



# Nyreaffeksjon ved systemisk vaskulitt hos barn

---

## ORIGINALARTIKKEL

### LINNEA AUGESTAD

E-post: linnea-bettina@live.no

Sykehuset Telemark, Notodden

Hun har bidratt med idé, utforming, datainnsamling, analyse av data, tolkning av data, litteratursøk og utarbeiding av selve manuset.

Linnea Augestad (f. 1992) er lege i spesialisering del 1.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### CLARA HAMMARSTRÖM

Avdeling for patologi

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Hun har bidratt med utforming/design, analyse av data, tolkning av data, utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Clara Hammarström (f. 1975) er spesialist i patologi og overlege. Hun har spesialkompetanse i nyrepatologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### BERIT FLATØ

Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

og

Institutt for klinisk medisin

Medisinsk fakultet

Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med utforming/design, tolkning av data, revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Berit Flatø (f. 1954) er professor, dr.med., spesialist i revmatologi og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### ANNA BJERRE

Barnemedisinsk avdeling

Seksjon for spesialisert barnemedisin

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Hun har bidratt med idé, utforming/design, analyse av data, tolkning av data, utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Anna Bjerre (f. 1957) er dr.med., spesialist i pediatri og seksjonsoverlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

## BAKGRUNN

Primær systemisk vaskulitt hos barn er en sjelden tilstand, som ofte har et gradvis progredierende forløp med diffust symptombilde og derfor er lett å overse. Tidlig igangsatt behandling kan forhindre alvorlig nyreskade. Målet med denne studien var å kartlegge omfanget av nyreaffeksjon hos barn med systemisk vaskulitt ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

## MATERIALE OG METODE

Vi har gjort en observasjonell retrospektiv studie der journalnotater, laboratoriesvar og nyrebiopsier fra første innleggelse til siste kontroll ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, i perioden 2000–14 ble gjennomgått.

## RESULTATER

66 barn (35 gutter) under 18 år ble behandlet for primær systemisk vaskulitt ved sykehuset i perioden. Objektive funn på nyreaffeksjon ble funnet hos 39 (59%) ved første konsultasjon og hos 42 (64%) under sykdomsforløpet. 29 pasienter (44%) ble nyrebiopsert. Hos 12 av de 41 pasientene med påvist nyreaffeksjon som var i live ved siste kontroll var denne fortsatt behandlingskrevende. Tre pasienter hadde gjennomgått nyretransplantasjon, 18 var i remisjon med immunsuppressiv eller antihypertensiv behandling, mens nyreaffeksjonen var i remisjon uten medisinerings hos 11 pasienter.

## FORTOLKNING

Forekomsten av nyreaffeksjon ved systemisk vaskulitt hos barn behandlet ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, er høy. Ved siste kontroll har majoriteten vedvarende behov for behandling og oppfølging av nyresykdommen.

---

Primær systemisk vaskulitt, der inflammasjon i karveggen rammer flere organsystemer, er en sjelden tilstand hos barn. Tilstanden deles inn i undergrupper avhengig av det kliniske bildet og hvilke kar som er rammet. IgA-vaskulitt (tidligere kalt Henoch-Schönleins purpura) er den hyppigst forekommende, etterfulgt av Kawasaki sykdom, antinøytrofile cytoplasmiske antistoffer (ANCA)-assosiert vaskulitt (granulomatøs polyangitt, tidligere kalt Wegeners granulomatose, og mikroskopisk polyangitt), Takayasu arteritt og polyarteritis nodosa (1).

IgA-vaskulitt er vanligvis lett å identifisere, på grunn av et typisk utslett, mens det ved andre typer systemisk vaskulitt kan være vanskeligere, grunnet et gradvis progredierende forløp med diffuse symptomer som tretthet, vekttap og muskel- og leddsmerter.

De renale manifestasjonene avhenger av størrelsen på karene som er rammet. Ved småkarsykdom, som ANCA-assosiert vaskulitt, får pasienten ofte et symptombilde med nefritt eller hurtig progredierende nyresvikt, mens det ved mellomkar- og storkarvaskulitt, som Takayasu arteritt, ses renal iskemi og hypertensjon (1). Grad av nyreaffeksjon er en viktig faktor for langtidsprognosen (2). Systemisk vaskulitt bør være en differensialdiagnose ved flerorgansykdom, slik at en eventuell nyreskade oppdages tidlig og effektiv behandling kan settes i gang.

