

Het Goodpasture syndroom

Symkens Kim

gegradueerd verpleegkundige
hemodialyse Ziekenhuis
Oost-Limburg campus Sint-JanAalst

1. Het syndroom van Goodpasture

De term Goodpasture wordt gewoonlijk gebruikt voor het samen voorkomen van het syndroom van glomerulaire nefritis en anti-GBM-antilichaampjes. Het syndroom wordt gekenmerkt door de vorming van antistoffen tegen zowel het glomerulaire basale membraan in de nieren als het alveolaire membraan in de longen. Het syndroom van Goodpasture is een auto-immuunziekte die enkel in de longen en de nieren optreedt. De typische "Goodpasture-patiënt" lijdt zowel aan een long- als een nieraantasting. Het nierfalen manifesteert zich eerst: reeds binnen enkele dagen kan er ten gevolge van een progressieve glomerulonefritis een volledig verlies van nierfunctie optreden. Pas dagen, weken of maanden na het begin van de nierproblemen duiken er symptomen op die kunnen wijzen op longschade.

Het syndroom dankt zijn naam aan Ernest Goodpasture, die in 1919 voor het eerst de nier- en longaandoening beschrijft. Tijdens een griep epidemie rapporteert hij een geval van glomerulonefritis, gepaard gaande met een pulmonaire bloeding. Pas in 1967 ontdekt men de anti-GBM-antistoffen. Dit leidt rechtstreeks tot een grote doorbraak in het begrijpen van de pathologie, wat op zich de kansen tot een goede en juiste behandeling vergroot.



Ernest Goodpasture

2. Voorkomen

Het syndroom van Goodpasture is relatief zeldzaam en heeft een prevalentie van 1/100 000. Het syndroom komt vaker voor bij blanke dan bij Aziatische of zwarte volkeren. Bij bepaalde etnische groepen (o.a. in Nieuw-Zeeland en bij de Maori) ligt de prevalentie nog hoger. Mannen zijn vatbaarder voor het syndroom dan vrouwen. Daarbij komt nog dat jonge mannen (20-30 jaar) meer te kampen krijgen met het pulmonaire-renale syndroom, terwijl de wat oudere vrouwen eerder een glomerulonefritis ontwikkelen. Het syndroom is reeds beschreven bij mensen tussen de 4 en 80 jaar, maar komt voornamelijk voor in de leeftijdsklassen tussen 18-30 jaar en 50-65 jaar. Van de patiënten die getroffen worden door het syndroom van Goodpasture lijdt 60 tot 80% aan de pulmonaire-renale ziekte; 20 tot 40% heeft enkel de nierziekte. Slechts 10% heeft enkel longproblemen.

3. Etiologie

De rechtstreekse oorzaak van het syndroom van Goodpasture is tot nog toe onbekend. Onderzoek wees uit dat er wel beïnvloedende

factoren bestaan. Er zijn sterke bewijzen dat genetische factoren een belangrijke rol zouden spelen in het ontstaan van het syndroom. Patiënten met bepaalde specifieke HLA-antigenen zouden meer vatbaar zijn en hebben een slechtere prognose. Er zijn ook een aantal patiënten bekend die de ziekte ontwikkelden na een niersteenvergruizing of een niertrauma. Een recent doorgemaakte virale luchtweginfectie en het inhaleren van schadelijke stoffen (sigarettenrook, benzine, verflucht, cocaïne) zouden de ontwikkeling van het syndroom ook ongunstig beïnvloeden. Longbloedingen komen bij deze groep dan ook het meeste voor, evenals bij mensen met longoedeem.



Door anti-GBM-antilichaampjes aangevaste glomerulus

4. De symptomen

De eerste symptomen die bij het syndroom van Goodpasture optreden, zijn vrij vaag: vermoeidheid, bemoeilijkte ademhaling, bleekheid, misselijkheid, gewichtsverlies en een algemeen verzwakt gevoel.

