

HANDBOEK SYSTEEMZIEKTEN

Handboek systeemziekten

Prof. Dr. Daniel Blockmans

Acco Leuven / Den Haag

Eerste druk: 2014
Tweede druk: 2016

Gepubliceerd door

Uitgeverij Acco, Blijde Inkomststraat 22, 3000 Leuven, België

E-mail: uitgeverij@acco.be – Website: www.uitgeverijacco.be

Voor Nederland:

Acco Nederland, Westvlietweg 67 F, 2495 AA Den Haag, Nederland

E-mail: info@uitgeverijacco.nl – Website: www.uitgeverijacco.nl

Omslagontwerp: www.frisco-ontwerpbureau.be

© 2016 by Acco (Academische Coöperatieve Vennootschap cvba), Leuven (België)

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

No part of this book may be reproduced in any form, by mimeograph, film or any other means without permission in writing from the publisher.



INHOUD

Ten Geleide	11
-------------	----

Woord Vooraf	13
--------------	----

DEEL 1. VASCULITIDEN

ALGEMEEN

Hoofdstuk 1. Inleiding op de vasculitiden	19
--	-----------

Indeling van de vasculitiden	21
Hoe stelt men de diagnose van vasculitis?	24
Pathogenese van vasculitis	30
Cytokines bij vasculitis	30
Celadhesiemolecules bij vasculitis	31
Immuuncomplexen	31
Anti-endotheelcel-antistoffen	32
Antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA's)	33
T-celacties bij vasculitis	34
Algemene principes voor de behandeling van vasculitis	35

VASCULITIDEN VAN DE GROTE BLOEDVATEN

Hoofdstuk 2. Arteriitis temporalis en polymyalgia rheumatica	41
---	-----------

Inleiding	41
Prevalentie en kliniek	41
Biochemische afwijkingen	44
Pathogenese	45

Diagnose	45
Arteriitis temporalis	45
Polymyalgia rheumatica	48
Behandeling	50

Hoofdstuk 3. De ziekte van Takayasu **53**

Inleiding	53
Kliniek	53
Pathogenese	54
Diagnose	54
Behandeling	57

Hoofdstuk 4. Chronische periaortitis **59**

Inleiding	59
Kliniek en diagnose	61
Pathogenese	62
Behandeling	63

DE VASCULITIDEN VAN DE MIDDELGROTE BLOEDVATEN

Hoofdstuk 5. Polyarteriitis nodosa **67**

Inleiding	67
Pathogenese	67
Kliniek	67
Diagnose	69
Behandeling	71

Hoofdstuk 6. De ziekte van Kawasaki **73**

Inleiding	73
Kliniek	73
Pathogenese	73
Diagnose	74
Behandeling	74

VASCULITIDEN VAN DE KLEINE BLOEDVATEN

Hoofdstuk 7. Granulomatose met polyangiitis **79**

Inleiding	79
-----------	----

Kliniek	79
Diagnose	82
Pathogenese	84
Behandeling	85

Hoofdstuk 8. Microscopische polyangiitis (MPA) **93**

Inleiding	93
Kliniek	93

Hoofdstuk 9. Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA) **97**

Inleiding	97
Kliniek	97
Diagnose	98
Pathogenese	99
Behandeling	100

Hoofdstuk 10. IgA-vasculitis **103**

Inleiding	103
Kliniek	103
Pathogenese	105
Diagnose	105
Behandeling	106

Hoofdstuk 11. Cryoglobulinemische vasculitis **107**

Inleiding	107
Etiologie en pathogenese	107
Kliniek	108
Diagnose	109
Behandeling	109

Hoofdstuk 12. Anti-GBM-antistoffenziekte **111**

Inleiding	111
Etiologie en pathogenese	111
Diagnose	112
Behandeling	112

Hoofdstuk 13. Hypersensitiviteitsvasculitis **113**

Inleiding	113
Kliniek	113
Behandeling	115

VASCULITIDEN: VARIA

Hoofdstuk 14. De ziekte van Behçet 119

Inleiding	119
Kliniek	119
Diagnose	121
Pathogenese	121
Behandeling	122

Hoofdstuk 15. Nog meer vasculitiden 123

Hypocomplementemische urticariële vasculitis (HUV)	123
Primaire angiitis van het centraal zenuwstelsel	124
Relapsing polychondritis	126
Vasculitis als verwikkeling bij andere systeemziekten	128
Ziekte van Cogan	129
Ziekte van Eales	129

DEEL 2. SYSTEEMZIEKTEN DIE NIET PRIMAIR OP VASCULITIS BERUSTEN

Hoofdstuk 16. Systeemlupus 133

Inleiding	133
Etiologie en pathogenese	133
Kliniek	136
Lupus en zwangerschap	143
Diagnose	144
Behandeling	145

Hoofdstuk 17. Het syndroom van Sjögren 155

Inleiding	155
Kliniek	155
Diagnose	156
Behandeling	158

Hoofdstuk 18. Systeemsclerose 159

Inleiding	159
Etiologie en pathogenese	160
Kliniek	161
Diagnose	165
Behandeling	170

Hoofdstuk 19. Polymyositis en dermatomyositis	173
Inleiding	173
Kliniek	173
Diagnose	175
Pathogenese	177
Behandeling	177
Hoofdstuk 20. Mixed connective tissue disease (MCTD)	179
Inleiding	179
Diagnose	179
Kliniek	180
Behandeling	181
Hoofdstuk 21. Sarcoïdose	183
Inleiding	183
Kliniek	183
Diagnose	186
Behandeling	187
Verder lezen	189
Vasculitis van de grote bloedvaten	189
Vasculitis van de middelgrote bloedvaten	189
Vasculitis van de kleine bloedvaten	190
Vasculitis varia	190
Systeemlupus	190
Systeemsclerose	191
Polymyositis en dermatomyositis	191
Sarcoïdose	191
Afkortingen	193
Index	195

TEN GELEIDE

Dit handboek begeleidt de klinische lessen ‘Systeemziekten’, onderdeel van het vak ‘Chronische Aandoeningen’ dat gedoceerd wordt in de masteropleiding geneeskunde aan de faculteit Geneeskunde van de KU Leuven. Het is geschreven op het niveau van de breed geïnteresseerde arts, hoewel het hier en daar ook verder graaft dan dat wat als basiskennis van deze aandoeningen beschouwd kan worden. Ook worden in dit boek een aantal aandoeningen behandeld die zo zeldzaam zijn dat ze echt thuishoren in gespecialiseerde universitaire centra. Voor een huisarts van een patiënt met zo’n zeldzame ziekte is het ook van belang om hier de essentialia van te weten, en die wetenswaardigheden probeert dit boek aan te reiken. Hierdoor hoop en denk ik dat dit boek bruikbaar is voor een breed leespubliek van huisartsen, internisten, nefrologen en reumatologen en dat de studenten geneeskunde dit boek ook na hun studies zullen blijven raadplegen.

Onder systeemziekten worden deze aandoeningen verstaan die meer dan één orgaan kunnen aantasten, bijvoorbeeld omdat ze bloedvatontsteking veroorzaken (de vasculitiden), of omdat ze overdreven collageenvorming veroorzaken in verschillende organen (sclerodermie). De meeste van deze aandoeningen gaan gepaard met een inflammatoire reactie, maar niet allemaal. Vergeleken met aandoeningen zoals atherosclerose of chronisch obstructief longlijden (wat men strictu sensu ook systeemziekten zou kunnen noemen, maar deze aandoeningen worden hier buiten beschouwing gelaten), zijn systeemziekten relatief zeldzaam. Toch komen aandoeningen zoals polymyalgia rheumatica vrij frequent voor bij een oudere populatie, waardoor deze zeker tot de basiskennis van de huisarts behoren.

De systeemziekten die hier behandeld worden, worden ingedeeld in de vasculitiden en deze aandoeningen waarbij vasculitis niet prominent op de voorgrond staat. Tot deze laatste categorie behoren systeemplus, de ziekte van Sjögren, sclerodermie, dermatomyositis, polymyositis en mixed connective tissue disease. Bij deze aandoeningen is er auto-immuniteit in het spel, wat zich uit in de aanwezigheid van specifieke autoantistoffen. Sarcoïdose is een wat aparte, niet zo zeldzame systeemziekte die hier ook behandeld wordt.

Ik hoop dat dit handboek bijdraagt tot een betere patiëntenzorg bij deze vrij ingewikkelde maar heel interessante aandoeningen. De diagnose van bepaalde systeemziekten is de laatste decennia duidelijk geëvolueerd, bijvoorbeeld door de ontdekking van de antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen en het gebruik van positron emissie tomografie. De behandeling is in volle evolutie door de opgang van de zogenaamde biologics, zoals de verschillende monoclonale antistoffen. Ik hoop de lezer ervan overtuigd te hebben dat verder onderzoek naar de meest ideale behandeling

nodig blijft. Hiervoor is een goede samenwerking nodig tussen de huisarts, de perifere orgaanspecialist en de universitaire specialist in deze aandoeningen, die zich dient in te schakelen in de bestaande internationale onderzoeksgroepen.

Prof. dr. D. Blockmans

Leuven, december 2013

Bij de tweede druk

De tekst werd geüpdatet met de medische literatuur tot einde 2015.

