



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

## Kleine vaten vasculitis

# Inhoudsopgave

Kleine vaten vasculitis	1
Inhoudsopgave	2
Vasculitis	4
Systemische klachten/symptomen van vasculitis	5
Vasculitis en gewrichten en spieren	10
Vasculitis en myalgie, myopathie en spierbiopsie	14
Vasculitis van de huid	18
Klachten en symptomen bij vasculitis van de huid	20
Andere klachten en symptomen bij vasculitis van de huid	24
Klachten en symptomen aan de huid bij systemische vasculitis	28
Diagnostiek van vasculitis van de huid	31
Verschuiven in biopsie voor stellen van diagnose vasculitis van de huid	33
Technische aspecten van belang bij een biopsie van de huid voor diagnose vasculitis	37
Plaats van immunofluorescentieonderzoek van de huid bij vasculitis	42
Kleinevatenvasculitis in de nieren	44
Renale klinische verschijnselen bij kleinevatenvasculitis	46
Microscopische hematurie met of zonder proteïnurie bij kleinevatenvasculitis	52
Proteïnurie en nefrotisch syndroom bij kleinevatenvasculitis	58
Gestoorde nierfunctie bij kleinevatenvasculitis	63
Diagnostiek primaire kleinevatenvasculitis met renale activiteit	69
Indicatie en rol van nierbiopsie bij primaire kleinevatenvasculitis	74
Vasculitis van het kno-gebied	77
Pulmonale vasculitis	87
Vasculitis en het maag-darmkanaal	94
Vasculitis en oog en orbita	101
Oogklachten en -symptomen bij vasculitis aan het oog of de orbita	104
Andere klachten en symptomen bij vasculitis aan het oog of de orbita	109
Oogklachten en symptomen bij systemische vasculitis	112

Diagnostiek bij vasculitis van het oog of de orbita	117
Centraal zenuwstelsel en vasculitis	123
Diagnostiek van vasculitis van het centrale zenuwstelsel	127
MRI van de hersenen als diagnostiek van vasculitis van het centraal zenuwstelsel.	131
Angiografie van cerebrale vaten bij vasculitis	136
Liquoronderzoek als diagnostiek bij vasculitis	142
Hersenbiopsie als diagnostiek bij vasculitis	147
Perifeer zenuwstelsel en vasculitis	153
Diagnostiek van vasculitis van het perifere zenuwstelsel	157
Elektromyografisch onderzoek als diagnostiek van vasculitis	160
Zenuwbiopsie als diagnostiek van vasculitis	163
Klachten en symptomen bij vasculitis van kleine vaten en polyarteriitis op de kinderleeftijd	168
Diagnostiek vasculitis van kleine vaten en polyarteriitis op de kinderleeftijd	176
Histologische diagnostiek bij vasculitis	181
De plaats van ANCA in de diagnostiek van vasculitis	186
De beste volgorde van testen (indirecte immunofluorescentietest en antigeenspecifieke testen) bij vasculitis	193
Beoordeling ANCA met de indirecte immunofluorescentietest in sera met antinucleaire antistoffen	196
Captures versus directe ELISA's bij de diagnostiek van vasculitis	199
Rol van Elastase-ANCA-bepaling bij diagnostiek van vasculitis	201
Effect incidentie en klinische manifestatie op interpretatie van ANCA resultatie bij diagnostiek vasculitis	204
Sneltesten in ANCA-geassocieerde vasculitisdiagnostiek	206
Plaats van cryoglobulines in de diagnostiek van vasculitis	209

## Vasculitis

### Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met vasculitis. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Klachten en symptomen die kunnen passen bij een vasculitis van een bepaalde orgaan en bij vasculitis door het hele lichaam
- De diagnostiek die nodig is voor het stellen van vasculitis van een orgaan en voor een vasculitis door het hele lichaam
- Speciale aandacht voor klachten en diagnostiek van vasculitis bij kinderen

### Voor wie is de richtlijn bedoeld?

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met vasculitis.

### Voor patiënten

Vasculitis betekent ontsteking van de bloedvaten. Bij een ontsteking van een bloedvat wordt het bloedvat beschadigd door het ontstekingsproces. Hierdoor kan het bloedvat gaan lekken, waardoor kleine bloedingstoringen ontstaan. Als de ontsteking gepaard gaat met vaatvernauwing of zelfs afsluiting van het bloedvat, dan krijgt het orgaan of het weefsel dat van die bloedvoorziening afhankelijk is, onvoldoende zuurstof. Dit kan uiteindelijk leiden tot schade aan die organen en weefsels die soms niet meer te herstellen is. De gevolgen van vaatwandontsteking zijn in sommige gevallen beperkt en voorbijgaand, maar in andere gevallen uitgebreid en ernstig.

Bij aanverwante informatie op deze website staat een link naar een patiëntenversie van de richtlijn.

Meer informatie over vasculitis is te vinden op de website van de dermatologen:

<http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Folder-Vasculitis-van-de-huid-2010.pdf>

### Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de dermatologen, reumatologen, internisten, nefrologen, logartsen, maag-darm-leverartsen, kinderartsen, KNO-artsen, neurologen, pathologen, radiologen, oogartsen en de Friedrich Wegener Stichting als patiëntenvereniging.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

# Systemische klachten/symptomen van vasculitis

## Uitgangsvraag

Welke systemische klachten/symptomen kunnen passen bij een systemische vasculitis en hoe vaak presenteert de ziekte zich met dergelijke klachten/symptomen?

## Aanbeveling

Bij onbegrepen vermoeidheidsverschijnselen en/of koortsp periodes van non-infectieuze origine, optredend gedurende ten minste drie weken dient de behandelende arts bedacht te zijn op het bestaan van een systemische vasculitis en dient altijd een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op interne organen, gewrichten, huid en zenuwstelsel te worden verricht, alsmede laboratorium- en ander aanvullend onderzoek, omdat tezamen met andere symptomen en/of verschijnselen de kans op de aanwezigheid van een andere aandoening, zoals vasculitis, toeneemt.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag zijn geen overwegingen geformuleerd.

## Inleiding

Patiënten met een actieve vorm van systemische vasculitis voelen zich doorgaans ziek en worden geconfronteerd met het volgende algemene klachtenpatroon:

- algemene malaise;
- febris e.c.i.;
- gewichtsverlies;
- vermoeidheid;
- verminderde eetlust.

Van deze systemische symptomen wordt febris e.c.i. nader toegelicht. In 1961 werd het syndroom febris e causa ignota (febris e.c.i.) door Petersdorf e.a. [Petersdorf, 1961] beschreven, waarin koorts het centrale symptoom was. Dit syndroom werd gedefinieerd als een ziekte met koorts gedurende ten minste drie weken, met minimaal driemaal een rectale temperatuur van 38,3°C of hoger, waarbij binnen één week van klinisch onderzoek geen diagnose kan worden gesteld. Sindsdien zijn vele patiënten beschreven met febris e.c.i., met evenzoveel verschillende onderliggende aandoeningen. Recentelijk is het oude criterium van één week klinisch onderzoek vervangen door het criterium 'ten minste drie dagen van klinisch onderzoek of ten minste drie poliklinische controles'. Vanzelfsprekend wordt bij koorts allereerst een infectieuze origine uitgesloten. De systemische ziekteverschijnselen bij vasculitis zijn van algemene inflammatoire aard en hierdoor weinig specifiek voor de aandoening. Ze kunnen in principe optreden bij elk systemische immunologische aandoening en infectieziekten.