Meer specifieke symptomen treden in de acute fase van het syndroom op: hematurie, donkere of schuimende urine, een langzaam verminderende urineproductie, gewrichtspijnen, hoesten en daarmee gepaard gaand het opgeven van bloederig sputum. Pijn in

de thorax treedt bij 40% van de Goodpasture-patiënten op, 25% lijdt aan het griepaal syndroom.

Een derde categorie omvat symptomen die voortvloeien uit het nierfalen: hoge bloeddruk, oedeem,... Binnen enkele dagen kan er een onherstelbaar nierfunctie-verlies optreden.

5. De diagnose

Doordat de symptomen in de beginfase van het syndroom zo vaag zijn en de ziekte snel evolueert, komt het voor dat het syndroom van Goodpasture pas in een laat ziektestadium gediagnosticeerd wordt.

Een overzicht van de te verrichten onderzoeken:

- **Bloedonderzoek**

Onrustwekkend zijn: anemie (daling van de rode bloedcellen), stijging van de witte bloedcellen, stijging van ureum en creatinine, stijging van de elektrolyten (voornamelijk kalium).

- **Urineonderzoek**

Onrustwekkend zijn: proteïnurie, micro- en macroscopische hematurie.

- **Nierbiopsie**

Met behulp van de immunofluorescentietechniek kan een lineaire aankleuring van het basale membraan (voornamelijk bestaande uit gammaglobulines IgG) aangetoond worden.

- **Onderzoek naar anti-GBM-antistoffen**

- **Onderzoek naar ANCA (anti-neutrofielen-cytoplasma-antistoffen)**

Dit is een differentiaal-diagnostisch onderzoek naar de ziekte van Wegener. De symptomen

van deze ziekte zijn immers vrijwel gelijkaardig aan die van het syndroom van Goodpasture: acute glomerulonefritis met of zonder longbloedingen. De ziekte van Wegener omvat een necrotiserende vasculitis met granulomateuze ontsteking van de luchtwegen en een extracapillaire necrotiserende glomerulonefritis. ANCA's zijn aantoonbaar in het bloedserum. Toch blijkt 10 tot 38% van de Goodpasture-patiënten ook positief te testen voor ANCA!

- **Longonderzoek**

Sputumkleuring: macrofagen (afweercellen die reageren op de aanwezigheid van antilichamen) kunnen worden aangetoond.

Op een RX-thorax zijn interstitiële loginfiltraten zichtbaar, compatibel met longbloedingen en/of -oedeem.

- **Longbiopsie**

6. De behandeling

Vanaf de jaren zeventig werd een doeltreffende behandeling ontwikkeld. Toen reeds kon de longbloeding na enkele dagen gestopt en verdere nierschade voorkomen worden. De behandeling berustte op het verwijderen van de antilichamen die de symptomen ter hoogte van longen en nieren veroorzaken en het voorkomen van de vorming van nieuwe schadelijke antilichamen. Dit deed men door het auto-immuunsysteem te onderdrukken. Dat was een mijlpaal in die tijd! De belangrijkste elementen uit de behandeling van toen worden ook nu nog toegepast bij een Goodpasture-patiënt.

De behandeling is erop gericht het ziekteproces te vertragen. In het beginstadium is het syndroom van Goodpasture dan ook het meest effectief te behandelen: er is dan nog geen dialyse nodig.

Er kan op verschillende manieren

worden ingegrepen:

- **Medicamenteus**

Corticosteroïden (Prednisolon) in hoge dosis en cyclofosfamide, die wel een belangrijke toename van het infectierisico veroorzaken.

Er wordt ook anti-inflammatoire medicatie toegediend.

- **Conservatief**

Door plasmaferese wordt het bloedplasma, dat antilichamen (o.a. de anti-GBM-antistoffen!) bevat, uit het lichaam verwijderd en vervangen door plasma van een donor. Het kan nodig zijn dat men deze vorm van behandeling gedurende meer dan twee weken dagelijks uitvoert om alle circulerende antilichamen uit het bloedserum te verwijderen.