Leuven, december 2015

WOORD VOORAF

Het is met groot enthousiasme dat ik het *Handboek systeemziekten* van professor Daniel Blockmans aanbeveel. Systeemziekten definieert hij als aandoeningen die meer dan één orgaan kunnen aantasten en die meestal gepaard gaan met een inflammatoire reactie. Het is een groep zeldzame en minder zeldzame aandoeningen, die door de student geneeskunde en ook door de praktiserende arts als ‘moeilijk te vatten’ worden beschouwd. Dat heeft te maken met de variabiliteit van de klinische presentatie, het klinische beloop, de prognostiek en de keuze van de behandeling. Vooral de variabiliteit in de klinische presentatie maakt het opstellen van een differentiële diagnose, zeker voor de nog niet ervaren student of arts, moeilijk.

Een opvallend en hinderlijk probleem is dat we – ondanks alle vorderingen in de geneeskunde – van de etiologie van de systeemziekten heel weinig begrijpen. We hebben weliswaar vorderingen gemaakt in het doorgronden van de pathofysiologie van auto-immuniteit en van de ontstekingsreactie, maar de vraag ‘waardoor krijgt deze patiënt deze systeemziekte?’ is goeddeels onduidelijk.

Professor Blockmans geldt als een groot klinisch expert op het gebied van deze ziekten. Het is hem vanuit die expertise buitengewoon goed gelukt om de ‘state of the art’ van de systeemziekten op een heldere en didactische manier te beschrijven. Daarmee maakt hij deze complexe ziekten zeer toegankelijk voor de lezer. De student geneeskunde, de specialist in opleiding, de ervaren clinicus en de klinisch onderzoeker kunnen uit dit boek voor hen praktisch bruikbare kennis putten. Enerzijds is deze kennis nodig om patiënten met deze ziekten te herkennen, goed te behandelen en te begeleiden, anderzijds om te gebruiken als startpunt voor verder wetenschappelijk onderzoek.

Kortom, een buitengewoon bruikbaar handboek!

Prof. dr. Jos W.M. van der Meer

Internist Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen

DEEL 1. VASCULITIDEN

ALGEMEEN

HOOFDSTUK 1. INLEIDING OP DE VASCULITIDEN

Vasculitis is een clinicopathologisch proces dat gekenmerkt wordt door ontsteking en beschadiging van bloedvaten. Dat leidt tot obstructie van het vaatlumen en ischemie van de weefsels die van dat bloedvat afhankelijk zijn voor hun bloedtoevoer. In principe kan elk bloedvat worden aangetast door vasculitis, onafhankelijk van het type (arterie, vene of capillair), de grootte en de lokalisatie. Soms is vasculitis beperkt tot één orgaan, bijvoorbeeld de huid, de nieren of de hersenen. Vasculitis beperkt tot de huid wordt vaak aangetroffen als reactie op een geneesmiddel (de zogenaamde hypersensitiviteitsvasculitis), vasculitis beperkt tot de nier kan zich uiten als een snel progressieve glomerulonefritis met evolutie naar nierinsufficiëntie ('rapidly progressive glomerulonephritis'), terwijl de hersenen als enig orgaan worden aangetast bij de granulomateuze angiitis van het centrale zenuwstelsel. Indien verschillende organen worden aangetast door de vasculitis, spreekt men van een systeemvasculitis. Bij bepaalde ziekten is vasculitis het allesoverheersende proces, en dan heeft men het over de primaire vasculitiden, terwijl bij andere aandoeningen vasculitis soms een complicatie kan zijn, bijvoorbeeld bij reumatoïde artritis of systeemlupus. Dat is dan een secundaire vorm van vasculitis. Bloedvatontsteking door infecties (bijvoorbeeld: aortitis veroorzaakt door salmonella) wordt hier uiteraard buiten beschouwing gelaten. Indien een infectieus agens echter het antigen vormt in een antigen-antilichaamreactie (de zogenaamde immuuncomplex-geïnduceerde vasculitiden, cf. infra), dan wordt dat toch beschouwd als een vorm van systeemvasculitis (als verschillende organen aangetast zijn).

Vasculitis kan verschillende presentatievormen hebben. De meest zichtbare presentatievorm is natuurlijk deze waarbij de huid is aangetast. De handtekening van vasculitis van de huid zijn de zogenaamde palpabele purpura: licht verheven rode vlekjes, meestal op de declieve gedeelten (figuur 1.1). Indien men van dergelijke vlekjes een biopsie neemt, krijgt men meestal van de patholoog als antwoord dat het hier een 'leukocytoclastische vasculitis' betreft. Hiermee wordt bedoeld dat de bloedvatwand geïnvadeerd en beschadigd wordt door witte bloedcellen, die zelf ook stukgaan, met kernpuin van witte bloedcellen rond die bloedvaatjes tot gevolg. Leukocytoclastische vasculitis is echter geen einddiagnose, maar wijst dus alleen op vasculitis van kleine dermale bloedvaatjes, zoals die kan voorkomen bij een hele reeks vasculitiden: beperkt tot de huid in de eerder genoemde hypersensitiviteitsvasculitis (als reactie op een geneesmiddel of para-infectieus), of deel uitmakend van een bredere orgaanaantasting, zoals bij granulomatose met polyangiitis (GPA), relapsing polychondritis, enzovoort. Naast de klassieke palpabele purpura zijn er nog enkele andere huidmanifestaties die (soms) op vasculitis berusten: urticaria, noduli, vesikels, ulcera, necrose en gangreen kunnen allemaal een uiting zijn van een bloedvatontsteking. In die gevallen kan het dus ook nuttig zijn om een biopsie van een dergelijk letsel te nemen, bij voorkeur uit de rand van een recent ontstaan letsel.



Figuur 1.1: Leukocytoclastische vasculitis van de huid.

Een andere presentatievorm van vasculitis is wat we ‘algemene symptomen’ noemen. Hieronder verstaan we langdurige koorts van onbekende oorsprong, aantasting van de algemene toestand met zwakte en vermagering. Wanneer men tegelijkertijd een aantasting van meer dan één orgaan vaststelt (bijvoorbeeld: nieraantasting en longaantasting, huidaantasting en artritis), moet men ook steeds aan vasculitis als onderliggend proces denken.

Oftalmologische tekenen van vasculitis zijn (epi)scleritis, anterior of posterior uveitis (zoals bij de ziekte van Behçet) of neuritis optica (zoals bij arteriitis temporalis).

Neus-keel-oorklachten, zoals een chronische etterige of bloederige rinorroe of recidiverende sinusitis of middenoorontstekingen, zijn vaak het eerste teken van een bepaalde vasculitis van de kleine bloedvaten, de zogenaamde granulomatose met polyangiitis (GPA, vroeger: de ziekte van Wegener). Bij eosinofiele granulomatose met polyangiitis (vroeger: syndroom van Churg-Strauss genoemd) komen soms neuspoliepen voor.

Mononeuritis multiplex (waarbij zeer verspreide individuele zenuwen gelijktijdig aangeast worden) is de handtekening van een vasculitis (van de vasa nervorum), maar ook bij een

polyneuropathie dient men vasculitis als onderliggend ontstaansmechanisme uit te sluiten. Bij ogenschijnlijk ‘eigenaardige zaken’ moet men ook steeds even aan vasculitis denken. Bijvoorbeeld: bij een jonge vrouw met claudicatioklachten, bij wie men dus niet onmiddellijk atherosclerose verwacht, kan er sprake zijn van de ziekte van Takayasu, zeker als er ook claudicatioklachten in de bovenste ledematen zijn. Heel af en toe berust een verhaal van recidiverende epididymitis op een vasculitis, namelijk op een klassieke polyarteriitis nodosa. Soms stuit men op een vasculitis als men bij een vrijwel asymptomatische persoon een toevallig vastgesteld inflammatoir bloedbeeld verder onderzoekt, of nog wanneer de patholoog meldt dat er in een weggenomen galblaas vasculitishaarden werden ontdekt.

Indeling van de vasculitiden

De recentste indeling van de verschillende vasculitiden verscheen in januari 2013 onder de naam ‘2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides’ (tabel 1.1). Men maakt een onderscheid tussen vasculitis van de grote bloedvaten, van de middelgrote bloedvaten en van de kleine bloedvaten. Daarnaast is er ook een categorie waarbij de vasculitis zeer variabele bloedvaten kan aantasten, zoals het geval is bij de ziekte van Behçet en het (zeer zeldzame) syndroom van Cogan. Er is een afzonderlijke categorie van vasculitis die zich tot één orgaan beperkt, daarnaast is er vasculitis die geassocieerd is met een andere systemische aandoening (de zogenaamde secundaire vasculitis, cf. supra) en ten slotte is er ook nog een categorie van vasculitiden waarvan de etiologie gekend is. Deze laatste categorie kan dus ook kleine of andere bloedvaten aantasten, maar men verkiest hierbij toch om die in een aparte categorie te steken, precies omdat de etiologie duidelijk is, wat dus niet het geval is bij de eerder vermelde vasculitiden.

