

Vasculitis en de top van de ijsberg deel 1

Dr. Cornelis (Kees) Kennedy (M.P.H) *

Inleiding

In de dagelijkse praktijk zijn de thuiszorg, de wijkverpleegkundige en de huisarts de hulpverleners die als eerste in contact komen met een zieke patiënt. Thuiszorg en wijkverpleging hebben daarbij een belangrijke signaalfunctie en zijn van groot belang met betrekking tot triage en eventueel doorverwijzing naar de huisarts. Bij dit eerste contact is het dan ook van groot belang dat de hulpverlener een onderscheid weet te maken tussen pluis- en niet pluisaandoeningen. Goed kijken en goed luisteren zijn essentiële competenties in de zorgverlening. Huidafwijkingen afdoen als een 'huiduitslagje' en een behandeling middels een paracetamolletje zijn tekenen van een niet-adequate behandeling (1,2). Er wordt verwacht dat de zorgverlener de huidafwijkingen met behulp van de PROVOKE-richtlijnen kan beschrijven om een juiste diagnose te faciliteren. Deze PROVOKE-techniek biedt ons de mogelijkheid om een huidaandoening systematisch te beschrijven.

PROVOKE-richtlijnen

Via de PROVOKE-richtlijnen zal de zorgverlener in het geval van niet-wegdrukbaar rode vlekken aan de benen sneller tot de diagnose vasculitis komen en zal de tijdens de anamnese verkregen informatie van belang zijn om richting te geven bij het aanvullende diagnostisch onderzoek. Voor de praktijk is het van belang te beseffen dat de niet-wegdrukbaar rode vlekjes aan bijvoorbeeld de benen een teken kan zijn van een dieper gelegen oorzaak. De diagnose vasculitis representeert vaak het topje van de ijsberg aan mogelijke oorzaken. Indien de diagnose vasculitis gesteld wordt, dan begint het 'echte werk' pas. De zorgverlener moet goed beseffen dat vasculitiden een heel grote groep van aandoeningen zijn die gekenmerkt worden door een ontstekingsreactie van de vaatwand en omliggend perivasculair weefsel. Tijdens de zoektocht naar de diagnose kan gebruik gemaakt worden van descriptieve epidemiologische benadering. De basale vragen wie? wat? waar? wanneer? hoe? waarom? geven richting aan het diagnostische proces. Concreet worden dan de vragen: wat veroorzaakt de ontstekingsreactie, hoe ziet die ontstekingsreactie eruit, type reactie, met andere woorden wat zijn de kenmerken van de ontstekingsreactie, wanneer zien we deze reacties optreden en bij wie zien we deze ontstekingsreactie? Met behulp van deze descriptieve, epidemiologische vragen kan het probleem (de ontstekingsreactie, de vasculitis) in kaart gebracht worden. Zo ontstaat het inzicht dat de diagnose 'vasculitis een grote diversiteit aan ziektebeelden representeert.

Factoren die een rol spelen bij de diagnose vasculitis

Ik zal trachten een beknopt overzicht te geven van de verschillende factoren die een rol spelen bij de diagnose

vasculitis. Van groot belang is een uitgebreide anamnese en aanvullend onderzoek, uitgebreid lichamelijk onderzoek en een adequate beschrijving van de huidafwijking op basis van de PROVOKE-richtlijn. PROVOKE staat voor plaats (P), rangschikking (R), omtrek (O), vorm (V), oppervlak (O), kleur (K), efflorescentie (E). Om de verschillende vasculitiden te kunnen onderscheiden wordt in de medische literatuur de Chapel Hill-nomenclatuur aangehouden. Hierbij wordt de vasculitis onderverdeeld naar gelang de grootte van het aangedane bloedvat (small, medium, large) (3). Voor de hulpverlener in de eerste lijn is het van belang om zich rekenschap te geven van de grote diversiteit aan klinische uitingsvormen van een vasculitis. Deze diversiteit aan klinische beelden verklaart vervolgens waarom de diagnostiek van een vasculitis zo uitgebreid kan zijn.

