



Diagnostiek en behandeling van kleine en middelgrote vaten vasculitis

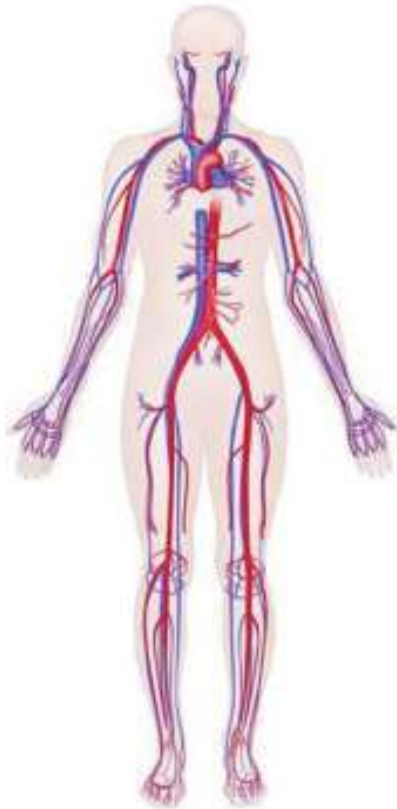
Coen Stegeman, internist-nefroloog
Interne Geneeskunde
Onderafdeling Nefrologie
Universitair Medisch Centrum Groningen



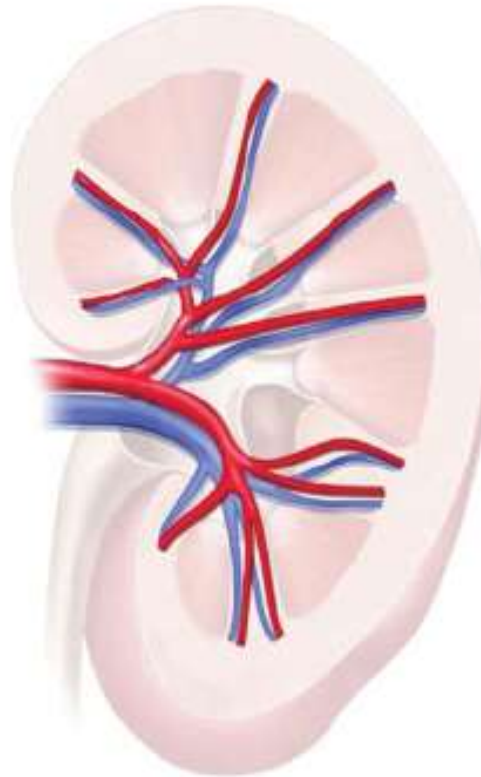
Waar hebben we het over?



A Large Vessels



B Medium Vessels



C Small Vessels

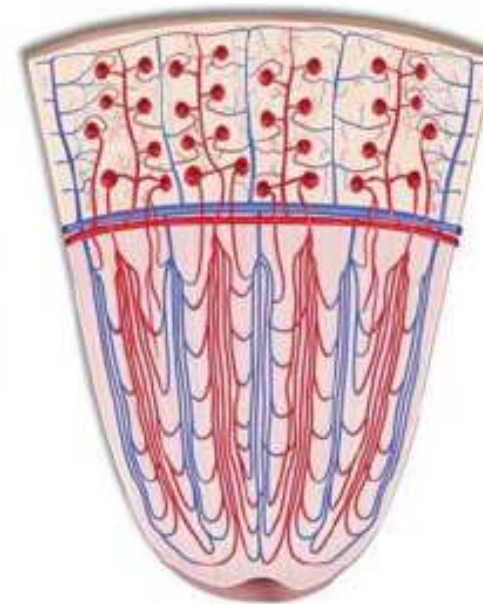
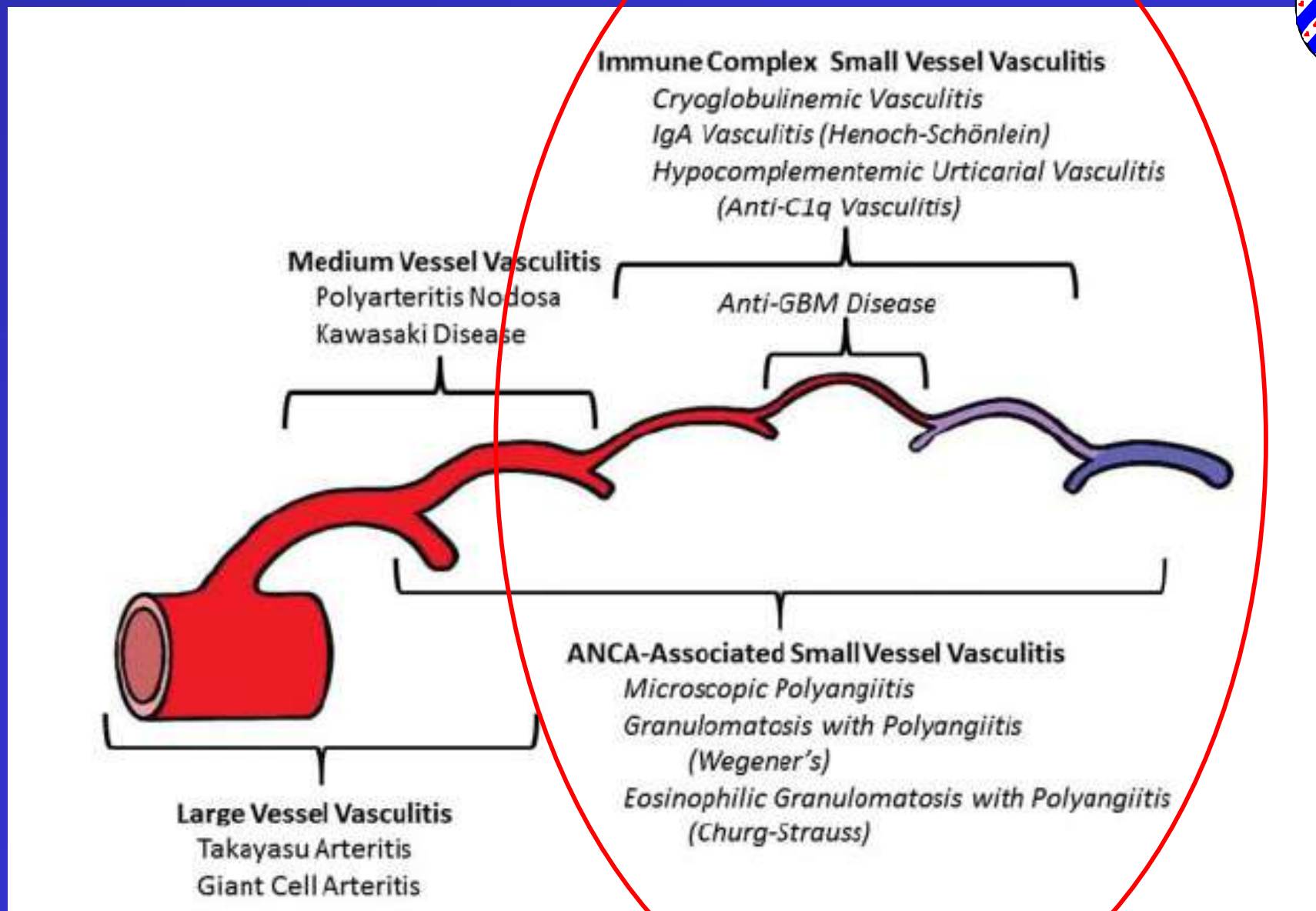