Wat de vasculitis beperkt tot de huid betreft, maakt men onderscheid tussen cutane leukocytoclastische angiitis, waarbij dus kleine bloedvaatjes in het derm ontstoken zijn (onze voorkeur gaat nog steeds naar de term ‘hypersensitiviteitsvasculitis’ aangezien dat vaak voorkomt in de nasleep van een viraal syndroom of als reactie op een geneesmiddel) en cutane arteriitis. Deze term gebruikt men indien de ontstekingsreactie gezien wordt in wat grotere bloedvaten, die zich dus dieper, in het hypoderm, bevinden. Vroeger gebruikte men voor deze entiteit vaak de benaming ‘cutane polyarteriitis nodosa (PAN)’ (ook al omdat de ontsteking zich anatomopathologisch vaak beperkt tot een segment van de vaatwand), hoewel de relatie met de klassieke polyarteriitis nodosa (PAN) onduidelijk is en de meeste vormen van deze zogenaamde cutane PAN nooit naar een klassieke PAN evolueren.

Geïsoleerde aortitis is een aandoening die men vindt bij wat oudere patiënten met een zware atherosclerotische aorta: bij hen zou er een auto-immuunreactie ontstaan gericht tegen het zogenaamde ceroïd, dat door de aortawand heen zou lekken, en waardoor er een band van ontstekingsweefsel ontstaat dat de volledige omtrek van de aorta kan omringen. Recentelijk heeft men aortitis ook beschreven bij patiënten met sterk gestegen IgG4-globulines. Deze aortitis kan geïsoleerd voorkomen en hoort dan hier thuis, maar vaker is het maar een onderdeel van een meer veralgemeende IgG4-ziekte met nog andere scleroserende processen, zoals scleroserende

pancreatitis, cholangitis, thyroiditis,... In dat geval sprak men vroeger van multifocale fibrosclerose, nu van een IgG4-gerelateerde ziekte.

Tabel 1.1: Indeling van de verschillende vasculitiden volgens de International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides (2012).

Vasculitis van de grote bloedvaten

- Takayasu arteriitis
- Arteriitis temporalis

Vasculitis van de middelgrote bloedvaten

- Polyarteriitis nodosa (PAN)
- Ziekte van Kawasaki

Vasculitis van de kleine bloedvaten

- ANCA-geassocieerde vasculitis
 - Microscopische polyangiitis (MPA)
 - Granulomatose met polyangiitis (vroeger: ziekte van Wegener) (GPA)
 - Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (vroeger: syndroom van Churg-Strauss) (EGPA)
- Immune-complex-geïnduceerde vasculitis
 - Anti-glomerulaire basale membraan ziekte (vroeger: syndroom van Goodpasture) (anti-GBM)
 - Cryoglobulinemische vasculitis
 - IgA vasculitis (vroeger: syndroom van Henoch-Schönlein)
 - Hypocomplementemische urticariële vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)

Vasculitis van bloedvaten van variabele afmetingen

- Ziekte van Behçet
- Syndroom van Cogan

Vasculitis beperkt tot één orgaan

- Cutane leukocytoclastische angiitis
- Cutane arteriitis
- Primaire vasculitis van het centrale zenuwstelsel
- Geïsoleerde aortitis
- Andere

Vasculitis geassocieerd met andere systeemziekten

- Lupus vasculitis
- Reumatoïde vasculitis
- Sarcoïdose-geassocieerde vasculitis
- Andere

Vasculitis geassocieerd aan een waarschijnlijke etiologie

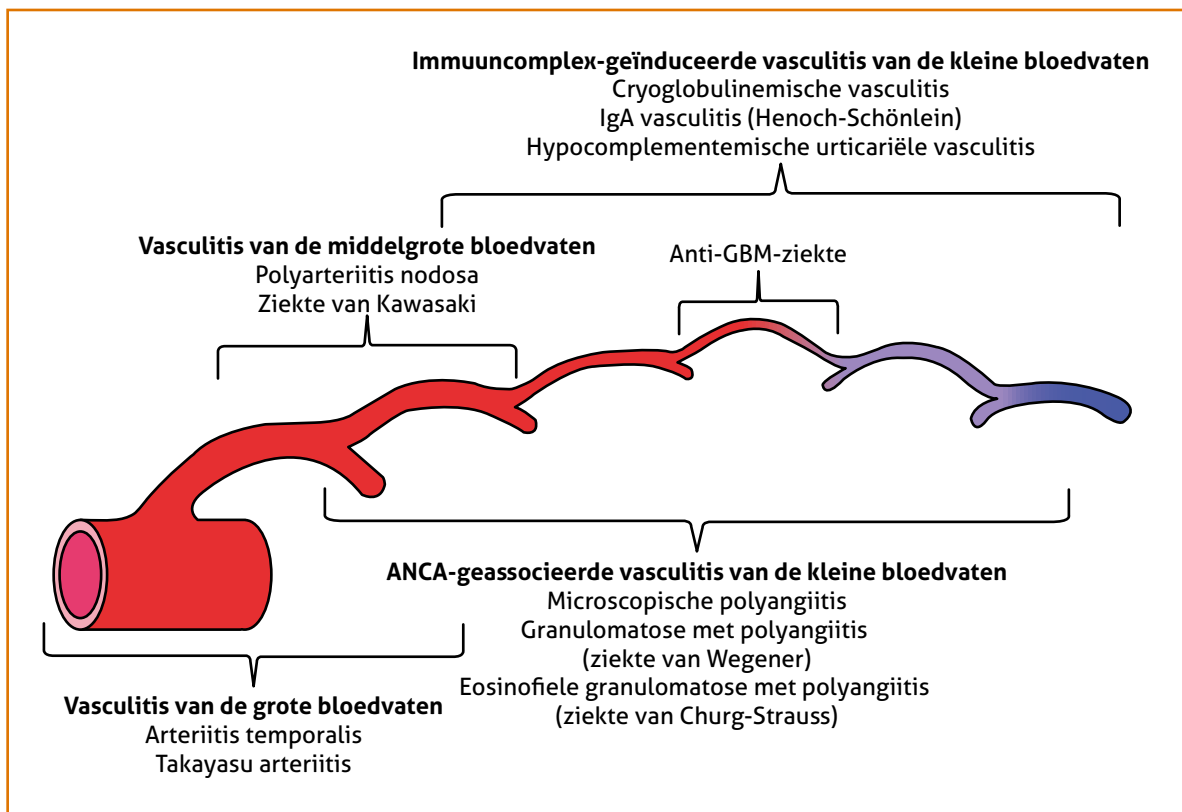
- Hepatitis C-virus-geassocieerde cryoglobulinemische vasculitis
- Hepatitis B-virus-geassocieerde vasculitis
- Syfilis-geassocieerde vasculitis
- Geneesmiddelen-geassocieerde immune-complex vasculitis
- Geneesmiddelen-geassocieerde ANCA-geassocieerde vasculitis
- Kanker-geassocieerde vasculitis
- Andere

Hepatitis B-virus-geassocieerde vasculitis uit zich meestal als polyarteriitis nodosa, maar door de vaccinatiecampagnes tegen hepatitis B is deze entiteit zeldzaam geworden.

Syfilis-geassocieerde aortitis wordt hier toch bij de niet-infectieuze vasculitiden gerekend, omdat deze aortitis laattijdig optreedt en vermoedelijk veel meer een immunologische reactie is van het lichaam met het ontstaan van een vasculitis van de vasa vasorum van de ascenderende aorta.

Bij de geneesmiddelen-geassocieerde vasculitiden maakt men onderscheid tussen immuuncomplex-geassocieerde vasculitis (de klassieke hypersensitiviteitsvasculitis) en die zeldzame gevallen waarbij er ook positieve ANCA's in het bloed verschijnen, zoals bij de behandeling met propylthiouracil (PTU).

In figuur 1.2 wordt de vaataantasting door de verschillende vasculitiden schematisch voorgesteld. Noteer dat er een belangrijke overlap is tussen vasculitis van de grote, middelgrote en kleine bloedvaten. De anti-GBM-ziekte heeft het nauwste spectrum, waarbij alleen de haarvaten worden aangetast. De bloedvaten die aangetast kunnen worden door ANCA-geassocieerde vasculitiden, zijn zeer verscheiden. Per definitie tasten de vasculitiden van de middelgrote bloedvaten de capillairen niet aan: polyarteriitis nodosa gaat dus niet gepaard met dysmorphe hematurie, wijzend op glomerulonefritis.



Figuur 1.2: Verdeling van de bloedvataantasting bij de verschillende vasculitiden. Van links naar rechts: de aorta, een grote arterie, een middelgrote arterie, een kleine arterie of arteriool, een haarvat of capillair, een venule en een vene.

Hoe stelt men de diagnose van vasculitis?

Men komt tot de diagnose van vasculitis door, lapidair gezegd, eraan te denken en de kliniek van de verschillende vasculitiden voldoende te kennen.

Bij de diagnose moet men voldoende aandacht hebben voor de etnische afkomst van de patiënt: de ziekte van Behçet wordt vooral aangetroffen bij patiënten van Turkse origine, maar ook bij onze autochtone Vlaamse en Nederlandse bevolking. Takayasu arteriitis zien we af en toe bij de eigen bevolking, maar de ziekte lijkt duidelijk frequenter voor te komen in de oosterse landen en de Verenigde Staten. De persoonlijke voorgeschiedenis dient grondig bevraagd te worden: patiënten die lijden aan eosinofiele granulomatose met polyangiitis hebben bijna allemaal een recente voorgeschiedenis van atopie, bijvoorbeeld: astma die enkele maanden geleden de kop heeft opgestoken, op volwassen leeftijd.