## Conclusies

Niveau 3	Vasculitis manifesteert zich vaak aspecifiek met algemene klachten zoals: algemene malaise, febris e.c.i., gewichtsverlies, vermoeidheid en verminderde eetlust.  <i>C Cohen Tervaert 1987, Lane 2005</i>
-------------	---

Niveau 4	Indien de algemene ziekteverschijnselen gepaard gaan met een of meer orgaan-specifieke verschijnselen dan wordt de waarschijnlijkheid van de diagnose vasculitis nog groter.  <i>D mening van de werkgroep</i>
-------------	--

## Samenvatting literatuur

Uit de geselecteerde literatuur is gebleken dat bij systemische vasculitis systemische klachten frequent worden gezien. Hoe vaak vasculitis zich daadwerkelijk voor het eerst presenteert met dergelijke algemene klachten/symptomen wordt slechts sporadisch aangegeven. In een retrospectieve studie van Cohen-Tervaert werden 35 patiënten met de diagnose ziekte van Wegener geanalyseerd. Nagegaan werd welke symptomen de eerste uitingen waren van de ziekte van Wegener. Zeven (20%) patiënten hadden constitutionele symptomen (zoals moeheid, anorexie, temperatuursverhoging en gewichtsverlies) als eerste uiting van de ziekte. In alle andere gevallen traden deze in een later stadium op.

Lane e.a. (2005) gingen in een andere retrospectieve studie na hoe vaak primaire systemische vasculitis zich presenteert met algemene klachten. Dat bleek bij 11-33% (gemiddeld 24%) van de patiënten het geval te zijn. Deze twee retrospectieve studies zijn de enige die wij hebben kunnen vinden met cijfermatige gegevens over systemische klachten als primair presenterende symptomen bij systemische vasculitis. Indien we deze algemene symptomen separaat beoordelen, dan is febris e.c.i. het meest genoemde symptoom van primaire kleinevatenvasculitis (zie tabel 1).

Tabel 1. Primaire kleinevatenvasculitis als oorzaak van acute koorts van onbekende origine (*fever of unknown origin*)

Auteur (jaartal)	Land	Periode	Totaal	Niet-infectieuze inflammatie	Primaire kleinevatenvasculitis
Knockaert (1992)	België	1980-89	199	42 (21,1%)	3 (1,5%)
Kazanjian (1992)	USA	1984-90	86	20 (23,3%)	2 (2,3%)
De Kleijn (1995)*	Nederland	1988-91	53	12 (22,6%)	2 (3,8%)
De Kleijn (1997)	Nederland	1992-93	167	40 (24,0%)	9 (5,4%)
Tabak (2003)	Turkije	1984-01	117	39 (33,3%)	3 (2,6%)
Vanderschueren (2003)*	België	1990-99	290	68 (23,4%)	6 (2,1%)
Saltoglu (2004)	Turkije	1994-02	87	18 (20,7%)	6 (6,9%)
Zenone (2006)*	Frankrijk	1999-05	144	38 (26,4%)	3 (2,1%)
Bleeker-Rovers (2007)*	Nederland	2003-05	73	16 (21,9%)	3 (4,1%)

Volgens definitie van Petersdorf RG en Beeson PB (Medicine 1961;40:1-30): Koorts  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  minstens 3 maal vastgesteld over een periode van ten minste 3 weken en het ontbreken van een diagnose na 1 week klinische evaluatie.

\* Modificatie van Petersdorf en Beeson criteria volgens Durack DT en Street AC (Curr Clin Top Infect Dis 1991;11:35-51).

Los van de uitgangsvraag van primaire presentatie wordt in meerdere retrospectieve studies melding gemaakt van de aanwezigheid van systemische klachten in combinatie met meer orgaanspecifieke symptomen. Een goed voorbeeld hiervan is een Italiaanse retrospectieve studie waarbij 56 van de 75 geïncludeerde patiënten (75%) met systemische vasculitis ook daadwerkelijk systemische klachten hadden. [Pavone, 2006] De algemene klachten worden in de literatuur vrijwel altijd gezamenlijk als groep 'constitutional symptoms' genoemd. De algemene symptomen gaan bij een systemische vasculitis regelmatig gepaard met meer orgaanspecifieke klinische manifestaties, die grotendeels bepaald worden door de type/soort kleinevatenvasculitis en de primair aangedane organen (zie tabel 2). Indien de algemene symptomen gepaard gaan met een of meer orgaanspecifieke ziekteverschijnselen dan wordt de waarschijnlijkheid van de diagnose vasculitis groter. Een dergelijk algoritme model wordt echter niet door literatuurgegevens ondersteund.

Tabel 2. Klachten/symptomen mogelijk wijzend op vasculitis

<b>Algemeen</b>	Koorts, moeheid, gewichtsverlies, hypertensie, nachtzweeten
<b>Hematologie</b>	Anemie

<b>Tractus circulatorius</b>	Pericarditis, hartritmestoornissen, hartgeleidingsstoornissen, myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen, myocarditis, valvulitis
<b>Tractus respiratorius en kno</b>	Parotisvergroting, siccasyndroom, ulceraties mond- en tandvleeszwellingen, recidiverende sinusitis, bloederige korsten neus, otitis media/oorpijn, inflammatie septum nasi/vormverandering neus (zadelneus), acute doofheid, hemoptoë, pleuritis, interstitiële, diffuse of nodulaire longafwijkingen, dyspnoe/obstructief longlijden (astma/COPD), ulcera mond/keel, hoesten, tracheobronchiale ulcera/stenosen/pseudotumor, alveolaire hemorrhagie (spontaan of bij bronchoalveolaire lavage), stridor, lobulaire consolidaties, pseudonormale diffusiecapaciteit, restrictieve longfunctiestoornis, ontstoken oorschelp/chondritis, heesheid/stridor t.g.v. subglottische tracheastenose, neusobstructie, epistaxis, ulceratie neusslijmvlies, neuspoliepen, disfunctie buis van Eustachius, chondritis, mastoïditis, ductus nasolacrimalis stenose, pleurapijn, stridor, asymptomatische infiltraten
<b>Tractus digestivus</b>	(Al of niet caviterende) noduli, angine abdominale, bloederige diarree/ischemische colitis, darminfarct, braken/hematemesis, darmperforatie, melaena, ulceraties maag/duodenum/colon, pancreatitis
<b>Tractus urogenitalis</b>	Penisnecrose, epididymitis, prostatitis, proteïnurie (> 0,3gr/24 uur), erythrocyturie, microscopisch/macroscopische hematurie, nierfunctiestoornis, acute scrotale zwelling/pijn, evt. nierinfarct, nierarteriestenose
<b>Centraal en perifeer zenuwstelsel</b>	Snel progressieve (pijnlijke) symmetrische polyneuropathie, mononeuritis (multiplex), ischemisch CVA met vooraf hoofdpijn, ischemisch CVA op jonge leeftijd, nieuwe, ongewone hoofdpijn, insulden, coördinatieproblematiek, sensorisch dof gevoel, asymmetrische spierzwakte extremiteit, coma, encefalopathie, myelopathie, aseptische meningitis, diabetes insipidus, hersenzenuwuitval, myelitis transversa
<b>Tractus locomotorius</b>	Artralgieën, artritis, myalgie, spierzwakte, myopathie, osteonecrose
<b>Ogen</b>	Conjunctivitis, conjunctivagranulomen, keratoconjunctivitis sicca, siccasyndroom PUK (peripheral ulcerative keratitis), episcleritis, scleritis anterior/posterior, uveïtis (anterior/granulomateus/intermedi-air)/choroïditis/multifocale retinitis, retinale vasculitis(arterieel/veneus)/cotton wool spots/neovascularisaties, exsudatieve ablatio retinae, acute blindheid, amaurosis fugax, anterieure ischemische optico neuropathie (AION), centrale retinale arterie occlusie (CRAO)/ centrale retinale vene occlusie (CRVO), retinale arterietak occlusie (Branch Retinal Artery Occlusion BRAO)/ retinale venetak occlusie (Branch Retinal Vein Occlusion BRVO), dacryoadenitis, dacryocystitis/epiphora, orbitis, sinus cavernosus trombose, hersen-zenuwverlamming, Syndroom van Horner, pseudotumor orbitae/proptose/diplopie/restrictieve myopathie/exposure keratopathie/compressie nervus opticus
<b>Huid</b>	Petechiae, purpura, hemorrhagische bullae, gangreen, ulceraties, nagelrieminfarcten, nagelrandinfarcten, rode huiduitslag, raynaudfenomeen, nodi, livedo (racemosa), urticariële laesies, necrose, atrofie blanche, pustels (M Behçet), ecchymosen, urticaria, subcutane noduli