Figure 1. Types of vessels that are defined as large vessels (A), medium vessels (B), and small vessels (C) in the Chapel Hill Consensus Conference nomenclature system. The kidney is used to exemplify medium and small vessels. Large vessels are the aorta and its major branches and the analogous veins. Medium vessels are the main visceral arteries and veins and their initial branches. Small vessels are intraparenchymal arteries, arterioles, capillaries, venules, and veins.





Onderwerpen:

- Initiële diagnostiek bij verdenking kleine vaten vasculitis
- Hoe bepaal je of een patiënt met kleine vaten vasculitis in remissie komt/is



Casus: vrouw, nu 20 jaar (1)

Presentatie met sedert weken toenemend jeukende vlekjes onderbenen en armen.

A/ al wat langer (ca. 6 weken) toename gewrichtklachten met ook zwelling (R knie) bij bekende JIA (8/2020). Was net besloten tofacitinib (11/2021) te vervangen door certolizumab.

Voeten bdz pijnlijk bij belasten (lopen moeilijk). Gevoel normaal. Geen verdere klachten.

Medicatie:

Naproxen 2 dd 500 mg

Omperazol 1 dd 20 mg

Tofacitinib 1 dd 11 mg

Casus: vrouw, nu 20 jaar (2)



LO/ komt in rolstoel binnen (voeten te pijnlijk)

Cor, pulmones, abdomen: geen afwijkingen

Voeten zeer gevoelig bij aanraken. Iets oedeem voeten.

Geen arthritis. Geen neurologische uitval.

Huid: licht verheven maculopapuleuze afwijkingen.



Casus: vrouw, nu 20 jaar (3)

Bekend met JIA sedert 2020 met recent toename van gewrichtsklachten/arthritis

Sedert 2 weeks huidbeeld: jeukend/pijnlijk, niet wegdrukbaar, licht verheven, maculopapuleus benen t/m billen bdz, onderarmen

Wat kan dit zijn?



Wat is een werkzame analyse bij verdenking op (cutane) kleine vaten vasculitis

- hangt af van de differentiaal diagnose
- in kaart brengen vasculitis (welke organen/systemen)
 - hele beeld kan de dd. versmallen / volgorde bepalen
 - diagnostische kenmerken
- zijn er reële niet-primaire vasculitis oorzaken denkbaar
 - ‘secundaire’ vasculitis (o.a. infectieus, medicatie)
 - pseudovasculitis (o.a. cholesterolemboliën, mechanisch)
- hoeveel haast heb je om tot een werkdiagnose te komen
 - hoe bedreigend is de vasculitis
- wat zijn je diagnostische (on)mogelijkheden
 - serologie
 - PA

Classification of small vessel vasculitis based on clinical manifestations



Table IV. Comparison of organ involvement in various vasculitides*

Organ system	PAN	WG	MPA	CSS	CV	UV	HSP
Cutaneous	50	40	50	55	90	100	90
Pulmonary	30	90	35	60	<5	10	<5
Renal	30	80	90	35	25	<5	50
Ears, nose, throat	5	90	25	50	<5	<5	<5
Musculoskeletal	70	60	60	50	70	40	75
Neurologic	60	50	35	70	40	<5	10
Gastrointestinal	30	50	40	45	30	15	60

Adapted and modified from the following: Jennette CJ, Falk RJ. *N Engl J Med* 1997; 337:1512-23; Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Font J. *Lupus* 2000; 9:83-91; Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 441-8; Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS III. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:899-905; Lhote F, Cohen P, Guillelivo L. *Lupus* 1998; 7:238-58.

UV, Urticarial vasculitis; for other abbreviations, see abbreviations box on page.

*Numbers expressed as percentages of patients within each disease group and are rounded to nearest 5%.