Bij het klinisch onderzoek dient men zorgvuldig de huid en de mucosa te inspecteren, de arteries van armen en benen bilateraal te palperen en te ausculteren (naar eventueel vasculair geruis, wat wijst op een stenose) en de bloeddruk links en rechts te vergelijken. Een duidelijk verschillende bloeddruk met een minder krachtige radialispolis bijvoorbeeld aan één kant en een vasculair geruis over de a. subclavia bij een jonge vrouw is een duidelijk argument pro Takayasu arteriitis.

Bij een vermoeden van vasculitis gaat men bij het bloedonderzoek een aantal parameters nakijken.

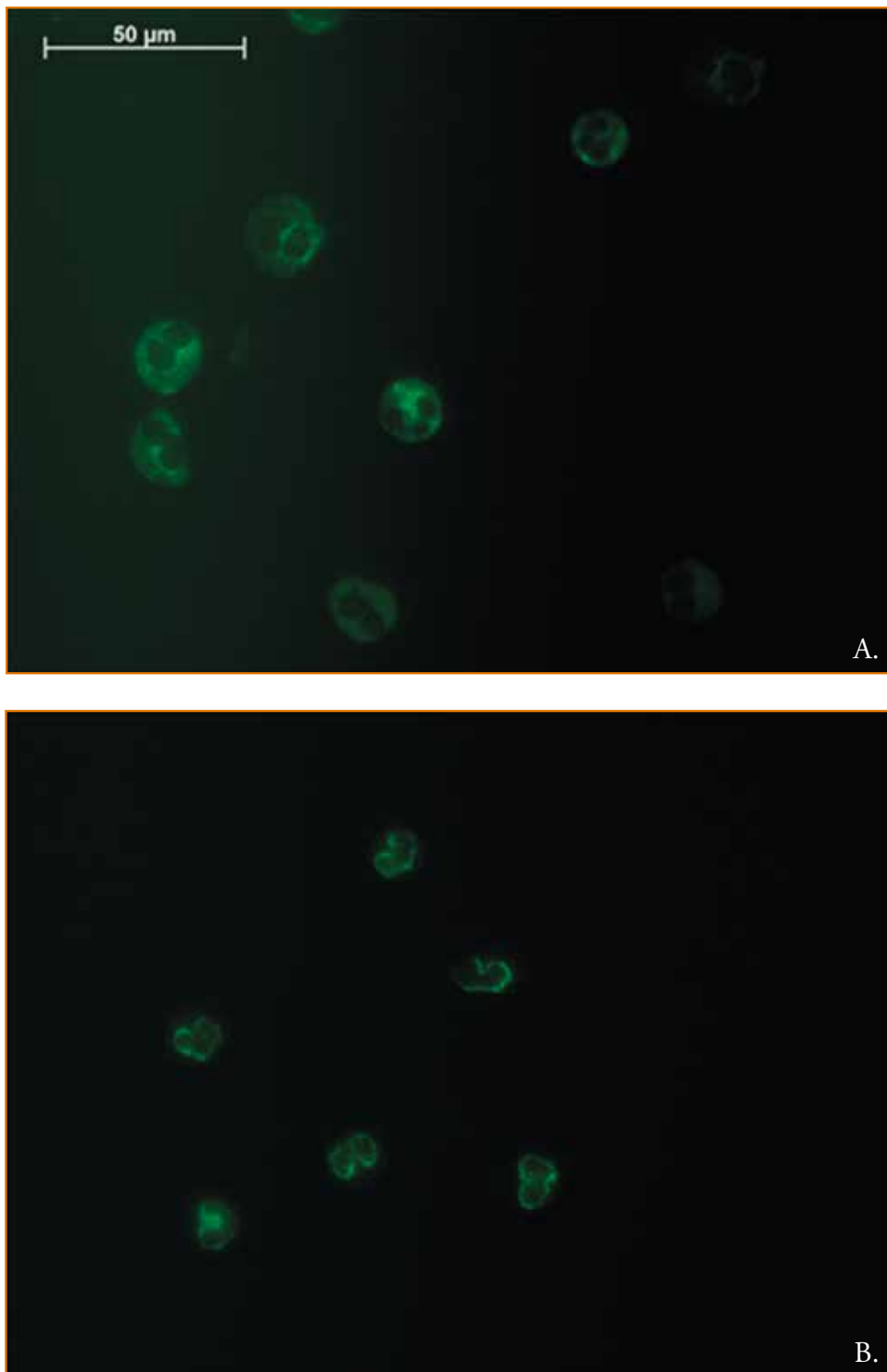
De meeste vasculitiden gaan gepaard met een inflammatoire reactie, die zich uit door een verhoogde sedimentatiesnelheid, een gestegen gehalte van C-reactieve proteïne (CRP) en een stijging van de acute-fase-eiwitten op eiwitelektroforese (gestegen alfa 1- en alfa 2-globulines). Bij arteriitis temporalis treft men klassiek zeer hoge waarden aan met sedimentatiesnelheden tussen 50 en >100 mm/1 uur en navenante CRP. Indien er een discrepantie is tussen een slechts matig gestegen sedimentatiesnelheid en een wel duidelijk hoge CRP, moet dat in het kader van vasculitis doen denken aan de mogelijkheid van cryoglobulines. Indien men de sedimentatiesnelheid in dat geval op 37°C zou bepalen, zou deze wel duidelijk gestegen zijn. Uiteraard geldt de algemene regel dat het CRP-gehalte veel sneller stijgt en daalt naargelang de ontsteking toe- of afneemt, en dat het meer tijd kost vooraleer de sedimentatiesnelheid stijgt/normaliseert: deze verschillen in kinetiek zijn de voornaamste oorzaak van ogenschijnlijke discrepanties tussen sedimentatiesnelheid en CRP. Een persisterende discrepantie tussen een hoge sedimentatiesnelheid en een normale CRP berust meestal op een monoclonale of een polyclonale gammopathie. Hiervoor dient men dus naar de agarose-elektroforese te kijken.

Wat het perifere bloedbeeld betreft ('complet-formule'), vinden we vaak een laag hemoglobinegehalte, wat dan meestal berust op een toxische (normocytaire) anemie, secundair aan de systemische inflammatie. Indien de nierfunctie verminderd is, zal dat ook bijdragen aan de anemie. Qua formule is er bij de eosinofiele granulomatose met polyangiitis (Churg-Strauss) meestal een

opvallende eosinofilie aanwezig. In mindere mate kan dat ook het geval zijn bij de granulomatose met polyangiitis (Wegener).

Een bloedname bij een patiënt met een vermoeden van vasculitis dient ook steeds een bepaling van de nier- en leverfunctie te omvatten. Een licht verhoogde serumcreatinine bij een patiënt met een vermoeden van ANCA-gerelateerde vasculitis is een ernstig gegeven, dat het best snel herhaald wordt, omdat evolutie naar nierinsufficiëntie snel kan verlopen. Uiteraard hoort bij het nieronderzoek ook het (herhaaldelijk) controleren van het urinesediment onder de microscoop. Eventuele aanwezige rode bloedcellen dienen verder gedifferentieerd te worden als isomorf of dysmorf. Dysmorphe hematurie is de handtekening van glomerulonefritis, dus van vasculitis van de capillairen van de nier. De levertests kunnen gestoord zijn, bijvoorbeeld in het kader van sarcoïdose, terwijl bij arteriitis temporalis vaak ook wat verhoogde alkalische fosfatasen worden gevonden.

Meer specifieke biochemische bepalingen in het kader van een vermoeden van vasculitis zijn in de eerste plaats de antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen of ANCA's. Deze antistoffen werden voor het eerst beschreven door Davies en medewerkers in 1982, en enkele jaren later door Fokko van der Woude in verband gebracht met granulomatose met polyangiitis. ANCA's worden opgespoord door een immunofluorescentietest op in formol gefixeerde neutrofiele. Bij immunofluorescentie herkent men twee patronen: een cytoplasmatisch aankleuren van de ANCA's (zogenaamde c-ANCA's) en een perinucleair aankleuren van de ANCA's (p-ANCA's, berust eigenlijk op een artefact door de formolfixatie) (figuur 1.3). Bij positieve immunofluorescentie zal men in een tweede stap een enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) verrichten om te kijken tegen welk antigeen deze ANCA's gericht zijn. Bij de granulomatose met polyangiitis (ziekte van Wegener) gaat het in de overgrote meerderheid van de gevallen om c-ANCA's, die dan gericht zijn tegen het proteïnase-3 van de azurofiële granules. Bij systemische vormen van granulomatose met polyangiitis waarbij de nieren meedoen, zijn deze ANCA's bijna steeds positief. Bij de vormen van granulomatose met polyangiitis beperkt tot de neus-keel-oorregio (en eventueel de longen) vindt men deze ANCA's slechts in 50-60% van de gevallen. Bij ongeveer 10% van de patiënten met granulomatose met polyangiitis (GPA) treft men p-ANCA's aan. Deze vorm vindt men ook klassiek bij de overgrote meerderheid van de patiënten met microscopische polyangiitis. In het kader van vasculitis zijn deze p-ANCA's gericht tegen het myeloperoxidase, eveneens een bestanddeel van de azurofiële granules. Patiënten met eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA) zullen in ongeveer 50% van de gevallen positieve p-ANCA's hebben. Ook patiënten met renal-limited vasculitis zijn meestal p-ANCA-positief. Bij patiënten met een typisch klinisch beeld van GPA of van microscopische polyangiitis kunnen positieve c- of p-ANCA's gericht tegen respectievelijk proteïnase-3 en myeloperoxidase, in vele gevallen de diagnose bevestigen, waardoor een weefselbiopsie niet meer strikt noodzakelijk is. C-ANCA's die niet gericht zijn tegen proteïnase-3, wijzen niet op vasculitis en zijn een specifiek gegeven, dat nogal eens wordt aangetroffen bij patiënten met polyclonale gammopathie. P-ANCA's die niet gericht zijn tegen myeloperoxidase, hebben ook niets te maken met vasculitis, maar kunnen eventueel wijzen in de richting van colitis ulcerosa of scleroserende cholangitis.



Met dank aan prof. dr. Xavier Bossuyt en dr. Peter Pokreisz van de dienst Laboratoriumgeneeskunde van het UZ Gasthuisberg, Leuven.

Figuur 1.3: Immunofluorescentiebeelden van een positief c-ANCA- (A) en p-ANCA (B)-bloedstaal.

Andere immunologische bepalingen die van nut kunnen zijn bij een vermoeden van vasculitis, zijn de complementfactoren (totaal complement, C3, C3d en C4). Bij immuuncomplexvasculitis is er vaak complementactivatie, wat zich uit in een daling van het totale complement, C3 en C4 en een stijging van het afbraakproduct C3d. Deze laatste bepaling wordt er klassiek bij gevraagd omdat de complementfactoren op zich ook acute-fase-eiwitten zijn, en omdat een daling ervan door complementverbruik gemaskeerd kan worden indien men vertrekt van te hoge waarden (door de acute inflammatie). De sterkste daling van complement ziet men natuurlijk bij de hypocomplementemische urticariële vasculitis. De ANCA-gerelateerde vasculitiden en de vasculitiden van de grote bloedvaten gaan meestal niet met complementactivatie gepaard. De bepaling van de antinucleaire factor (ANF) is nuttig indien men denkt dat de vasculitis zou kunnen passen binnen een systeemziekte genre systeemlupus of M. Sjögren. Het IgA-gehalte in het serum is nogal eens verhoogd bij IgA-vasculitis (Henoch-Schönlein). Een verhoogd IgG4-gehalte wordt klassiek aangetroffen (maar is niet obligaat!) bij een IgG4-gerelateerde ziekte (cf. infra).

Qua radiologische onderzoeken kan een RX of CT-scan van de sinussen aangewezen zijn bij neus-keel-oorklachten, bijvoorbeeld in het kader van een vermoede granulomatose met polyangiitis. Een RX thorax is noodzakelijk bij elke patiënt met een vermoeden van vasculitis. Vooral de ANCA-gerelateerde vasculitiden kunnen de longen aantasten, met bij microscopische polyangiitis een mogelijke evolutie naar longfibrose. Bij een vermoeden van longaantasting op een RX thorax wordt het best aanvullend van de longen een CT-scan met hoge resolutie verricht.

Oftalmologisch onderzoek is noodzakelijk bij visusklachten. Visusdaling is geregeld het eerste symptoom bij arteriitis temporalis en is een echte urgentie, omdat er in dat geval zeer snel steroïden dienen te worden gestart, om een aantasting van het tweede oog, met blindheid tot gevolg, te vermijden. Ook bij de ziekte van Behçet is er vaak oog aantasting in de vorm van een anterieure of posterieure uveitis. Deze laatste kan onbehandeld ook tot blindheid leiden.

Finaal wordt een diagnose van vasculitis zo mogelijk altijd bevestigd door een diagnostische biopsie of – indien de aard en de lokalisatie van de ontstoken bloedvaten een biopsie onmogelijk maken – door een surrogaat bewijzend onderzoek, afhankelijk van het verwachte type vasculitis.

Bij het nemen van een biopsie proberen we natuurlijk zo weinig mogelijk invasief te werk te gaan. Bij een vermoeden van arteriitis temporalis is het verrichten van een arteria-temporalisbiopsie een logische stap. Deze procedure verloopt onder lokale verdoving en laat in principe geen litteken achter. Huidbiopsies stellen meestal ook geen groot probleem en laten vaak toe om de ziekte definitief als een vorm van vasculitis te catalogeren. Indien er echter geen huidaantasting is, zal men op zoek moeten gaan naar andere aangetaste te biopteren organen. In het geval van neus-keel-oorklachten bij een patiënt met het vermoeden van een granulomatose met polyangiitis (M. Wegener) ligt het nemen van een biopsie in de neus-keel-oorsfeer voor de hand. Deze biopsies tonen echter weinig frequent echte vasculitis (vaak bevatten ze ook geen bloedvat), waardoor men zich tevreden moet stellen met necrose en al dan niet granulomateuze ontsteking. Bronchoscopische biopsies zijn al wat meer invasief maar zijn een alternatief bij longaantasting door de vermoede vasculitis. Nierbiopsies zijn vaak diagnostisch indien er een duidelijke persisterende dysmorfie

hematurie aanwezig is. De meeste vasculitiden – op IgA-nefritis (Henoch-Schönlein) na – geven niet zoveel proteïnurie. Een persisterende proteïnurie van meer dan 500 mg – in afwezigheid van andere eventuele oorzaken voor deze proteïnurie, zoals diabetes mellitus – kan ook een indicatie zijn voor het uitvoeren van een nierbiopsie. Indien klassieke polyarteriitis nodosa tot de diagnostische mogelijkheden behoort, mag men evenwel geen nierbiopsie verrichten vooraleer men een arteriografie of een angio-NMR (nuclaire magnetische resonantie) van de nierbloedvaten gedaan heeft, zodat men niet het risico loopt in een aneurysmatisch uitgezette nierarterietak te prikken, met mogelijk zware nabloedingen als gevolg. Open longbiopsies zijn uiteraard nog meer invasief, evenals spier-zenuwbiopsies, die zeer pijnlijk zijn en slecht helen. Testisbiopsies worden aangewend bij pijn aan de teelballen en indien er een vermoeden is van een polyarteriitis nodosa.

Bij de ziekte van Takayasu en bij polyarteriitis nodosa is er meestal geen mogelijkheid om een gerichte biopsie te nemen (de aorta en haar aftakkingen worden niet gebiopteerd) en in die gevallen dient men zijn toevlucht te nemen tot een alternatief diagnostisch onderzoek. In het geval van de ziekte van Takayasu kan dat een klassieke arteriografie zijn, terwijl de laatste jaren hiervoor ook de angio-NMR en PET-scan worden gebruikt. Deze laatste methode is niet bruikbaar bij polyarteriitis nodosa zodat hiervoor de klassieke arteriografie en (minder accuraat) de angio-NMR overblijven. Bij arteriitis temporalis is de arteria-temporalisbiopsie niet altijd afwijkend, en in die biopsienegatieve gevallen zal men bij voorkeur zijn toevlucht nemen tot de PET-scan.

Zodra de diagnose van vasculitis vaststaat (door een bewijzende biopsie of door een surrogaatmethode) dient men dan nog verder uit te maken over welke vorm van vasculitis het precies gaat. Hiervoor kan men gebruik maken van de classificatiecriteria voor de verschillende vasculitiden, zoals die werden opgesteld door het American College of Rheumatology (ACR) in 1990. Deze criteria werden opgesteld voor arteriitis temporalis, de ziekte van Takayasu, polyarteriitis nodosa, granulomatose met polyangiitis (M. Wegener), eosinofiele granulomatose met polyangiitis (Churg-Strauss), IgA-vasculitis (Henoch-Schönlein) en hypersensitiviteitsvasculitis (de cutane leukocytoclastische angiitis). Voor meer zeldzame vasculitiden of meer recent beschreven vasculitiden (microscopische polyangiitis werd slechts vanaf 1994 als entiteit erkend) bestaan deze criteria niet. Bij de beschrijving van de verschillende vasculitiden worden deze ACR-criteria vermeld; voor deze aandoeningen waarvoor geen ACR-criteria bestaan, zijn er andere criteria op basis waarvan men tot een waarschijnlijkheidsdiagnose kan komen.

Tot slot vermelden we een aantal aandoeningen die een vasculitis kunnen nabootsen en die zeker eerst uitgesloten moeten worden in geval van diagnostische twijfel:

- subacute bacteriële endocarditis: voldoende hemoculturen nemen!
- het syndroom van Waterhouse-Friderichsen (meningokokkensepsis): fulminant beeld met bijnierschorsinsufficiëntie (door bloedingen aldaar) en een snel ontstaan van purpura op de huid;
- het antifosfolipidensyndroom en het syndroom van Sneddon;
- cardiale embolen, atriaal myxoom;
- fibromusculaire dysplasie: komt hoofdzakelijk voor bij jonge vrouwen bij wie vooral de renale arteries en de arteriae carotidiae worden aangetast, eventueel met een carotisdissectie tot gevolg;

- ergotamine-intoxicatie: vroeger werd nogal eens gebruik gemaakt van ergotamine-derivaten voor de behandeling met migraine; deze preparaten kunnen een ernstige vasoconstrictie veroorzaken;
- lymfomatoïde granulomatose: gekenmerkt door talrijke nodulaire longletsels met invasie van de bloedvatwanden door een lymfocytair infiltraat; deze aandoening wordt beschouwd als een lymfoproliferatieve ziekte, die gelinkt is aan het Epstein-Barrvirus.