## Verantwoording



Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine* 2007; 86: 26-38.
- 2 - Cohen Tervaert JW, Van der Woude FJ, Kallenberg CGM. Analyse van de symptomen voorafgaand aan de diagnose ziekte van Wegener. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1987; 131: 1391-4.
- 3 - Kleijn EM de, Meer JW van der. Fever of unknown origin (FUO): report on 53 patients in a Dutch university hospital. *Neth J Med* 1995; 47: 54-60.
- 4 - Kleijn EM de, Vandenbroucke JP, Meer JW van der. Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* 1997; 76: 392-400.
- 5 - Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 968-73.
- 6 - Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 51-5.
- 7 - Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *Q J Med* 2005; 98: 97-111.
- 8 - Pavone L, Grasselli C, Chierici E, Maggiore U, Garini G, Ronda N, et al. Outcome and Prognostic Factors During the Course of Primary Small-Vessel Vasculitides. *J Rheumatol* 2006; 33: 1299-306.
- 9 - Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1-30.
- 10 - Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HS, Sanli A, Dündar IH. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. *J Infect* 2004; 48: 81-5.
- 11 - Tabak F, Mert A, Celik AD, Ozaras R, Altiparmak MR, Ozturk R, et al. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection* 2003; 31: 417-20.
- 12 - Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1033-41.
- 13 - Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 632-38.

# Vasculitis en gewrichten en spieren

## Uitgangsvraag

- a) Welke klachten of symptomen van de gewrichten kunnen passen bij een vasculitissyndroom dat zich primair in het gewricht manifesteert? En hoe vaak?
- b) Welke klachten of symptomen buiten de gewrichten kunnen passen bij een vasculitissyndroom dat zich primair in het gewricht manifesteert? En hoe vaak?
- c) Welke klachten of symptomen van de gewrichten kunnen passen bij een systemische vasculitis? En hoe vaak?
- d) Welke gewrichtsdiagnostiek is nodig voor het stellen van de diagnose vasculitissyndroom dat zich primair in het gewricht manifesteert?
- e) Welke gewrichtsdiagnostiek is nodig voor het stellen van de diagnose systemische vasculitis?

## Aanbeveling

Bij de aanwezigheid van artralgieën of artritis dient altijd een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op de gewrichten te worden verricht, inclusief lichamelijk onderzoek van interne organen, huid en zenuwstelsel, alsmede laboratorium- en ander aanvullend onderzoek, omdat tezamen met andere symptomen en/of verschijnselen de kans op de aanwezigheid van een andere aandoening, zoals vasculitis, toeneemt.

Bij het ontstaan van artralgieën of artritis in combinatie met petechieën of purpura is de kans aanwezigheid van vasculitis sterk verhoogd, en dient specialistisch onderzoek plaats te vinden ter bevestiging c.q. uitsluiting en verdere classificatie van vasculitis.

Bij in korte tijd (enkele weken tot maanden) ontstaan van artralgieën of artritis in combinatie van neuropathische klachten is de kans op aanwezigheid van vasculitis sterk verhoogd, en dient specialistisch onderzoek plaats te vinden ter bevestiging c.q. uitsluiting en verdere classificatie van vasculitis.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag zijn geen overwegingen geformuleerd.

## Inleiding

Artralgieën en artritis zijn beide symptomen die bij diverse zeer uiteenlopende ziektebeelden gevonden kunnen worden. Een uitgebreide differentiële diagnose is mogelijk, variërend van reumatische ziektebeelden in engere zin (bijv. reumatoïde artritis (RA), systemische lupus erythematoses (SLE), syndroom van Sjögren), tot infecties, maligniteiten en vasculitissyndromen aan toe. Deze ziektebeelden worden niet apart besproken. De volgende ziektebeelden met primaire vasculitis kunnen gepaard gaan met artralgieën als artritis:

- polyarteriitis nodosa (PAN);
- Wegener, ziekte van;
- Churg-Strauss, syndroom van;
- microscopische polyangiitis;
- Henoch-Schönlein, ziekte van;

- cutane leukocytoclastische angiïtis/cutane kleinevatenvasculitis;
- cryoglobulinemie-geassocieerde vasculitis;
- hypocomplementemische urticariële vasculitis.

Tabel 1. Ziektebeelden die gepaard kunnen gaan met artralgieën en artritis, naar primair of secundaire systemische vasculitissyndromen

	Primaire systemische vasculitissyndromen	Secundaire systemische vasculitissyndromen
Grote vaten	Reuscelarteriïtis/ arteriïtis temporalis, ziekte van Takayasu	
Middelgrote en kleine bloedvaten	Periarteriïtis nodosa (PAN), Cutane PAN, ziekte van Kawasaki, syndroom van Cogan	
Kleine bloedvaten	ANCA-geassocieerde vasculitiden: ziekte van Wegener, microscopische polyangiïtis, churg-straussyndroom, ziekte van Henoch-Schönlein, cryoglobulinemie geassocieerde vasculitis, cutane leukocytoclastische vasculitis, ziekte van Behçet, hypocomplementemische urticariële vasculitis	Reumatische ziekten in engere zin: reumatoïde artritis (RA) systemische lupus erythematoses (SLE), sjögrensyndroom (SS), systemische sclerodermie (SSc), dermato/polymyositis (DM/PM). Infectieuze ziektebeelden: viraal (hep. B/C, hiv, EBC, CMV, etc) bacterieel (syfilis, streptokokken, meningokokken, etc); fungi, parasieten. Secundaire lymfoproliferatieve aandoeningen

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Artralgieën en artritis kunnen de eerste uiting zijn van systemische vasculitis.  <i>C Cohen Tervaert 1987, Noritake 1987</i>
-----------------	---

<b>Niveau 4</b>	Bij aanwezigheid van artralgieën en artritis hoort een uitgebreide lijst met differentiële diagnoses, waaronder de vasculitissyndromen.  <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

<b>Niveau 4</b>	Bij artralgieën en artritis kan men door een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op gewrichten, interne organen, huid, zenuwstelsel een systemische vasculitis op het spoor komen.  <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	--

<b>Niveau 4</b>	Aangezien vasculitis zich niet primair in de gewrichten manifesteert, is het niet zinvol een synoviumbiopt te verrichten voor de diagnose en diagnostische work-up van vasculitis.
	<i>D Mening van de werkgroep</i>

## Samenvatting literatuur

### *Uitgangsvragen a & b*

Een vasculitissyndroom dat zich primair in het gewricht manifesteert komt niet voor. Daar is geen anatomisch substraat voor en derhalve vervalt de beantwoording van deze vraag.

