

DE ZIEKTE VAN WEGENER

VOORTMANS Ruth
Verpleegkundige
Dialyse
Genk

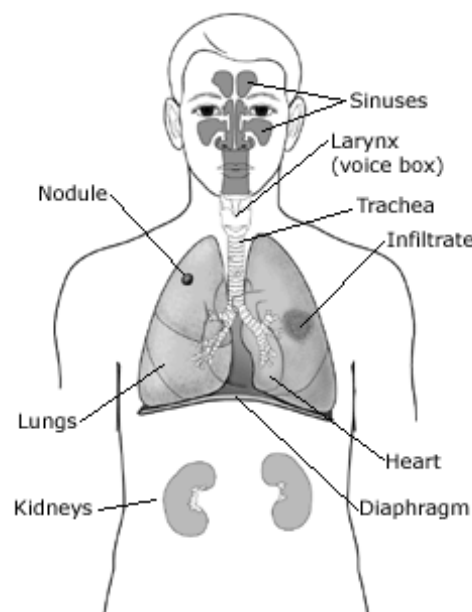
1. Algemeen**1.1 De ziekte van Wegener**

De ziekte van Wegener is genoemd naar de Duitse patholoog Friedrich Wegener (1907 – 1990) die deze ziekte in 1939 voor het eerst beschreef. De ziekte wordt gekenmerkt door ontstekingen

van de wanden van de kleine bloedvaten. Deze ontstekingen kunnen zich in meerdere organen manifesteren. De ziekte van Wegener is een vorm van systeemvasculitis. De bloedvatontstekingen leiden tot necrose van weefsels in organen. Tevens

treden vrij karakteristieke ophopingen van ontstekingscellen (granulomen) op, met name in de neus en de longen. Maar ook de nieren worden vaak aangetast, evenals de huid, ogen, gewrichten, centraal en perifeer zenuwstelsel en maag- en darmkanaal. De oorzaak is onbekend, maar men veronderstelt dat Wegener-granulomatose wordt veroorzaakt door een allergische reactie op een nog niet geïdentificeerde activerende factor. Het resultaat is een krachtige, niet-terechte immuunreactie die vele weefsels in het lichaam beschadigt. De ziekte kan in elk van de genoemde organen beginnen, zonder dat andere organen meedoen. Daardoor wordt de ziekte vooral in het begin niet herkend.

Aangedane organen	Frequentie
bovenste luchtwegen en oren	90-100 %
longen	70-90 %
nieren	70-90 %
gewrichten (myalgie, artralgie, artritis)	60-80%
huid (vesiculeuze, ulceratieve en hemorragische laesies en purpura)	40-50%
ogen (o.a. conjunctivitis, ulceratie cornea, retinale vasculitis, uveitis)	30-60%
hart (pericarditis, geleidingsstoornissen)	zelden
zenuwstelsel (o.a. gehoorsverlies, hersenzenuwuitval)	20-40%
maag-darmkanaal (diarree, colorectale ulceratie)	zelden



Er worden 2 varianten onderscheiden: de klassieke of systemische vorm (75%) met aantasting van bovenste en onderste luchtwegen en de limited vorm (25%) waarbij alleen de luchtwegen zijn aangedaan (vaak bij een jongere populatie).

1.2 Epidemiologie (Ziekte van Wegener)

- Prevalentie= 3:100.000, meer bij Caucasisch ras
- De ziekte kan op elke leeftijd voorkomen
- Gemiddelde leeftijd = 40 jaar (15 % onder de 19 jaar)
- De ziekte komt 2 maal zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen

2. Symptomen

2.1 Eerste symptomen

De ziekte van Wegener begint vaak met algemene symptomen zoals: langdurige verkoudheid, koorts, gewichtsverlies, vermoeidheid, verspringende gewrichtsklachten, algemene malaise

De meeste patiënten hebben problemen met de bovenste luchtwegen zoals: hardnekkige sinusitis, neusverstopping, neusbloedingen. De gebruikelijke behandeling helpt niet en de klachten blijven. Meestal is het een combinatie van symptomen die in een vroeg stadium de arts het vermoeden kan geven dat er sprake is van de ziekte van Wegener.