Figuur 1.4 toont het bovenbeen van een patiënt bij wie men oorspronkelijk ook aan huidvasculitis dacht. Bij nader toezien bleek elke palpabele purpura evenwel geconcentreerd te zitten rond een haarfollikel, en na verdere uitwerking bleek het hier te gaan om een geval van scheurbuik (vitamine C-tekort), door een malabsorptie in het kader van de ziekte van Whipple.



Figuur 1.4: Perifolliculaire bloedinkjes bij een patiënt met vitamine C-tekort.

Pathogenese van vasculitis

Centraal in het ontstaansmechanisme van vasculitis staat de interactie tussen leukocyten en endotheelcellen. Deze interactie verloopt via cytokines en celadhesiemoleculen. Indien we abstractie maken van de zeldzame vormen van vasculitis die een gevolg zijn van een microbiële ontsteking (bijvoorbeeld: syfilitische aortitis), dan is vasculitis een immunopathologisch proces. Als reactie op een exogeen of endogeen antigeen ontstaat er een cellulair en/of humoraal immunologisch antwoord.

De natuur van het antigeen dat verantwoordelijk is voor vasculitis, blijft meestal onbekend, maar in geval van overgevoeligheidsvasculitis kan men vaak een voorafgaande infectie of een geneesmiddel als uitlokkend agens vermoeden. Ook genetische factoren lijken een rol te spelen: de meeste patiënten die lijden aan een familiale vorm van de ziekte van Behçet, zijn HLA B5-positief, terwijl 50 à 60% van de patiënten met arteriitis temporalis HLA DR4-positief is. Via moleculaire technieken heeft men kunnen vaststellen dat op de bodem van de antigenische groeve van het HLA DR-molecule bij bewezen arteriitis temporalis, een aantal aminozuren die belangrijk zijn voor de antigeenherkenning, identisch is. Dat kan een eerste aanduiding zijn voor het nog hypothetische antigeen waartegen patiënten met arteriitis temporalis reageren.

Cytokines bij vasculitis

Talrijke cytokines komen tussen in het ontstaan van vasculitisletsels. Vooral tumor necrosis factor (TNF)- α en interleukine (IL)-1 zijn relevant voor de pathogenese van vasculitis. Circulerende mononucleaire cellen bij patiënten met systeemvasculitis blijken meer TNF- α aan te maken. In glomeruli van patiënten met GPA en microscopische polyangiitis werd in situ productie van IL-1 en TNF- α aangetoond. TNF- α en IL-1 bevorderen de adhesie, de activatie en de migratie van leukocyten door het induceren van de expressie van adhesiemoleculen op endotheelcellen (intercellular adhesion molecule-1 of ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 of VCAM-1, E-selectin). Onder invloed van deze cytokines zullen endotheelcellen IL-6 en IL-8 gaan aanmaken waardoor naburige endotheelcellen en leukocyten (T-cellen, B-cellen, macrofagen en neutrofielen) gestimuleerd worden.

Een aantal algemene symptomen van vasculitis, zoals koorts, spierpijn en vermageren, wordt vermoedelijk ook veroorzaakt door de cytokineproductie. Bij polymyalgia rheumatica bijvoorbeeld is er een goede tijdrelatie tussen de plasma-IL-6-concentraties en de myalgieën. Via IL-6 kan men ook het onmiddellijke gunstige effect van een lage dosis steroïden verklaren: onder invloed van cortisone daalt IL-6 abrupt om dan opnieuw na 24 uur te stijgen. Op deze manier kan men ook verklaren waarom 'alternate day'-therapie bij polymyalgia rheumatica geen volledige symptoomonderdrukking biedt.

Bij patiënten met bewezen arteriitis temporalis vindt men bij patiënten met symptomen van lokale ischemie (claudicatio, visusstoornissen) hogere interferon (IFN)- γ messenger (m)-RNA

en IL-1 β m-RNA dan bij patiënten zonder lokale symptomen. Patiënten met koorts daarentegen hadden lagere concentraties m-RNA voor IFN- γ m-RNA, terwijl patiënten met geassocieerde polymyalgia rheumatica hogere concentraties IL-2 m-RNA bezaten.

Celadhesiemolecules bij vasculitis

Celadhesiemolecules worden klassiek ingedeeld in drie groepen: adhesiemolecules van de immunoglobuline-supergen-familie, integrines en selectines. De celadhesiemolecules van de immunoglobuline-supergen-familie, zoals ICAM-1 en VCAM-1, komen voor op endotheelcellen en bepaalde witte bloedcellen. Integrines zoals het lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1) en het very late activation antigen-4 (VLA-4) komen niet voor op endotheelcellen, maar wel op witte bloedcellen. L-selectine komt alleen voor op leukocyten, terwijl E-selectine en P-selectine voornamelijk op endotheelcellen worden aangetroffen.

Het ICAM-1 bindt aan het LFA-1. Het VCAM-1 heeft als tegenspeler het VLA-4. De expressie van adhesiemolecules op endotheelcellen en leukocyten wordt verhoogd onder invloed van ontstekingsmediatoren. TNF- α of IL-1 veroorzaakt een snelle toename in de synthese en de expressie van ICAM-1, VCAM-1, het integrine CD11 en selectines door endotheelcellen en neutrofielen. E-selectines worden alleen door geactiveerd endotheel geëxprimeerd. De selectines zijn verantwoordelijk voor de initiële, nog losse contacten tussen neutrofielen en endotheelcellen (het zogenaamde rollen van de leukocyten op de endotheellaag) terwijl de latere stevigere contacten tussen neutrofielen en endotheelcellen verlopen via de interacties tussen integrines en leden van de immunoglobuline-supergen-familie.

Bij patiënten met systeemvasculitis heeft men een correlatie gevonden tussen de concentratie van deze molecules en de ziekteactiviteit: bij GDA-patiënten vindt men een dergelijke correlatie tussen de ziekteactiviteit en VCAM-1-concentraties in het serum. Patiënten met systemische lupus erythematoses (SLE)-geassocieerde vasculitis hebben verhoogde serumconcentraties aan ICAM-1 en VLA-4 tijdens de acute fase. Verhoogde concentraties aan endothelial leucocyte adhesion molecule-1 of ELAM-1 werden aangetroffen bij patiënten met arteriitis temporalis en aan ICAM-1 bij patiënten met het syndroom van Kawasaki.

Immuuncomplexen

Vroeger werd de vorming van immuuncomplexen verantwoordelijk gesteld voor alle vormen van vasculitis. Nadien heeft men ingezien dat bepaalde antistoffen en T-cel-lymfocyten eveneens een rol kunnen spelen in het ontstaan van vasculitis.

Immuuncomplexen zullen voornamelijk neerslaan in de vaatwand op die plaatsen waar er al een verhoogde vasculaire permeabiliteit is, ten gevolge van de inwerking van vasoactieve amines uit bloedplaatjes of basofielen.

Neerslag gebeurt bij voorkeur op het ogenblik van antigen-exces omdat de immuuncomplexen dan het kleinst zijn en in die gebieden de hydrostatische druk het hoogst is (in staande houding op de onderbenen). Immuuncomplexen zullen zich vasthechten op de basale membraan, waarna de complementcascade op gang komt. De chemotactische factoren C5a en C3a trekken neutrofielen aan die geactiveerd worden en hun lysosomale enzymen (collagenase en elastase) vrijzetten met vaatbeschadiging tot gevolg. Het terminaal complement complex C5b-9 is toxisch voor celmembranen (terminaal attackcomplex).

Bij patiënten met klassieke polyarteriitis nodosa (PAN) hadden verschillende auteurs in de jaren 1970 al aangetoond dat een belangrijke minderheid (tot 30%) van deze patiënten positief was voor het hepatitis B-virus. Naderhand werden deze cijfers afgezwakt, om dan opnieuw te stijgen met het gebruik van DNA-hybridisatietechnieken en monoclonale antistoffen.

Een andere vorm van immuuncomplex-vasculitis is de cryoglobulinemische vasculitis. De meeste van deze gevallen zijn geassocieerd aan hepatitis C-infectie. Bij meer dan 80% van de patiënten met cryoglobulinemische vasculitis kan men antistoffen aantonen tegen het hepatitis C-virus (HCV) en/of hepatitis C-virus-RNA. HCV-RNA en HCV-antistoffen zijn eveneens aantoonbaar in het cryocriticaat. HCV-geassocieerde antigenen kan men door middel van immunohistochemie aantonen in vasculitisletsels van de huid. Ten slotte is antivirale therapie met IFN- α effectief in de behandeling van gemengde cryoglobulinemie met een responspercentage van $\pm 60\%$.

Samenvattend kan men dus stellen dat immuuncomplexvorming waarschijnlijk een majeure rol speelt in de pathogenese van de vasculitisletsels bij overgevoeligheidsvasculitis, IgA-vasculitis, hepatitis B-geassocieerde PAN en cryoglobulinemische vasculitis.