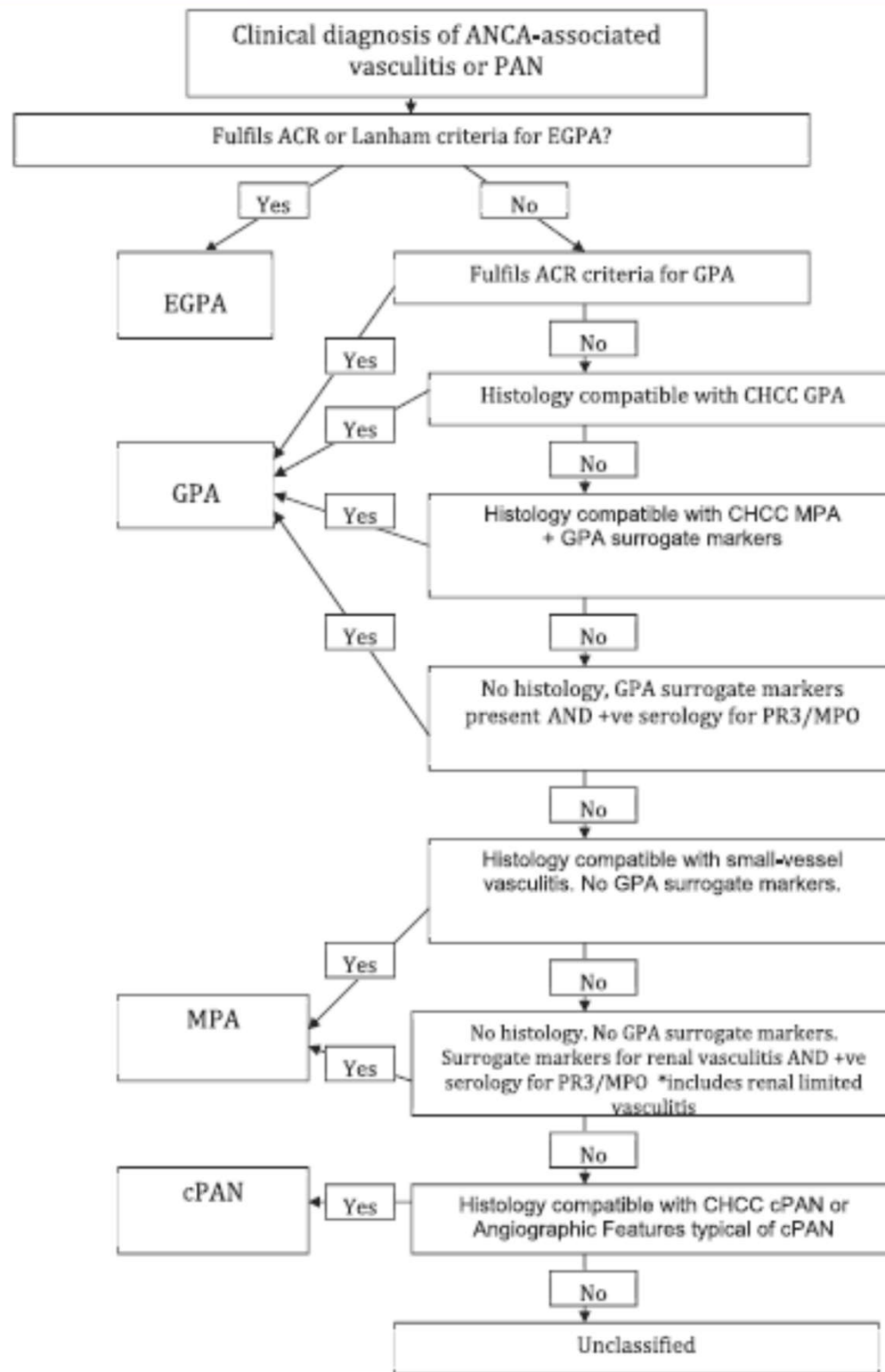


ACR 1990 classification criteria for GPA

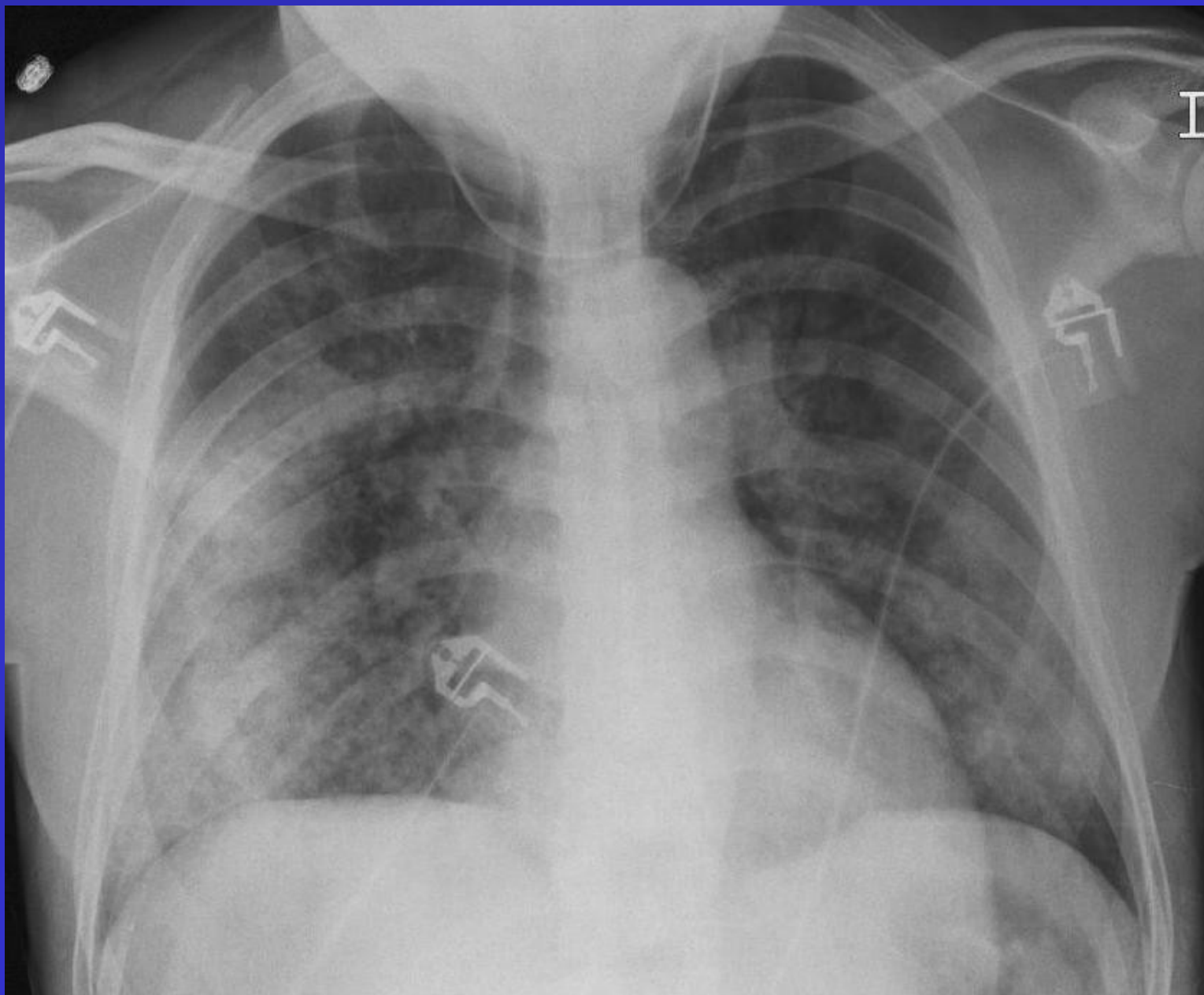
Classified as WG ≥ 2 of criteria present

