

Az antineutrofil citoplazmatikus antitestek jellemzői és klinikai jelentőségük

Szűcs Gabriella

Szegedi Gyula

ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC AUTOANTIBODIES AND THEIR PATHOGENIC AND DIAGNOSTIC ROLE IN DIFFERENT DISEASES

Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) are found in the circulation of patients with systemic vasculitic syndromes, including Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa, Churg-Strauss syndrome, and other disorders within the spectrum of autoimmune diseases. ANCAs have specificity for different proteins in the cytoplasmic granules of neutrophils.

Two major patterns of ANCA staining are observed by indirect immunofluorescence assay: cytoplasmic (C-ANCA) and perinuclear (P-ANCA). There is in vitro evidence that antineutrophil cytoplasmic autoantibodies are directly involved in the pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody titers may be useful in modulating treatment regimens.

Antineutrofil citoplazmatikus antitestek elsősorban szisztémás vasculitisben szenvedő betegek szérumában mutathatók ki (Wegener granulomatosis, polyarteritis nodosa, Churg-Strauss szindróma), de megfigyelhetők egyéb autoimmun kórképekben is. Az antineutrofil citoplazmatikus antitest típusú ellenanyagok a neutrofil granulocyták granulumaiban található fehérjék ellen termelődnek. Indirekt immunfluorescens módszerrel citoplazmatikus és perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest mutatható ki, osztályozásuk ennek alapján történik: C-antineutrofil citoplazmatikus antitest és P-antineutrofil citoplazmatikus antitest. In vitro kísérletekben bizonyították, hogy az antineutrofil citoplazmatikus ellenanyagoknak közvetlen szerepe van az antineutrofil citoplazmatikus antitest-asszociált vasculitisek patogenezisében. Az antineutrofil citoplazmatikus antitestek titere változik a betegség aktivitásának függvényében és ezáltal a gyógyítás hatékonyságának követésére is alkalmas.

Correspondence:
Gabriella Szűcs, MD
University Medical School of Debrecen
3th Clinic of Medicine
4004 Debrecen, P. O. Box 3., Hungary

Levelezési cím:
dr. Szűcs Gabriella
Debreceni Orvostudományi Egyetem
III. Belgyógyászati Klinika
4004 Debrecen, Pf. 3.

antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), cytoplasmic ANCA (C-ANCA), perinuclear ANCA (P-ANCA), vasculitis syndromes

antineutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA), citoplazmatikus antineutrofil antitest (C-ANCA), perinukleáris antineutrofil antitest (P-ANCA), vasculitisek

Az elmúlt 10 évben került sor az antineutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA) felfedezésére és differenciálására, ami az angol irodalomból származó autoantibodies to neutrophil cytoplasmic antigen rövidítést jelenti. Az antineutrofil citoplazmatikus antitest pozitivitás, illetve ezen ellenanyagok jelenléte hasznos diagnosztikai és szerológiai marker, elsősorban szisztémás vasculitisekben (például Wegener granulomatosis, mikroszkópos polyarteriitis, Churg-Strauss szindróma), de megfigyelték jelenlétüket más, immunológiai természetű gyulladásos betegségekben (például colitis ulcerosa, Crohn betegség) is.

Először Davies és mtsai írták le antineutrofil citoplazmatikus antitest típusú ellenanyagok jelenlétét 8 betegben, akiknél a tünetek szisztémás vasculitisnek, illetve szegmentális nekrotizáló glomerulonephritisnek feleltek meg (1). Tovább lépést jelentett az, hogy Falk és Jenette (2) elkülöníthető citoplazmatikus antigének elleni különböző autoantitestek képződését igazolták. Így az indirekt immunfluoreszens módszerrel az etanollal fixált neutrofil sejteken az antineutrofil citoplazmatikus antitestek kétféle mintázatot mutatnak: citoplazmatikus (C-antineutrofil citoplazmatikus antitest) és perinukleáris (P-antineutrofil citoplazmatikus antitest). Ugyanakkor azt is megfigyelték, hogy a P-antineutrofil citoplazmatikus antitest csak abban az esetben látható, ha a sejteket etanollal fixálják, míg formalinos fixálás után (ami kovalens kötés révén a citoplazmatikus fehérjék keresztkötését eredményezi) minden esetben diffúz citoplazmatikus immunfluorescenciát kapnak. Ezzel egyúttal a P-antineutrofil citoplazmatikus antitest elkülöníthetővé vált az egyéb nukleáris típusú neutrofil antitestektől is.