Anti-endotheelcel-antistoffen

Bij diverse systeemvasculitiden werden zogenaamde anti-endotheelcel-antistoffen (AECA's) aangetoond. Bij de ziekte van Behçet bijvoorbeeld komen deze voor bij ± 15 à 30% van de patiënten. Ze zouden mogelijk geassocieerd zijn met het voorkomen van veneuze en arteriële trombose bij deze aandoening. Bij meer dan 60% van de kinderen met de ziekte van Kawasaki heeft men circulerende IgM-antistoffen gericht tegen endotheelcellen kunnen aantonen tijdens de acute fase. Deze antistoffen verdwenen tijdens de convalescentieperiode. Ook bij de ziekte van Takayasu heeft men bij meer dan 90% van de patiënten dergelijke antistoffen in lage titers kunnen aantonen. Ook bij patiënten met GPA, microscopische polyangiitis, geïsoleerde retinale vasculitis, SLE, inflammatoire myopathieën, sclerodermie en reumatoïde artritis met vasculitis werden deze antistoffen aangetoond in een min of meer belangrijk percentage. Deze antistoffen zijn echter niet specifiek voor vasculitis, getuige het voorkomen ervan bij aandoeningen zoals diabetes mellitus, astma, heparine-geïnduceerde trombocytopenie, multiple sclerose, enzovoort.

De AECA's veroorzaken vaatwandbeschadiging door complementfixatie te bewerkstelligen met vorming van het C5b-9 membrane-attackcomplex. Hierdoor treedt een complement-afhankelijke

lysis van endotheelcellen op, maar alleen indien deze laatste tevoren gestimuleerd worden met cytokines zoals IL-1 of TNF. AECA's bij patiënten met GPA binden aan humane endotheelcellen in vitro en induceren de expressie van adhesiemoleculen en de secretie van cytokines. Of deze antistoffen een directe cellulaire cytotoxiciteit hebben, is onvoldoende uitgemaakt.

Argumenten voor een pathogenetische rol voor deze AECA's vindt men in het feit dat deze antistoffen bij reumatoïde artritis alleen voorkomen indien er geassocieerde vasculitis aanwezig is. Bij patiënten met GPA en microscopische polyangiitis is er een correlatie tussen de concentratie van deze antistoffen en de ziekteactiviteit van de patiënten. Ten slotte heeft men vasculitis kunnen induceren door muizen te immuniseren met dergelijke humane AECA's.

De antigenen waartegen deze antistoffen gericht zijn, zijn niet goed gekend. In ieder geval zijn deze antigenen niet allemaal endotheelcel-specifiek omdat ze ook voorkomen op fibroblasten. De antigenen blijken voornamelijk in de subendotheliale matrix aanwezig te zijn. Bij patiënten met SLE heeft men aangetoond dat deze antistoffen reageren met antigenen tussen 15 en 200 kDa, bij lupusnephritispatiënten met antigenen tussen 38 en 150 kDa moleculair gewicht, terwijl bij patiënten met GPA de AECA's reageren met antigenen met een moleculair gewicht van 25, 68, 125, 155 en 180 kDa. Mogelijk reageren de AECA's van verschillende vasculitiden dus met verschillende antigenen. Bij patiënten met SLE worden de hoogste concentraties antistoffen aangetroffen wanneer er een geassocieerde nefritis of vasculitis aanwezig is.

Antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA's)

Aan de ANCA's wordt een pathogenetische rol toegeschreven in het ontstaan van GPA en aanverwante systeemvasculitiden. De volgende sequentie van gebeurtenissen zou hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn: onder invloed van een bepaalde infectie worden neutrofielen gestimuleerd door cytokines zoals TNF en IL-8. Men heeft inderdaad aangetoond dat opstoten van GPA vaak voorafgegaan worden door een infectieuze episode. GPA komt trouwens volgens sommige auteurs significant meer voor tijdens de wintermaanden dan tijdens de zomermaanden; anderen vonden dat niet terug. Onder invloed van cytokines wordt het proteïnase-3 (PR-3) geëxposeerd op de celmembraan van de witte bloedcellen. Onder invloed van dezelfde cytokines (TNF-alfa, IL-8, IL-1) worden celadhesiemoleculen geëxprimeerd op de oppervlakte van leukocyten en endotheelcellen waardoor beide aan elkaar gaan hechten. Endotheelcellen kunnen zelf ook – onder invloed van cytokines – PR-3 synthetiseren en secreteren op hun oppervlak. Binding van de ANCA's aan PR-3 op de membraan van de neutrofielen en van de endotheelcellen leidt tot activatie van de neutrofielen met vrijstelling van lysosomiale enzymen en actieve zuurstofradicalen. Voor een dergelijke activatie is het noodzakelijk dat de ANCA's ter hoogte van het neutrofielenoppervlak zowel binden met hun Fab-gedeelte aan het PR-3 als met hun Fc γ -gedeelte aan de Fc γ II-receptor. Door de inwerking van neutrofielen ontstaat er vaatwandbeschadiging, dat wil zeggen: vasculitis. Vrij PR-3 dat gebonden wordt door ANCA's, is ook niet meer beschikbaar voor de irreversibele binding met het α 1-antitrypsine (AT). Zo heeft men aangetoond dat de mate waarin ANCA's de irreversibele binding en inactivatie van

het PR-3 door het α 1-AT kunnen remmen, beter correleert met de ziekteactiviteit van GPA-patiënten dan de absolute titer van de ANCA's. Patiënten die minder α 1-AT bezitten, namelijk dragers van het Z-allel voor het α 1-AT, maken meer ANCA's aan dan patiënten met een normale hoeveelheid AT. ANCA-positieve vasculitis bij patiënten die heterozygoot zijn voor α 1-AT-deficiëntie, verloopt ook ernstiger dan bij patiënten met een normale α 1-AT-concentratie.

Een aantal vaststellingen pleit mogelijk tegen een pathogenetische rol van de ANCA's bij GPA. Bij limited GPA (zonder nieraantasting) worden vaak geen ANCA's aangetroffen, maar GPA is in zijn vroegste stadia meestal een louter granulomateuze aantasting waarbij de vasculitiscomponent zich slechts in tweede instantie ontwikkelt. Een ander mogelijk tegenargument voor de pathogenetische rol van de ANCA's in het ontstaan van de pauci-immune necrotiserende glomerulonefritis is het feit dat de absolute hoogte van de ANCA's niet steeds correleert met de ziekteactiviteit en dat vele GPA-patiënten in remissie gedurende jaren hoge c-ANCA-titers kunnen behouden.

T-celacties bij vasculitis

Systeemvasculitiden zoals GPA, EGPA, arteriitis temporalis en Takayasu arteriitis zijn gekenmerkt door granulomateuze ontstekingsreacties die gemedieerd worden door gesensibiliseerde CD4+-cellen en macrofagen. Histologisch vindt men focale accumulatie van macrofagen, epitheloïde cellen, lymfocyten en meerkernige reuscellen. Men kan zich moeilijk voorstellen dat dergelijke laesies louter door humorale immuunacties tot stand zouden komen. Veeleer lijken deze letsels microscopisch op de granulomateuze reacties die ontstaan tegenover bepaalde intracellulaire pathogenen zoals mycobacteriën en fungi. Nochtans heeft men bij deze aandoening nooit een infectieus agens geïsoleerd. Ook met type IV-hyperreactiviteitsreacties zoals bij de tuberculinereactie is er heel wat morfologische gelijkenis.

Bij GPA heeft men een correlatie kunnen aantonen tussen de serumconcentraties van de oplosbare IL-2-receptor – die een marker is voor recente T-celactivatie – en de ziekteactiviteit. Bepaalde auteurs vonden zelfs een betere correlatie dan met de ANCA-titers, andere dan weer niet. Lymfocyten geïsoleerd uit patiënten met GPA prolifereren sterker in aanwezigheid van een PR-3 bevattend extract uit neutrofielen dan de lymfocyten van controlepersonen. In arteria-temporalisbiopsies heeft men het m-RNA voor IL-2 kunnen aantonen, zowel bij patiënten met bewezen reuscelarteriitis als bij patiënten met polymyalgia rheumatica. Dat wijst op de aanwezigheid van geactiveerde T-cellen. Bij arteriitis temporalis kon men een monoclonale T-cellenrespons (met identieke T-celreceptor-specificiteit) door de vaatwand aantonen. Onderzoek van het cytokineprofiel op RNA-niveau in arteria-temporalisbiopsies toonde aan dat de arteria temporalis van polymyalgia-rheumaticapatiënten en bij arteriitis-temporalispatiënten in tegenstelling tot controlepatiënten m-RNA bevat voor IL-1 β , IL-6, TGF- β en IL-2. IFN- γ werd alleen aangetroffen bij patiënten met reuscelarteriitis, zodat men vermoedt dat deze cytokine verantwoordelijk is voor de reuscelreactie.

De letsels bij de ziekte van Takayasu bestaan uit CD4-positieve T-cellen, natural killer cells, CD8-positieve toxische T-cellen en T-cellen die de γ - δ T-receptor exprimeren. In aortaweefsel van een patiënte met de ziekte van Takayasu heeft men perforine (pore forming proteïne) – dat een marker is van natural-killeractiviteit – kunnen aantonen.