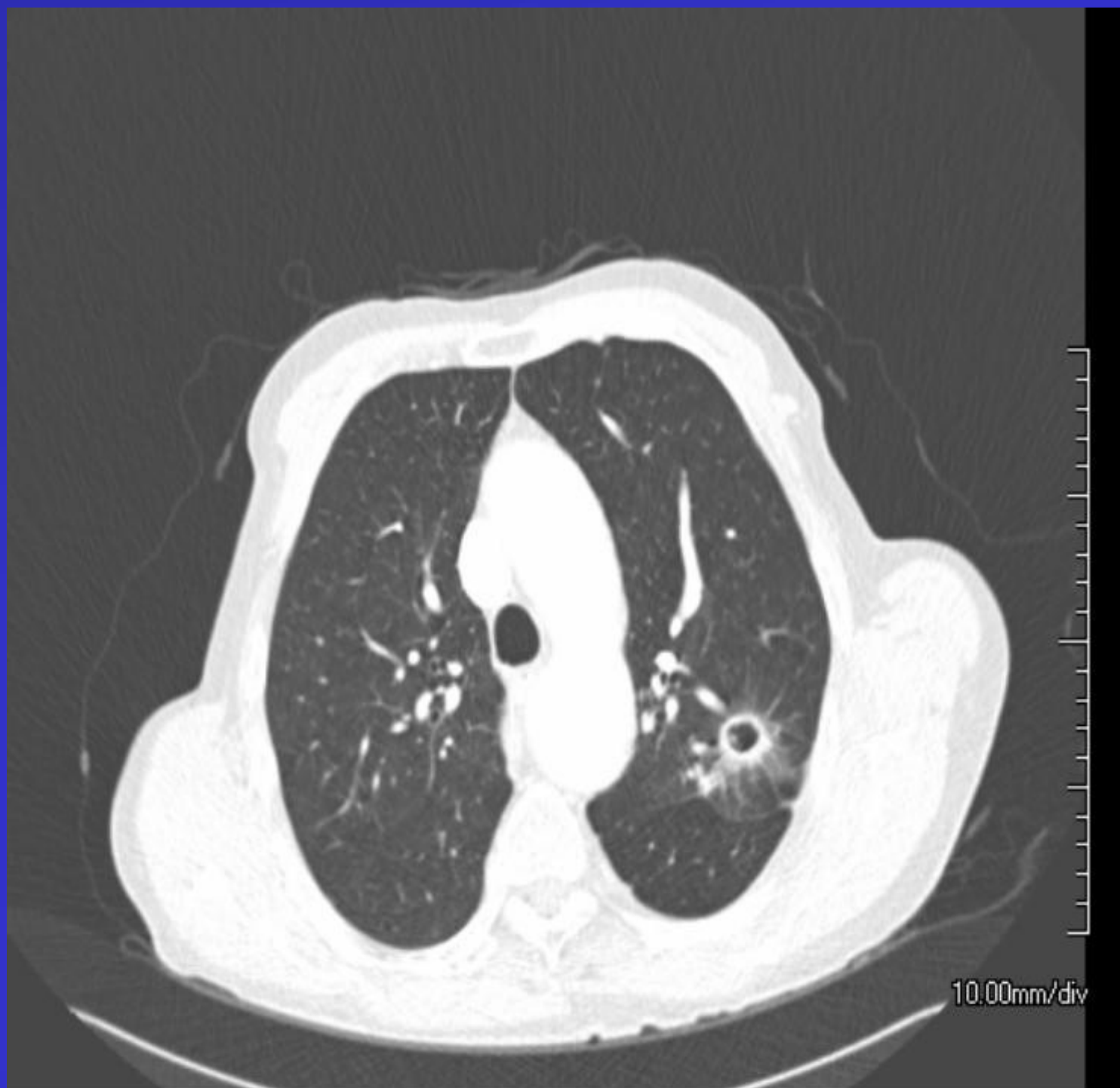
- Nasal or oral inflammation
- Abnormal chest radiograph
- Microhematuria / red cell casts in urinary sediment
- Granulomatous inflammation on biopsy
- Hemoptysis*