Az antineutrofil citoplazmatikus antitest kimutatására alkalmazott lehetséges módszer még az ELISA, amiben antigénként a neutrofil granulocyták azurofil, primer granulumaiból izolált enzimek szerepelnek.

A későbbi kutatások igazolták, hogy a C-antineutrofil citoplazmatikus antitest a neutrofil granulocyták primer granulumaiban megtalálható 29 kD molekulatömegű serin protease (proteinase 3 -Pro3), a P-antineutrofil citoplazmatikus antitest jelentős része az azurofil granulomokban lévő myeloperoxidase, mint autoantigén elleni specifikus antitest (3, 4). Emellett bizonyos esetekben észleltek elastase és lactoferrin elleni ellenanyagokat is a P-antineutrofil citoplazmatikus antitest pozitív szérumokban, de az erre vonatkozó adatok nem egyértelműek.

Az antineutrofil citoplazmatikus antitest típusú antitestek elsősorban az IgG osztályba tartoznak,

ugyanakkor megfigyelték az IgM osztályba tartozó antineutrofil citoplazmatikus antitestek jelenlétét is, főleg pulmonalis haemorrhagiás folyamatok esetén. IgA típusú antineutrofil citoplazmatikus antitestet Schönlein-Henoch purpurában valószínűsítettek. Az IgG osztályon belül valamennyi IgG alosztály kimutatható az antineutrofil citoplazmatikus antitest-pozitív szérumokban, de bizonyos aránybeli különbségek állapíthatók meg a betegség aktivitásától függően. Akut szisztémás vasculitisekben például IgG-1 és IgG-3 dominancia figyelhető meg (5), más szerzők szerint IgG-4 (6), a gyógyulás szakában pedig IgG-3-IgG-2 váltást tapasztaltak.

Az antineutrofil citoplazmatikus antitestek szerepe egyes betegségek patomechanizmusában

Az antineutrofil citoplazmatikus antitest sajátosságaival rendelkező ellenanyagoknak a betegségek patomechanizmusában játszott szerepükkel kapcsolatban többféle feltételezés létezik. Közvetlen szerepet játszhatnak a vasculitisek és egyéb antineutrofil citoplazmatikus antitesthez asszociált kórképek közvetlen kiváltásában. Falk és mtsai (7) kimutatták, hogy mind a C-antineutrofil citoplazmatikus antitest, mind a P-antineutrofil citoplazmatikus antitest IgG osztályba tartozik és képes aktiválni a neutrofil granulocytákat, aminek eredménye dózis- és időfüggő degranuláció és reaktív oxigénmetabolit-felszabadulás. Azt is megfigyelték, hogy az aktiválódás csak más citokinnel [például tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 (IL-1)], vagy bakteriális produkttal (például lipopoliszacharid, formil-peptidek) való kölcsönhatásban jött létre. Ezek alapján feltehető, hogy az antineutrofil citoplazmatikus antitestek által mediált károsodások predilekciós helye lehet az a terület, ahol nagy a citokin termelődés (légzőszervek vírusinfekciója során), vagy amikor a leukocyták adhézíós molekulák révén közvetlen kapcsolatba kerülhetnek az endothelsejtekkel (glomerulus és pulmonalis kapillárisokban), hiszen minden endothelsejt tud kötni leukocytákat. Az endothelsejtek és a polimorfonukleáris sejtek közötti interakció ismert, leggyakoribb előforduló helye a vesék és a tüdők. Az endothelsejtek citokineket is

dr. Szűcs Gabriella
dr. Szegedi Gyula
Debreceni Orvostudományi
Egyetem,
III. Belklinika
Érkezett: 1993 május 5.
Elfogadva: 1993 június 22.

termelnek. Bármelyik folyamat aktivációja végül vasculitis kialakulásához vezethet.