Met hemodialyse verwijdert men overtollige afvalstoffen en vocht uit het lichaam, een functie die de nier normaal uitvoert. Deze behandeling wordt drie tot vier keer per week uitgevoerd, afhankelijk van de bloedsuikerslagen.

Een voorgeschreven dieet en vochtbeperking verlagen de toevoer van afvalstoffen en vocht.

- **Operatief**

Als de ziekmakende antilichamen gedurende enkele maanden uit het lichaam verdreven zijn en afwezig blijven, kan een niertransplantatie succesvol zijn.

Een behandeling van drie maanden volstaat meestal om de vorming van de anti-GBM-antilichamen te onderdrukken. Een patiënt die zowel ANCA's als anti-GBM-antilichamen draagt, vereist een langere behandeling. Na deze drie maanden kan men de toediening van cyclofosfamide stopzetten en die van prednisolon afbouwen.

Na een volledige behandeling komt herhal zelden voor.

Vanwege de risico's die de behandeling inhoudt, komen sommige patiënten er niet voor in aanmerking. Het gaat dan over patiënten met ernstige en irreversibele nier schade en zonder symptomen van longbloeding.

7. De prognose

Voor de jaren zeventig had een patiënt met het syndroom van Goodpasture geen kans op overleven. De laatste 25 jaar steeg de overlevingskans enorm: de mortaliteit bedraagt nu slechts 10%.

Het ziekteproces kan tot twee jaar voortduren. Blijvende nierbeschadiging en nierfalen komen zeer vaak voor. De longbloedingen kunnen vrij ernstig zijn, maar richten geen blijvende schade aan.

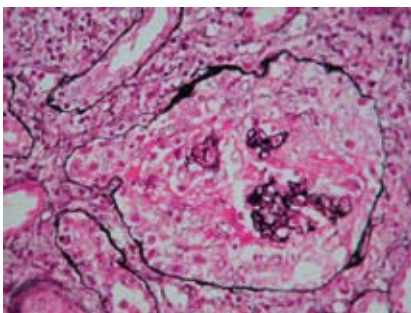
8. Casus

In deze casus bespreek ik een patiënte die ik van nabij kon opvolgen op de afdeling Hemodialyse. Het betreft "Mieke", een obese jonge vrouw van 27 jaar. Op het ogenblik van de feiten is ze tien weken zwanger.

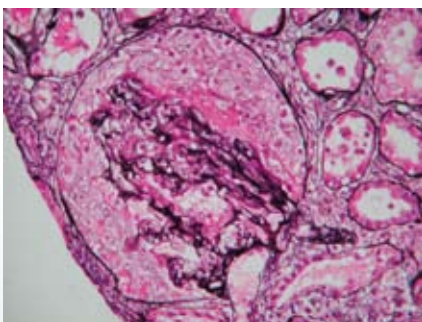
Op **09/09/2003** wordt Mieke gehospitaliseerd op de afdeling Gynaecologie-Maternale Intensive Care wegens hyperemesis gravidarum (zwangerschapsbraken). Haar serumcreatininegehalte bedraagt 2,79 mg/dl (nl. 0,50–1,1 mg/dl); men schrijft dit toe aan dehydratie. De volgende dagen gaat de nierfunctie dramatisch achteruit: er is microscopische hematurie en er is proteïnurie in de grootteorde van 1,5 g/24 u.

Op **15/09/2003** -het serumcreatininegehalte is dan reeds opgelopen tot 6,65 mg/dl.- wordt een nierbiopsie uitgevoerd. Deze toont het beeld van een diffuse extracapillaire proliferatieve glomerulonefritis met morfologische kenmerken voor een antiglomerulaire-basale-membraan-nefritis. Alle glomeruli in de biopsie vertonen circumferentiële sikkels en necrose van

de capillaire kluwens. Ook de serologie blijkt achteraf duidelijk positief voor anti-glomerulaire-basale-membraan-antistoffen. Men stelt een behandeling in met hoge dosissen corticoïden i.v. en 500 mg cyclofosfamide i.v.