2.2 Mogelijke verschijnselen

- Alveolitis (ontstoken longweefsel)
- Infiltraten (vochtophopingen)
- Granuloma (necrotiserende weefselkorrels)
- Sinusitiden (kleine holtes)
- Vasculitiden (ontstoken bloedvatjes)

2.3 Mogelijke complicaties

- Glomerulonefritis met renale nierinsufficiëntie
- Vaat- en kraakbeenaandoeningen
- Bloedarmoede
- Purpura (blauwe plekken)
- Ernstige oogafwijkingen

2.4 De ziekte van Wegener kan overal zitten

2.4.1 KNO-gebied

Sinusitis met neusverstopping en neusvloed (waarbij gewone antibiotica niet helpen)

Het neusslijmvlies is vaak ernstig aangedaan en

het neustussenschot kan zo beschadigd raken dat een zadelneus ontstaat. Een chronische middenoorontsteking kan het gehoor zo sterk aantasten dat de patiënt doof wordt.



Zadelneus

2.4.2 Longen

Infiltraten

Soms zitten er holtes met vocht in de longen. De patiënt kan dan bloed ophoesten. De longfunctie kan dermate verminderen dat beademing noodzakelijk is. Veel patiënten raken al bij geringe inspanning snel buiten adem.



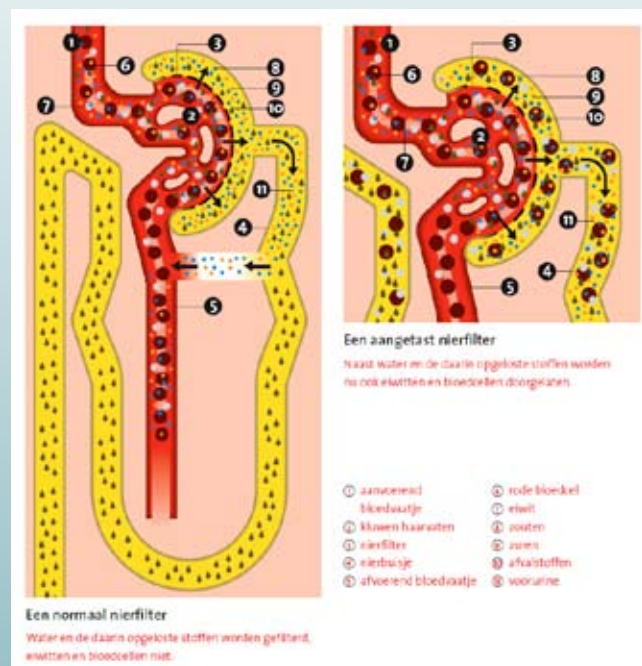
Infiltraten

Geurtjes en rook kunnen een benauwde prikkelhoest veroorzaken.

2.4.3 Nieren

Glomerulonefritis

Hierdoor loopt de nierfunctie terug. Een acute nierinsufficiëntie is een van de eerste verschijnselen. Daardoor kan dialyse noodzakelijk zijn.

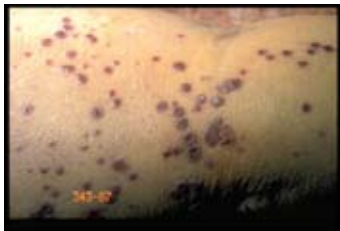


Glomerulonefritis

2.4.4 Huid

Huidafwijkingen beginnen vaak op het onderbeen rond de enkels, maar kunnen overal elders voorkomen.

- Purpura (kleine bloedinkjes in de huid, rode licht verheven plekje niet groter dan 2 tot 3 mm).



Purpura

- Ulcera: De huid rond de bloedvatjes kan daardoor afsterven en dan ontstaan ulcera (zweren).



Ulcera

2.4.5 Ogen

Ontstekingen van zowel het netvlies, hoornvlies, regenboogvlies als het vaatvlies.

Het meest bedreigende oogsymptoom is echter pseudo-tumor orbita, waarbij granuloomweefsel achter de oogkas het oog naar voren duwt.



Oogontsteking



Pseudo-tumor orbita

2.4.6 Zenuwen

Aantasting van centrale zenuwstelsel kan leiden tot een minder gecoördineerde oogbeweging. Vasculitis in het perifere zenuwstelsel veroorzaakt soms een klapvoet, een predikerhand of een klauwhand. De topjes van de vingers en tenen kunnen gevoelloos worden en zelfs afsterven.