Vasculits

Een vasculitis is een beschadiging van de vaatwand ten gevolge van een inflammatoir proces. Het kan in elk kaliber bloedvat optreden. Het wordt vaak gezien in de huid (cutane vasculitis), maar kan in principe overal in het lichaam en in elk orgaan optreden (systemische vasculitis). Het belangrijkste mechanisme waardoor vasculitis ontstaat is immuuncomplexdepositie of het neerslaan van het eiwit immuunglobuline-A op de bloedvatwand. Immuuncomplexen worden gevormd in de bloedbaan, vooral de kleinste vaatjes, zoals arteriolen en capillairen van met name de huid en de nieren. De immuuncomplexen worden uiteindelijk opgeruimd door leukocyten en macrofagen. Bij het opruimen van de immuuncomplexen kan de vaatwand beschadigd raken. Bij vaatschade wordt endotheelzwellings, erytrocyten-extravasatie en vorming van kernpuin gezien (leukocytoclasie). Hierdoor ontstaat lekkage en worden er

bloedstolsels in het bloedvat gevormd. Dit leidt tot verstoppingen in het bloedvat en uiteindelijk tot necrose. Deze leukocytoclastische vasculitis heeft de volgende histopathologische kenmerken: perivasculair ontstekingsinfiltraat, gezwollen endotheelcellen, erythrocyten extravasatie, kernpuin rond de vaten, getromboseerde vaten en necrose. De leukocytoclastische vasculitis is een verzamelnaam voor een heterogene groep systemische, cutane of gemengd cutane/systemische aandoeningen die als gemeenschappelijk histopathologisch criterium een ontsteking van arteriolen, capillairen en venulen hebben. Cutaneous small vessel vasculitis (CSVV) is een klinisch begrip. Bedoeld wordt een vasculitis (niet nader omschreven, meestal leukocytoclastisch) van de kleine vaten, beperkt tot de huid. Het meest frequent is de huid aangedaan, maar vele andere organen kunnen erbij betrokken zijn. Het klinisch beeld wordt dan ook grotendeels bepaald door de organen die bij het ontstekingsproces betrokken zijn.

Kliniek algemeen

Het is van groot belang dat uitgebreid onderzoek plaatsvindt en dat de verschillende organen beoordeeld worden. Het hebben van een huidafwijking moet in de praktijk leiden tot uitsluiten van pathologie aan andere orgaansystemen. Je moet als zorgverlener rekening houden met de mogelijkheid dat je alleen het topje van de ijsberg ziet en dat er nog veel meer te onderzoeken valt, op en onder de huid. Denk dus aan de systemische impact.

De nieren: in wisselende mate variërend van microscopische proteinurie/hematurie tot ernstige focale, membranoproliferatieve of diffuse proliferatieve glomerulonefritis, leidend tot acute of chronische nierinsufficiëntie.

Gewrichten: arthralgie en soms arthritis (vooral knie, elleboog en kleinere gewrichten van handen en voeten), zowel symmetrisch, asymmetrisch als verspringend en voorbijgaand in dagen of weken. Komt vaak voor, vooral bij het syndroom van Henoch Schönlein, essential mixed cryoglobulinemie en bij bacteriële/virale vasculitis.

Maag-darm-lever: vasculitiden kunnen zich uiten als buikpijn, misselijkheid en braken, melaena, ileus, hematemesis (bloedbraken), intussusceptie (invaginatie) en zelden darminfarcten en perforatie, hepatitis en pancreatitis.

Centraal zenuwstelsel: neurologische verschijnselen kunnen onder andere zijn: voorbijgaande hoofdpijn, dubbelzien, dysphagie (slikproblemen), mononeuritis multiplex (een aandoening waarbij meerdere zenuwen op verschillende plaatsen in het lichaam zijn aangedaan) en polyneuropathie, met hypesthesie (doof gevoel) en paresthesie (prikkelingen, tintelingen) aan de onderste extremiteiten.

Ogen: retina vasculitis, conjunctivitis, keratitis, pseudotumor cerebri (verhoogde druk hersenvocht).

KNO: infiltraten (bij granulomateuze vasculitis).

Hart en longen: myocarditis, pericarditis.

Huid: cutaneous small vessel vasculitis (CSVV) is een klinisch begrip; bedoeld wordt een vasculitis (niet nader omschreven, meestal leukocytoclastisch) van de kleine vaten, beperkt tot de huid. De belangrijkste PA-kenmerken van leukocytoclastische vasculitis zijn: leukocytair perivasculair infiltraat (soms lymfocytair, soms eosinofiel), gezwollen endotheelcellen, fibrinoïde necrose van de vaatwand, kernpuin rond de vaten (leukocytoclasie), erythrocyten extravasatie en getromboseerde vaten. Zie ook onder vasculitis.