### *Uitgangsvraag c*

Zowel artralgieën als artritis kunnen een begeleidend symptoom en daarmee ook de eerste uitingsvorm zijn van een systemische vasculitis. De aard van gewrichtsklachten kan persisterend in de tijd zijn met aanhoudende subjectieve of objectieve gewrichtspijn en/of objectieveerbare gewrichtszwelling, maar ook wisselende perioden van subjectieve of objectieve pijn en/of objectieveerbare gewrichtszwelling (ook wel respectievelijk verspringende artralgieën of verspringende artritis genoemd) kunnen voorafgaan aan de diagnose. De incidentie van dergelijke gewrichtsklachten als eerste uiting van een systemisch vasculitissyndroom is onbekend bij gebrek aan systematisch onderzoek. De ervaring van de werkgroepleden leert dat dergelijke symptomen zeer regelmatig voorkomen. Artralgieën en artritiden kunnen dus de eerste uitingsvorm zijn van vasculitissyndromen, en derhalve is in combinatie met andere systemische symptomen als gewichtsverlies en/of koorts verder onderzoek aangewezen. Het voorkomen van meerdere symptomen doet de kans op de aanwezigheid van vasculitis toenemen. Er wordt verwezen naar de flowchart voor het aanvullende onderzoek. (zie de bijlage *Samenvatting/diagnostisch stroomdiagram*)

### *Uitgangsvraag d*

Een vasculitissyndroom dat zich primair in het gewricht manifesteert komt niet voor. Daar is geen anatomisch substraat voor en derhalve vervalt de beantwoording van deze vraag.

### *Uitgangsvraag e*

Artralgieën en artritiden kunnen de eerste uitingsvorm zijn van vasculitis syndromen. Alleen met een uitgebreide anamnese in combinatie met uitgebreid lichamelijk onderzoek, eventueel met gericht aanvullend laboratorium, beeldvormend en histologisch onderzoek, kan met vasculitis op het spoor komen. Indien er (nog) niet reeds sprake is van een bekend onderliggende reumatische ziekte als RA, SLE, systemische sclerose (SSc), sjögrensyndroom (SS), dermato/polymyositis (DM/PM) dan wordt voor het aanvullend onderzoek verwezen naar de bijlage *Samenvatting/diagnostisch stroomdiagram*. Overigens is de kans uitermate klein dat nadat vasculitis is vastgesteld, er sprake is van nog niet eerder vastgestelde secundaire reumatische ziektebeelden als RA, SSc of DM/PM. De kans op de aanwezigheid van een niet eerder vastgestelde diagnose SLE of het syndroom van Sjögren lijkt iets groter, alhoewel systematisch onderzoek hiernaar ontbreekt. Het verrichten van een synoviumbiopt is voor de diagnose en diagnostische work-up van vasculitis niet zinvol. Het verrichten van radiologisch onderzoek van gewrichten is voor het stellen van de diagnose systemische vasculitis niet zinvol, en komt alleen in aanmerking als andere reumatologische ziekten in de

differentiaaldiagnose voorkomen waar beeldvorming zinvol voor is (bijvoorbeeld o.a. (pseudo)jicht, of artrose). Voor aanvullende diagnostiek wordt verwezen naar de bijlage *Samenvatting/diagnostisch stroomdiagram*.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

1 - Cohen Tervaert JW, Woude FJ van de, Kallenberg CGM. De ziekte van Wegener: Een ernstige aandoening met een sluipend begin. Ned T Geneesk 1987; 131: 1391-4.

2 - Noritake DT, Weiner SR, Bassett LW, Paulus HE, Weisbart R. Rheumatic manifestations of Wegeners granulomatosis. J Rheumatol 1987; 14: 949-51.

# Vasculitis en myalgie, myopathie en spierbiopsie

## Uitgangsvraag

Vasculitis en myalgie, myopathie en spierbiopsie

## Aanbeveling

Een spierbiopt in het kader van vasculitis is aangewezen indien er sprake is van ernstige spierzwakte (betreffende spiergroep) of kuitpijn (bijv. biopt m. gastrocnemius), tenzij op een minder belastende wijze histologisch bewijs voor vasculitis verkregen kan worden. Een spierbiopt dient ook overwogen/verricht te worden als er sprake is van verdenking vasculitis, maar er geen orgaangericht biopt kan worden verricht c.q. geen ander orgaan is betrokken.

Bij het stellen van de indicatie van een spierbiopt en het verrichten van de beoordeling van spierbiopten dient rekening gehouden te worden met:

goede indicatie, d.w.z. een hogere a-priorikans op vasculitis, veelal een expert opinion; hoeveelheid spier verkregen met open chirurgische biopsie moet minimaal 1x1x1 cm zijn; tenminste 20 coupes over het gehele biopt worden opgesneden en beoordeeld; indien geen vasculitis aantoonbaar met eerder genoemde methode maar wel perivasculaire infiltraten aantoonbaar zijn, het materiaal verder geheel opsnijden; indien geen vasculitis aantoonbaar met eerder genoemde methode maar hoge a-priorikans op vasculitis, het spiermateriaal verder geheel opsnijden en beoordelen; het heeft de voorkeur om een spierbiopt af te nemen voor het starten van corticosteroiden.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

## Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Spierpijn en spierzwakte kunnen een uiting zijn van kleinevatenvasculitis.  <i>D Mening van de werkgroep</i>
<b>Niveau 3</b>	De opbrengst van een blind spierbiopt is als screeningmethode voor het stellen van de diagnose vasculitis minder dan 30%.  <i>C Magistris, 1998; Prayson, 2002, 2006; Vital, 2006</i>

<b>Niveau 3</b>	<p>De opbrengst van een spierbiopt is hoog bij de aanwezigheid van een hoge a-priori kans op vasculitis van de kleine en middelgrote vaten indien sprake is van:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. systemische verschijnselen van meerdere betrokken organen of neuropathie;</li> <li>2. het spierbiopt van voldoende grootte is (1x1x1 cm);</li> <li>3. er minimaal 20 coupes in sprongserie beoordeeld worden.</li> </ol> <p><i>C Prayson, 2002, 2006; Vital, 2006; Voskuyl, 2003; Zwinderman, 2000</i></p>
-----------------	---

<b>Niveau 4</b>	<p>Het heeft de voorkeur om een spierbiopt af te nemen voor het starten van corticosteroïden.</p> <p><i>D Mening van de werkgroep</i></p>
-----------------	---

## Samenvatting literatuur

### *Myalgie en myopathie*

Spierspieren (myalgie) en myopathie (spierzwakte al dan niet in combinatie met myalgie) kunnen een uiting zijn van vasculitis, echter beide symptomen zijn niet erg specifiek en sensitief voor vasculitis. De myopathische afwijkingen kunnen direct het gevolg zijn van inflammatoire vasculaire afwijkingen (in dat geval wordt gesproken van myositis), maar ook secundair aan de neurogene afwijkingen die kunnen optreden bij vasculitis syndromen. Systematisch onderzoek naar het voorkomen van myalgie en myopathie bij vasculitis ontbreekt en derhalve kunnen geen betrouwbare epidemiologische gegevens worden gemeld.