Det finnes ingen oversikt over norske barn med primær systemisk vaskulitt. Målet med denne studien var å kartlegge antall barn med primær systemisk vaskulitt, graden av nyreaffeksjon samt utfall hos barn innlagt i Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

## Materiale og metode

Dette er en retrospektiv gjennomgang av journalene til pasienter under 18 år med primær systemisk vaskulitt i perioden januar 2000–desember 2014 behandlet ved Barneklubben og Barnerevmatologisk enhet ved Revmatologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Pasienter med IgA-vaskulitt (D69.0), granulomatøs polyangitt (M31.3), mikroskopisk polyangitt (M31.7), Takayasu arteritt (M31.4), polyarteritis nodosa (M30.0) og andre uspesifiserte vaskulitter (M31.8 og M31.9) ble identifisert i journalarkivet med hjelp fra Avdeling for aktivitetsdata og analyse, Oslo universitetssykehus. Kawasaki sykdom gir ikke nyreskade og er derfor utelatt.

Totalt ble 75 journaler gransket. Ni ble ekskludert – på grunn av feilkoding (n = 6), manglende journal (n = 2) og overføring til voksenrevmatologisk avdeling (n = 1). Av de resterende 66 ble journalnotater, kurveark, nyrebiopsisvar og laboratorieresvar fra første til siste innleggelse/polikliniske konsultasjon gjennomgått med henblikk på kjønn, alder, renale og ekstrarenale manifestasjoner, behandling og utfall. Studien er godkjent av personvernombudet ved Oslo universitetssykehus.

De vanligste symptomer og funn fra hud, luftveier, gastrointestinaltractus, muskel og skjelett ble registrert som til stede eller ikke til stede/ikke nevnt, ut fra klassifikasjonskriteriene til revmatologiorganisasjonene EULAR/PRINTO/PRES (3). Vitale markører og behandling gitt i løpet av sykdomsforløpet ble notert.

Sykdomsdebut ble definert som første gang et symptom/funn ble observert av pasient/foresatt eller henvisende lege. Tid fra sykdomsdebut til diagnosetidspunkt ble notert. Oppfølgingstid ble definert som tid fra første til siste konsultasjon ved vårt sykehus.

Nyreaffeksjon ble i denne studien definert som forekomsten av to eller flere av følgende fem kriterier: proteinuri  $\geq 2+$  på urinstiks, protein-kreatinin-ratio  $\geq 30$  mg/mmol, redusert nyrefunksjon definert som estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR)  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, funn på urinmikroskopi med hematuri og sylindruri eller hypertensjon (4, 5). Kronisk nyreskade ble definert som en eGFR-verdi  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i tre måneder eller lenger, mens en eGFR-verdi på  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ble definert som alvorlig nyreskade (6). Remisjon av nyreaffeksjon betegnes som fravær av objektive tegn på nyreskade.

Behandlingstrengende proteinuri ble vurdert etter medisinsk skjønn av behandlende lege. Proteinuri ble gradert med protein-kreatinin-ratio, hvor mikroalbuminuri er definert som en protein-kreatinin-ratio i området 3–30 mg/mmol, proteinuri 30–300 mg/mmol og nefrotisk proteinuri  $> 300$  mg/mmol (7).

Lysmikroskopi, immunfluorescens og elektronmikroskopi fra alle biopsiene ble gjennomgått på nytt.

## Resultater

*Kjønn, alder, tid fra sykdomsdebut til diagnose og oppfølgingstid.* 66 pasienter med primær systemisk vaskulitt ble identifisert, hvorav 35 (53%) var gutter. IgA-vaskulitt utgjorde majoriteten (43/66), mens 17 hadde ANCA-assosiert vaskulitt (14 granulomatøs polyangitt og tre mikroskopisk polyangitt) og seks Takayasu arteritt. Ingen hadde polyarteritis nodosa (tab 1).