Figuur 1



Figuur 2

Figuur 1 en 2 tonen de beelden van een nierbiopsie. Door middel van de immuno-fluorescentietechniek wordt een verkleuring van het basale membraan (voornamelijk bestaande uit gammaglobulines IgG) aangetoond. Men ziet het beeld van een diffuse extracapillaire proliferatieve glomerulonefritis met morfologische kenmerken voor een antiglomerulaire-basale-membraan-nefritis.

Op **16/09/2003**, één week na opname, moet men starten met hemodialyse. Als vaataccess wordt een tijdelijke dubbellumen katheter in de vena subclavia geplaatst. Van bijkomende plasmaferese wordt afgezien omdat het uit de literatuur bekend is dat de kans op renale overwinning minimaal is eens de patiënt dialysedependent

geworden is. Niettemin wordt de cortico- en cytotoxische therapie nog een tijd aangehouden in de hoop op een (partiële) recuperatie van de nierfunctie.

In de nacht van **16/09/2003** ontwikkelt de patiënte een spontane miskraam.

De therapie bij ontslag is als volgt:

- Medrol® 48 mg/dag
- Endoxan® 50 mg/dag vanaf 29/09
- Calciumcarbonaat 3 g/dag bij de maaltijd
- Zantac® 150 mg/dag
- Bactrim® 80/400 mg/dag (preventie van pneumonie)
- 1-alpha Leo® 0,25 µg/dag (preventie van corticoïdgeïnduceerde osteoporose d.m.v. vitamine D)
- Chronische hemodialyse 3 x 4 u per week
- Neorecormon® (erythropoëetine) 3 x 10.000 E i.v. na dialyse.

Op **04/10/2003** wordt Mieke gehospitaliseerd op de afdeling Nefrologie. Ze heeft last van dyspneu en er is sprake van een zware zuurstofdesaturatie. De patiënte wordt dringend geültrafiltreerd met behoorlijk resultaat. Er wordt aanvullend een bronchuslavage uitgevoerd omdat er bij CT-thorax verspreide matglasverdichtingen aanwezig zijn: klassieke en opportunistische longinfectie worden zo uitgesloten.

Op **08/10/2003** ontwikkelt Mieke echter opnieuw een ernstige dyspneu; nu zijn er op CT-thorax afwijzingen voor longbloedingen. Gezien de recente diagnose van anti-GBM-nefritis, is er sprake van een echt syndroom van Goodpasture! Vanaf nu wordt er behandeld met pulsdosissen van corticoïden i.v., gammaglobulines I.V. (30 g/dag gedurende 5 dagen) en 5 sessies plasmaferese.

Onder deze behandeling lijkt de situatie onder controle te komen. Bij recidief van longbloedingen is bilaterale nefrectomie aangewezen, waardoor het antigeen dat verantwoordelijk is voor de inflammatie (en deel uitmaakt van het glomerulaire basale membraan) immers verwijderd wordt.

Omdat de patiënte psychisch zwaar onder druk staat en een psychiatrisch verleden heeft, wordt er een psychiater geadviseerd.

Men overweegt, van zodra de toestand stabiel is, een dialyse Hickmankatheter en/of een AV-fistel aan te leggen. Op langere termijn overweegt men, afhankelijk van de anti-GBM-plasmafilter, een niertransplantatie; recuperatie van de nierfunctie wordt immers niet meer verwacht.

De huidige therapie (24/10/2003) is als volgt:

- Medrol® 64 mg/dag
- Endoxan® 50 mg/dag
- Bactrim® 1 mg/dag
- Cymevene® 500 mg na dialyse
- Calciumcarbonaat 3 per dag
- Zantac® 150 mg/dag
- Dialysedieet
- Hemodialyse 3 x 4 u/week

Op 03/11/2003 wordt de dosis Medrol® afgebouwd tot 48 mg/dag.

