
Patogenes, diagnostik och behandling av vaskulit i små blodkärl

ANNA SALMELA OCH AGNETA EKSTRAND

Vaskuliter är en grupp av sällsynta sjukdomar som orsakar skador på blodkärl med organskada som följd. I denna översikt behandlas vaskuliter associerade med antineutrofila cytoplasmiska antikroppar (ANCA). Patogenesen för vaskuliter är inte helt klarlagd, men immunitetssystemet är inblandat på flera olika sätt. Både genetiska och miljöfaktorer har påvisats de senaste åren. Med effektiv behandling är prognosen numera god, men vaskuliter kan ha en fatal utgång speciellt om diagnosen fördröjs. Många stora kontrollerade studier de senaste åren visar att man har kunnat såväl effektivisera behandlingen som minimera toxisk effekt och biverkningar.

Inledning

Vaskulit, alltså kärlinflammation, kan definieras som närvaro av leukocyter i kärlväggen i samband med reaktiv skada i kärlväggens struktur. Vaskulit är ett samlingsbegrepp för en heterogen grupp sjukdomar som kan vara primära eller sekundära. Vaskulit kan drabba kärl av alla storlekar, och enligt Chapel Hills nomenklatur (1) kan systemiska vaskuliter indelas på basis av blodkärlens storlek. Njurarna med sina talrika små artärer och kapillärer – som glomeruli, njurnystanen – är typiska mål för vaskuliter.

Terminologin för vaskulitnomenklaturen har ändrats under år 2011: enligt rekommendationen kallas Wegeners granulomatos nu granulomatos med polyangit (Wegeners), förkortad som GPA (2). Denna ändring betonar sjukdomen deskriptivt och etiologiskt och är baserad på nomenklaturen i stället för en eponym. På samma sätt ska Churg-Strauss syndrom kallas allergisk granulomatos och angit (AGA).

Denna artikel begränsas till s.k. ANCA-positiva vaskuliter (AAV) i små kärl, främst GPA och mikroskopisk polyangit (MPA), där ANCA står för antineutrofila cytoplasmiska antikroppar. De drabbar oftast njurarna, har gemensamma histologiska fynd i njurbiopsi (Figur 1); behandlingen och dess prognos är likvärdig.

Incidensen för hela AAV-gruppen i Europa är strax över 20 per miljon och år. I slutet av

1990-talet var incidensen för GPA i Finland 9.3 per miljon invånare och år (3). Incidensen för GPA var störst i åldersgruppen 65–74 år och män drabbades lite oftare än kvinnor (ratio 1,14). Incidensen för MPA eller AGA är okänd i Finland. Från England har nyligen publicerat epidemiologiska data som visar en incidens på 14,3 per miljon invånare och år för GPA, 6,5 för MPA och 0,9 för AGA (4).

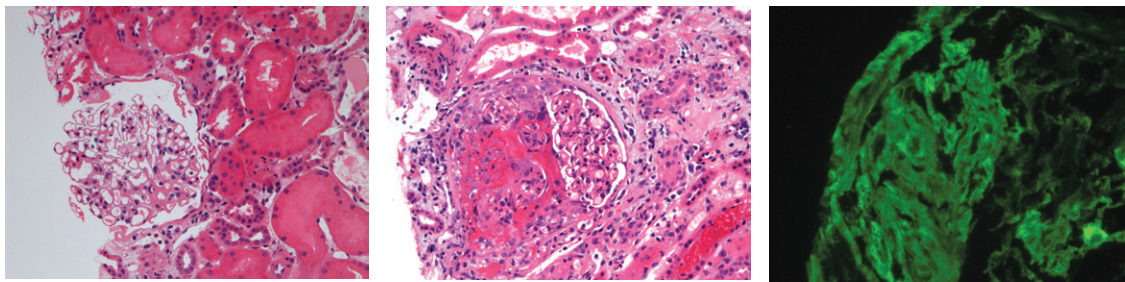
Patogenes

Etiologin för AAV är inte fullständigt klarlagd, men de olika mekanismerna bakom sjukdomen har klarnat avsevärt under de senaste åren.

FÖRFATTARNA

Anna Salmela är specialistläkare i nefrologi och verkar som biträdande överläkare vid Vasa centralsjukhus. Hon gör sin doktorsavhandling om ANCA-associerade vaskuliter.