2.4.7 Overige gebieden

- Hart: ritmestoornissen, hartinfarcten
- Hersenen: TIA's, herseninfarcten
- Maag: maagproblemen, "acute" buik

3. Diagnose

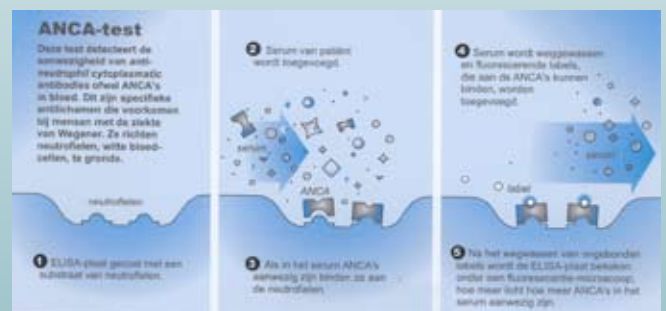
Het kan erg moeilijk zijn om de diagnose bij de ziekte van Wegener vast te stellen. Allereerst zal men kijken naar de symptomen, maar deze zijn niet zo gemakkelijk te herkennen. De symptomen variëren van patiënt tot patiënt. Het herkennen van de symptomen is erg belangrijk omdat op grond daarvan de arts moet besluiten als hij de volgende stappen in de diagnose gaat nemen:

- De ANCA- test

70 – 80 % van de patiënten heeft anticytoplasmatische antistoffen (C-ANCA, type anti-PR3)

Soort bloedonderzoek:

Bij een ANCA test wordt op een glazen plaatje een kleine hoeveelheid bloed van een (vermoedelijke) Wegener-patiënt in contact gebracht met speciaal behandelde witte bloedcellen van een gezonde donor. Als het bloed van de patiënt ANCA's bevat, zullen deze zich hechten aan de bloedcellen van de donor. Om dit aan te tonen wordt een fluorescerende kleurstof toegevoegd, waarna de ANCA's onder een fluorescentiemicroscop zichtbaar worden. Deze relatief eenvoudige methode is in de loop



ANCA test

der jaren geëvolueerd tot een ELISA- test

ANCA'S (Anti-neutrofiële cytoplasmatische antistoffen):

ANCA zijn auto-antistoffen gericht tegen enzymen aanwezig in de korrels van neutrofiële granulocyten en monocytten zoals proteïnase-3 (PR-3), myeloperoxidase (MPO) en andere. Antistoffen gericht tegen PR-3 hebben een grote diagnostische waarde: antistoffen tegen PR-3 zijn sterk geassocieerd met de ziekte van Wegener. De ontstaanswijze van ANCA's is niet opgehelderd. ANCA's kunnen aangetoond worden met een fluorescentietest en met een ELISA. De klassieke ANCA-test is een indirecte immunofluorescentietest (IFT) op in ethanol gefixeerde "smears" of cytopspins van donorleukocyten. De oorspronkelijke ACPA (anti-cytoplasmatische antistoffen) genoemde "Wegener-specifieke" autoantistoffen geven een korrelige cytoplasmatische aankleuring van granulocyten en monocytten. Hiervoor is tegenwoordig algemeen de term c-ANCA (c voor cytoplasmatisch/ "classical") gebruikelijk. Een c-ANCA reactie in de IFT berust meestal op antistoffen tegen proteïnase-3 (ook PR-3 of 29kD eiwit genoemd) De term p-ANCA wordt gebruikt als er fluorescentie rond de kern (=perinucleair) wordt waargenomen. Naast de c- en de p-ANCA onderscheiden we nog een atypisch fluorescentiebeeld. De ANCA-fluorescentietest is een goede screeningstest. Het verdient echter wel aanbeveling om de fluorescentietest te laten volgen door ELISA's, waarmee specifiek antistoffen tegen PR-3 gedetecteerd kunnen worden. Een enkele keer komt het voor dat bij

een negatieve fluorescentietest in de ELISA wel antistoffen tegen PR-3 aantoonbaar zijn. Zijn er bij een patiënt ANCA aangetoond dan is het van belang het verloop van de titer te volgen. Want hoewel er geen duidelijk verband is gevonden tussen de titerhoogte en ernst of uitgebreidheid van de ziekte in het algemeen, blijkt bij de individuele patiënt de titer duidelijk te fluctueren met de klinische ziekte activiteit. Bij een goede reactie op therapie zijn ANCA na 3-6 maanden meestal niet meer aantoonbaar. Bij sommige patiënten kunnen ondanks klinisch herstel ANCA aantoonbaar blijven. In vele gevallen gaat een duidelijke ANCA-titerstijging vooraf aan een exacerbatie. Echter lang niet iedere titerstijging wordt gevolgd door een "relaps". De specificiteit van anti PR-3 antistoffen voor de ziekte van Wegener is heel hoog, ongeveer 98% bij een actief ziekteproces.