Más elképzelés szerint a C-antineutrofil citoplazmatikus antitest közvetlen szerepe a patomechanizmusban azáltal lehetséges, hogy granulocytolízist és következményes szöveti nekrozist okoz. Van olyan feltételezés is, hogy a C-antineutrofil citoplazmatikus antitest kötődik a 29 kD molekulatömegű serin protease-hoz, amely komplexben a proteinase enzim védett a proteinase inhibitorokkal szemben és így aktív állapotban a szervezet különböző részeiben az enzim lokális károsodást okozhat (vesék) (8).

A legújabb irodalom alapján két kutatócsoport állított fel egy modellt az antineutrofil citoplazmatikus antitestek és azok célantigénjeinek a patomechanizmusban játszott szerepére vonatkozóan (9, 10), amely gyakorlatilag magába foglalja az említett hipotéziseket is. A modell alapján a vascularis károsodás lépései a következők lennének:

1. Infekció, más immunológiai, vagy egyéb faktorok kiváltják a különböző gyulladásos citokinek (TNF-alfa, IL-1, IL-8) termelődését, amelyek hatására a proteinase-3 enzim transzlokációja következik be a granulocyták granulumaiból a sejtfel-színre. Így a citoplazmatikus autoantigén a sejtmembránban hozzáférhetővé válik a specifikus antineutrofil citoplazmatikus antitestek számára.

2. Ezzel párhuzamosan szoros kapcsolat alakul ki a polimorfonukleáris (PMN) sejtek és az endothelsejtek között. Ebben bizonyos adhéziós molekulák (LFA-1, ICAM-1) citokinek indukálta expressziója játszik szerepet.

3. Az antineutrofil citoplazmatikus antitestek kötődése a polimorfonukleáris sejtek felszínén megjelenő target antigénhez elősegíti a polimorfonukleáris sejt-endothelsejtek közötti interakciót is, illetve tovább aktiválja a polimorfonukleáris sejteket, aminek eredménye degranuláció és toxikus oxigénmetabolit felszabadulás lesz, ami szövetskárosodást okoz.

4. Végül a polimorfonukleáris sejtek intravascularis lízise jön létre, és nekrotizáló vasculitis, illetve érfalkárosodás alakul ki.

Antineutrofil citoplazmatikus antitest pozitivitás és az egyes kórképek kapcsolata

Az antineutrofil citoplazmatikus antitest-asszociált kórképek közé ma már több betegség sorolható. Általános megfigyelés az, hogy függetlenül a kórosan érintett szervtől, illetve az azt követő klinikai

szindrómától, az antineutrofil citoplazmatikus antitest pozitív kórképekben alapvetően fokális legű granulocytá infiltrációval, nekrozissal érksodás mutatható ki (11), ami általában nélkülöz immunkomplex lerakódást vagy a közvetlen a antitest kötődést a szövetekben.

A legtöbb adat az antineutrofil citoplazmatikus antitestekre vonatkozóan a Wegener granulomatosisban áll rendelkezésünkre. Gross és mtsai (12) Wegener granulomatosisban szenvedő beteg 295 esetben találtak C- és 20 esetben P-antineutrofil citoplazmatikus antitest pozitivitást. Más szerzők is hasonló eredményeket kaptak (13–17). E alapján a C-antineutrofil citoplazmatikus antitest (anti-proteinase 3 antitest) igen érzékeny jelző. Wegener granulomatosisnak és így diagnosztikus értékűnek tekinthető. A Wegener granulomatosisban azon eseteiben, ahol megtalálható a légzőrendszer granulomatosisos gyulladása, a szisztémás vasculitis, valamint a nekrotizáló crescendáló glomerulonephritis, ott a C-antineutrofil citoplazmatikus antitest a betegek 98%-ában kimutatható. A lin-tált Wegener granulomatosisban szenvedő betegeknek hiányzik a veseérintettség, C-antineutrofil citoplazmatikus antitestet 67–86%-ban észlelt (15).