Agneta Ekstrand är docent i invärtes medicin samt avdelningsöverläkare i nefrologi vid Helsingfors universitets centralsjukhus. Hennes forskning har främst fokuserat på diabetes och peritonealdialys. Båda skribenterna är medlemmar i EUVAS-gruppen.



Figur 1.

Till vänster ses ljusmikroskopbild av en normal glomerulus, i mitten en glomerulus med crescent och till höger immunfluorescens med fibrinfärgning av en glomerulus med crescent. Alla bilder är från samma njurbiopsi hos en patient med vaskulit och fokalt nekrotiserande glomerulonefrit.

Genetik. Trots att vaskulit sällan påträffas i samma familj, har arvsanlaget en viss betydelse för sjukdomen. Till exempel är den relativa risken hos första gradens släktingar att insjukna i GPA 1,56 (5). Allt flera associationer mellan AAV och genetisk polymorfism har rapporterats, och många av dessa gener kodar för proteiner som engagerar sig med immun respons (6).

Miljö. Sannolikt förekommer interaktion mellan genetiska och miljöfaktorer. Den starkaste miljöfaktorn med anknytning till vaskulit är kisel, som eventuellt kan aktivera ett inflammatoriskt komplex, som bland annat skapar aktivt cytokint interleukin (IL)-1 (7). Eftersom särskilt GPA ofta börjar med symptom som liknar infektion i de övre luftvägarna, har sambandet mellan vaskulit och infektion utretts. Kliniska associationsstudier har påvisat att det hos personer med GPA oftare förekommer *Stafylococcus aureus* (*S. aureus*) i näsan, likaså har bärare av *S. aureus* större risk för återfall av vaskulit (8). Pendergraft och medarbetare har påvisat att komplementärt proteinas 3 (PR3) har homologi med vissa *S. aureus*-deriverade peptider, som kan inducera produktion av PR3-ANCA (9,10). Ytterligare bevis som gäller sambandet mellan infektion och utveckling av vaskulit kommer från Kain m.fl. (11,12), som har föreslagit att en tidigare okänd typ av ANCA riktad mot lysosomalt membran av glykoprotein hLAMP-2 (anti-LAMP-2-antikroppar) kunde delta i patogenesen av vaskulit genom molekyllär imitation mellan LAMP-2 och bakteriell adhesionsprotein Fim-H.

Neutrofilaktivering och ANCA. Produktion av ANCA-antikroppar med specificitet för PR3 och myeloperoxidase (MPO) är kännetecknande för GPA (oftast PR3-ANCA-po-

sitiv) och MPA (oftast MPO-ANCA-positiv). Inflammatoriska cytokiner som Tumör Nekros Faktor (TNF) kan förbereda neutrofiler så att det på deras yta uppkommer ett ökat uttryck av MPO och PR3, och ANCA kan sedan bindas till sitt antigen. Aktiverade neutrofiler utsöndrar lysiska enzymer och kan sedan attackera endotel och förorsaka vävnadsskada.

B-lymfocyter. Intresset för B-cellernas roll i patogenesen för AAV ökade efter att man hade konstaterat behandlingseffekt av rituximab, som slår ut B-celler (se nedan). B-cellerna inte endast producerar autoantikroppar, som ANCA; även andra roller (antigenpresenterande celler, produktion av proinflammatoriska cytokiner och tillväxtfaktorer) kan vara involverade i patogenesen för AAV.

T-lymfocyter. En sannolik roll för den cellulära immuniteten i patogenesen för vaskuliter har diskuterats allt mera på senare tid. Såväl förändringar i populationen av cirkulerande T-celler med lägre antal av CD4+ T-hjälparceller, skevhet mot effector memory T-celler, ändring i uttrycket av andra stimulerande molekyler, ökat antal av aktiverade T-celler som funktionell defekt i reglerande T-celler har påvisats (13).

Komplement. Också störningar i komplement, särskilt i den alternativa vägen, anses spela en roll i patogenesen av vaskulit (14, 15).