### Tabell 1

Karakteristika og utvalgte kliniske markører hos 66 pasienter med systemisk vaskulitt innlagt ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, i årene 2000–14. Verdier oppgitt som

medianer med variasjonsbredde i parentes

	IgA-vaskulitt	ANCA-assosierte vaskulitter	Takayasu arteritt
	n = 43	n = 17	n = 6
<b>Kjønn: gutter/jenter</b>	25/18	8/9	2/4
<b>Alder ved sykdomsdebut (år)</b>	6,7 (0,2–14,7)	13,5 (1,7–17,1)	14,5 (0,4–15,6)
<b>Alder ved diagnose (år)</b>	6,7 (0,6–14,9)	14 (2,3–17,3)	14,8 (0,5–17,3)
<b>Alder ved manifest nyreaffeksjon (år)<sup>1</sup></b>	7,4 (0,3–14,8)	14,1 (3,0–17,3)	14,7 (0,5–15,5)
<b>Tid fra symptomdebut til diagnose (md.)</b>	0 (0,0–7,2)	6 (0,0–39,6)	3,6 (0,0–6,0)
<b>SR-nivå ved debut (&lt;10 mm/t)</b>	20 (0–137) <sup>2</sup>	38 (7–100) <sup>3</sup>	27 (2–100) <sup>4</sup>
<b>CRP-nivå ved debut (&lt;5 mg/l)</b>	8 (0–125)	23 (0–199)	50 (0–178)

<sup>1</sup>Antall med nyreaffeksjon var 42: IgA-vaskulitt 23/43, ANCA-assosierte vaskulitter 15/17 og Takayasu arteritt 4/6

<sup>2</sup>n = 27

<sup>3</sup>n < 3

<sup>4</sup>n = 5

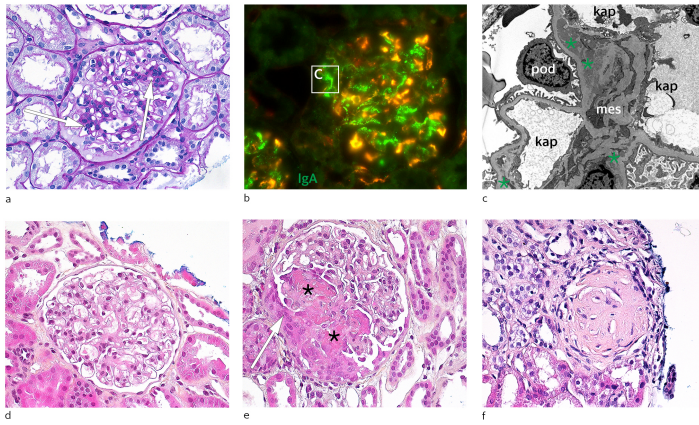
Ved ANCA-assosiert vaskulitt gikk det lengst tid fra sykdomsdebut til diagnose (tab 1). Median oppfølgingstid ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, for alle vaskulittyper var to måneder (variasjonsbredde 0–105 md.).

*Nyreaffeksjon.* 42 av 66 pasienter fikk påvist nyreaffeksjon i sykdomsforløpet – IgA-vaskulitt 23/43, ANCA-assosiert vaskulitt 15/17 og Takayasu arteritt 4/6. 39 pasienter hadde nyreaffeksjon allerede ved første kontakt med sykehuset.

*Proteinuri.* Det ble tatt urinstiks av 64 pasienter ved innkomst, og 34/64 hadde proteinuri  $\geq$  2+ på urinstiks og 24/64 pasienter både proteinuri og hematuri. Protein-kreatinin-ratio ble målt hos 36 pasienter ved innkomst. Median protein-kreatinin-ratio var 115 mg/mmol (variasjonsbredde 1–4 976 mg/mmol). Åtte pasienter hadde enten normal protein-kreatinin-ratio eller mikroalbuminuri, 17 hadde proteinuri og 11 nefrotisk proteinuri.

*Estimert glomerulær filtrasjonsrate.* Medianverdi for eGFR var 123 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (variasjonsbredde 12–181 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ved innkomst. To pasienter hadde alvorlig nyreskade.