### *Spierbiopsie*

In het algemeen verdient het de voorkeur om histologische bevestiging van vasculitis te verkrijgen met behulp van een biopt van een aangedaan orgaan (bijv. huid, nier, zenuw, neusslijmvlies, longen). Er kunnen zich evenwel omstandigheden voordoen dat geen orgaangericht biopt kan worden afgenomen, en dan is een niet-orgaangerichte biopsie (zogenaamde blinde biopsie) een mogelijkheid. Spierbiopsie is van de niet-orgaangerichte biopsiemethoden (naast rectumslijmvlies- en lipbiopsie) de meest gebruikte techniek [Voskuyl, 2003; Tribe, 1981; Flipo, 1994]. De diagnostische waarde van een spierbiopsie wordt echter als laag bestempeld (< 25%). Dit hangt overigens meer samen met de techniek van biopteren en het bewerken van het preparaat dan met de histologische interpretatie zelf. Factoren die de diagnostische waarde van spierbiopsieën bepalen, zijn o.a.:

- de hoeveelheid spiermateriaal die wordt verkregen;
- het 'scattered' voorkomen van vasculitisafwijkingen in spierweefsel;
- aantal coupes dat wordt beoordeeld;
- het verrichten van sprongseries bij het opsnijden van het materiaal.

De diagnostische opbrengst kan worden verhoogd tot 85% indien aan een aantal voorwaarden wordt voldaan:

- goede indicatie, d.w.z. een hogere a-priorikans op vasculitis;
- hoeveelheid spier verkregen met open chirurgische biopsie moet minimaal 1x1x1 cm zijn [Voskuyl, 2003];
- ten minste 20 coupes (4 sprongseries met 5 coupes per serie) over het gehele biopt worden opgesneden en beoordeeld [Zwinderman, 2000];

- indien geen vasculitis aantoonbaar met eerder genoemde methode maar wel perivasculaire infiltraten aantoonbaar zijn, het materiaal verder geheel opsnijden [Voskuyl, 1998];
- indien geen vasculitis aantoonbaar met eerder genoemde methode maar hoge a-priorikans op vasculitis, het materiaal verder geheel opsnijden en beoordelen.

In hoeverre het spierbiopt moet worden afgenomen uit een symptomatische spier (d.w.z. pijn of zwakte) is onduidelijk, hetgeen wordt geïllustreerd doordat zowel in symptoomloze als uit symptomatische spieren vasculitis histologisch vastgesteld kan worden. Tenzij er sprake is van evidente spierzwakte, lijken eerder genoemde argumenten belangrijker voor de hoogte van diagnostische opbrengst van een spierbiopt dan het wel of niet aanwezig zijn van symptomen. Indien er sprake is van invaliderende kuitpijn al dan niet in combinatie met koorts/ en huidafwijkingen, dan is een geïsoleerde vasculitis van de kuit mogelijk aanwezig. Een spierbiopt van de m. gastrocnemius is dan geïndiceerd [Khellaf, 2007].

De meest gebruikte techniek van spierbiopsie is de open chirurgische techniek, de zogenaamde huid-spier-fascie-biopsie, meestal ter plaats van de m. quadriceps femoris of de m. gastrocnemius [Voskuyl, 2003; Prayson, 2002]. Een alternatief voor de enkelvoudige open chirurgische spierbiopsie is een gecombineerde open chirurgische spierbiopsie uit de m. peroneus brevis met een zenuwbiopsie uit de nervus peroneus superficialis. De combinatie van dergelijke methoden verhoogt de opbrengst van de individuele biopsieplaatsen [Collins, 2000; Vital, 2006].

Behalve een open chirurgische spierbiopsie bestaat ook de mogelijkheid van een semi-open percutane spierbiopsie met een conchotoomtang of een naaldbiopsie [Dorph, 2001; Voskuyl, 2003; Magistris, 1998]. Deze vinden plaats via een incisie van huid en fascie, waarbij spierbiopten kunnen worden verkregen met een diameter variërend tussen de 3-5 mm voor de conchotoomtang en een lengte van 8-12 mm voor de naaldbiopsie. De diagnostische opbrengst van deze semi-open spierbiopsieën lijken ten opzichte van de open chirurgische biopsieën in het algemeen iets kleiner te zijn, waarschijnlijk als gevolg van de geringere hoeveelheid te verkrijgen materiaal. Het verrichten van spierbiopsieën op meerdere plaatsen kan de diagnostische opbrengst verhogen, en als zodanig kunnen open en semi-open spierbiopsieën beide een plaats hebben in de diagnostische work-up van vasculitis syndromen [Voskuyl, 2003; Prayson, 2006].

Voor histologisch onderzoek kan het spierweefsel het beste via isopentaan worden ingevroren. Dit levert niet alleen de beste morfologie, maar maakt ook enzymhistochemische kleuringen mogelijk, bijvoorbeeld ATP-ase kleuringen. Deze kunnen zeer informatief zijn, bij voorbeeld in geval van neurogene atrofie, die soms veroorzaakt wordt door vasculitis van (verzorgende vaten van) de aanvoerende zenuw. In de praktijk lijkt, indien het biopt niet in een centrum wordt genomen is directe formaline fixatie veiliger dan invriezen in vloeibare stikstof. Het risico op verlies van morfologie bij suboptimaal invriezen weegt zwaarder dan het verlies van enzymhistochemische mogelijkheden.

Het is uit de literatuur niet bekend in hoeverre het aantonen van vasculitis beïnvloed wordt door het gebruik van corticosteroiden. Om discussie hierover te vermijden kan het spierbiopt beter worden afgenomen voordat gestart wordt met corticosteroiden.

Er zijn geen literatuur gegevens omtrent de diagnostische opbrengst van spierbiopten bij alle soorten vasculitiden. Er is lijkt in eerste instantie geen indicatie te zijn voor spierbiopten bij de volgende primaire vasculitis syndromen, onder meer vanwege de afwezigheid van betrokkenheid van bloedvaten in spieren hierbij:



reuscelarteriïtis/ arteriïtis temporalis, ziekte van Takayasu, ziekte van Kawasaki, syndroom van Cogan, ziekte van Henoch-Schönlein, hypocomplementemische urticariële vasculitis, ziekte van Behçet.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Groinseth GS, et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000; 55: 636-43.
- 2 - Dorph C, Nennesmo I, Lundberg IE. Percutaneous conchotome muscle biopsy. A useful diagnostic and assessment tool. *J Rheumatol* 2001; 28: 1591-9.
- 3 - Flipo RM, Janin A, Hachulla E, Houvenagel E, Foulet A, Cardon T, et al. Labial salivary gland biopsy assessment in rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1994 ; 53: 648-52.
- 4 - Khellaf M, Hamidou M, Pagnoux C, Michel M, Brisseau JM, Chevalier X, et al. Vasculitis restricted to the lower limbs: a clinical and histopathological study; *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 554-6.
- 5 - Magistris MR, Kohler A, Pizzolato G, Morris MA, Baroffio A, Bernheim L, et al. Needle muscle biopsy in the investigation of neuromuscular disorders. *Muscle and Nerve* 1998; 21: 194-200.
- 6 - Prayson RA. Skeletal muscle vasculitis exclusive of inflammatory myopathic conditions: a clinicopathological study of 40 patients. *Hum Pathol* 2002; 33: 989-95.
- 7 - Prayson RA. Diagnostic Yield associated with multiple simultaneous skeletal muscle biopsies. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 843-8.
- 8 - Tribe CR, Scott DG, Bacon PA. Rectal biopsy in the diagnosis of systemic vasculitis. *J Clin Pathol*.1981; 34: 843-50.
- 9 - Vital C, Vital A, Canon M, Jaffe A, Viallard JF, Ragnaud JM, et al. Combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. A 16-year retrospective study of 202 cases. *J Peripheral Nerv Sys* 2006; 11: 20-9.
- 10 - Voskuyl AE, Duinen SG van, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. The diagnostic value of perivascular infiltrates in muscle biopsy specimens for assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 114-7.
- 11 - Voskuyl AE, Hazes JM, Zwinderman AH, Paleolog EM, Meer FJ van der, Daha MR, et al. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 407-13.
- 12 - Zwinderman AH, Voskuyl AE, Schelhaas DD, Duinen SG van, Bas JM van der, Hazes JMW. Diagnostic strategies for histological examination of muscle biopsy specimens for the assessment of vasculitis in rheumatoid arthritis. *Stat Med* 2000; 19: 3433-47.

## Vasculitis van de huid

Het onderwerp vasculitis van de huid wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwingen kunt u vinden in deze submodules.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

- 1 - Akpek EK, Uy HS, Christen W, Gurdal C, Foster CS. Severity of episcleritis and systemic disease association. *Ophthalmology* 1999; 106: 729-31.
- 2 - Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do DV, Jabs DA. Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology* 2004; 111: 501-6.
- 3 - Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1983; 90: 279-90.
- 4 - DeRemee RA. Extrapulmonary manifestations of Wegeners granulomatosis and other respiratory vasculitides. *Semin Respir Med* (1988) 9: 403-408.
- 5 - Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegeners granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 949-86.
- 6 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff S. Ziekte van Wegeners granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 7 - Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegeners granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *Laryngoscope* 2002; 112: 1945-50.
- 8 - Foster CS, Vitale AT, eds. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002; 823.
- 9 - Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E: Diagnosis and evaluation of vasculitis. *Rheumatology* 2000; 3: 245-52.
- 10 - Harman LE, Margo CE. Wegeners granulomatosis. *Survey Ophthalmol* 1998; 42: 458-80.
- 11 - Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafiralis P, Sangwan V, Nguyen O, et al. Wegeners granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 1025-32.
- 12 - Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 13 - Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1992; 99: 120-4.
- 14 - Knoch DW, Lucarelli MJ, Dortzbach RK, Smith ME. Limited Wegener granulomatosis with 40 years of follow up. *Arch of Ophthalmol* 2003; 121: 1640-2.
- 15 - Kornblutt AD, Wolff SM, de Fries HO, Fauci AS. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 1453-65.
- 16 - Lindberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinicopathological report and biopsy technique. *Ophthalmol* 1986; 93: 800-3.
- 17 - Messmer EM, Foster CS. Vasculitic Peripheral Ulcerative Keratitis. *Survey of Ophthalmol* 1999; 43: 379-96.
- 18 - McDonald TJ, DeRemee RA. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1983; 93: 220-31.
- 19 - McCluskey P, Powell RJ. The eye in systemic inflammatory diseases. *Lancet* 2004; 364: 2125-33.
- 20 - Newman NJ, Slamovits TL, Friedland S, Wilson WB. Neuro-ophthalmic manifestations of meningocerebral inflammation from the limited form of Wegeners granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 613-21.
- 21 - Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P, Lightman S. Scleritis. *Survey of Ophthalmol* 2005; 50: 351-63.
- 22 - Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegeners granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis*

Rheum 2006; 35: 284-92.

23 - Perez VL, Chavala SH, Ahmed M, Chu D, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Ocular manifestations and concepts of systemic vasculitides. *Survey of Ophthalmol* 2004; 49: 399-418.

24 - Provenzale JM, Mukherii S, Allen NB, Castillo M, Weber AW. Orbital involvement by Wegener. Imaging findings. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 929-34.

25 - Stavrou P, Deutsch J, Rene C, Laws DE, Luqmani RA, Murray PI. Ocular manifestations of classical and limited Wegeners granulomatosis. *Q J Med* 1993; 86: 719-25.

26 - Takanashi T, Uchida S, Arita M, Okada M, Kashii S. Orbital inflammatory pseudotumor and ischaemic vasculitis in Churg-Strauss syndrome, a report of two cases and review of the literature. *Ophthalmol* 2001; 108: 1129-33.

27 - Talar-Williams C, Sneller MC, Langford CA, Smith JA, Cox TA, Robinson MR. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patients with Wegeners granulomatosis. *B J Ophthalmol* 2005; 89: 493-7.

28 - Watson PG, Hazleman BL, Pavesio CE, Green WR. The sclera and systemic disorders. Butterworth Heinemann second edition, 2004.

29 - Wolff-Kormann PG, Stefani FH, Riedel KG. Okulare fruhsymptome bei Wegener-Granulomatose. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 488-91.

30 - Woo TL, Francis IC, Wilcsek GA, Coroneo MT, McNab AA, Sullivan TJ. Australasian orbital and adnexal Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 2001; 108: 1535-43.

## Klachten en symptomen bij vasculitis van de huid

### Uitgangsvraag

Welke klachten of symptomen van de huid kunnen passen bij een vasculitis van de huid? En hoe vaak?

### Aanbeveling

Bij patiënten met palpabele purpura moet men altijd denken aan vasculitis; zeker als dat voorkomt in combinatie met nod(ul)i, papels, ulcera, livedo, urticariële laesies en necrose.

Bij patiënten met nodi, livedo, eventueel met necrose en ulcera moet men altijd denken aan cutane PAN.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

### Inleiding

De Chapel-Hill-indeling van vasculitis is gebaseerd op grootte van de aangedane vaten, deze grootte kan correleren met de dermatologische bevindingen. Daarom kan de dermatoloog een belangrijke rol spelen bij het stellen van de diagnose en het bepalen van de onderzoeksrichting. Het doel van dit hoofdstuk is het herkennen van de klinische manifestaties van vasculitis van de huid, het kunnen inschatten en plaatsen van betrokkenheid van andere organen dan de huid en de uiteindelijke diagnose, het verrichten van adequate huiddiagnostiek en het aanvragen van relevante aanvullende onderzoeken.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>Palpabele purpura zijn de meest voorkomende huidafwijkingen bij vasculitis van de kleine vaten van de huid. De kans dat men met vasculitis te maken heeft neemt toe als deze afwijkingen gepaard gaan met, nod(ul)i, erythemateuze papels, ulcera, livedo, urticariële laesies en necrose van de huid.</p> <p><i>B zie tabel 1 en bijbehorende referenties</i></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Minder frequente huidafwijkingen bij vasculitis van de kleine vaten van de huid zijn bullae, pustels, vesikels en het raynaudfenomeen.</p> <p><i>B zie tabel 1 en bijbehorende referenties</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Palpabele purpura kan ook een uiting zijn van een andere aandoening dan vasculitis, zoals bacteriëmie.</p> <p><i>C Garcia 2001</i></p>