* used as surrogate if biopsy data are unavailable









Complement bij glomerulonefritis (GN) / nierziekten

	C3	C4
SLE met proliferatieve GN	verlaagd	verlaagd
MPGN/C3 glomerulopathie	verlaagd bij ca. 50%	normaal
Cryoglobulinemie	normaal of verlaagd	verlaagd
Postinfectieuze GN	verlaagd	normaal
Endocarditis*	verlaagd bij ca. 50%	meestal normaal (20%↓)
IgG4-related systemic disease	verlaagd bij ca. 40%	verlaagd bij ca. 40%
Cholesterolembolieën	normaal	verlaagd
Atyische HUS	verlaagd	normaal
TTP	normaal	normaal
IgA-vasculitis (HSP)	bij kinderen soms verlaagd	normaal

Normaal complement: ANCA geassocieerde glomerulonefritis / vasculitis, anti-GBM, IgA nefropathie

* Bij *S. aureus* ca. 20% positieve ANCA en vooral necrotiserende glomerulonefritis



Casus: vrouw, nu 20 jaar (3)

Bekend met JIA sedert 2020 met recent toename van gewrichtsklachten/arthritis

Sedert 2 weeks huidbeeld: jeukend/pijnlijk, niet wegdrukbaar, licht verheven, maculopapuleus benen t/m billen bdz, onderarmen

Wat kan dit zijn?



Casus: vrouw, nu 20 jaar (4)

Bekend met JIA sedert 2020 met recent toename van gewrichtsklachten/arthritis

Sedert 2 weken huidbeeld: jeukend/pijnlijk, niet wegdrukbaar, licht verheven, maculopapuleus benen t/m billen bdz, onderarmen

Wat kan dit zijn?

Wat gaan we doen?

Lab: BSE 16, CRP 0,8, Hb 8,2 , L 16,2, eo's 0,01, T 369

Kreatinine 60 (eGFR 125), ALAT 16

Urine: Leuko 1+, Haem 2+, eiwit 1+, nitriet neg

telling: leuko 27/ μ L, ery 32/ μ L, bact. 1946/ μ L



Casus: vrouw, nu 20 jaar (5)

Aanvullend lab:

IgG 13,7 g/L, IgA 3,9 g/L, IgM 1,4 g/L, C3 1,50 g/L, C4 0,20 g/L

ANA: neg, anti-dsDNA 1, ENA scr. 0,20

cryoglobuline type 3 (polyclonaal IgG)

Huidbiopsie (onderbeen links lateraal):

Beeld van oppervlakkige, perifolliculaire, perineurale en perieccriene lymfohistiocyttaire dermatitis met eosinofiele en neutrofiele granulocyten alsmede kernpuin en extravasatie van erythrocyten, echter geen overtuigende aanwijzingen voor vasculitis (geen fibrinoïde necrose).

Beeld is verdacht voor leukocytoclastische vasculitis

IF: IgM granulair / IgA granulair / C3c granulair / Fib granulair

IgG negatief



Casus: vrouw, nu 20 jaar (6)

Conclusie:

Langerbestaande JIA, twijfel aan ziekte controle onder therapie

IgA vasculitis met huidbetrokkenheid zonder aanwijzingen voor renale of andere betrokkenheid

Behandeling:

- prednisolon 1 dd 30 mg voortzetten
- start MTX
- start rituximab



Casus: vrouw, nu 20 jaar (7)

Beloop:

Na start therapie snelle verbetering ('uitdoven') huidbeeld, prednisolon wordt snel afgebouwd

Na ca. 2 maanden:

CRP 1,5 mg/L, kreatinine 75 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR 99), albumine 34 g/L

Urine: leuko 2+, haem 3+, eiwit 3+, nitriet negatief

tellingen: leuko 79/ μL , ery 578/ μL , bact. 1543/ μL

Staat de diagnose nog overeind?



Casus: vrouw, nu 20 jaar (7)

Beloop:

Na start therapie snelle verbetering ('uitdoven') huidbeeld, prednisolon wordt snel afgebouwd

Na ca. 2 maanden:

CRP 1,5 mg/L, kreatinine 75 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR 99), albumine 34 g/L

