

VASKULITER MED NJURENGAGEMANG

Thomas Nilsson
Njurmedicin
Akademiska Sjukhuset
Uppsala

Vaskulit är definitionsmässigt inflammation i blodkärl.

Kliniken avgörs av vilka kärl som drabbas.

Indelning kan ske beroende på storleken på affekterade kärl; storkärlsvaskulit (Takayasu), medelstora kärl (PAN, Kawasaki), småkärlsvaskulit (Mikroskopisk polyarterit (MPA), Wegener (GPA), Churg-Strauss (EGPA), Leukocytoklastisk vaskulit, HSP, Hypokomplementär urtikariell vaskulit.

Övriga; Behcet, sekundära (infektion, droger, malignitet, Cogan, övriga.

Sällsynta tillstånd hos barn

Engelsk studie (Lancet 2002) barn < 17 år.

Henoch-Schönlein Purpura 20/100 000, Kawasaki 5.5/100 000, Wegener 0.1/100 000, Churg-Strauss, Mikroskopisk Polyarterit och antibasalmembransnefrit extremt ovanliga.

Patogenes är väldig oklar.

Någon typ av initial inflammation med immunologiskt överdrivet svar?

I det immunologiska svaret ingår antikroppar mot enzymen proteinas 3 och myeloperoxidas (PR3 ANCA resp. MPO ANCA).

PR3 och MPO är antigen i granula i neutrofiler och monocyter. Dessa enzymer är normalt inte tillgängliga för immunsystemet att bilda antikroppar mot.

Wegener ca 75% PR3-ANCA pos, 10% MPO-ANCA pos.

MPA ca 70% MPO-ANCA pos, 5% PR3-ANCA pos.

Är ANCA patogena?

Odiskutabelt patogena antikroppar;

Anti-GBM vid antibasalmembransnefrit

TSH-antikroppar vid Graves

Acetylkolinreceptorantikroppar vid Myastenia Gravis

Antikroppar mot kalciumkanaler vid Eaton Lamberts myasteni

Fosfolipidantikroppar vid fosfolipidantikroppssyndrom

Antikroppar mot ADAMTS-13 vid TTP

Antikroppar som borde vara patogena

TPO-antikroppar vid Hashimoto

21-Hydroxylas antikroppar vid Addison

H⁺/K⁺ ATP-ase antikroppar vid atrofisk gastrit

SSC-antikroppar vid ovariell insufficiens

GAD64-antikroppar vid Stiff Man Syndrome

Tyrosinasantikroppar vid vitiligo

Dessa antikroppar riktas mot organspecifika enzymer

Antikroppar som borde vara inblandade på något vis

ANA – SLE.

Dels en ren masseffekt vid höga titrar.

Historiska sera från amerikanska militärer visade att ANA fanns 3.3 år före SLE-diagnos (0-9.4 år) i 88 %. (Matchade kontroller 3.8% ANA pos).

ANCA – Vaskuliter

Ca 25% av anti-GBM är också ANCA-pos.

Historiska sera från 30 st amerikanska militärer som utvecklade dubbelpositiv anti-GBM nefrit visade att ca 80% var ANCA-pos flera år före diagnos.

Flera fall av långvarig ANCA-positivitet för diagnos.

Fallbeskrivning av maternell överföring av MPO-ANCA där barnet fick lung- och njurengagemang.

MPO-knockoutmöss immuniseras med mus MPO och bildar anti-MPO. Anti-MPO splenocyter injicerades i möss som saknar B- och T-lymfocyter och utvecklade systemisk vaskulit med crescentnefrit, dvs en effekt oberoende av B- och T-lymfocyter.

Anti-MPO antikroppar injicerade i samma möss utvecklade nefrit.

ANCA kan in vitro degranulera neutrofiler som primats med cytokiner.

Anti-LAMP-2 antikroppar. Subtyp av ANCA riktade mot lysosom-associerat membranprotein-2.

Finns rapporterat hos 8/11 med ANCA-negativ vaskulit.

Anti LAMP-2 aktiverar neutrofiler, skadar kärlendotel och reagerar med en LAMP-2 epitop som är homolog med bakteriellt adhesin FimH.

T-lymfocytter?

Monocyter/makrofager?

Endotelceller?

Riskfaktorer

Infektion. Känt att bärarskap av staf aureus i näsan ökar risken för recidiv av Wegener.

Genetik. HLA-DRB1-15 ökar risk hos afroafrikaner men även kaukasier

Alfa-1 antitrypsinbrist ökar risken för Wegener 10 ggr.

Klinik

Typiska kliniken är ”influensan som inte går över”.

Trötthet, muskelvärk, ledvärk, kroniskt lätt illamående, viktnedgång, subfebrilitet.

Återkommande näsblod, dyspne, blodhosta, makrohematuri, munsår, hudvaskulit, mononeuriter.

Det viktiga är väl att tänka tanken att tillståndet kanske inte beror på infektion, psykosociala faktorer, fibromyalgi mm. Malignitet brukar vara en differentialdiagnos.

MPA har mer smygande klinik än Wegener.

CRP nästan alltid förhöjt. Stor spridning. CRP generellt lägre vid MPA än Wegener.

Anemi. Ofta trombocytos.

Krea normalt eller förhöjt. U-sticka visar hematuri och albuminuri. Sediment visar erythrocytocyndrar.