<b>Niveau 2</b>	De combinatie van nodi, livedo, eventueel met necrose en ulcera is zeer suggestief voor de diagnose cutane PAN.	
	<i>B</i>	<i>Agard, 2003; Guillevin, 1999</i>
	<i>C</i>	<i>Daoud, 1994</i>
	<i>D</i>	<i>Fiorentino, 2003</i>

## Samenvatting literatuur

De zoekstrategie (*zie zoekverantwoording*) leverde negentig artikelen op waarvan de abstracts door twee personen onafhankelijk van elkaar zijn beoordeeld. Na selectie op basis van deze abstracts vielen zestig artikelen af. Er bleven dertig artikelen over die full-text zijn beoordeeld op hun kwaliteit en inhoud. Van de dertig artikelen die full-text voor deze vragen werden beoordeeld, bleken 22 uiteindelijk geschikt om de uitgangsvragen te beantwoorden. Acht artikelen waren niet bruikbaar omdat er daarin zeer kleine aantallen patiënten werden beschreven (n=1-4). Zeventien studies handelden over de vraag welke, en in welke frequentie huidafwijkingen voorkwamen bij de diagnose vasculitis.

Vier artikelen vergeleken verschillende vormen van vasculitis met elkaar, dertien artikelen gingen uit van een vastgesteld type vasculitis en beschreven daarna welke huidverschijnselen daarbij werden gevonden. Vier artikelen gingen uit van een van de klinische verschijnselen passend bij vasculitis en berekenden daarna bij hoeveel mensen een histologisch bevestigde vasculitis werd gevonden. Kenmerken van de studies zijn weergegeven in de evidence tabellen. De symptomen die kunnen passen bij vasculitis van de huid en de frequentie daarvan zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Frequenties van huidverschijnselen bij vasculitis

	<b>Frequentie</b>	<b>Aantal studies</b>
Palpabele purpura	10-100%	13
Nodi	1-38%	13
Erythemateuze papels	2-25%	13
Ulcera	8-46%	8
Livedo	1-56%	7
Urticariële laesies	1-21%	5
Pustels	1-17%	2
Ischemie/infarcten	1-30%	2
Hemorragische skin rash	20%	1
Bullae	1-10%	3
Vesikels	1%	1
Raynaud	1%	1

De meest frequent voorkomende huidafwijkingen bij vasculitis volgens de literatuur zijn palpabele purpura. Ulcera, papels, petechieën, nod(ul)i, urticariële laesies en livedo vormen een middengroep. Weinig frequent zijn bullae, het raynaudfenomeen, pustels, vesikels, necrose en ulceratie. Wel is het per vasculitisvorm verschillend welke klinische verschijnselen het meest worden gezien. Volgens de leerboeken en reviewartikelen zijn bij kleinevatenvasculitis met name de volgende verschijnselen te vinden: palpabele purpura, papels, vesikels, petechieën en splinterbloedingen, pustels en urticariële laesies. Nod(ul)i, livedo, necrose en ulceratie komen bij kleinevatenvasculitis veel minder vaak voor (die zijn kenmerkend voor middelgrotevatenvasculitis). Wanneer wordt uitgegaan van een bepaald type vasculitis, worden huidafwijkingen gerapporteerd in zeer wisselende frequenties (tabel 2).

Tabel 2. Frequentie van huidafwijkingen bij verschillende types vasculitis, zoals gerapporteerd in diverse studies

Type vasculitis	Frequentie
Wegener	14 %, resp. 47%
p-ANCA kleinevatenvasculitis	19 resp. 9 %
Churg-straussvasculitis	40 resp. 49 %
CSV(cutaneous small vessel vasculitis)	51 resp. 100 %
Microscopische polyangiitis	62 %
Cutane PAN	80 %
Henoch-schönleinpurpura	100 %

Palpabele purpura komt vaak voor bij vasculitis. Echter, wanneer een patiënt palpabele purpura heeft, staat het niet vast dat het een vasculitis betreft. Eén studie heeft namelijk laten zien dat bij patiënten met palpabele purpura, 3% van de patiënten geen vasculitis had maar een bacteriëmie [Garcia, 2001]. Het lijkt echter wel zo te zijn dat de afwezigheid van palpabele purpura de diagnose vasculitis van de kleine vaten van de huid onwaarschijnlijk maakt. De studie van Kavipurapu et al. rapporteert dat 100% van de patiënten met niet-palpabele purpura geen vasculitis heeft [Kavipurapu, 1991].

Bij middelgrotevatenvasculitis, wordt de klinische presentatie gedomineerd door nodi, ulcera, en livedo. Urticariële laesies die gezien kunnen worden bij vasculitis verschillen van 'echte' urticaria doordat zij meestal langer dan 48 uur blijven bestaan, het onderscheid kan echter moeilijk zijn.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

1 - Agard C, Mouthon L, Mahr A, Guillevin L. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa, how and when do they start? Arthritis Rheumatism 2003; 49: 709-15.

2 - Alpsy E, Uzun S, Akman A, Alpaslan Acar M, Memisoglu HR, et al. Histological and immunofluorescence findings of

non-follicular papulopustular lesions in patients with Behcets disease. *JEADV* 2003; 17: 521-4.

3 - Cupps TR, Springer RM, Fauci AS. Chronic, recurrent small-vessel cutaneous vasculitis, clinical experience in 13 patients. *JAMA* 1982; 247: 1994-8.

4 - Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Daniel Su WP. Cutaneous Wegeners granulomatosis: clinical, histopathologic and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 605-12.

5 - Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol* 1997; 136: 706-13.

6 - Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, Su WP. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 199-203.

7 - Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J American Acad Dermatol* 2003; 48: 311-40.

8 - Frances C, Du LT, Piette JC, Saada V, Boisnic S, Wechsler B, Bletry O, Godeau P. Wegeners granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol* 1994; 130: 861-7.

9 - Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Bacterial infection presenting as cutaneous vasculitis in adults. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 471-3.

10 - Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Louzao C, Gonzalez-Gay MA. Hypersensitivity vasculitis in adults: a benign disease usually limited to skin. *Clin Exp Dermatol* 2001; 19: 85-8.

11 - Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 26-37.

12 - Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 421-30.

13 - Haugeberg G, Bie R, Benvold A, Storm Larsen A, Johnsen V. Primary vasculitis in a norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 364-8.

14 - Ioannidou DJ, Krasagakis K, Daphnis EK, Peralis KE, Sotsiou F, Tosca AD. Cutaneous small vessel vasculitis: an entity with frequent renal involvement. *Arch Dermatol* 2002; 138: 412-4.

15 - Kavipurapu VR, Su WPD, Peters MS. Purpura Simplex (inflammatory purpura without vasculitis): a clinicopathologic study of 174 cases. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 642-7.

16 - Mimouni D, Ng PP, Rencic A, Nikolskaia OV, Bernstein BD, Nousari HC. Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche. *Br J Dermatol* 2003; 148: 789-94.

17 - Murali NS, George R, John GT, Chandi SM, Jacob M, Jeyaseelan L, et al. Problems of classification of Henoch Schonlein purpura: an Indian perspective. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 260-3.

18 - Voskuyl AE, Hazes EM, Zwinderman AH, Paleolog EM, Meer FJ van der, Daha MR, et al. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 407-13.