- onderzoeken van stukjes weefsel (biopten) die verkregen werden door een biopsie. Men zoekt naar granulomateuze infiltraten in of rond bloedvaten.
- soms: een angiogram.
- RX thorax
Men zoekt naar noduli, infiltraten, granulomen.
- Urinesediment
Men zoekt naar microhematurie.

- ACR (American College of Rheumatologists) 1990 Criteria for the Classification of Wegener's Granulomatosis.

De diagnose Wegener wordt gesteld op 2 of meer van de volgende criteria

Criterion	Definition
1. Nasal or oral inflammation	Development of painful or painless oral ulcers or purulent or bloody nasal discharge
2. Abnormal chest radiograph	Chest radiograph showing the presence of nodules, fixed infiltrates, or cavities
3. Urinary sediment	Microhematuria (>5 red blood cells per high power field) or red cell casts in urine sediment
4. Granulomatous inflammation on biopsy	Histologic changes showing granulomatous inflammation within the wall of an artery or in the perivascular or extravascular area (artery or arteriole)

The presence of any 2 or more criteria yields a sensitivity of 88.2% and a specificity of 92.0%

4. Behandeling

4.1 De (medicamenteuze) behandeling per variant

De behandeling is afhankelijk van de ernst van de ziekteverschijnselen en van de organen die zijn aangedaan.

Onderscheid wordt gemaakt in:

De beperkte (limited) Wegener

Deze beperkt zich tot het KNO-gebied. De luchtwegen kunnen in beperkte mate zijn aangedaan. Als er geen bedreiging is voor het leven of verlies van functies (zoals ogen of gehoor) kan meestal worden volstaan met een behandeling van prednisolon en methotrexaat.

Indien de ziekte daardoor tot rust komt kan na 3-6 maanden worden begonnen met de afbouw van de dosis methotrexaat. Dit geschiedt over een periode van 9-12 maanden. Bij een zeer lichte vorm wordt soms ook alleen behandeld met het antibioticum co-trimoxazol.

De systemische Wegener

Hierbij doen ook de longen, de nieren of andere organen mee. Wanneer dit het geval is of er blijvende schade in het KNO-gebied dreigt te ontstaan, dan wordt behandeld met een hoge dosis prednisolon en het sterk afweeronderdrukkende cyclofosfamide (Endoxan of Cycloblastine). Indien na 3-6 maanden de ziekteactiviteit is afgenomen, wordt overgegaan op een afweeronderdrukkende medicijn dat minder zwaar is dan cyclofosfamide zoals azathioprine (Imuran) of methotrexaat. Wanneer de ziekte onder controle is, kan de dosis worden afgebouwd. Alles bij elkaar zal de behandeling minstens één tot anderhalf jaar in beslag nemen.

De systemische Wegener met ernstige nierproblemen

Wanneer de nieren zwaar zijn aangetast, waardoor vaak al dialyse nodig is, wordt in de beginfase naast de prednisolon en de cyclofosfamide vaak aanvullend een plasmaferese behandeling gegeven. Dit gedurende 7 tot 10 dagen. (Met deze behandeling wordt het ANCA uit het bloed gehaald, waardoor de ziekteactiviteit snel daalt. Zo kan verdere aantasting van de nieren worden beperkt.) Gebleken is dat

na een dergelijke behandeling ruim 80 % van deze patiënten uiteindelijk geen dialyse meer nodig heeft. Als alternatief voor de kostbare plasmaferese wordt ook wel gedurende 3 dagen een stootbehandeling met methylprednison toegepast.