Wat de ziekte van Kawasaki betreft, vermoedt men dat deze veroorzaakt zou kunnen worden door een superantigen, geproduceerd door een infectieus agens. Superantigenen zijn eiwitten die in staat zijn T-cellen te activeren die een welbepaalde variabele regio in de V β -keten van de T-celreceptor exprimeren, onafhankelijk van de antigenspecificiteit van die T-celreceptor. Het 'toxic shock'-syndroom dat veroorzaakt wordt door exotoxines geproduceerd door *S. aureus*, is een voorbeeld van een dergelijke aandoening veroorzaakt door een superantigen. Ook bij de ziekte van Kawasaki zijn er argumenten voor tussenkomst van een superantigen, geproduceerd door een infectieus agens: de ziekte komt voor bij jonge kinderen in clusters, in het serum zijn er verhoogde concentraties van IL-1, TNF- α , IL-6, IFN- γ en oplosbaar CD25, een verhoogd aantal CD4-positieve cellen, een polyclonale B-celactivatie en circulerende antistoffen die toxisch zijn voor endotheelcellen in cultuur tijdens de acute fase van de ziekte. Tijdens de acute fase expanderen polyclonale V β 2- en V β 8-positieve T-cellen om terug te normaliseren tijdens de convalescentiefase. Ten slotte heeft men een verhoogde concentratie van het heat shock protein 63m-RNA kunnen aantonen in perifeer bloed van kinderen met de ziekte van Kawasaki. Ook bij andere vormen van vasculitis werd een superantigen gepostuleerd als mogelijk immunopathogenetisch mechanisme.

Algemene principes voor de behandeling van vasculitis

De behandeling van de verschillende vormen van vasculitis wordt in het desbetreffende hoofdstuk beschreven. Hier worden enkele algemeen geldende principes toegelicht.

Steroïden worden bijna steeds aangewend, hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met een ander immuunmodulerend middel. Men start met een hoge dosis en bouwt dan af over het verloop van verschillende maanden. Sommige situaties vereisen zeer hoge, intraveneuze doses, bijvoorbeeld bij een dreigend gezichtsverlies in het kader van een arteriitis temporalis, bij een zware glomerulonefritis of longbloeding in het kader van een ANCA-gerelateerde vasculitis. Voor intraveneuze toediening gebruikt men meestal Solu-Medrol, in doses tot 15 mg/kg/dag gedurende 1 tot maximaal 3 dagen. Nadien schakelt men over op een perorale therapie, met een dosis van bijvoorbeeld 1 mg prednisone/kg/dag. Voor de perorale behandeling gebruikt men meestal prednisone (magistraal voor te schrijven) of medrol (methylprednisolone), waarbij 5 mg prednisone equivalent is qua sterkte aan 4 mg methylprednisolone. Het effect van corticoïden treedt vrij snel op, na enkele uren al, terwijl andere immuunmodulerende medicatie meestal pas na enkele dagen begint te werken. De nevenwerkingen van steroïden zijn goed gekend: ze werken osteoporose in de hand, kunnen diabetes veroorzaken of verergeren, kunnen aanleiding geven tot cataract en kunnen ook een cushingoïd voorkomen geven indien lange tijd hoge doses noodzakelijk zijn, met de typische centripetale vetverdeling, vollemaansgezicht, 'buffalo hump',

dunne huid en ecchymosen tot gevolg. Langdurig gebruik van steroïden kan ook tot spierzwakte – corticoïdmyopathie – leiden, en de gevoeligheid hiervoor is sterk verschillend van persoon tot persoon. Omwille van het risico op osteoporose en wervelindeukingen krijgen de patiënten die gedurende maanden behandeld moeten worden met steroïden, 's avonds voor het slapengaan een combinatiepreparaat van vitamine D en calcium. Een botdensiteitsmeting die een T-waarde van -2,5 of minder oplevert ter hoogte van de lumbale wervelzuil of de femurkop, wijst op osteoporose en is een indicatie tot het opstarten van bijvoorbeeld een bifosfonaat. Langdurige steroïdtherapie gaat gepaard met een verminderde afweerreactie en dus een verhoogde gevoeligheid voor infecties. Vaak ontstaat een hypogammaglobulinemie door chronisch steroïdgebruik. In combinatie met andere middelen zoals cyclofosfamide of azathioprine is het risico op infectie duidelijk toegenomen, en is preventieve associatie van cotrimoxazole (sulfamethoxazole-trimethoprim) aanbevolen om pneumocystis jiroveci pneumonie te vermijden. Is cyclofosfamide het tweede immuunmodulerende middel, dan is cotrimoxazole steeds nodig, en gaat het om een associatie met azathioprine of methotrexaat, dan dient men alleszins periodisch de CD4+-lymfocyten te tellen en bij waarden onder 300/ μ L cotrimoxazole te associëren.

Bij een aantal vasculitiden, in de eerste plaats de ANCA-gerelateerde vasculitiden, volstaan steroïden niet als aanvalstherapie en dient een tweede immuunmodulerend middel te worden geassocieerd. Vaak is dat het allang bekende cyclofosfamide, dat ook (in hogere doses) in vele cytostaticaschema's zit. Cyclofosfamide kan zowel peroraal (naar rato van 2 mg/kg/dag) als intermitterend intraveneus (meestal 15 mg/kg) worden toegediend. Hoewel de perorale toediening gepaard gaat met minder hervallen, verkiest men de laatste jaren toch de intraveneuze toediening, omdat die minder nevenwerkingen geeft. De nevenwerkingen van cyclofosfamide omvatten hemorragische cystitis, blaaskanker, andere secundaire maligniteiten zoals leukemie en een groot infectierisico. Zoals gezegd, zal men aan een behandeling met cyclofosfamide steeds cotrimoxazole associëren om pneumocystis jiroveci pneumonie te voorkomen. Een andere gevreesde nevenwerking is het ontstaan van amenorroe en infertiliteit, en dit bij een totale dosis van meer dan 3 gram. Bij jonge vruchtbare vrouwen met een zwangerschapswens zal men dan ook in de mate van het mogelijke cyclofosfamide vermijden. Cyclofosfamide is een zeer krachtig middel in de strijd tegen vasculitis, maar het heeft vele potentiële nevenwerkingen, zodat men de periode waarin men dat geeft, zo kort mogelijk zal houden. Zodra er remissie is – en dat is binnen drie à zes maanden – kan er overgeschakeld worden naar een minder toxisch product om de remissie te behouden. Vaak is dat azathioprine (peroraal 2 mg/kg/dag) of methotrexaat (15 tot 20 mg/week in drie giften met telkens twaalf uur tussentijd). Dit laatste product kan ook worden aangewend als remissie-inductiemiddel bij minder fulminante vormen van ANCA-gerelateerde vasculitis zonder of met minimale nieraantasting. Beide middelen zullen ook de afweer doen verminderen en regelmatige opvolging van de CD4+-lymfocyten is aangewezen. Azathioprine dient gemonitord te worden door middel van regelmatige bepalingen van de complet-formule, waarbij klassiek een macrocytose van de rode reeks wordt gezien. Leukopenie dient vermeden te worden en indien nodig moet de dosis van azathioprine aangepast worden. Hematologische toxiciteit wordt vooral gezien bij patiënten met thiopurine S-methyl-transferase-deficiëntie, dus de functionaliteit van dat enzyme kan op voorhand bepaald worden. De levertests en de lipasen dienen opgevolgd te worden. Meestal wordt azathioprine goed verdragen, maar sommige patiënten ontwikkelen een

koortsreactie op dat geneesmiddel, waardoor het gebruik gestaakt moet worden. De combinatie van azathioprine met allopurinol is uit den boze. Bij methotrexaattherapie moet men beducht zijn voor het ontstaan van een methotrexaatlong, een interstitiële longaandoening waarbij de patiënt progressief meer kortademig wordt. Prompt stoppen van methotrexaat is dan uiteraard geïndiceerd, samen met de toediening van hoge doses steroïden.

Sinds enkele jaren wordt ook mycofenolzuur (Cellcept), dat op gewoon voorschrift beschikbaar is, aangewend als remissiebehoudende behandeling bij vasculitis.

Plasmaferese wordt al langer toegepast bij de behandeling van systeemvasculitis voor het verwijderen van immuuncomplexen, bijvoorbeeld bij cryoglobulinemie. Door plasmaferese kan men ook de titer aan ANCA's (en aan AECA's) verlagen, wat een gunstig effect kan hebben indien deze antistoffen inderdaad een rol spelen in de pathogenese van deze aandoeningen.

Een behandeling met intraveneuze immunoglobulines is de eerstekeuzebehandeling bij de ziekte van Kawasaki. Controle van de T-celfunctie, interferentie met cytokineproductie en Fc-receptorblokkade worden als verantwoordelijke mechanismen voor het gunstige effect van deze preparaten bij de ziekte van Kawasaki beschreven. Ondertussen is men deze intraveneuze immunoglobulines gaan gebruiken bij ANCA-positieve systeemvasculitiden die resistent waren tegen de klassieke behandeling. Men vermoedt dat het gunstige effect van deze preparaten te wijten is aan een specifieke idiotype/anti-idiotype-interactie met de ANCA's.

Interferentie met de T-celfunctie is mogelijk door gebruik van antithymocytenglobuline (ATG) (konijnen). Het ATG werd vroeger gebruikt bij niertransplantrectie en bij aplastische anemie. Nadien is men gehumaniseerde monoclonale antistoffen met specificiteit voor T-lymfocyten gaan ontwikkelen, of nog anti-CDw52- of anti-CD4-antistoffen.

Interferentie met de B-celfunctie is mogelijk door middel van de anti-CD20 monoclonale antistof rituximab, waarvan de terugbetaling voor de behandeling van ANCA-gerelateerde vasculitiden (met tegenindicaties voor cyclofosfamide) sinds 2014 voorzien is. Ook met belimumab, een monoclonale antistof gericht tegen de B-lymfocytstimulator, kan men de B-celfunctie beïnvloeden. Studies bij ANCA-gerelateerde vasculitiden zijn momenteel lopende.