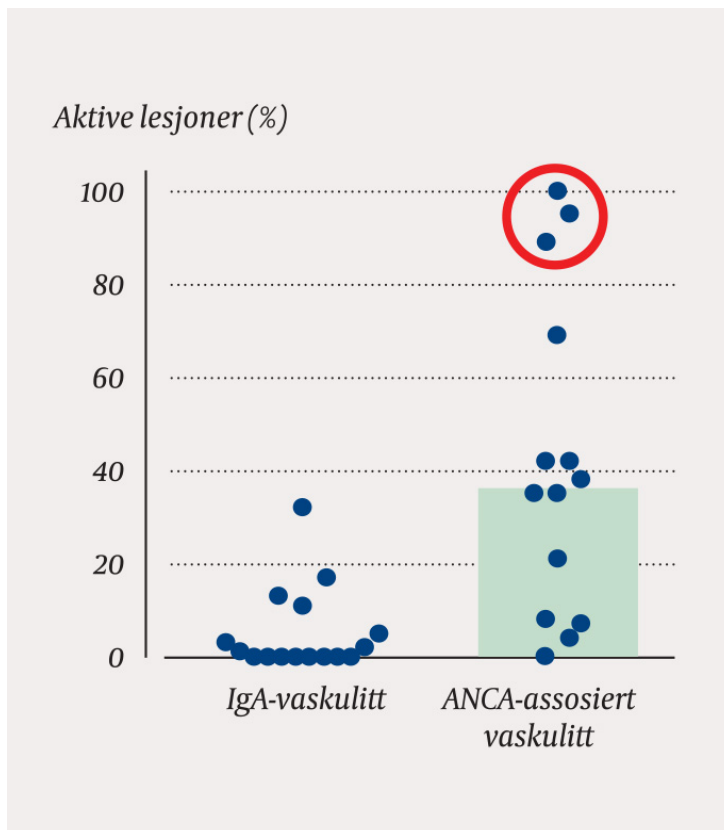
*Nyrebiopsier.* Det ble foretatt totalt 35 nyrebiopsier fra 29 av pasientene – fra 15 av de 43 pasientene med IgA-vaskulitt og fra 14 av de 17 pasientene med ANCA-assosiert vaskulitt. Nyrebiopsiene fra dem med IgA-vaskulitt viste typisk bilde for IgA-nefropati – økt mengde celler i mesangiumområdene (mesangioproliferativ glomerulonefritt) med nedslag av IgA og tilsvarende mesangiale elektrontette nedslag ved immunfluorescens og elektronmikroskopi (fig 1a-c).



**Figur 1** a-c) IgA-vaskulitt. d-f) ANCA-assosiert vaskulitt. a) Mesangioproliferativ glomerulonefritt med celleøkning i mesangiet (piler). b) IgA-nedslag ved immunfluorescens (grønn farge). c) Mesangiale elektrontette nedslag ved elektronmikroskopi (asterisker). d) Normal glomerulus. e) Glomerulus med halvmåne (pil) og fibrinoid nekrose (asterisker). f) Sklerosert glomerulus (kap = kapillærlumen, mes = mesangium, pod = podocyt)

Biopsier fra pasientene med ANCA-assosiert vaskulitt viste glomerulonefritt med halvmåner eller fibrinoide nekroser uten celleøkning eller immunnedslag (fig 1d-e). 25% av biopsiene fra pasienter med ANCA-assosiert vaskulitt viste nefrontap > 10% i form av skleroserte glomeruli, mens ingen fra pasientene med IgA-vaskulitt hadde slike forandringer (fig 1f).

De tre pasientene som utviklet nyresvikt med påfølgende nyretransplantasjon hadde alle ANCA-assosiert vaskulitt av typen granulomatøs polyangitt. Det var også denne subgruppen som hadde høyeste andel halvmåner/nekroser, som tegn på høy sykdomsaktivitet (fig 2).