4.2 De behandeling en de bijwerkingen ervan

- Corticosteroïden (prednison of prednisolon) zijn sterke remmers van ontstekingen. Door gebruik van prednisolon loopt de patiënt een groot risico op osteoporose. Extra calciumgebruik of toediening van vit. D is daarom belangrijk. Prednisolon kan een grote invloed hebben op de gemoedstoestand van de patiënt. Milde tot ernstige stemmingswisselingen zijn duidelijk merkbaar. De oppeppende werking kan bovendien slapeloosheid veroorzaken.
- Cyclofosfamide (Endoxan) en -vaak na 3-6 maanden- azathioprine (Imuran) of methotrexaat remmen de celdeling, vooral de aanmaak van witte bloedcellen (immunosuppressiva). Endoxan, maar ook de na het acute stadium vaak gebruikte methotrexaat en azathioprine, onderdrukken het immuunsysteem. De patiënt is dus extra vatbaar voor infectieziekten, die snel uit de hand kunnen lopen. Koorts boven 38°C verdient meteen extra aandacht. Endoxan kan ook ernstige blaasontstekingen veroorzaken en op lange termijn zelfs blaaskanker. Als de patiënt echter voldoende drinkt blijft dit risico beperkt. De haaruitval door Endoxan is van voorbijgaande aard.
- Co-trimoxazol is een antibioticum dat de groei van bacteriën remt, zoals *Staphylococcus aureus* die bij 60% van de Wegenerpatiënten in de neus wordt aangetroffen en een rol speelt bij de opvlamming. Dit medicijn kan kristalurie veroorzaken.
- Alle genoemde medicijnen kunnen maag- en darmproblemen veroorzaken

5. Perspectief

De ziekte kan niet worden genezen, maar is vaak wel te onderdrukken. Een deel van de patiënten wordt op korte of langere termijn geconfronteerd met één of meerdere

opvlammingen. Uit onderzoek is gebleken dat de periode tussen de opvlammingen verlengd kan worden wanneer de patiënt langdurig het antibioticum co-trimoxazol slikt. Afhankelijk van welke organen zijn aangetast en de mate waarin dat het geval is, houdt de patiënt, wanneer de ziekte tot rust is gekomen, in meerdere of minder mate klachten. Een veel voorkomend probleem voor Wegenerpatiënten is de blijvende vermoeidheid. Vaak zal een patiënt zijn leven moeten inrichten naar de beperkingen die de meeste toch in meerdere of mindere mate blijven ondervinden.

6. Onderzoek

Met de subsidie van de nierstichting en het reumafonds wordt onderzoek gedaan naar de oorzaak, de behandeling en het voorkomen van opvlammingen van de ziekte. In Europees verband wordt onderzoek gedaan naar de medicijnen die even goed werken, maar minder bijwerkingen hebben dan cyclofosfamide. Er wordt steeds meer onderzoek gedaan naar het verloop van het ziekteproces.

7. Besluit

De ziekte van Wegener is een ernstige, niet geneeslijke ziekte, die wel te onderdrukken is.

De oorzaak is nog onbekend maar men vermoedt dat het gaat om een auto-immunreactie.

De ziekte van Wegener moet goed opgevolgd worden omdat ze ineens weer kan opflakkeren. Bepaling van de ANCA's is hierbij een goed hulpmiddel. Men kan de ziekte medicamenteus behandelen maar hier hangen verscheidene bijwerkingen aan vast. Er wordt nog veel onderzoek gedaan naar de oorzaak, het verloop van het ziekteproces en de behandeling ervan.

Literatuurlijst

Internet:

- ANCA's
<http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/atxt/ANCA.htm>
- Friedrich Wegener Stichting
<http://www.vasculitis.nl>
- Nierfilterontsteking
<http://www.nierstichting.nl/ziekte/nieraandoeningen/nierfilterontsteking/index-html>
- Vasculitis
<http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/vtxt/Vasculitis.htm>
- Wegener-granulomatose
Merck Manual Medisch handboek
<http://www.merckmanual.nl>
- Wegener's Granulomatosis
<http://www.wegenersgranulomatosis.net>
- Ziekte van Wegener/Wegener's Granulomatosis
<http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/wtxt/Wegener.htm>
- Ziekte van Wegener
Sluipmoordenaar loopt tegen de lamp
<http://www.diagned.nl/html/Diagned14-4.pdf>

Boek:

- Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th edition Vd 2, chapter 276: the vasculitis syndromes, Wegener's Granulomatosis p 1460 - 1461