Endoteliala celler och koagulation. Endoteliala celler aktiveras vid uppkomsten av vaskulit. De uppreglerar adhesionsmolekyler och framkallar fenotyper, som är mera benägna för trombos (16, 17). Förändringar i fibrinolysen pga. anti-plasminogena antikroppar, som förekommer hos en fjärdedel av patienter med AAV, anses vara en orsak till crescent- och nekrosförändringar i njurglomeruli (18).

Diagnostik och symtom

De kliniska manifestationerna av GPA, MPA och AGA kan vara mycket varierande pga. förekomst av olika organmanifestationer och sjukdomens aktivitet. Njurarna är ofta drabbade vid MPA och GPA, mer sällan vid AGA. Det vanligaste histologiska fyndet i njurarna är nekrotiserande fokal pauci-immun glomerulonefrit, som manifesterar sig med hematuri, proteinuri och njursvikt, som kan vara snabbt progredierande. Vid MPA ser man oftare en mera kronisk sjukdomsbild vid njurvaskulit, och även förändringarna i njurbiopsi är oftare kroniska och mer sklerotiska jämfört med GPA.

Ospecifika, allmänna symtom av systemisk inflammation är vanliga i den aktiva fasen av AAV. Patienterna har ofta lätt feber, myalgi, artralgi och aptitlöshet med avmagring på några kilo. Luftvägarna är ofta afficerade vid ANCA-vaskuliter. Inflammation i de övre luftvägarna (maxillarsinuit, otit) är vanligast vid GPA, och granulomatösa förändringar i vävnadsbiopsi fås många gånger just från slemhinnorna i näsan och bihålorna. Nedre luftvägarna kan vara afficerade vid alla ANCA-vaskuliter (hosta, blodblandade upphostningar). Hudförändringar är frekventa, såväl purpura som sår kan förekomma. Olika neurologiska manifestationer kan förekomma (perifer neuropati, meningeal vaskulit). Ögonmanifestationer (bl.a. konjunktivit, episklerit, uveit) är ganska vanliga. Patienten kan ha symtom från gastrointestinalkanalen (magbesvär, blod i avföringen). Även bukspottkörtel och lever kan afficeras med symtom och fynd som imiterar pankreatit och hepatit. Hjärtmanifestationer (perikardit, myokardit, rytmstörningar) ses mer sällan. Förekomst av olika afficerade organ vid olika ANCA-vaskuliter ses i Tabell I.

Sedan år 1985, när den första publikationen från en holländsk-dansk grupp (19) visade att patienter med GPA hade ANCA i blodet, har dessa blivit hörnstenar i diagnostiken av vaskuliter i små kärl. Den traditionella indirekta immunfluorescensmetoden (IF) ger två olika mönster: c-ANCA (cytoplasmiskt mönster) och p-ANCA (perinukleärt mönster). P-ANCA är oftast riktat mot MPO och c-ANCA mot PR3, och dessa antikroppar kan påvisas med ELISA-teknik (enzyme linked immunosorbent assay). För diagnosen AAV krävs positiva resultat från både IF- och ELISA-testerna (20). Under det senaste decenniet har andra metoder för att påvisa ANCA (till exempel den så

Tabell I

Distributionen av olika organmanifestationer och ANCA vid GPA, MPA och AGA.

Organ/sjukdom	GPA (%)	MPA (%)	AGA (%)
Leder	39	51	37
Övre luftvägar	63	id	77
Nedre luftvägar	54	25	94
Astma	id	id	100
Njurar	40	79	16
Hjärta	7	20	35
Hud	17	62	52
Centrala nervsystemet	6	12	9
Perifera nervsystemet	16	58	72
Mag-tarmkanalen	12	31	32

id = icke definierad. GPA-kohort inkluderar 535 patienter (3), MPA 85 (21) och AGA 112 (40) patienter, respektive.

kallade capture-ELISA-metoden) utvecklats, men de har inte fått fotfäste i Finland. GPA är oftast associerat med PR3-ANCA liksom MPA oftast associeras med MPO-ANCA. Ungefär 82–94 procent av patienterna med GPA och MPA är ANCA-positiva beroende på sjukdomens aktivitet och svårighetsgrad, medan 30 procent av patienterna med AGA är ANCA-negativa (21, 22). ANCA-antikropparnas roll är fundamental vid diagnostiseringen av sjukdomen, men deras roll för att kontrollera sjukdomens aktivitet och förutsäga en relaps är oklar. Man måste också komma ihåg att det kan förekomma ANCA-antikroppar vid andra sjukdomar än vaskulit t.ex. vid olika kroniska infektioner och andra inflammationssjukdomar.