**Figur 2** Prosentandel glomeruli med aktive lesjoner (halvmåner/nekroser). Hvert punkt representerer en biopsi fra en pasient, søylen viser medianen. Tre pasienter utviklet nyresvikt med påfølgende nyretransplantasjon (rød sirkel)

**Ekstrarenale symptomer og funn.** De dominerende symptomer og funn ved innkomst var hudaffeksjon med purpura (55 pasienter), muskel- og leddsmerter (44 pasienter), ødemer

(39 pasienter) og gastrointestinal affeksjon (39/66 pasienter) (tab 2). Luftveisaffeksjon forekom hos 27 pasienter ved innkomst og var hyppigst ved ANCA-assosiert vaskulitt (16 av 17 pasienter).

## Tabell 2

Oversikt over antall og andel pasienter – antall (%) – med ekstrarenale symptomer og funn ved første kontakt med Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

	IgA-vaskulitt n = 43	ANCA-assosierte vaskulitter n = 17	Takayasu arteritt n = 6
<b>Systemiske symptomer</b>			
Redusert allmenntilstand	16 (37)	9 (53)	3 (50)
Feber	19 (44)	11 (65)	3 (50)
Vekttap	4 (9)	6 (35)	2 (33)
Ødemer	36 (84)	3 (18)	0
Hypertensjon	20 (50) <sup>1</sup>	9 (53)	3 (50)
<b>Hud- og slimhinner symptomer</b>	41 (95)	12 (71)	2 (33)
<b>Muskel- og leddsmerter</b>	30 (70)	12 (71)	2 (33)
<b>Gastrointestinal affeksjon</b>	31 (72)	5 (29)	3 (50)

<sup>1</sup>n = 40

*Behandling.* Behandling ble gitt i henhold til diagnosegrupper og anbefalinger (tab 3).

## Tabell 3

Oversikt over antall pasienter (n) som fikk behandling i løpet av sykdomsforløpet

	IgA-vaskulitt n = 43	ANCA-assosiert vaskulitt n = 17	Takayasu arteritt n = 6
Steroider <sup>1</sup>	23	17	6
Cytostatika <sup>2</sup>	3	16	5
Immunsuppressiv behandling <sup>3</sup>	3	12	< 3
Annen behandling <sup>4</sup>	0	8	0
Ekstrakorporeal behandling <sup>5</sup>	0	4	0
Nyretransplantasjon	0	3	0

<sup>1</sup>Prednisolon, metylprednisolon

<sup>2</sup>Syklofosamid, metotreksat

<sup>3</sup>Azatioprin, mykofenolat, ciklosporin

<sup>4</sup>Rituksimab

<sup>5</sup>Plasmaferese, dialyse

*Nyrerelatert utfall.* 29 av de 42 pasientene med nyreaffeksjon oppnådde remisjon. Ved siste kontroll brukte 18 fortsatt immunsuppressiver eller antihypertensiver. 13 pasienter hadde vedvarende behandlingstrengende proteinuri. Fire pasienter fikk kronisk nyresvikt, hvorav tre ble nyretransplantert.

## Diskusjon

IgA-vaskulitt er den vanligste typen vaskulitt hos barn i Europa (1) og var hyppigst

forekommende også i vårt materiale. ANCA-assosiert vaskulitt er i utgangspunktet en sjelden tilstand, men den høye forekomsten i vår gjennomgang kan skyldes at Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, har en selektert pasientpopulasjon. Som i annen litteratur var median debutalder i vår studie for ANCA-assosiert vaskulitt og Takayasu arteritt i tidlig tenårene, for IgA-vaskulitt i tidlig skolealder (8, 9).

Nyreaffeksjon er vanlig ved alle typer systemisk vaskulitt som er undersøkt i vår studie. Det er en potensielt alvorlig tilstand, der effektiv behandling må starte så tidlig som mulig for å hindre videre progrediering av nyreskaden (10).

Tiden fra symptomdebut til diagnose var kortest for IgA-vaskulitt. Dette skyldes nok i hovedsak at tilstanden er vanligere og lettere å gjenkjenne på grunn av det typiske kliniske bildet med purpura, magesmerter og leddsmerter. IgA-vaskulitt kan være aggressiv, og nefritt med høygradig proteinuri indikerer dårligere prognose med tanke på utvikling av kronisk nyresvikt (1, 11). Ingen av pasientene med IgA-vaskulitt i vår studie utviklet kronisk nyresvikt, men nefritt kan oppstå opptil flere måneder etter første symptom. Pasientene trenger derfor regelmessig oppfølging til de er helt friske.