A Wegener granulomatosis nyugalmi fázisában C-antineutrofil citoplazmatikus antitest pozitivitás sokszor megszűnik, vagy az ellenanyag-szint határozottan csökken (12). A C-antineutrofil citoplazmatikus antitest-szint ismételt vizsgálata tehát a betegség aktivitásának követésére és a terápia hatékonyságának megítélésére is lehetőséget nyújt (18, 19).

A többi eddig vizsgált vasculitises kórképben, illetve egyéb betegségekben az antineutrofil citoplazmatikus antitest előfordulási gyakorisága kisebb Wegener granulomatosisban. Ennek ellenére a mikroszkópos polyarteriitisben is elég gyakran figyelhető meg az antineutrofil citoplazmatikus antitest pozitivitás. Gross és mtsai (12) 49-ből 14 esetben míg Gaskin és mtsai (20) 16-ből 5 esetben találtak C-antineutrofil citoplazmatikus antitest pozitivitást, míg a P-antineutrofil citoplazmatikus antitest aránya 2/49 és 7/7 volt. Waldherr és mtsai mikroszkópos polyarteriitisben elsősorban P-antineutrofil citoplazmatikus antitest gyakoriságot észleltek (20-ből 6 esetben) (21). Jelentős százalékban észlelhető még C-antineutrofil citoplazmatikus antitest pozitivitás az úgynevezett pauci-immune (ahol immunkomplex depozitumok nem mutathatók ki) nekrotizáló glomerulonephritisben, illetve polyangiitis overlap szindrómákban. P-antineutrofil citoplazmatikus antitest pozitivitás elsősorban olyan betegeknek figyelhető meg, ahol a glomeruloneph-

ikus an-ritis önálló formában fordul elő (fokális nekrotizáló
xális jel-glomerulonephritis, ismeretlen etiológiájú, gyorsan
lérkaro-progrediáló glomerulonephritis) (11).

ülözi az Falk és mtsai P-antineutrofil citoplazmatikus an-
en auto-titest (anti-myeloperoxidase antitest) jelenlétét mu-
tatták ki a pauci-immune nekrotizáló glomerulo-
matikus nephritis C-antineutrofil citoplazmatikus antitest
negatív eseteiben, csaknem valamennyi vizsgált be-
tegnél (2). Az anti-myeloperoxidase antitest pozitív
betegből betegek harmadában nem volt extrarenalis mani-
festáció, míg a többi betegnél a vesebetegségen
kívül progresszív dyspnoe, pulmonalis infiltráció,
alveolaris haemorrhagia vagy szisztémás betegség
tüneteinek (arthralgia, purpura) társulását figyelték
meg (22, 23). Bizonyos százalékban myeloperoxi-
dase elleni antitest pozitivitás mutatható még ki
polyarteriitisben, Churg-Strauss szindrómában
(23), szisztémás lupus erythematosusban (24),
Crohn betegségben, colitis ulcerosában (25, 26).

Az 1. táblázat az anti-proteinase-3, és anti-mye-
loperoxidase antitestek, illetve a vizsgált kórképek
összefüggéseit mutatja.

Más szerzők (27), ugyancsak kimutatták anti-
neutrofil citoplazmatikus antitestet Crohn beteg-
ségben, colitis ulcerosában és ezek mellett primer
szklerotizáló cholangitisben. Ezen ellenanyagok
szintén a granulocyta azurofil granulumaiban
található antigén ellen irányulnak, de különböznek
a serin protease-tól, az elastase-tól és a myelopero-
xidase-tól egyaránt. Ez a cathepsin G antigén, ami
a granulocytaon kívül a monocytákban is megta-
lálható.

