
En kvinne med leddsmerter og stigende kreatininnivå

ARTIKKEL

GRAN JT

Pasienten var en kvinne som fra 52årsalderen hadde vært plaget av leddsmerter. Etter to år merket hun hevelse i enkelte fingerledd og håndledd, irritasjon i øynene ved utsettelse for lys samt økende tretthet. Hun ble utredet av egen lege, som fant SR 85 mm, leukocytter $7,0 \cdot 10^9/l$, hemoglobinnivå 10,5 g/100 ml, CRP 51 mg/l, kreatininnivå 68 $\mu\text{mol/l}$ og normale verdier for leverenzymene. Urinundersøkelse med stiks gav utslag på leukocytter, albumin og hemoglobin. Pasienten ble behandlet med et ikkesteroid antiinflammatorisk medikament og henvist sykehus for videre utredning.

Ved undersøkelse i sykehus en måned senere var kreatininnivået steget til 136 $\mu\text{mol/l}$, SR til 120 mm og CRP til 65 mg/l. Pasienten klaget over tiltakende slapphet og hadde hver dag lavgradig feber. Kreatininclearance ble målt til 61 ml/min (normalt 70-120 ml/min), proteinmengden i urin var 1,8 g/døgn og urinmikroskopi viste noen kornete sylindere og røde blodceller. Det ble derfor foretatt nyrebiopsi, hvor lysmikroskopisk undersøkelse dessverre viste kun togglomeruli, hvorav en var delvis sklerosert. I tillegg ble det funnet diffus interstitiell fibrose, fortykkede kapillærslynger og spredt interstitiell lymfocytinfiltrasjon. Store kar ble ikke iaktatt og de små arterioler var upåfallende. I enkelte tubuli ble det sett lymfocytinfiltrasjon i epitelet. Immunhistokjemiske undersøkelser viste nedslag av IgM i mesangiet. Elektronmikroskopi ble ikke foretatt. Serumundersøkelser på antinukleære antistoffer (ANA), kryoglobuliner og antinøytrifilt cytoplasmatiske antistoff (ANCA) var alle negative, mens Waalers test på revmatoid faktorer var positiv, med titer 128.

Selv om nyrebiopsien var delvis mislykket, mente man det forelå en glomerulonefritt hvor pasienten i tillegg hadde sykdomstegn fra perifere ledd og øyne og nedsatt allmenntilstand. Man antok derfor at nyrelidelsen var en del av en systemisk bindevevssykdom. Resultatene av de serologiske tester tillot imidlertid ikke nærmere bestemmelse av hvilken systemisk sykdom pasienten hadde, men både polyarteritis nodosa, systemisk lupus erythematosus og mikroskopisk polyangiitt ble ansett som mulige differensialdiagnoser. En ny nyrebiopsi kunne ha gitt nyttig diagnostisk og prognostisk informasjon, men ble ikke foretatt.

Det ble startet behandling med metylprednisolon 1 g intravenøst ukentlig i tre uker samt cyklofosamid 1000 mg intravenøst hver fjerde uke. Allerede etter tre måneders behandling merket pasienten bedring. Etter seks månedersbehandling var kreatininnivået normalisert, og etter nok en måneds behandling var proteinmengden i urinen sunket til 0,2 g per døgn. Ny undersøkelse på ANCA var positiv, bestemt som cANCA med titer 256 (cANCA og pANCA forklares nærmere i diskusjonen). ELISA test på pANCA var negativ. Etter til sammen seks infusjoner ble behandlingen med cyklofosamid etter pasientens ønske avsluttet.

Det forelå således en ANCA-assosiert systemisk sykdom, hvor funnet av cANCA reiste spørsmålet om diagnosen kunne være Wegeners granulomatose. Fraværet av sykdomsmanifestasjoner fra øvre og nedre luftveier talte imidlertid ikke for denne sykdom. Det ble heller ikke sett granulomer eller granulomatøs betennelse i nyrebiopsien. Polyarteritis nodosa er en annen systemisk bindevevssykdom som ofte gir nyreaffeksjon og systemsymptomer. Imidlertid vil det regelmessig iakttas vaskulitt i nyrene ved histologisk undersøkelse, hvilket ikke ble påvist hos vår pasient. Systemisk lupus erythematosus kan også starte med glomerulonefritt, men har ingen sammenheng med autoantistoffer av typen ANCA. Negativtest på ANA i serum, normalt antall leukocytter og blodplater samt fravær av utslett talte også mot en slik diagnose. Allmennsymptomene, den raskt avtakende nyrefunksjon på grunn av glomerulonefritt og positiv test for ANCA ble derfor funnet mest forenlig med diagnosen mikroskopisk polyangiitt.