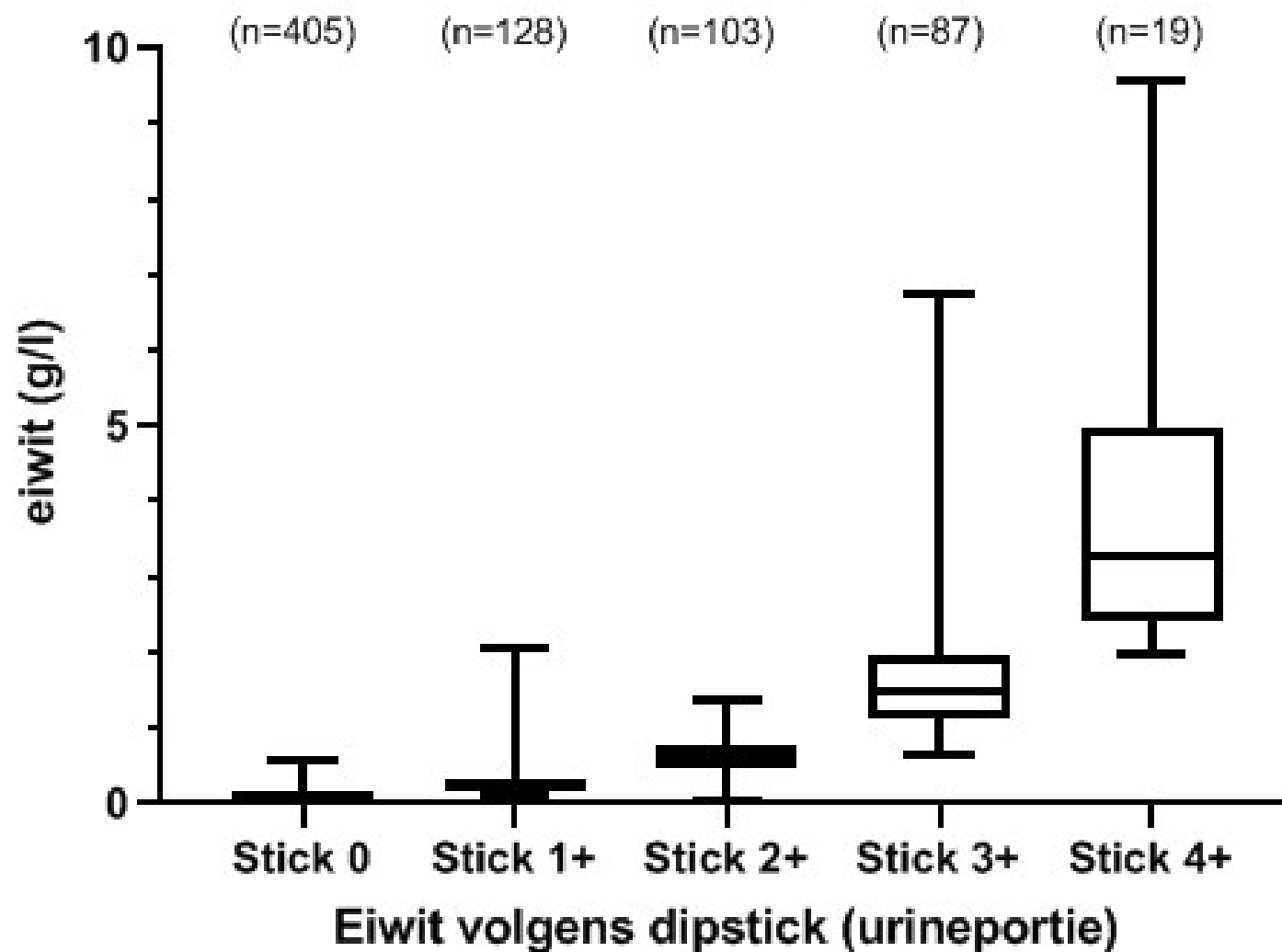
Urine: leuko 2+, haem 3+, eiwit 3+, nitriet negatief

tellingen: leuko 79/ μL , ery 578/ μL , bact. 1543/ μL

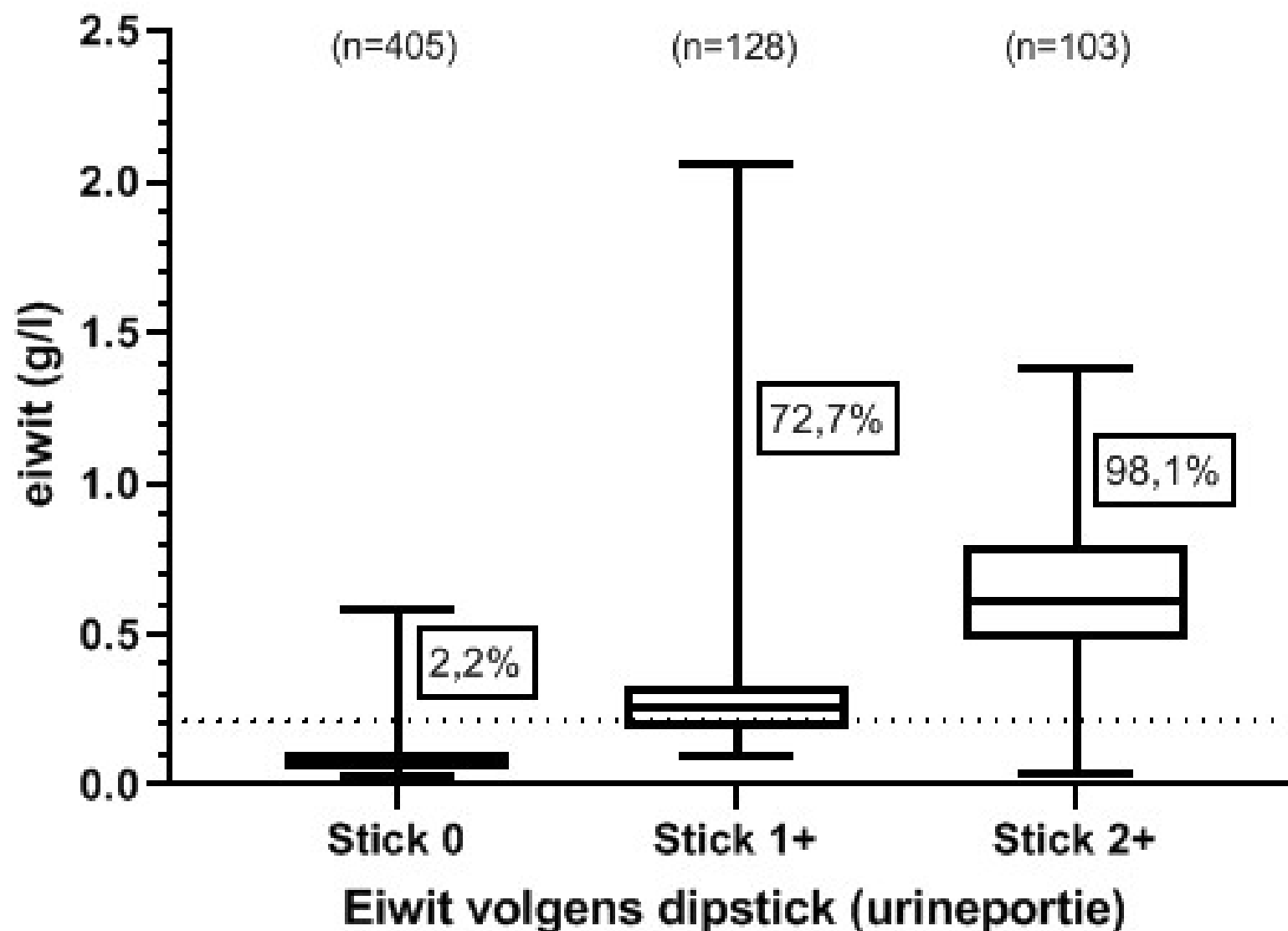
Staat de diagnose nog overeind?