Op 10/11/2003 wordt probleemloos een dubbellumen-Hickmankatheter geplaatst.

Op 20/11/2003 biedt Mieke zich op de spoedgevallenafdeling aan met braken. Bij klinisch onderzoek is ze koortsvrij, het abdomen is soepel en de peristalsis normaal. Het bloedbeeld is niet-inflammatoir en de levertests zijn normaal. 's Anderendaags is ze symptoomvrij. Gezien de corticotherapie werd Omeprazole® 20 mg/dag geassocieerd aan de bestaande therapie. De dosis Medrol® wordt vermin-

derd naar 32 mg/dag.

Op 14/01/2004 zijn er flowproblemen in de katheter, te wijten aan trombi ter hoogte van de tip van het arterieel lumen. Dit arterieel lumen wordt gedurende ongeveer 15 uur geperfundeed met Urokinase® 10.000 E/uur, maar dit geeft slechts een gedeeltelijk resultaat. In overleg met de afdeling Vaatheelkunde wordt beslist een AV-fistel aan de linkerarm aan te leggen.

Op 11/03/2004 vindt er een pretransplantatiescreening plaats. Wat uit anamnestiche ondervraging blijkt, is dat Mieke voorheen als garagebediende tewerkgesteld was en tweedehandswagens opoetste. Hier werd ze wellicht blootgesteld aan toxische stoffen, misschien een medeoorzaak van het syndroom van Goodpasture?

De therapie is op dit ogenblik als volgt:

- Calciumcarbonaat 3 x 1 g/dag
- Renagel® 3 x 800 mg/dag
- Endoxan® is gestopt op 10/02/2004
- Medrol® afwisselend 2 en 4 mg/dag; verder af te bouwen
- Omeprazole® 20 mg/dag
- Marcoumar® volgens PT
- Chronische hemodialyse 3 x 4u/week
- Streefgewicht: 74 kg

Op 30/07/2004 volgt Mieke deze behandeling:

- Calciumcarbonaat 3 x 1 g/dag
- Coversyl® 2 mg/dag
- Emconcor® 10 mg/dag
- Marcoumar® 3 mg bij flowproblemen
- Natriumbicarbonaat 2 mg/dag
- Renagel® 3 x 800 mg/dag
- Dialysedieet
- Chronische hemodialyse 3 x 4u/week

9. Besluit

Uit wat voorafgaat blijkt dat het syndroom van Goodpasture zich op ontzettend korte tijd tot een zeer ernstige, ingrijpende ziekte kan ontwikkelen. Eens erdoor getroffen, blijft de patiënt levenslang onderworpen aan dieet en (tenzij een geslaagde niertransplantatie) hemodialyse, hetgeen zeker een invloed heeft op de levenskwaliteit. Daarom blijven verder onderzoek naar oorzaak en behandeling van dit syndroom zeker nodig!

10. Bronvermelding

Boeken:

- Mutsaers, B.M.J.M., Spenkelink – Schut, G., Tiggeler, R.G.W.L., Versluijs, C.F.H., Wiersema, M.F.E. (1996). Dialyseverpleegkunde. Utrecht: De Tijdstroom.
- Jochems, A.A.F., Joosten, F.W.M.G. (1997). Zakwoordenboek der geneeskunde. Arnhem: Elsevier/ Koninklijke PBNA.

Internetartikels:

- Goodpasture's disease. <http://renux.dmed.ed.ac.uk> via 'EdREN, the website of the Renal Unit of the Royal Infirmary of Edinburgh'.
- Goodpasture's syndrome. <http://kidney.niddk.nih.gov> via 'National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse'.
- Peeters Jacques. Pathogenesis and diagnosis of anti-GBM antibody disease (Goodpasture's syndrome), Acute glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage, Treatment of anti-GBM antibody disease. <http://www.utdol.com>
- Goodpasture's syndrome. <http://www.emedicine.com>
- Goodpasture – images, illustrations and animations for science and biomedicine <http://www.symmation.com>