17 måneder etter behandlingsstart ble det funnet et blodtrykk på 150/100 mm Hg, som ble behandlet med amlodipin. Av ukjente årsaker ble pasienten noe senere av egen lege satt på kortikosteroider per os (prednisolon 5 mg daglig). I perioden etter innleggelsen i sykehus ble cANCA bestemt ved flere anledninger, men titeret var konstant på 128.

Tre år senere ble pasienten igjen innlagt i sykehus på grunn av tiltakende forverring av allmenntilstanden. Hun hadde også i løpet av de siste tre ukene før innleggelsen gjennomgått to episoder med episkleritt. Det ble funnet SR 90 mm, hemoglobin 7,3 g/100 ml, leukocytter $11,2 \cdot 10^9/l$, CRP 57 mg/l, kreatinin 130 $\mu\text{mol/l}$, kreatininclearance 53 ml/min, hematuri, proteinmengde i urin 1,2 g/l og kornete sylindere ved urinmikroskopi. Det ble startet behandling med cyklofosamid intravenøst 800 mg og deksametason 16 mg hver måned. På grunn av betydelig klinisk bedring og pasientens skepsis til behandling med cellegift ble behandlingen avsluttet etter åtte måneder. Hun er senere ikke blitt kontrollert ved vårt sykehus.

Situasjonen ble oppfattet som et tilbakefall av glomerulonefritt etter avsluttet behandling. Denne typesykdomsforløp styrket ytterligere mistanken om at diagnosen mikroskopisk polyangiitt var den mest sannsynlige. Det ble ikke funnet andre årsaker til pasientens lave hemoglobinnivå enn redusert nyrefunksjon og akutt fasereaksjon.

DISKUSJON

Mikroskopisk polyangiitt er en alvorlig systemisk bindevevssykdom av ukjent årsak. Den karakteriseres av vaskulitt i små kar og hurtig progredierende glomerulonefritt. Patologisk påvises nekrotiserende glomerulonefritt, ofte med halv-månedanninger (1). Tilstanden ble først klassifisert av Davson og medarbeidere i 1948 som en undergruppe av polyarteritis nodosa (2). De fant at denne undergruppen var kjennetegnet av glomerulonefritt og ikke vaskulitt i nyrene, som man ser ved polyarteritis nodosa. Fremdeles er det imidlertid uenighet om mikroskopisk polyangiitt er en egen sykdomsenhet (3) eller en variant av polyarteritis nodosa (4). Sykdommen har også

flere likhetstrekk med Wegenersgranulomatose. Det foreligger imidlertid både kliniske og prognostiske særtrekk som rettferdiggjør en fremstilling av mikroskopisk polyangiitt som egen sykdom.

Menn angripes noe hyppigere enn kvinner, og gjennomsnittlig debutalder er omkring 50 år (3-80 år) (5). Sykdommen starter ofte med et influensaliknende sykdomsbilde, og hyppige symptomer i startfasen er vekttap, feber, artralgi, artritt og myalgi (6). Hos vår pasient dominerte nedsatt allmenntilstand, lavgradig feber og artritt i sykdommens startfase.

Det videre forløp er variabelt, men hud, lunger og nervesystem affiseres ofte. I huden sees særlig purpura, og entypisk lungemanifestasjon ved mikroskopisk polyangiitt er lungeblødning, klinisk karakterisert ved hemoptyse (7). Dennesykdomsmanifestasjon er ofte alvorlig og en hyppig dødsårsak (8). Lungeinfiltrater, som ofte kan påvises ved de fleste andre systemiske bindevevssykdommer, opptrer derimot svært sjelden ved mikroskopisk polyangiitt (1). Granulomer ilungevev og tilbakevendende affeksjon av bihuler, som er karakteristisk for Wegeners granulomatose, sees meget sjelden ved mikroskopisk polyangiitt. Sykdom i det perifere nervesystem, ofte som perifer nevropati og mononeuritis multiplex utvikles hos over 25% av pasientene (5). Sentralnervøse manifestasjoner med kramper og hodepine er rapportert hos opptil 20%, mens episkleritt og tarmaffeksjon forekommer hos noen få pasienter (5).

