

Crescentic glomerulonephritis in ANCA associated vasculitis

Citation for published version (APA):

Hilhorst, M. L. (2015). *Crescentic glomerulonephritis in ANCA associated vasculitis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPRESS. <https://doi.org/10.26481/dis.20150924mh>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150924mh](https://doi.org/10.26481/dis.20150924mh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Dutch summary – Nederlandse samenvatting

Anti-neutrofiel cytoplasmatische antilichamen (ANCA) kunnen gevonden worden bij patiënten met een pauci-immune vorm van crescentische glomerulonefritis. Deze patiënten hebben vaak systeembetrokkenheid en lijden aan ANCA geassocieerde vasculitis (AAV). Hiertoe worden de ziekten granulomatosis met polyangiitis (GPA; voorheen de ziekte van Wegener), microscopische polyangiitis (MPA) en eosinofiele GPA (EGPA; voorheen Churg-Strauss) gerekend. De laatste ziekte is in dit proefschrift niet behandeld omdat de helft van deze patiënten ANCA negatief is.

De ANCA geassocieerde vasculitiden kunnen naast diagnose ondergedeeld worden naar ANCA serotype. De twee meest voorkomende serotypen zijn proteinase-3 (PR3) ANCA en myeloperoxidase (MPO) ANCA. In Hoofdstuk 1 werden deze twee serotypen uitvoerig beschreven om uiteindelijk een classificatie op basis van serotype in plaats van op basis van diagnose te beargumenteren.

In Hoofdstuk 2 werd beschreven dat complement factor 3 gezien werd in een meerderheid van de nierbiopten. Patiënten waarvan het nierbiopt positief was voor C3 toonden meer crescentische laesies en minder normale glomeruli. Een eerder gepubliceerde studie waarin in meer dan de helft van de geïnccludeerde nierbiopten electronendichte deposities bevatte, werd tegengesproken, aangezien slechts 3 biopten deze deposities toonden. Deze studie ondersteunt de mogelijk actieve rol van het complement systeem bij ANCA vasculitis.

De eenjaarsoverleving van patiënten met ANCA geassocieerde vasculitis was in de tijd dat Wegener over de ziekte publiceerde slechts 10 à 20%. Met de introductie van de immunosuppressieve behandeling met cyclofosfamide en corticosteroïden verbeterde dit snel. In Hoofdstuk 3 werd beschreven dat zowel de patiëntoverleving als de nieroverleving sterk verbeterde in Maastricht en omstreken gedurende de afgelopen 10 jaar. Vermoedelijk was dit dankzij een toenemende kennis over de ziekte onder verschillende specialismen, alsook een snellere diagnose en verbeterde behandeling, waaronder plasmaferese bij patiënten met een ernstige vasculitis. Het snel diagnosticeren van de ziekte werd gereflecteerd door minder uitgebreide schade aan de nier, zoals gezien in het nierbiopt.

Het nierbiopt is bij patiënten met AAV van diagnostische en wetenschappelijke waarde maar ook van prognostische waarde. In Hoofdstuk 4 werd een nieuwe classificatie voor nierbiopten van patiënten met AAV gevalideerd (de ANCA

geassocieerde glomerulonefritis, AGN, classificatie). Zodoende kon bevestigd worden dat patiënten met een nierbiopt waarin meer dan 50% van de glomeruli onaangetast waren, de beste prognose hadden. Patiënten met een nierbiopt waarin meer dan 50% van de glomeruli crescentische laesies bevatten, hadden de slechtste nieroverleving. Naast het toepassen van de AGN classificatie bleek dat het percentage normale glomeruli in het nierbiopt een even sterke prognostische waarde had.

Vermoed wordt dat de crescentische laesies die bij AAV gevormd worden in de glomeruli deels door het lichaam geresorbeerd kunnen worden. De rest verlittekt. In Hoofdstuk 5 werd aangetoond dat de circulerende concentratie van connective tissue growth factor (CTGF) geassocieerd is met de hoeveelheid cellulaire crescents in het nierbiopt. Van een kleine groep patiënten was een follow-up nierbiopt beschikbaar waarin het aantal fibreuze crescents geassocieerd was met circulerend CTGF tijdens het eerste nierbiopt. CTGF zou dus een marker kunnen zijn voor toekomstige verlittekening van cellulaire crescents, eventueel resulterend in nierfalen. In het verlengde van deze bevindingen zou een therapie gericht tegen CTGF om verlittekening en chronische schade te voorkomen, effectief kunnen zijn.

Patiënten met AAV kunnen goed behandeld worden maar blijven altijd een hoog risico voor een relapse houden. Zeker patiënten met een positieve PR3-ANCA krijgen vaker een relapse, in tegenstelling tot MPO-ANCA positieve patiënten. Veel studies hebben in het verleden gepoogd risicomerkers aan te wijzen die een relapse vroegtijdig aan zouden kunnen duiden. Een genetische achtergrond voor dit risico werd altijd vermoed. Een allel in de HLA-DPB regio van het gen dat voor het MHC II molecuul codeert, bleek meer prevalent in patiënten met een positieve PR3-ANCA dan in patiënten met een MPO-ANCA. In Hoofdstuk 6 werd aangetoond dat dit allel geassocieerd is met een verhoogd risico voor een relapse, echter onafhankelijk van ANCA subtype. Deze bevindingen werden vervolgens bevestigd in een onafhankelijk Duits patiëntencohort.

Met verbeterende therapie voor patiënten met AAV is de patiëntoverleving sterk toegenomen. Een bijkomend gevolg is dat de (co)morbiditeit van deze patiënten eveneens toeneemt. De belangrijkste gevolgen zijn infecties (door de immunosuppressieve therapie), cardiovasculaire events waaronder versnelde atherosclerose en een hoger voorkomen van trombose, en maligniteiten. In Hoofdstuk 7 werd beschreven dat patiënten in remissie hypercoagulabel zijn. Middels de endogenous thrombin potential, een test om de generatie van trombine te meten, werd gezien dat trombine generatie verhoogd was bij patiënten met AAV in vergelijking met gezonde controles van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Deze hypercoagulabiliteit zou uiteindelijk kunnen leiden tot

een verhoogde incidentie van trombose bij patiënten met AAV, ook tijdens remissie.

Samenvattend vormt crescentische glomerulonefritis in het kader van ANCA geassocieerde vasculitis een belangrijk gevaar voor nierfunctieverlies. Een nierbiopt draagt bij aan het inschatten van dit gevaar.

Een andere vorm van crescentische glomerulonefritis werd beschreven in Hoofdstuk 8 van dit proefschrift. Henoch-Schönlein purpura nefritis bij volwassenen kan zich presenteren met een snel verslechterende nierfunctie. Met fluorescentie microscopie worden mesangiocapillaire deposities van IgA gezien in het nierbiopt. HSPN wordt gekarakteriseerd door circulerende immuuncomplexen die neerslaan in de glomeruli. Een ziekte die ervan verdacht wordt verwant te zijn aan HSPN is IgA nefropathie. In patiënten met IgA nefropathie werden echter geen circulerende immuuncomplexen gevonden maar wel grote electronendichte deposities bij electronenmicroscopie. Dit pleit ervoor dat de immuuncomplexen bij IgA nefropathie lokaal gevormd zijn, in tegenstelling tot HSPN, waar weinig electronendichte deposities gevonden werden. Deze bevindingen ondersteunen een verschillende ziekte entiteit voor HSPN en IgA nefropathie.