ANA neg. P-elfores visar "inflammation", U-elfores visar albuminuri. Komplement normalt. APT-tid normalt. B-celler normalt (förutom vid Churg-Strauss). Serologi för Nefropatia Epidemica normalt. AST och Dn:ase B normalt. CK och myoglobin normalt.

ANCA pos i de allra flesta fall.

Falskt pos ANCA förekommer vid infektion och läkemedel.

Radiologi kan visa diffusa spridda lunginfiltrat.
DT skalle kan visa sinuit/bendestruktioner.

Biopsi av chockorgan önskvärt.

Nässlemhinnebiopsier ofta inkonklusiva.

Lungbiopsier kan vara svårtolkade.

Njurbiopsier det enklaste.

Njurbiopsi visar fokal nekrotiserade glomerulonefrit.

Dvs, crescents av olika åldrar. Fördelningen färsk/äldre skvallrar om aktivitetsgrad. Bedömning av viabelt parenkym.

OBS; Förekomst av crescents innebär inte nödvändigtvis att en vaskulit föreligger!

Akut tubulär nekros (ATN). Ses alltid vid crescentnefrit.

OBS; Inga immunkomplex! Inget komplement!

Ibland ses vaskulit i kärl.

I enstaka fall ses granulom (enbart Wegener).

Behandling – standardförfarande.

Steroider. Standarddos till vuxna 500 mg Solu-Medrol/d i 3 dagar, därefter 1 mg/kg.

Cyklofosfamid. Vanligen iv som pulsbehandling. Styrts av ålder, allmäntillstånd, vikt och GFR. 500-1000 mg typdos initialt. (Se vaskulitprotokoll från Lund (googla lund vaskulit)).

Plasmaferes. Absolut indikation är allvarlig lungpåverkan eller samtidig förekomst av anti-GBM antikroppar.

Flesta förespråkar plasmaferes vid uttalad njursvikt (krea >500) eller snabbt stigande krea.

Plasmaferes forts.

Studie från 1991. Puls Solu-Medrol vs PF.
Dialyskrävande patienter hade fördel.

MEPEX 2007. PF 7 st vs puls Solu-Medrol 1g i 3 dagar.
Krea > 500, 70% dialyskrävande initialt.
Levande ur dialys 69% vid PF, 49% vid puls Solu-Medrol.
Minskad risk för dialys efter ett år 19% vs 43%.

De med aktiv biopsibild? De med hög inflammatorisk status?
Försämringstakt avseende krea?

Varför skulle plasmaferes fungera bäst om en stor del av glomeruli gått under?

Risker med plasmaferes? Kateterrelaterad sepsis, kateterrelaterad stroke, kateterrelaterad pneumothorax.

Risker minimala vid perifera nålar med centrifugteknik.

Överimmunsuppression.

”Så här gör man på UAS”

Alla patienter skall övervägas erhålla plasmaferes, inkluderande ANCA-negativa vaskuliter.

Om ej akut dialysbehov, dvs behov av CDK, används i flesta fall perifera vener, åtminstone initialt.

Behandlar 4-6 st ggr. Ersättning 5% albumin de tre första behandlingarna, därefter 50% albuminersättning/50% plasma.

Ej plasmaferes biopsidag pga blödningsrisk.

Ej plasmaferes till de med stabilt krea, låga inflammationsparametrar och stillsam biopsibild.

Om allvarlig lungpåverkan ges plasmaersättning från första aferesen.

Cyklofosfamid po/iv?

Samma remissionsfrekvens.

Samma eGFR på sikt.

Samma mortalitet.

Lägre ackumulerad dos vid iv pulsbehandling.

Lägre frekvens leukopeni vid iv pulsbehandling.

Fler relapser vid iv pulsbehandling.

Rituximab vs Cyklofosfamid?

RAVE (75% Wegener 25% MPA). USA.

49% nydiagnosticerade, 51% relaps

Rituximab 375mg/kvadratmeter/v x 4 vs 2mg/kg Cyklofosfamid po. Steroider ut efter 5.5 mån (om remission). Cyklofosfamid byttes efter 3-6 mån till Aza. Studietid 18 mån.

Remissionsfrekvens hela materialet efter 6 mån Ri 64%, Cy 53% (NS).

De med relaps signifikant bättre med Ri 67%, Cy 42%.

RITUXVAS (ANCA-pos, nydiagnosticerade). Europa och Australien.

33 st Rituximab, 11 st iv Cyklofosamid 3-6 mån, därefter Aza.
Steroider kvar hela studietiden.

Ingen skillnad i remission, 76% vs 82% vid 12 mån.

” Så här gör man på UAS”

Puls Cyklofosfamid *känns* tryggast vid nydiagnosticerad sjukdom.

Sköra patienter/de med malignitet/förväntad reproduktionsproblematik går snabbt över på Rituximab.

Äldre sköra pat med låg aktivitet kan klara sig på Aza + steroider.

De som snabbt går ned sig med infektionskomplikationer går över på Rituximab.

Varför inte Rituximab direkt? Tradition? Rituximab som ess i rockärmen?

Framtiden. Rituximab för induktion och underhåll?
Komplementhämmare?

Fallgropar

GE EJ STEROIDER I "HALVDOS" EX JUVANTIBUS VID OKLAR
INFLAMMATION!