Cohen Tervaert és mtsai anti-lactoferrin antitest
jelenlétét igazolták primer szklerotizáló cholangi-
tisben és ulceratív colitisben, illetve kis százalé-
ban rheumatoid arthritisben (24), azonban ennek
diagnosztikus értéke még nem egyértelmű.

Anti-elastase antitest bizonyos vasculitises és
(drug-indukált) autoimmun kórképekben volt ki-
mutatható (28, 29, 30). A 2. táblázat összefoglalja a
P-antineutrofil citoplazmatikus antitestek előfor-
dulását a különböző kórképekben.

Az említett adatok alapján látható tehát, hogy az
antineutrofil citoplazmatikus antitest-asszociált
kórképek klinikai formái meglehetősen változato-
sak, mivel az antineutrofil citoplazmatikus anti-
test-asszociált érgyulladás különböző szervekben
különböző méretű ereket érinthet. Ugyanakkor
összességében elmondható, hogy legnagyobb gya-
korissággal az antineutrofil citoplazmatikus antitest
a légzőszervet és vesét érintő kórképekben jelenik
meg. Figyelembe véve e kórképek agresszivitását és
a kezelési lehetőségeket, az antineutrofil citoplaz-
matikus antitestek kimutatását a gyors progresz-
ziót mutató veseelégtelenségben és destruktív (fő-

1. táblázat

Anti-proteinase 3 (C-ANCA), anti-myeloperoxidase
antitest (P-ANCA) és bizonyos kórképek közötti
összefüggés (24)

Kórkép	Szenzitivitás (%)	
	Anti- proteinase 3	Anti- myeloperoxidase
Wegener-granulomatosis	80	20
Mikroszkópos polyarteriitis	50	50
Idiopathiás crescendáló glomerulonephritis	30	70
Churg-Strauss szindróma	10	70
Klasszikus polyarteriitis nodosa	10	20
Polyangiitis overlap szindróma	40	20

leg haemorrhagiás) légzőszervi gyulladásos folya-
matokban mindenképpen meg kell kísérelni (12).

Az antineutrofil citoplazmatikus antitest-asszo-
ciált kórképekben a nem ritkán jelentkező bőrm-
nifesztációk (purpurák) hátterében leginkább leu-
kocytoclastikus vasculitis áll. Ezekben a formák-
ban a szövettani mintákban nem találhatók im-
mundepozitumok, ellentétben például cryoglobu-
linaemia okozta vasculitisben, vagy Schönlein-He-
noch purpurában. Ezek alapján az antineutrofil
citoplazmatikus antitestek vizsgálata alkalmas le-
het a klinikailag hasonló, de patogenezisüket és
prognózisukat tekintve különböző purpurákkal
járó kórképek elkülönítésére.

Az antineutrofil citoplazmatikus antitest-asszo-
ciált kórképek általában szisztémás betegségek, de

2. táblázat

A perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest
(P-ANCA) prevalenciája (%) különböző kórképekben
(24)

Kórkép	P-ANCA (%)
Colitis ulcerosa	60-75
Crohn betegség	10-20
Autoimmun krónikus aktív hepatitis	60-70
Primer biliaris cirrhosis	30-40
Primer szklerotizáló cholangitis	60-85
Rheumatoid arthritis	
Felty szindrómával	90-100
vasculitissel	50-75
önállóan	20-40

lehetséges, hogy egyes betegekben a károsodás csak egyetlen szervet érint klinikailag (glomerulonephritis szisztémás vasculitis nélkül, vagy csak a légzőrendszerre lokalizálódó Wegener granulomatosis, uveitisek). Ilyenkor az antineutrofil citoplazmatikus antitest kimutatása hasznos lehet egy adott lokalizációjú gyulladás hátterének tisztázásában.