Som i annen litteratur var forekomsten av nyreaffeksjon hos pasienter med ANCA-assosiert vaskulitt høy, og ingen av disse var i remisjon uten behandling ved siste kontroll (12, 13). Nyrebiopsiene viste høy sykdomsaktivitet med halvmåner og nekroser som tegn på akutt glomerulær skade, noe som ubehandlet vil føre til glomerulosklerose og etter hvert nefrontap. Flere pasienter gikk lenge med symptomer før diagnosen ble satt, og nyrebiopsiene viste høy sykdomsaktivitet.

Forekomsten av hypertensjon ved Takayasu arteritt var lavere i vårt materiale enn i noen andre studier (2, 9). Takayasu arteritt kan ha høy mortalitet, og langtidsprognosen avhenger av hvilke kar som er påvirket samt graden av hypertensjon (9).

#### METODOLOGISKE BETRAKTNINGER

En svakhet ved denne studien er at den er basert på et selektert pasientmateriale fra et regionsykehus med sentral funksjon for Sør- og Østlandet for barn med vaskulitt og nyreaffeksjon og landsdekkende funksjon ved tilfeller som er vanskelige å behandle. Pasientene kan derfor ha et mer alvorlig sykdomsbilde og oftere nyreaffeksjon enn ellers.

Dette er en retrospektiv studie basert på journalnotater som kan være påvirket av den behandlerens legens tolkning og tentative diagnose. Dessuten kan enkelte variabler basert på anamnestiske opplysninger fra pasient, foresatt eller henvisende lege, for eksempel sykdomsdebut, være beheftet med en del usikkerhet. For enkelte variabler, som for eksempel vitale markører, var det begrenset dokumentasjon ved siste kontroll. Det er imidlertid usannsynlig at viktige funn ikke ville vært nevnt.

En styrke ved studien er den høye andelen nyrebiopsierte pasienter. En liberal biopsiindikasjon kan sikre diagnostikk av nyreforandringer selv ved sparsomme laboratoriefunn, slik at klassifiseringen og den videre behandling blir korrekt (14).

---

#### HOVEDBUDSKAP

I alt 66 barn ble behandlet for primær systemisk vaskulitt ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, i perioden 2000–14

Omkring to tredeler av pasientene hadde affeksjon av nyrene

De fleste av disse oppnådde remisjon, men tre pasienter måtte nyretransplanteres

#### LITTERATUR:

1. Batu ED, Ozen S. Pediatric vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 121 - 9. [PubMed][CrossRef]

2. Çakar N, Ozçakar ZB, Soy D et al. Renal involvement in childhood vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: c202 - 6. [PubMed][CrossRef]
3. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798 - 806. [PubMed][CrossRef]
4. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1832 - 43. [PubMed][CrossRef]
5. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555 - 76. [PubMed][CrossRef]
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089 - 100. [PubMed][CrossRef]
7. Hartmann A, Jenssen T, Midtvedt K et al. Protein-kreatinin-ratio – en enkel metode for vurdering av proteinuri i klinisk praksis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2180 - 3. [PubMed]
8. Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr* 2017; 43: 46. [PubMed][CrossRef]
9. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1806 - 14. [PubMed][CrossRef]
10. Moiseev S, Novikov P, Jayne D et al. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 248 - 53. [PubMed]
11. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007; 369: 976 - 8. [PubMed][CrossRef]
12. Yalcindag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 422 - 7. [PubMed][CrossRef]
13. Siomou E, Tramma D, Bowen C et al. ANCA-associated glomerulonephritis/systemic vasculitis in childhood: clinical features-outcome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1911 - 20. [PubMed][CrossRef]
14. Haider DG, Masghati S, Goliash G et al. Kidney biopsy results versus clinical parameters on mortality and ESRD progression in 2687 patients with glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 578 - 86. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 16. oktober 2017. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.16.0592

Mottatt 5.7.2016, første revisjon innsendt 30.11.2016, godkjent 4.7.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no