- ja, maar wel renale betrokkenheid
- kwantificering proteïnurie: 5,82 g/24h (was 2,30 na 1 mnd)

Poliklinische patiënten: urine dipstick vs. eiwit (n=742)



Result stick (eiwit) en wel/niet macro-proteïnurie





Casus: vrouw, nu 20 jaar (7)

Beloop:

Na start therapie snelle verbetering ('uitdoven') huidbeeld, prednisolon wordt snel afgebouwd

Na ca. 2 maanden:

CRP 1,5 mg/L, kreatinine 75 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR 99), albumine 34 g/L

Urine: leuko 2+, haem 3+, eiwit 3+, nitriet negatief

tellingen: leuko 79/ μL , ery 578/ μL , bact. 1543/ μL

Staat de diagnose nog overeind?

Is de ziekte in remissie?



Casus: vrouw, nu 20 jaar (8)

Beloop:

Na 3 maanden:

CRP 0,6 mg/L, kreatinine 92 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR 77), albumine 34 g/L

Urine: leuko 1+, haem 3+, eiwit 4+, nitriet negatief

tellingen: leuko 157/ μL , ery 352/ μL , bact. 1605/ μL

Wat nu?



Casus: vrouw, nu 20 jaar (8)

Vervolg:

Na 3 maanden:

CRP 0,6 mg/L, kreatinine 92 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR 77), albumine 34 g/L

Urine: leuko 1+, haem 3+, eiwit 4+, nitriet negatief

tellingen: leuko 157/ μL , ery 352/ μL , bact. 1605/ μL

2 weken later: kreatinine 104 $\mu\text{mol/L}$

Nierbiopsie (4 maanden na 1^e presentatie):

- crescentische glomerulonefritis (7/21), overige glomeruli in wisselende chronische schade (fibreuze crescents, FSGS)
- mesangiale expansie/proliferatie
- IF: IgA 3+, C3 3+ (mesangium en langs GBM)



Wat is een werkzame analyse bij verdenking op (cutane) kleine vaten vasculitis

- hangt af van de differentiaal diagnose
- in kaart brengen vasculitis (welke organen/systemen)
 - hele beeld kan de dd. versmallen / volgorde bepalen
 - diagnostische kenmerken
- zijn er reële niet-primaire vasculitis oorzaken denkbaar
 - ‘secundaire’ vasculitis (o.a. infectieus, medicatie)
 - pseudovasculitis (o.a. cholesterolemboliën, mechanisch)
- hoeveel haast heb je om tot een werkdiagnose te komen
 - hoe bedreigend is de vasculitis
- wat zijn je diagnostische (on)mogelijkheden
 - serologie
 - radiologie
 - PA



Wat is belangrijk bij de initiële follow up

- is de reactie op therapie adequaat / zoals verwacht
 - klinisch beter $\neq$ controle ziekte activiteit
 - biochemische parameters zijn niet altijd betrouwbaar
 - het is vaak moeilijk om schade van activiteit te onderscheiden
- komen er dingen tevoorschijn die doen twijfelen aan de juistheid van de (werk) diagnose
 - veel 'testen' zijn of sensitief of specifiek, niet allebeide
 - ook de PA is in veel gevallen compatibel, niet bewijzend
- er is een enorme intra- maar ook inter-patiënt variabiliteit
 - uitingen van het ziektebeeld
 - reactie op therapie



Casus: man, 19 jaar (1)

Verwijzing i.v.m. verdenking GPA

A/ Ca. 5 weken last van de keel, toenemend hees en hoesten (slijm vanuit de neus/keel).

Ca. 1 week na start keelklachten ziek, malaise, pijn beide handen en
Verspringende pijn (1-2 dagen) verschillende andere gewrichten.
Niets te zien. Ook dan bloederige neusuitvloed

Medicatie: geen

LO/ inderdaad wat hees, geen stridor. Geen post-nasal drip. Geen zichtbare afwijkingen in de orofarynx of neus



Casus: man, 19 jaar (2)

Lab: BSE 19, CRP 12, Hb 8,4 , L 5,5, eo's 0,07, T 249

Kreatinine 75 (eGFR 125)