Rutinmässiga laborietester är ospecifika vid AAV, men i akut skede ses vanligtvis normokromisk, normocytär anemi, mild leukocytos, trombocytos och förhöjt c-reaktivt protein (CRP).

Det finns tyvärr inga diagnostiska kriterier för AAV. Vid symtom och fynd som talar för vaskulit borde en vävnadsbiopsi från ett afficerat organ tas, för att man ska kunna påvisa vaskulitförändringar och en eventuell granulomatös inflammation (GPA, AGA). Det är dock viktigt att behandlingen av svårt sjuka patienter inte försenas om en biopsi inte kan tas omedelbart.

EMEA-algoritmen (European Medicines Agency algoritmen) är det nyaste klassificerings-

Tabell II.

Sammanfattning av behandlingen av AAV. Rekommendationer enligt EULAR (27).

Sjukdomens svårighetsgrad	Behandling
Tidig systemisk (induktion)	MTX + GC
Generaliserad (induktion)	CYC + GC
Allvarlig eller livshotande (induktion)	CYC + GC + plasmaferes
Refraktär	rituximab, immunglobuliner intravenöst, MMF, infliximab
Remissionunderhållande	GC, AZA, MTX, leflunomid

MTX = metotrexat, GC = glukokortikoid, CYC = cyklofosamid, AZA = azatioprin, MMF = Amykofenolat

systemet och enligt den krävs följande för diagnos av AAV: 1) en sjukhistoria som talar för vaskulit; 2) objektiva fynd som talar för vaskulit, minst en av följande: a) histologiska förändringar typiska för vaskulit, b) positiv ANCA-serologi, c) resultat från specifika undersökningar (till exempel röntgenfynd) som passar in på vaskulit, d) eosinofili ($>10\%$ eller $>1,5 \times 10^9/l$) och 3) uteslutande av annan sjukdom (23).

Prognos och behandling

Prognosen för vaskuliter i små kärl har ändrats radikalt efter 1970-talet när behandlingen med cyklofosamid inleddes. Den historiska ettårs mortaliteten för GPA utan behandling var 80 procent (24). Enligt de nyaste studierna är ettårsöverlevnaden 85–88 procent och femårsöverlevnaden 75–78 procent vid AAV (25, 26). Mortaliteten är 2,6 gånger högre (95 % CI 2,2–3,1) än hos bakgrundsbefolkningen (26). Inom första året är det infektioner (48 %) och aktiv vaskulit i sig (19 %) som förorsakar mest dödlighet, medan kardiovaskulära sjukdomar dominerar senare (26 %). (26).

Under 2000-talet har vi fått resultaten från flera prospektiva randomiserande multicenterstudier, som har påverkat behandlingspraktiken. Merparten av studierna har utförts av den europeiska vaskulitstudiegruppen, European Vasculitis Study Group (EUVAS). EULAR (European League against Rheumatism) publicerade nyligen sina rekommendationer för behandling av primära vaskuliter i små och mellanstora kärl (27). De är i stort sätt baserade på EUVAS-studierna, som återges i huvuddrag nedan.

När man börjar planera behandlingen för en patient med vaskulit, gäller det att först fastställa sjukdomens svårighetsgrad. I EUVAS-studierna har vaskulitens svårighet graderats på följande sätt: 1) lokaliserad (ett organ involverat, oftast övre luftvägarna i GPA); 2) tidig systemisk (annat än angripen njure, inte heller hotande organsvikt); 3) generell angripen eller angripen njure (hotande organsvikt eller kreatinin $<500 \mu\text{mol/l}$); 4) allvarlig (livshotande, organsvikt i vitala funktioner, typiskt angripen njure med kreatinin $>500 \mu\text{mol/l}$) och 5) refraktär (progredierande sjukdomsaktivitet trots konventionell behandling) (28). Behandlingen är antingen remissionsinducerande eller remissionsunderhållande (för att undvika vaskulitåterfall).