Het meest frequent is de huid aangedaan, maar vele andere organen kunnen tegelijkertijd betrokken zijn. Karakteristiek zijn palpabele purpura, donker/erythematuze, soms livide papels die bij diascopie niet verbleken. Andere primaire efflorescenties (erythema, urticaria/angio-oedeem) zijn mogelijk (zie onder vasculitis). Later kunnen noduli, bullae, infarcering en ulcera optreden. De lesies ontstaan met name op afhangelende lichaamsdelen: onderbenen, enkels, handen, onderarmen, bij bedlegerigen op de rug of eenzijdig. De acute eruptie gaat vaak gepaard met algemene malaise, myalgie en koorts. Vaak is er perifeer oedeem. Een groot aantal efflorescenties kunnen een vingerwijzing zijn voor het mogelijk aanwezig zijn van



Foto 1. Niet wegdrukbaar erytheem.



Foto 2. Petechiën.



Foto 3. Bullae.



Foto 4. Vesikels.

een vasculitis: purpura (niet wegdrukbaar erytheem, palpabele purpura) (foto 1), petechiën (foto 2), ecchymosen, urticaria en angio-oedeem, urticariële vasculitis, pustels, bullae (foto 3), vesikels (4), cutane noduli en nodi, necrose, ulceraties. De belangrijkste PA-kenmerken van leukocytoclastische vasculitis zijn; leukocytair perivascular infiltraat (soms lymfocytair, soms eosinofiel), gezwollen endotheelcellen, fibrinoïde necrose van de vaatwand, kernpuin rond de bloedvaten (leukocytoclasie), erythrocyten extravasatie en getromboseerde bloedvaten.

Een globaal overzicht van de vasculitiden (gebaseerd op de Chapel Hill-nomenclatuur) (3,4).

De Chapel Hill-classificatie gebruikt de grootte van de aangedane vaten als referentiepunt (tabel 1). Een ander voor de kliniek belangrijk referentiepunt is het type infiltraat, met andere woorden wat voor soort ontstekingsinfiltraat is te zien bij histopathologisch onderzoek. In grote lijnen kunnen de ontstekingsinfiltraten onderverdeeld worden als: polymorfonucleair met leukocytoclasie, lymfocytair, granulomateus en eosinofiel.

Diagnostiek

Alhoewel de diagnose 'vasculitis' op basis van het klinisch beeld niet zo moeilijk te stellen is dient wel aanvullende diagnostiek plaats te vinden om pathologie aan andere orgaansystemen uit te sluiten. Er wordt daarom aanvullend bloed-, urine- en weefselonderzoek gedaan om schade aan de organen in beeld te krijgen. Van belang is het gegeven dat er ondanks diepgaand speurwerk vaak geen oorzaak voor de vasculitis vastgesteld kan worden. Natuurlijk dient er onderzoek plaats te vinden naar de oorzaak van de vasculitis maar tevens dient de zorgverlener te beseffen dat in vele gevallen de oorzaak niet wordt gevonden. Laboratoriumonderzoek voor het uitsluiten van systemische vasculitis:

urinesediment, eiwit, glucose, hemoglobine kwalitatief, zonodig 24-uurs urine op eiwit en kreatinine kwantitatief; faeces op occult bloed, zonodig endoscopie/gastroscopie; ecg, X-thorax; routine bloedonderzoek: BSE, Hb, leuko's + diff, totaal eosinofielen, Na, K, kreatinine, CPK, ALAT, alkalische fosfatase, ASAT, GGT, amylase. Op indicatie spierbiopsie, nierbiopsie, longbiopsie, angiografie.

Therapie, algemeen

Bij milde vormen met weinig schade expectatief. Altijd zoeken naar oorzaken en zo mogelijk behandelen. R/ Topicale steroïden (ulcera: clobetasol/zilversulfadiazine). Mogelijke vormen van systematische medicatie

- R/ acetylsalicylzuur, NSAID's als pijnstiller en ontstekingsremmers bij ulceraties.
- R/ prednison 0.5 - 1.0 mg/kg (40 - 60 mg d.d.); soms megadoses prednison, met name bij nierschade.
- R/ prednison + azathioprine 1 - 3 mg/kg (50 - 200 mg d.d.); ook combinaties met cyclofosfamide of chloorambucil zijn mogelijk.
- R/ dapson 50 - 200 mg d.d. (met name bij IgA-deposities).
- R/ methotrexaat 10 - 25 mg per week.
- R/ ciclosporine 3 - 5 mg/kg d.d.
- R/ colchicine 1 - 3 mg d.d. (boven 1 mg verdelen over twee giften).
- R/ cyclofosfamide 2 mg/kg lichaamsgewicht d.d.
- R/ intraveneuze immunoglobulinen (IVIg) 2 g/kg lichaamsgewicht verdeeld over twee tot vijf dagen, eenmaal per vier weken.
- R/ plasmaferese
- R/ immunotherapie mab.

