické diagnóze. Maxdorf: Praha 2011: 285–312. ISBN 978–80–7345–251–3.

10. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T et al. Interstitial lung diseases in collagen vascular disease. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 69s–80s.

11. Bonela F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35(2): 181–200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1371527>>.

12. Papiris SA, Kagouridis K, Bouros D. Serologic evaluation in idiopathic interstitial pneumonias. *Curr Opin Med* 2012; 18(5): 433–440. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283560840>>.

13. Groen H, ter Borg EJ, Postma DS et al. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns. *Am J Med* 1992; 93(6): 619–627.

14. Boulware DW, Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SSA(Ro) antibodies. *J Rheumatol* 1989; 16(4): 479–481.

15. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38(6): 979–982. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.101261>>.

16. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int* 2010; 30(10): 1317–1324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-1152-8>>.

17. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(9): 709–712.

18. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(7): 958–965. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.24586>>.

19. Hill MB, Phipps JL, Cartwright RJ et al. Antibodies to membranes of endothelial cells and fibroblasts in scleroderma. *Clin Exp Immunol* 1996; 106(3): 491–497.

20. Mimori T, Imura Y, Nakashima R et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(6): 523–529.

21. Love LA, Leff RL, Fraser DD et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70(6): 360–374.

22. Mimori T, Nakashima R, Shida N et al. Interstitial lung diseases in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14(3): 264–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11926-012-0246-6>>.

23. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Mathushita T et al. Common and distinct of clinical features in adult patients with anti-aminocyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *Plos One* 2013; 8(4): e60442. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060442>>.

24. Teruya A, Kawamura K, Ichikado K et al. Successful polymyxin B hemoperfusion treatment associated with serial reduction of serum anti-CADM-140/MDA5 antibody levels in rapidly progressive interstitial lung disease with amyopathic dermatomyositis. *Chest* 2013; 144(6): 1934–1936. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-0186>>.

25. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA et al. [AENEAS (American, European Network of Antisynthetase Syndrome) collaborative group]. Clinical Spectrum Time Course in Anti Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome: Results From an International Retrospective Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(32): e1144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001144>>.

26. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K et al. Anti-MDA5 and anti-TIF-1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology* 2010; 49(9): 1726–1733. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq153>>.

27. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology* 2005; 44(5): 656–661.

28. Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration* 1995; 62(5): 248–251.

29. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2012; 39(3): 661–668. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174910>>.

30. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review. *Respirology* 2016; 21: 245–258.

31. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46(4): 976–987. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00150-2015>> a <<http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>>. [19. 5. 2016].

32. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2): 187–192.

33. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised international Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 1–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.37715>>.

34. Davies DJ, Moran JE, Niall JF et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6342): 606.

35. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1(8426): 425–429.

36. Basu N, Watts R, Bajema I et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1744–1750. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.119032>>.

37. Griffith ME, Coulthart A, Pusey CD. T cell responses to myeloperoxidase (MPO) and proteinase 3 (PR3) in patients with systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1996; 103(2): 253–258.

38. Kallenberg CG. Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4 Suppl 92): S11–S14.

39. Pendergraft WF, Preston GA, Shah RR et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105–201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004; 10(1): 72–79.

40. Harper L, Cockwell P, Adu D et al. Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2001; 59(5): 1729–1738.

41. Radford DJ, Savage CO, Nash GB. Treatment of rolling neutrophils with antineutrophil cytoplasmic antibodies causes conversion to firm integrin-mediated adhesion. *Arthritis Rheum* 2000; 43(6): 1337–1345.

42. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367(3): 214–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoal108735>>.

43. Savage J, Davies D, Falk RJ et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000; 57(3): 846–862.

44. Savage JA, Paspaliaris B, Silvestrini R et al. Immunofluorescent patterns associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and their differentiation from other antibodies. *J Clin Pathol* 1998; 51(8): 568–575.

45. Savage J, Gillis D, Benson E et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111(4): 507–513.

46. Radice A, Sinico RA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity* 2005; 38(1): 93–103.
47. Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmunity Rev* 2013; 12(4): 487–495. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.008>>.
48. Savage J, Dimech W, Fritzler M et al. [International group for Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)]. Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of neutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Path* 2003; 120(3): 312–318.
49. Shulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res* 2014; 2014: 185416. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/185416>>.
50. Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(8): 494–501. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.78>>.
51. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9): 2926–2935.
52. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial lung disease with ANCA-associated vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2015; 9(Suppl 1): 51–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4137/CCRP.M.S23314>>.
53. Kagiya N, Takayanagi N, Kanauchi T et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res* 2015; 2(1): e000058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2014-000058>>.
54. Arulkumaran N, Periselneris N, Gaskin G et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology* 2011; 50(11): 2035–2043. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker236>>.
55. Wiesner O, Russell KA, Lee AS et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(9): 2954–2965.
56. Lally L, Spiera R. Current landscape of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 2015; 41(1): 1–19, vii. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.09.003>>.
57. Kain R, Tadema H, McKinney EF et al. High prevalence of autoantibodies to hLAMP2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(3): 556–566. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011030273>>.
58. Finkelmann JD, Merkel PA, Schroeder D et al. [WGET Research Group]. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007; 147(9): 611–619.
59. Birk R, Schmitt WH, Kaelsch IA et al. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-Associated vasculitis: systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1): 15–23.
60. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(3): 365–371.
61. 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(1): 100–109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker280>>.
62. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9): 2025–2033.
63. Verstockt B, Bossuyt X, Vanderschueren S et al. There is no benefit in routinely monitoring ANCA titres in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(2 Suppl 89): S72–S76.
64. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides. The role of ANCA specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3452–3462. 10.1002/art.34562
65. Walsh M, Flossmann O, Berden A et al. [European Vasculitis Study Group]. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(2): 542–548.
66. Mahr A, Katsahian S, Varet H et al. [French Vasculitis Study Group (FVSG) and the European Vasculitis Society (EUVAS)]. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis – a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 1003–1010. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201750>>.

MUDr. Martina Doubková, Ph.D.
✉ doubkovamartina@seznam.cz

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 11. 8. 2016
Přijato po recenzi 9. 1. 2017