PR3-ANCA 35,0 IU/mL (10 dagen eerder), 49,0 IU/mL

Urine: leuko neg, haem neg, eiwit neg, nitriet neg

Chemie: eiwit 0,07 g/L, albumine 5 mg/L, kreatinine 14,0 mmol/L

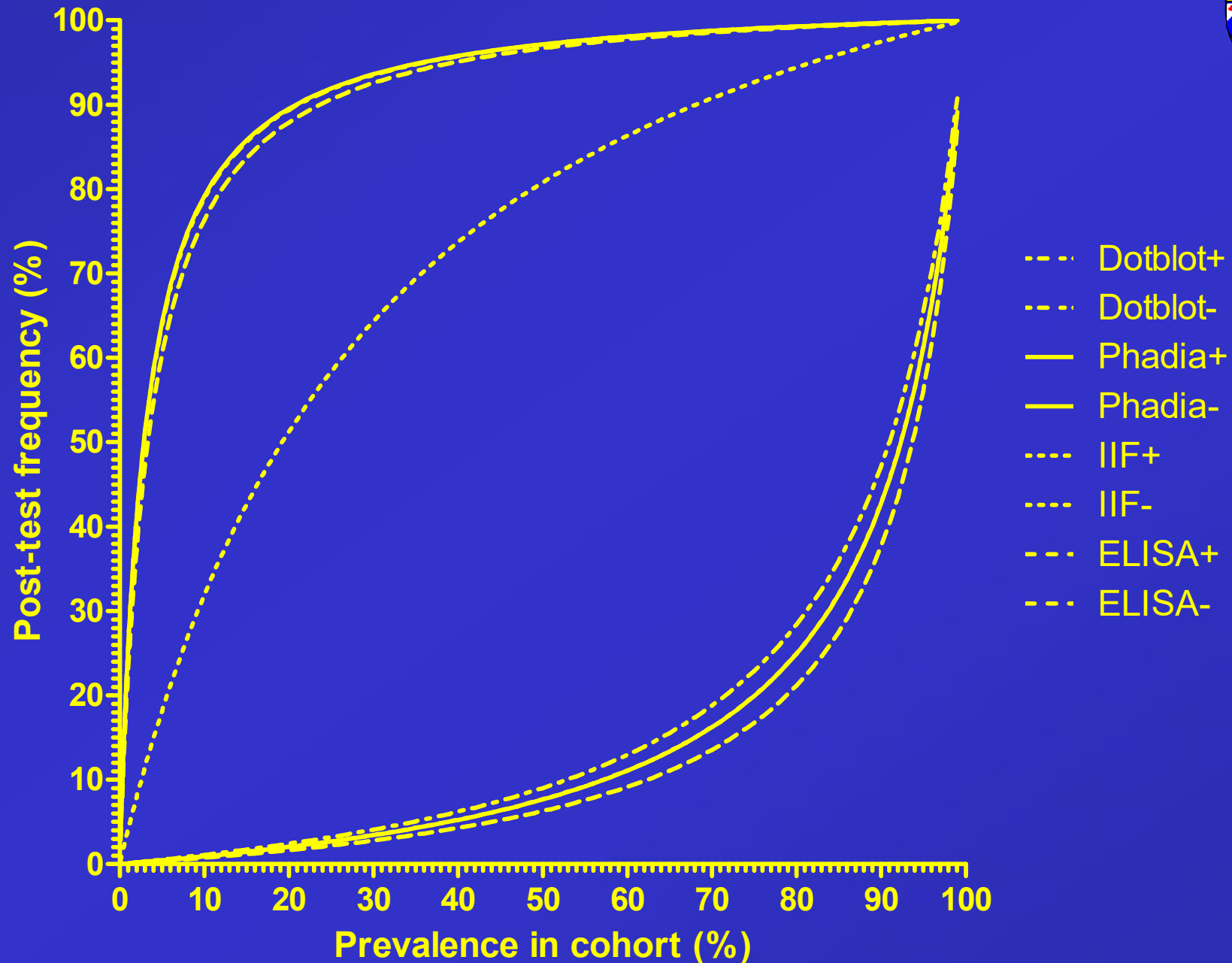
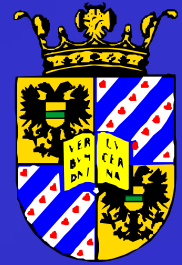
KNO (flexibele laryngoscopie):

- subglottisch erythemateuze/granulomateuze afwijkingen bdz.
- ruim lumen
- groen secreet trachea

PA neus (onderste neusgang/septum posterior):

- actieve deels neutrofiële ontsteking met enige necrose
- geen granulomen of vasculitis, wel enkele meerkernige reuscel

Prevalence of AAV in the cohort and post-test frequency with a positive and negative ANCA test





Casus: man, 19 jaar (2)

Conclusie:

GPA (niet biopsie bewezen), PR3-ANCA positief met ziekteactiviteit in de neus en subglottisch met minimale systemische verschijnselen
Geen ziekte activiteit buyten het KNO gebied ('locoregionaal')

Behandeling: prednisolon 1 dd 60 mg, cotrimoxazol 2 dd 800/160 mg

Beloop:

- verbetering neusbeeld en subglottische beeld (afname heesheid, hoesten, minimaal yspnoisch)
- na 8 weken plotse toename dyspneu en snotterigheid: SEH
 - Rhinovirus in de neusswab (CRP 3, PR3-ANCA 14 IU/ml)
 - expectatief beleid en stomen
 - na initiële verbetering ontstaan van stridor en heesheid



Casus: man, 19 jaar (3)

Conclusie:

GPA (niet biopsie bewezen), PR3-ANCA positief met ziekteactiviteit in de neus en subglottisch met minimale systemische verschijnselen
Geen ziekte activiteit buyten het KNO gebied ('locoregionaal')

Beloop:

- verbetering neusbeeld en subglottische beeld (afname heesheid, hoesten, minimaal yspnoisch)
- na 8 weken plotse toename dyspneu en snotterigheid: SEH
 - Rhinovirus in de neusswab (CRP 3, PR3-ANCA 14 IU/ml)
 - expectatief beleid en stomen
 - na initiële verbetering ontstaan van stridor en heesheid
 - KNO (12 weken): activiteit in neus en subglottisch (CRP <0,6, PR3-ANCA 10)



Conclusies / take home messages:

- diagnostiek bij kleine vaten vasculitis is wankel en zelden waterdicht ('best guess')
 - diagnose kan niet correct / optimaal zijn
 - informatie kan strijdig zijn en/of niet specifiek
- verschillen/variabiliteit tussen, maar ook binnen één patiënt
 - ziekte activiteit moeilijk te beoordelen
- bij follow up is schade en actieve ziekte moeilijk te onderscheiden
- biochemische parameters zijn een hulpmiddel, maar slechts heel beperkt als uitkomst maat bij beoordelen behandeling



QUESTION MARKS....