Tabel 1. Classificatie op grond van de grootte van de aangedane vaten (Chapel Hill-classificatie)

Large vessel vasculitis (LVV)	Kenmerken
Takayasu arteritis (TAK)	Arteritis van de aorta en grote vaten, patiënten zijn doorgaans jonger dan 50 jaar. Komt vaker voor in Azië, jaarlijkse incidentie 0.5 - 3 miljoen, prevalentie 40 miljoen. Er is mogelijk een associatie met mycobacteriën (tuberculose endemische gebieden)
Giant cell arteritis (GCA)	Arteritis van de aorta en craniale bloedvaten, voorkeur a. temporalis, a. carotis, associatie polymyalgia rheumatica bij 40 - 60% van de GCA-incidentie, vaak 50-plussers. Vooral in Scandinavië/Noord Europa (vergelijkbaar distributiepatroon als multiple sclerose). Associatie met HLA-DR4 en HLA-DRB1*0401 incidentie 15-35/100.000, toename met leeftijd/genetische predispositie: hart- en vaatziekten-risicofactor
Medium vessel vasculitis	
Polyarteritis Nodosa	Arteritis, necrotiserende van aard, geen glomerulonephritis, geen associatie met ANCA, a. mesenterica
Kawasaki	Arteritis, associatie met mucocutaan lymfekliersyndroom, a. coronaria aneurysmata, jonge kinderen
Microscopisch polyangiitis	Vasculitis geeft aanleiding tot een necrotiserende glomerulonephritis, pulmonaal capillaritis
ANCA, associated vasculitides (AAV)	
Granulomatosis met polyangiitis (GPA) voorheen Wegener's granulomatosis	Necrotiserende. granulomateuze ontstekingen veroorzaken long- en nierafwijkingen, associatie met Myeloperoxidase (MPO) ANCA of Proteinase 3 (PR3) ANCA
Eosinophilic Granulomatosis Polyangiitis (GPA) voorheen Churg-Strauss syndrome	Necrotiserende granulomateuze ontstekingen astma, eosinofilie, ANCA, glomerulonephritis
Immune complex vasculitiden	
Anti-glomerular basement membrane (Anti-GBM) ofwel Goodpasture syndrome	Nier (glomerulonefritis en longbloedingen)
Cryoglobulinemic vasculitis	Associatie met serum cryoglobulins. Afwijkingen aan huid, nieren en perifere zenuwstelsel
IgA-vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)	Afwijkingen aan huid, nieren en maagdarmkanaal
Hypocomplementemic urticarial vasculitis (Anti-C1q vasculitis)	Anti C1Q, nieren en longen
Ziekte van Behçet	Ogen, huid, maagdarmkanaal en centrale zenuwstelsel zijn aangedaan
Single organ vasculitides (SOV)	
Vasculitis associated with systemic disease	Lupus vasculitis, rheumatoïde vasculitis, sarcoid vasculitis
Vasculitis associated with probable etiology	Vasculitis associated with probable etiology
- Cancer-associated vasculitis	Hepatitis C virus cryoglobuline vasculitis, hepatitis B virus vasculitis, Syphilis-aortitis, Drug-immunocomplex vasculitis, Drug-ANCA vasculitis, 'kanker' vasculitis

Literatuur

- Kennedy C. **Cultuur en de Huid. Goed kijken en luisteren is het advies.** WCS Nieuws 2019; 35(4):12-5.
- Kennedy C. **Over stress en zo: een huidaandoening, een verhaal, een meditatie en een richtlijn.** WCS Nieuws 2022; 38(1): 14-173. 3. 3.
- Jennette CJ. **Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitis.** Clin Exp Nephrol, 2013; 7(5):603-6.
- Batista Morita TCA, Tres GFST, Jardim Criado RF et al. **Update on vasculitis: an overview and dermatological clues for clinical and histopathological diagnosis.** An Bras Dermatol, 2020; 95(3):355-71
- Mekkes JR. **Leucocytoclastische vasculitis/ Cutaneous Small Vessel Vasculitis.** Zakboek Dermatologie.
- Kennedy C. **'Niet alléén maar mondaften. De schaduwzijden van de ziekte van Behçet'.** WCS Nieuws 2020;37(2):43-8.

Bij deze wil ik graag dr. Johan Toonstra bedanken voor het beschikbaar stellen van de leerzame klinische foto's.

* Dr. Cornelis Kennedy, MPH, docent dermatologie en venereologie, afdeling huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden.