

Sluipmoordenaar loopt tegen de lamp

De ziekte van Wegener begint vaak met een ogenschijnlijk onschuldige verkoudheid en eindigt in het ergste geval met dodelijk nierfalen. Naar schatting zo'n 1500 Nederlanders lijden aan de auto-immuunziekte, waarbij ontstekingen van de bloedvaten uiteindelijk de nieren lam kunnen leggen. Dankzij een in Nederland ontwikkelde test valt de aandoening niet alleen aan te tonen, maar kan ook het effect van de behandeling van Wegener-patiënten worden gevolgd.

Een sluipmoordenaar - zo kun je de ziekte van Wegener het beste noemen. Dat is zeker in 1936 nog het geval, als de Duitse patholoog-anatoom Friedrich Wegener de kwaal voor het eerst beschrijft. De tot dan toe naamloze ziekte laat zich lastig herkennen: zij dient zich aan als een verkoudheid of longinfectie, maar ontardt vervolgens al vrij vlug in een nierziekte met een dodelijke afloop. Wegener ontdekt als eerste dat het bij 'zijn' ziekte niet om zomaar een neusverkoudheid gaat: bij patiënten met de aandoening komen opmerkelijk vaak bloedingen en korstvorming in de neus voor doordat er kleine bloedvaatjes gaan ontsteken. Veelal vindt de ontstekingsreactie (zogenoemd *vasculitis*) ook in andere organen plaats, of is de ontsteking daar zelfs begonnen. Want naast de neus blijken de longen, nieren, gewrichten en het zenuwstelsel eveneens door vasculitis getroffen te kunnen worden, en in zeldzame gevallen ook de huid, de ogen en het maag-darmstelsel. De ziekte van Wegener veroorzaakt in de aangetaste organen het afsterven van weefsel en gaat gepaard met de ophoping van ontstekingscellen (zogenoemd granulomen). Onbehandeld verergert de aandoening snel en uiteindelijk leidt zij tot de dood doordat de werking van de nieren of andere organen te gronde gaat. Dat juist de nieren door vasculitis worden geraakt, is niet zo verwon-

Nieren *in the picture*

preventie diagnose prognose therapie

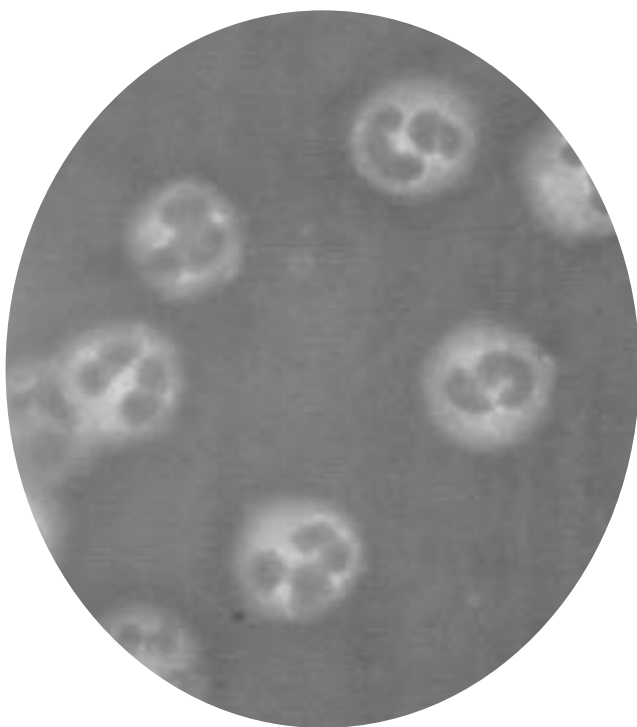
ANCA-test

Dit artikel is het tweede deel van een vierdelige reeks over de nieren waarin wordt ingegaan op de preventie, de diagnose, de prognose en de therapie van nieraandoeningen.

derlijk: het filterorgaan van de nier bestaat uit een kluwen van bloedvaatjes, de *glomerulus*, en als die vaatjes gaan ontsteken verliezen de bloedfilters hun functie door *glomerulonefritis* (zie daarvoor deel 1 uit deze serie in het vorige *Diagned Magazine*). Maar zover komt het tegenwoordig gelukkig niet meer. Tenminste, niet als de ziekte van Wegener tijdig wordt gediagnosticeerd en de patiënt vervolgens behandeld wordt met de ontstekingsremmer prednison en antibiotica als cyclofosfamide. De overlevingskans na vijf jaar stijgt dankzij een dergelijke behandeling van 20 procent tot 80 à 90 procent. Ondanks dit succes, tasten medici nog steeds in het duister over de precieze oorzaak van de ziekte van Wegener. Duidelijk is inmiddels wel dat het om een auto-immuunziekte gaat, waarbij het afweersysteem van patiënten in actie komt tegen hun eigen organen. Maar hoe die immunreactie precies teweeg wordt gebracht, blijft nog immer een raadsel.

Antilichamen

Het aantonen van de ziekte van Wegener is al lang geen raadsel meer. Begin jaren tachtig ontdekt de Amerikaanse onderzoeker Davies dat in het bloed van nierpatiënten met vasculitis zogeheten *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA's) voorkomen. Deze antilichamen zijn gericht tegen bepaalde witte bloedcellen, de zogeheten neutrofielen, al lijken ze zelf geen rol te spelen bij het ontstaan van vasculitis. In 1985 beschrijft de Nederlandse onderzoeker Fokko van der Woude vervolgens in *The Lancet* hoe een fluorescen-



ANCA-test

Deze test detecteert de aanwezigheid van *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* ofwel ANCA's in bloed. Dit zijn specifieke antilichamen die voorkomen bij mensen met de ziekte van Wegener. Ze richten neutrofielen, witte bloedcellen, te gronde.

1 ELISA-plaat gecoat met een substraat van neutrofielen.

neutrofielen

2 Serum van patiënt wordt toegevoegd.

3 Als in het serum ANCA's aanwezig zijn binden ze aan de neutrofielen.

ANCA

4 Serum wordt gewassen en fluorescerende labels, die aan de ANCA's kunnen binden, worden toegevoegd.

5 Na het wegwassen van ongebonden labels wordt de ELISA-plaat bekeken onder een fluorescentie-microscop; hoe meer licht hoe meer ANCA's in het serum aanwezig zijn.

label

ANCA's

Er worden drie typen *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA's) onderscheiden: c-ANCA, p-ANCA en a-ANCA. Deze naamgeving is ontstaan als gevolg van de oorspronkelijke detectiemethode van de antilichamen, waarbij onder een immunofluorescentiemicroscop naar kleuringsreacties werd gekeken. In sommige gevallen kleurde het hele cytoplasma (*cytoplasmic ANCA*), in andere gevallen vooral het gedeelte rondom de kern (*perinuclear ANCA*), in weer andere gevallen was er sprake van diffuse kleuring (*atypical ANCA*).

tietest op ANCA's bruikbaar is als diagnostisch gereedschap bij patiënten met de ziekte van Wegener. Bij deze ANCA-test wordt op een glazen plaatje een kleine hoeveelheid bloed van een 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 der jaren geëvolueerd tot een ELISA-test (zie infografiek).

De ANCA-test blijkt niet alleen bruikbaar voor de diagnostiek van de ziekte van Wegener, maar ook voor het aantonen van enkele zeldzamere auto-immuunaandoeningen die er aan verwant zijn: onder meer het *Churg-Strauss syndroom* (dat met astma gepaard gaat) en *microscopische polyangiïtis* (dat net als Wegener met nierontstekingen gepaard gaat). Ook bij deze 'ANCA-geassocieerde' aandoeningen kunnen ANCA's als marker worden gebruikt om de ziekte op te sporen. Het onderscheidend vermogen van deze tests is gebaseerd op het feit dat bij vasculitis de ANCA's vrijwel altijd gericht zijn tegen de eiwitten proteïnase-3 en *myeloperoxidase* (die voorkomen in het weefsel dat witte bloedcellen aanmaakt), terwijl ANCA's bij andere ontstekingsziekten tegen andere eiwitten gericht zijn. Hierdoor heeft een proteïnase-3 ANCA-test bijvoorbeeld een specificiteit van méér dan tachtig procent bij het aantonen van de ziekte van Wegener.

Complicaties

De toepassing van de tests gaat echter verder dan alléén de diagnostiek. Uit recent onderzoek van de Universiteit Maastricht blijkt namelijk dat ANCA's mogelijk ook bruikbaar zijn bij het monitoren van de behandeling van Wegener-patiënten en bij het voorspellen of er risico bestaat op complicaties in de toekomst. Normaal gesproken zijn de

ANCA's dankzij een prednison/cyclofosfamide-behandeling na verloop van tijd niet langer terug te vinden in het bloed van patiënten, wat erop duidt dat de vasculitis bij hen onderdrukt is. Bij sommige Wegener-patiënten blijken de ANCA's echter persistent aanwezig te blijven. Het Maastrichtse onderzoek toont aan dat bij hen de kans op een terugval - lees: niercomplicaties- bijna vijf keer zo groot is. Soortgelijke resultaten

Eenvoudige test voor moeilijke ziekte

werden gevonden bij patiënten met het Churg-Strauss syndroom en bij patiënten met microscopische polyangiïtis. Dit duidt erop dat blijvend hoge ANCA-waarden een goede indicator lijken voor een verminderd klinisch perspectief van patiënten met ANCA-geassocieerde aandoeningen. ●

Arthur van Zuylen

Met dank aan Dr. J. W. Cohen Tervaert, afdeling Klinische Immunologie Academisch Ziekenhuis Maastricht.

Specifieke antilichamen verraden ziekte van Wegener