Sedan 1970-talet hade man använt cyclofosamid peroralt i stora doser och under en lång tid för att uppnå och kvarhålla remission. CYCAZAREM-studien visade att det mindre toxiska azatioprinet (AZA) kan ersätta cyclofosamid (CYC) som remissionsunderhållande terapi, när patienten först har behandlats med cyclofosamid och steroider i minst 3 månader och gått i remission (29). På basis av dessa resultat har man kunnat undvika användningen av stora kumulativa doser av CYC och därmed minska risken för allvarliga infektioner och sterilitet.

Till NORAM-studien rekryterades GPA-patienter med begränsad vaskulit (30). Patienterna fick peroralt kortison tillsammans med endera metotrexat (MTX) eller cyklofosamid i 12 månader. I båda grupperna uppnåddes samma remissionsfrekvens, men recidivfrekvensen var mycket hög med båda behandlingsregimerna. Detta visar att 12 månaders

behandlingstid inte räcker till även om man kan uppnå remission utan CYC vid lindrig vaskulit. MTX tillsammans med kortison kan alltså användas som remissionsinducerande läkemedel för patienter med lokaliserad eller tidig systemisk vaskulit som inte afficerar njurarna.

I MEPEX-studien skötte de svårast sjuka vaskulitpatienterna (kreatinin > 500 µmol/l eller behov av dialys) endera med plasmaferes eller höga intravenösa pulsdoser av kortison initialt, kombinerat med peroral CYC och peroral kortison som induktionsterapi. Uppehållsterapi fortsattes med AZA som remissionsunderhållande behandling i båda grupperna (31). Resultaten från studien visade att risken för beroende av dialys efter 12 månader var 24 procent lägre hos patienter som fick plasmaferes jämfört med patienterna som fick intravenösa kortisonpulsdoser.

År 2010 startade en ny stor internationell randomiserad multicenterundersökning PEXIVAS med målet att inkludera 500 patienter och syftet att klargöra om plasmaferes minskar mortaliteten och behovet av dialys hos patienter med AAV i njurarna (estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) < 50ml/min/1,73 m²) (32). För tillfället kan plasmaferes rekommenderas som tilläggsbehandling för vaskulitpatienter med progredierande njursvikt med estimerad GFR under 15 ml/min. Plasmaferes borde också övervägas för patienter med samtidig förekomst av antikroppar mot basalmembran (GBM-Ab) och för patienter med alveolär blödning.

CYCLOPS-studien som jämförde CYC intravenösa pulsdoser (10 doser med 15 mg/kg per dos) med kontinuerlig peroral terapi visade att remission kunde induceras lika väl med båda behandlingarna (88 % i båda grupperna) (33). Även eGFR förbättrades lika mycket i båda behandlingsgrupperna. Den kumulativa dosen av CYC med pulsregimen var ungefär hälften av den i den dagliga peroral regim (8,2 g mot 15,8 g) och förorsakade mer sällan biverkningar s.s. leukopeni och infektioner. Men fortfarande rekommenderas peroral daglig CYC framför pulsdosering för patienterna med livshotande vaskulit.

Det största bekymret med CYC är medicinen allvarliga biverkningar, och alternativa behandlingar är därför eftertraktade. Det största framsteget i behandlingen av AAV under de senaste decennierna är rituximab (RTX). Två stora internationella randomiserade, kontrollerade studier som jämför RTX med CYC som induktionsterapi har nyligen

publicerats; RITUXVAS gjordes i Europa och RAVE i USA (34,35). I både studierna gavs RTX på samma sätt (375 mg/m² per vecka intravenöst i fyra veckor). Efter 12 månader sågs ingen skillnad mellan RTX-gruppen och CYC-gruppen med avseende på fortsatt remission (76 % i RTX-gruppen och 82 % i CYC-gruppen) i RITUXVAS-studien. RAVE-studien var dubbelblind och patienterna fick antingen RTX i kombination med peroral placebo CYC eller peroral CYC med placebo RTX-infusioner. Dessutom fick alla patienter kortison enligt samma schema med nedläggningen efter fem månader. Av patienterna i RTX gruppen var 64 procent utan kortison och i remission efter sex månader jämfört med 53 procent av patienterna behandlade med CYC (P < 0,001). Rituximab var alltså åtminstone lika bra som CYC. För närvarande saknas långtidsuppföljningsresultat från RTX-behandlade patienter. RTX kan således övervägas som induktionsterapi för ANCA-vaskulitpatienter, som har kontraindikation för CYC-behandling eller vägrar CYC-behandling. Alternativt kan RTX substituera CYC i behandlingen av patienter med refraktär vaskulit.

Andra biologiska läkemedel än RTX har prövats vid behandlingen av AAV. I WGET-studien har man använt till exempel etanercept hos GPA-patienter (36). Resultatet blev negativt och patienter med etanercept fick även solid cancer oftare än patienter med konventionell behandling (6 fall jämfört med inga fall av cancer, p = 0,01).

Effekten av mykofenolsyra (mykofenolatmofetil, MMF) för att inducera remission undersöks i EUVAS-studien MYCYC (MMF kontra CYC) som ännu pågår. I mindre patientserier och undersökningar har MMF visat sig vara ett alternativ till CYC (37, 38).

AZA har traditionellt använts som remissionsunderhållande behandling vid AAV. Det påbörjas efter 3–6 månader med CYC när vaskulitaktiviteten har avklingat. Den optimala längden för den remissionsunderhållande behandlingen är inte exakt känd. Oftast är det tryggt att sluta med kortison efter 12–18 månader och AZA efter 2 år, om patienten har en stabil remissionsfas utan relapser. IMPROVE-studien visade att AZA är effektivare än MMF för att upprätthålla remission, eftersom patienterna behandlade med MMF hade nästan 70 procent större risk att utveckla vaskulitrelaps än de som behandlades med AZA (39).

Induktionsbehandlingen med kortison medför risk för osteoporos, därför borde alla

patienter få kalcium och D-vitamin. Även bisfosfonat borde övervägas för patienter med stor osteoporosrisk. Protonpumpsinhiberande medicin borde ges under de första månaderna för att minska risken för magsår på grund av kortison. Sulfa-trimetoprim för att undvika *Pneumocystis jirovecii*-infektion rekommenderas för patienter, som står på CYC. Patienter med svår njursvikt eller i dialys ska i stället ges inhalationer med pentamidin.

Stora CYC doser förorsakar infertilitet. Män som behandlas med CYC har möjlighet till spermiedfrysning. Situationen är mera komplicerad hos kvinnor, eftersom man sällan kan vänta länge med att inleda behandlingen, och lagring av ägg eller ovarievävnad tar tid. Man kunde därför överväga RTX som induktionsbehandling för yngre kvinnor som eventuellt senare vill bli gravida.

Ungefär 50 procent av patienterna med AAV drabbas av återfall under femårsuppföljning. Lindrig vaskulit aktivitet kan vara svår att upptäcka, och kan lätt sammanblandas med infektion särskilt vid symtom från övre luftvägarna. Recidiv av hematuri i samband med eller utan stegring av kreatinin är misstänkt för njurrecidiv. Oftast har patienten andra vaskulitsymtom samt CRP-stegring och eventuellt stegring av ANCA samtidigt. Vid lindrig vaskulitreakivering kan doserna av kortison och annat remissionsunderhållande läkemedel ökas, medan allvarligare återfall med risk för organsvikt behandlas på samma sätt som nydiagnostiserad vaskulit.

Många sjukhus och kliniker har sina egna, skriftliga instruktioner för behandling av vaskulit, som hjälp för beslut om behandlingen av dessa svåra och rätt sällsynta sjukdomar som ofta dyker upp akut. Diagnostik samt behandling och uppföljning av patienten som står på immunsuppressiv medicin hör till den specialiserade sjukvården. Det är oftast reumatologer eller nefrologer som behandlar de sjukaste AAV-patienterna och deras olika organmanifestationer, och inte sällan behövs samarbete mellan olika specialister.

Slutord

Under de senaste åren har vi lärt oss mycket om patogenesen för AAV, och det är mycket möjligt att det inom en nära framtid sker ytterligare genombrott på detta område. De stora kontrollerade såväl europeiska som amerikanska studierna har också öppnat många vägar till en effektivare och tryggare behandling. Pågående studier, där man även har sammanställt europeisk och amerikansk sakkunskap, kommer säkert också att ge värdefull hjälp vid behandlingen av dessa sällsynta sjukdomar.

Anna Salmela

Vasa centralsjukhus

Sandviksgatan 2-4

65130 Vasa

anna.salmela@fimnet.fi

Referenser

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL o. medarb. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-192.
2. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DR, Jennette JC o. medarb. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:863-864.
3. Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, Leirisalo-Repo M: Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: clinical presentation and diagnostic delay. *Scand J Rheumatol* 2008;435-438.
4. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW, Scott DGI o. medarb. Comparison of epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology* 2011;50:1916-20.
5. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. 1973. *Medicine (Baltimore)* 1994;76:315-324.
6. Willcocks LC, Lyons PA, Rees AJ. The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:202-213.
7. Franchi L, Eigenbrod T, Nunez G. Cutting edge: TNF-alpha mediates sensitization to ATP and silica via NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation. *J Immunol* 2009;183:792-796.
8. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Stafylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-17.
9. Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW Jr, Jennette JC o. medarb. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004;10:72.
10. Pendergraft WF 3rd, Pressler BM, Jennette JC, Falk RJ, Preston GA. Autoantigen complementarity: a new theory implicating complementary proteins as initiators of autoimmune disease. *J Mol Med* 2005; 83:12-25.
11. Kain R, Matsui K, Exner M, Binder S, Scheffner G, Sommer EM o. medarb. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-LAMP2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med* 1995;181:585-597.

12. Kain R, Exner M, Brandes R, Zuebermayer R, Cunningham D, Davidovits A o. medarb. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008; 14:1088–96.
13. Berden AE, Kallenberg CG, Savage CO, Yard BA, Abdullah WH, de Heer E o.medarb. Cellular Immunity in Wegener's granulomatosis: characterizing T-lymphocytes. *Arthritis Rheum* 2009;60:1578–87.
14. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:289-298.
15. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jenette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007; 170:52–64.
16. Woywodt A, Streber F, de Groot K, Regelsberger H, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells as markers for ANCA-associated small vessel vasculitis. *Lancet* 2003;361:206–210.
17. Brogan PA, Dillon MJ. Endothelial microparticles and the diagnosis of the vasculitides. *Intern Med* 2004;43:1115–19.
18. Berden AE, Nolan SL, Morris HL, Bertina RM, Erasmus DD, Hagen EC o. medarb. Anti-plasminogen antibodies compromise fibrinolysis and associate with renal histology in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2169–79.
19. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA o. medarb. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425–429.
20. Savige J, Dimench W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC o. medarb. Addendum to the international consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol* 2003;120:312–318.
21. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P o. medarb. Microscopic polyangitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42:421–430.
22. Finkelstein JD, Lee AS, Hummel AM, Viss MA, Jacob GL, Homburger HA o. medarb. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 2007;120:643e9–14.
23. Watts R, Lane S, Hanslik TM, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W o. medarb. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222–227.
24. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958; 2:265–270.
25. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neildh GH o. medarb. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776–784.
26. Flossman O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl L o. medarb. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488–494.
27. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W o. medarb. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310–317.
28. Jayne D. Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology* 2009;14:42–48.
29. Jayne DR, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadodiene J o. medarb. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.
30. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feigherty C, Gregorini G o. medarb. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461–69.
31. Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L o. medarb. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methyprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180–88.
32. <https://www.trials.bham.ac.uk/PEXIVAS>
33. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Groos WL o. medarb. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670–680.
34. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA o. medarb. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Eng J Med* 2010; 363:211–220.
35. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS o. medarb. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.
36. Wegener's granulomatosis Etanercept trial (WGET) research group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Eng J Med* 2005;352:351–361.
37. Stasse Pm, Cohen Terwaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007;66:798–802.
38. Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi S o. medarb. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangitis with mild to moderate renal involvement – a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:445–453.
39. Hiemstra TH, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L o. medarb. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;302:2381–88.
40. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D o. medarb. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632–638.

Summary

The pathogenesis, diagnosis, and treatment of small-vessel vasculitis

Vasculitis is a heterogeneous group of rare diseases in which inflammation of the vessel wall may cause an organ defect. We limit this review to ANCA-associated small vessel vasculitis. The pathogenesis of vasculitis is not totally understood, but disturbances in different parts of the immune system occur. Several, both genetic and environmental, factors are related to the occurrence of vasculitis. Many landmark studies during the last decade have provided valuable information on how to successfully and safely treat patients with vasculitis.