A kezelés hatékonyságának ellenőrzése

Az antineutrofil citoplazmatikus antitest pozitívítással járó kórképeknél fel kell tételezni hogy – a klinikai képek eltérő volta ellenére – bizonyos közös vonások vannak a patomechanizmusban, ami egyértelművé teszi azt is, hogy ezekben az esetekben keresni kell azokat a terápiás lehetőségeket, amelyek ezen közös mechanizmusra, ennek befolyásolására törekcsenek. Így az antineutrofil citoplazmatikus antitest kimutatásának nemcsak a diagnosztikában lehet szerepe, hanem a kezelés hatékonyságának követésében is, mivel az irodalmi adatok alapján az antineutrofil citoplazmatikus antitest-titerének változása összefügg a betegség aktivitásával, ami elsősorban Wegener granulomatosisban mutatható ki. Ezek alapján a Wegener granulomatosis aktív stádiumában levő betegek plazmájában általában magasabb a C-antineutrofil citoplazmatikus antitest-titer, mint az inaktív stádiumban levő betegek esetében, de néhány esetben megfigyeltek magasabb C-antineutrofil citoplazmatikus antitest-szintet az inaktív stádiumban is (15, 31, 32). *Cohen Tervaert* és *mtsai* (22) vizsgálataikban Wegener granulomatosis relapsusát megelőzően átlag 49 nappal már észlelték az antineutrofil citoplazmatikus antitest-titer emelkedését. További megfigyeléseik alapján 24 hónapos köve-

tési időben 58 betegből 20 betegen észleltek antineutrofil citoplazmatikus antitest-titer emelkedést. A 20 betegből 9-nél alkalmaztak ekkor immun-suppresszív kezelést és azt követően ezen betegek egyikénél sem jelentkezett relapsus. Ezzel szemben 11 olyan betegnél, ahol az antineutrofil citoplazmatikus antitest-szint emelkedésekor nem történt erősebb immun-suppresszív terápia, 9 esetben következett be relapsus. Érdekes megfigyelés volt, hogy az előbbi csoportban kisebb dózisú immun-suppresszió volt szükséges az utóbbihoz képest (31), ami egyértelműen azt az elgondolást támogatja, hogy könnyebb egy immunológiai érkárosodást megelőzni, mint a már kialakult kórképet, illetve annak aktivitását megszüntetni.

Myeloperoxidase elleni antitest pozitívítás és a betegség aktivitása közötti szorosabb összefüggést eddig csak néhány tanulmányban költtek (23, 33), ahol az aktív stádiumban szintén magasabb P-antineutrofil citoplazmatikus antitest-titert kaptak az inaktív állapothoz képest, illetve a titerváltozás összefüggést mutatott a relapsussal (például primer szklerotizáló cholangitisben) (34).

Emellett, feltételezve az antineutrofil citoplazmatikus antitesteknek a patomechanizmusban korábban már említett szerepét (7, 8) az antineutrofil citoplazmatikus antitest-asszociált kórképek terápiajában az eddig alkalmazott szteroid és citosztatikus terápia mellett jelentős kiegészítő szerepe lehet még a plazmaferézisnek (35), valamint a gamma-globulin és az anti-idiotípus antitest terápiaának is.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában az antineutrofil citoplazmatikus antitest meghatározást indirekt immunfluoreszens módszerrel végezzük, és ezúton szeretnénk felajánlani az antineutrofil citoplazmatikus antitest kimutatásának lehetőségét más intézetek számára is.

IRODALOM

1. Davies D J, Moran J E, Niall N F, Ryan G B. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology. *Br Med J* 1982; 258:606.
2. Falk R J, Jennette J C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318:1651–1657.
3. Dolman K M, Goldschmeding R, Sonnenberg A K R, Von Dem Borne A E G. ANCA related antigens. *APMIS Suppl* 1990; 98 (Suppl. 19): 28.
4. Van der Woude F J, Daha M R, van Es L S. The current status of neutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Exp Immunol* 1989; 78:143–148.
5. Jayne D R W, Lockwood C M. The isotype distribution of ANCA in systemic vasculitis. *APMIS* 1990; 98 (Suppl. 19): 45.
6. Brouwer E, Cohen Tervaert J W, Horst G, Huitema M G, Limburg P C, Kallenberg C G M. Predominance of IgG 1- and IgG 4-subclass in anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *APMIS* 1990; 98 (Suppl. 19): 45.

7. Falk
cyt
prc
41
8. Va.
vas
9. Ew
phi
18:
10. Cr
aut
69-
11. Jen
dis
17:
12. Cr
aut
Am
13. Sin
Imr
die:
19)
14. Col
hist
AP
15. Nö
Gr
tic
11:
16. Ver
aga
valt
284
17. Col
bet
anti
18. Pet
on /
19. Anc
ther
47-
20. Gas
anti
APA
21. Wa
diff
(Sup
22. Jen
aut
Pat
23. Coh
of au
tis. /
24. Nas
Aut
mic
Imm
25. Peer
dise.
26. Sha
Lanc
colit
rolo
27. Hall
S. A
cath
scler
28. Coh
Kleit
antit
199:
29. Gall
anti-
Imm
30. Coh
H, K

ek anti-
kedést
mmun-
beteg
szem-
il cito-
em tör-
esetben
és volt,
mmun-
képest
mogat-
osodást
illetve

ás és a
függést
23, 33),
P-anti-
ptak az
változás
primer

toplaz-
an ko-
eütrofil
k terá-
osztas-
szerepe
mint a
st terá-

III. Sz.
ológiai
nátikus
rescens
elaján-
kimu-
is.

status of
78:143-

ANCA in
burg PC,
bclass in
1990; 98

7. Falk R J, Terrel R, Charles L A, Jenette J C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4115-4119.
8. Van der Woude F J. Possible pathogenetic implications of ANCA in vasculitic syndromes. *APMIS* 1990; 98 (Suppl. 19): 29-30.
9. Ewert B H, Jenette J C, Falk R J. The pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 188-195.
10. Gross W L, Csernok E, Schmitt W H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: immunobiological aspects. *Klin Wochenschr* 1991; 69-13: 558-566.
11. Jenette J C. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases: pathologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 1991; 2:164-170.
12. Gross W L, Wilhelm H S, Csernok E. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases: a rheumatologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 1991; 2:175-179.
13. Sinico R A, Radice A, Pozzi C. The Italian Group of Renal Immunopathology: Specificity of anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) in vasculitis syndromes. *APMIS* 1990; 98 (Suppl. 19): 32.
14. Cohen Tervaert J W, Elema J D, Kallenberg C G M. Clinical and histopathological association of 29 kD-ANCA and MPO-ANCA. *APMIS* 1990; 98 (Suppl. 19): 35.
15. Nölle B, Specks V, Lüdemann J, Rohrbach M S, De Remee D A, Gross W L. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111:28-40.
16. Venning M C, Quinn A, Broomhead V, Bird A G. Antibodies directed against neutrophils (C-ANCA and P-ANCA) are of distinct diagnostic value in systemic vasculitis. *Quart J Med New Series* 77. 1990; 284:1287-1296.
17. Cohen Tervaert J W, Van der Woude F J, Fauci A S. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149:2461-2465.
18. Petersen J, Rasmussen N. The effect of immunosuppressive treatment on ANCA. *APMIS* 1990; 98 (Suppl. 19): 40-41.
19. Andrassy K. Section IV. Therapy of WG and related disorders and therapeutic consequence of ANCA. *APMIS* 1990; 98 (Suppl. 19): 47-48.
20. Gaskin G, Ryan J J, Rees A J, Pusey C D. Anti-myeloperoxidase antibodies in vasculitis: relationship to ANCA and clinical diagnosis. *APMIS* 1990; 98 (Suppl. 19): 33.
21. Waldherr R, Eberlein-Gonska M, Noronha I L. Histopathological differentiation of systemic necrotizing vasculitides. *APMIS* 1990; 98 (Suppl. 19): 17-19.
22. Jenette J C, Wilkman A S, Falk R J. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989; 135:921-930.
23. Cohen Tervaert J W, Goldschmeding R, Elema J D, et al. Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1264-1272.
24. Nassberger L, Sjöholm A G, Jonsson H, Sturfelt G, Akeson A. Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralazine-induced lupus. *Clin Exp Immunol* 1990; 81:380-383.
25. Peen E, Teije K, Skogh T. Anti-granulocyte antibodies in Crohn's disease. *APMIS Suppl* 1990; 98 (Suppl 19): 34.
26. Shanahan F, Duerr R H, Rotter J I, Zang H, Sutherland L R, McElree C, Landers C J, Targan S R. Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: Familial aggregation and genetic heterogeneity. *Gastroenterology* 1992; 103:456-461.
27. Halbwach-Mecarelli L, Nusbaum P, Noel L H, Reumaux D, Erlinger S. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against cathepsin G in ulcerative colitis, Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Immunol* 1992; 90:74-84.
28. Cohen Tervaert J W, Mulder A H L, Horst G, Haagsma E B, Kleibeuker J H, Kallenberg C G M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver disease (letter). *Gastroenterology* 1992; 102:1090.
29. Gallicchio M C, Savage J A. Detection of anti-myeloperoxidase and anti-elastase antibodies in vasculitides and infection. *Clin Exp Immunol* 1991; 84:232-237.
30. Cohen Tervaert J W, Mulder A H L, Stegeman C A, Elema J, The M H, Kallenberg C. Occurrence of antibodies to human leukocyte

elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:115-120.

31. Cohen Tervaert J W, Huitema M G, Hene R J, Sluiter W J, The T H, van der Hem G K, Kallenberg C G M. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1991; 336:709-711.
32. Lüdemann G, Gross W L. Autoantibodies against cytoplasmic structures of neutrophil granulocytes in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol.* ?
33. Gueirad P, Delpech A, Gilbert D, Godin M, Le Loet X, Tran F. Antimyeloperoxidase antibodies: immunological characteristics and clinical associations. *J Autoimmun* 1991; 4:517-527.
34. Snook J A, Chapman R W, Fleming K, Jewell D P. Anti-neutrophil nuclear antibody in ulcerative colitis, Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Immunol* 1989; 76:30-33.
35. Szpirt W, Rasmussen N, Thomsen B. Plasma exchange in patients with antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) and acute renal failure. *APMIS* 1990; 98 (Suppl. 19): 63.

Amerikai rendelő zárása miatt eladók:
használt, amerikai típusú kiropraktikai
kezelőágyak; olasz, 3B osztályú
(hélium-neon-infravörös) lézer;
ultrahangok;
több száz ortopéd fűző.
Tel./fax: 115-2573

„A Nemzetközi Epilepszia Ellenes Liga
Magyarországi Tagozata,
az Orvostovábbképző Egyetem
Neurológiai Tanszéke
és a győri Petz Aladár Megyei Kórház
II. Pszichiátriai és Mentálhigiénés Osztálya,
Epilepszia Gondozó szervezésében
1993. szeptember 29-október 1.
(szerda, csütörtök, péntek)
Győrt a Petz Aladár Kórház
Zrínyi utcai előadótermében tartja
évi munkakonferenciáját.

Fő témakörök:

1. Az epilepszia korszerű terapiája
2. Kerekasztal megbeszélések

A jelentkezéseket kérjük az OTE oktatási
osztályára küldeni
(1135 Budapest XIII., Szabolcs u. 35.)

Részvételi díj:

4000 Ft, MEL-tagoknak: 2000 Ft.

Jelentkezési határidő:

1993. augusztus 15."

Dr. Ostorharics György
osztályvezető főorvos