Det mest karakteristiske kliniske funn ved mikroskopisk polyangiitt er glomerulonefritt. Nesten alle pasienter har ved diagnosetidspunkt forhøyet kreatininnivå og mikroskopisk hematuri (9). Dette var også til stede tidlig isykdomsforløpet hos vår pasient. Videre har nesten alle pasienter cylindruri, og de fleste har proteinuri. Vi påvist hos vår pasient kornete cylindere ved urinmikroskopi, og det forelå betydelig proteinuri. Hypertensjon og nefrotisksyndrom ble ikke påvist ved våre undersøkelser, og forekommer da også sjelden hos slike pasienter (6).

Det kliniske bildet liknet altså raskt progredierende glomerulonefritt ("rapidly progressing glomerulonephritis"), som karakteriseres ved hematuri, proteinuri og hurtig avtakende glomerulusfiltrasjon (10). Oftest utvikles oliguri, og ubehandlet er tilstanden sjelden reversibel. Hypertensjon observeres sjelden initialt.

Forhøyet SR, høy CRP og anemi kan påvises hos omtrent alle pasientene (6). To tredeler har leukocytose, noe som står i motsetning til den leukopeni man ofte ser ved de fleste andre systemiske bindevevssykdommer. Polyarteritis nodosa, derimot, er også kjennetegnet av leukocytose. Revmatoides faktorer i serum kan påvises hos omkring 40% av pasientene med mikroskopisk polyangiitt, og 20% har antinukleære antistoffer (6). Vår pasient hadde forhøyet SR, høy CRP, anemi og revmatoides faktorer i serum.

ANCA er antistoffer rettet mot enzymer i nøytrofile cellers cytoplasma. Betegnelsen cANCA betyr cytoplasmatisk og viser til mønsteret ved immunofluorescenstesting. pANCA angir et perinukleært mønster. Ved Wegeners granulomatose er cANCA rettet mot enzymet proteinase 3, og påvisning av et slikt spesifikt antistoff har høy positiv prediktiv verdi for denne diagnosen. pANCA kan påvises ved en rekke sykdommer og er rettet mot enzymer som myeloperoksidase, elastase, laktoferrin og flere andre. Hos vår pasient ble ANCA ikke nærmere definert.

Ved mikroskopisk polyangiitt kan ANCA påvises hos 40-75% av pasientene. Av disse vil 90% ha antistoffer av typen pANCA, som nesten alltid er rettet mot myeloperoksidase. Omkring 10% har imidlertid cANCA (5), som jo også ble påvist hos

vår pasient. Dette funn sammen med nyreaffeksjonen gjorde at man vurderte diagnosen Wegeners granulomatose, da ANCA kan påvises hos de fleste slike pasienter (11). Det forelå imidlertid ingen tegn til lungeaffeksjon og dettypiske forløp med tilbakevendende øvre luftveisinflammasjoner var ikke til stede. Den histologiske undersøkelsen avnyrevev viste heller ingen granulomatøs betennelse eller vaskulitt som er vanlige funn ved Wegeners granulomatose (12). De histologiske funn i nyrer kan imidlertid være vanskelige å skille ved mikroskopisk polyangiitt og Wegeners granulomatose.

Ut fra det kliniske bildet kan det være vanskelig å skille mikroskopisk polyangiitt fra polyarteritis nodosa. Diagnosen mikroskopisk polyangiitt sikres imidlertid ved nyrebiopsi. Histologisk undersøkelse vil her vise fokalsegmenterende nekrotiserende glomerulonefritt, mens det ved polyarteritis nodosa ville foreligge vaskulitt uten tegn til glomerulonefritt (5). Det ble ikke funnet vaskulitt i nyrebiopsien til vår pasient. Hos pasienter med mikroskopisk polyangiitt sees halvmåner hos opptil 88% (6), og noen har interstitielle infiltrater og tubulær atrofi. Dessverre inneholdt nyrebiopsien av vår pasient bare to glomeruli, og sjansen for å finne halvmåner var derfor relativt liten. Imidlertid forelå det klare tegn til tubulointerstitiell inflammasjon, noe som relativt ofte sees ved mikroskopisk polyangiitt (6). Som nevnt tidligere burde det vært foretatt en ny nyrebiopsi av vår pasient både av diagnostiske og prognostiske årsaker.

Vaskulitt i små kar kan ofte påvises ved hudbiopsi hos pasienter med mikroskopisk polyangiitt (5). Mikroaneurismer påvist ved mesenterial og nyreangiografi sees derimot sjeldnere ved mikroskopisk polyangiitt enn ved polyarteritis nodosa (13). Slike mikroaneurismer er imidlertid ikke patognomoniske for polyarteritis nodosa, som det tidligere er blitt hevdet.

Behandlingen av mikroskopisk polyangiitt er den samme som ved polyarteritis nodosa, nemlig en kombinasjon av kortikosteroider og intermitterende intravenøse pulser av syklofosfamid. Når pasienten går i remisjon, kan azatioprin brukes som vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall. Både diagnostikk og behandling av en slik tilstand bør skjes som et samarbeid mellom revmatolog og nefrolog.

Den store tilbakefallsprosenten er karakteristisk for mikroskopisk polyangiitt (6). Ved vellykket behandling av polyarteritis nodosa er det derimot langt mindre risiko for tilbakefall, og dødeligheten er da også høyere ved mikroskopisk polyangiitt enn ved polyarteritis nodosa (5, 6, 12, 14). Vår pasient gikk raskt i remisjon etter igangsatt behandling, men fikk tilbakefall kort tid etter seponering av immunsupprimerende behandling. Pasienter med mikroskopisk polyangiitt som har antistoffer av typen ANCA, synes å ha større tilbakefallstendens enn pasienter uten slike antistoffer (12). Retrospektiv bedømt burde man altså ikke ha stoppet behandlingen så raskt etter førstebehandlingsserie med syklofosfamid. Et alternativ til fortsatt syklofosfamidbehandling ville ha vært overgang til peroral behandling med azatioprin eller metotreksat.

Jan Tore Gran

Kunnskapsprøve på

<http://dnlfquiz.tangen.no>

LITTERATUR

1. Zashin S, Fattor R, Fortin D. Microscopic polyarteritis: a forgotten aetiology of hemoptysis and rapidly progressive glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 53-6.
 2. Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *Q J Med* 1948; 67: 175-202.
 3. Jenette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
 4. Lightfoot RW, Michel AB, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1088-93.
 5. Lhote F, Cohen P, Genereau T, Gayraud M, Guillemin L. Microscopic polyangiitis: clinical aspects and treatment. *Ann Med Interne (Paris)* 1996; 147: 165-77.
 6. Savage COS, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56: 467-83.
 7. Li PKT, Lui SF, Lai FM, Wang AYM, Leung CB, Lai KN. Microscopic polyarteritis has a poor prognosis in Chinese. *J Rheumatol* 1995; 22: 1295-9.
 8. Aikawa B, Kondo Y, Irabu N, Yamamoto S, Saiki S. Six cases of microscopic polyarteritis exhibiting acute interstitial pneumonia. *Pathol Internat* 1995; 45: 580-8.
 9. Kirkland GS, Savage J, Wilson D, Heale W, Sinclair RA, Hope RN. Classical polyarteritis nodosa and microscopic polyarteritis with medium vessel involvement - a comparison of the clinical and laboratory features. *Clin Nephrol* 1997; 47: 176-80.
 10. Glassock RJ. The glomerulopathies. I: Schrier RW, red. *Renal and electrolyte disorders*. Philadelphia: LippincottRaven, 1997: 685-746.
 11. Koldingsnes W, Gran JT, Omdal R, Husby G. Wegener's granulomatosis: longterm followup of patients treated with pulse cyclophosphamide. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 659-64.
 12. Gaskin G, Savage COS, Ryan JJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during longterm followup of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 689-94.
 13. Mundinger A, Pumpe K, Beck A, Dinkel E, Geissler A, Kröpelin T et al. Renale Mikroaneurysmen bei nekrotisierender Vaskulitis - autopsische Häufigkeit und klinischer Stellenwert. *VASA* 1990; 19: 223-8.
 14. Balow JE. Renal vasculitis. *Kidney Int* 1985; 27: 954-64.
-

Publisert: 20. august 1999. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 12. september 2026.