19 - Wang Y, Zhao M, Yu J, Xin G, Liu Y, Zhang Y, et al. The clinical and pathological characteristics of Chinese elderly patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies associated small vessel vasculitis. *Exp Gerontology* 2004; 39: 1401-5.

## Andere klachten en symptomen bij vasculitis van de huid

### Uitgangsvraag

Welke klachten of symptomen buiten de huid kunnen passen bij een tot de huid beperkte vasculitis? En hoe vaak?

### Aanbeveling

Bij een patiënt die zich presenteert met voor vasculitis verdachte symptomen in de huid is de behandelende arts bedacht op het bestaan van een systemische vasculitis en verricht men uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op interne organen, gewrichten en zenuwstelsel, alsmede laboratorium- en ander aanvullend onderzoek, omdat tezamen met andere symptomen en/of verschijnselen de kans op de aanwezigheid van een andere aandoening, zoals systemische vasculitis, toeneemt.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>Verschijnselen als koorts, gewrichtsklachten, (microscopische) hematurie en/of proteïnurie, zeker in milde vorm, komen frequent voor bij patiënten met het beeld van kleinevatenvasculitis van de huid en wijzen niet met zekerheid op het bestaan van een systemische vasculitis.</p> <p><i>B</i>     <i>Martinez-Taboada, 1997; Blanco, 1998; Cribier, 1999; Ioannidou, 2002; Tai, 2006</i>  <i>C</i>     <i>Hodge, 1987; Jessop, 1995; Sais, 1998</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Ernstige algemene verschijnselen als gewichtsverlies of duidelijke aantasting van orgaanfunctie in de vorm van bijvoorbeeld kortademigheid, hemoptoë, bloedverlies in de tractus digestivus, nierfunctieverlies of neurologische sensibele, motorische of centrale verschijnselen, passen niet bij tot de huid beperkte kleinevatenvasculitis en moeten leiden tot sterke verdenking op het bestaan van een systemische aandoening.</p> <p><i>C</i>     <i>Jessop, 1995; Blanco, 1998; Sais, 1998; Tai, 2006</i>  <i>D</i>     <i>Fiorentino, 2003</i></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>De door de ACR geformuleerde criteria voor het classificeren van vasculitis als henoch-schönleinpurpura dan wel leukocytoclastische vasculitis zijn onvoldoende specifiek voor gebruik bij de individuele patiënt met purpura.</p> <p><i>B</i>     <i>Michel, 1992; Jessop, 1995; Watts, 1998; Murali, 2002; Tai, 2006</i></p>

### Samenvatting literatuur



Goede prospectieve cohortstudies die hebben geanalyseerd hoe de relatie is tussen huidverschijnselen passend bij vasculitis van de huid, klinische verschijnselen in andere organen dan de huid, laboratoriumgegevens en de uiteindelijke diagnose, zijn niet voorhanden. Dezelfde literatuur, bestaande uit retrospectieve cohortstudies met verschillende selectiecriteria, gebruikt voor de beantwoording van de vraag in de vorige module, is hetgeen ter beschikking staat. Aanvullend leverde de search een aantal, eveneens retrospectieve, studies die het voorkomen van klinische verschijnselen in andere organen dan de huid beschrijven, bij patiënten die uiteindelijk de diagnose tot de huid beperkte kleinevatenvasculitis hebben gekregen.

Meerdere studies geven onvoldoende details om met voldoende betrouwbaarheid frequenties van voorkomen van niet-cutane verschijnselen bij tot de huid beperkte vasculitis te kunnen afleiden [Gyselbrecht, 1984; Sanchez, 1985; Hodge, 1987; Jessop, 1995; Sais, 1998]. Duidelijk is wel dat verhoogde bloedbezinking, koorts, artralgie, erythrocyturie en (niet nader gespecificeerde) klachten van het maag-darmkanaal bij een aantal patiënten met tot de huid beperkte vasculitis zonder gediagnosticeerde onderliggende aandoening moet voorkomen. In de genoemde studies wordt zonder uitzondering het optreden van neurologische verschijnselen in de vorm van multipele mononeuropathie geassocieerd gevonden met een nader te diagnosticeren onderliggende aandoening, met name systemische vasculitiden, cryoglobulinemie en bindweefselziekten. In de studie van Blanco, werd koorts beschreven bij 20%, gewrichtsklachten bij 60%, verhoogde bezinking bij 60% en nefropathie bij 10% van de in totaal 70 patiënten met tot de huid beperkte vasculitis [Blanco, 1998]. Tai et al. bestudeerden 57 patiënten met geïsoleerde cutane vasculitis en vonden renale verschijnselen bij 6 (inclusief 2 met nierfunctiestoornissen) en gastro-intestinale verschijnselen bij eveneens 6 van hen [Tai, 2006]. Martinez-Taboada vond renale verschijnselen (uitsluitend microscopische hematurie) bij 7 en gastro-intestinale verschijnselen bij 5 van 95 patiënten geclassificeerd als geïsoleerde cutane vasculitis [Martinez-Taboada, 1997]. Tot slot wordt in een tweetal studies het frequent voorkomen van gewrichtsklachten, klachten van het maag-darmkanaal en erythrocyturie en proteïnurie beschreven bij respectievelijk 90 en 184 patiënten met middels cutane biopsie bewezen vasculitis, waarbij een relatie wordt gesuggereerd tussen de uitgebreidheid van de huidafwijkingen en het meer voorkomen van extra cutane verschijnselen door een auteur [Ioannidou, 2002]. Dit wordt echter tegengesproken in een andere studie [Cribier, 1999]. De gevonden gegevens zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1. Voorkomen van verschijnselen buiten de huid bij patiënten met geïsoleerde cutane kleinevatenvasculitis zonder onderliggende systeemaandoening

Verschijnsel	Frequentie
Koorts	tot 20%
Gewichtsverlies	wordt beschreven als weinig frequent voorkomend
Gewrichtsklachten	tot 60%
Renale afwijkingen	tot 45% meest frequent in de vorm van microscopische hematurie en/of proteïnurie; nierfunctiestoornissen weinig frequent
Klachten maag-darmkanaal	tot 40%

Een belangrijk gegeven voortkomend uit een aantal studies is, dat de (ACR) American College of Rheumatology-criteria, opgesteld voor het classificeren van hypersensitivity vasculitis en henocho-schönleinpurpura, die voor een belangrijk deel zijn gebaseerd op het al dan niet voorkomen van extra cutane

verschijnselen (zie tabel 2), niet in staat zijn een goed onderscheid te maken tussen de twee aandoeningen. Veel patiënten die zich presenteren met cutane vasculitis, meestal in de vorm van uitgebreide palpabele purpura, classificeren volgens deze criteria voor beide aandoeningen [Michel, 1992; Jessop, 1995; Tai, 2006].

Tabel 2. ACR criteria voor het onderscheid tussen hypersensitivity vasculitis en henoch-schönleinpurpura [Calabrese, 1990; Mills, 1990]

1	Palpabele purpura
2	Angine abdominale
3	Gastro-intestinaal bloedverlies
4	Hematurie (> 1 erythrocyt phf)
5	Leeftijd bij debuut symptomen $\leq$ 20 jaar
6	Geen medicatie bij debuut symptomen
Classificatie als henoch-schönleinpurpura bij $\geq$ 3 van deze 6 criteria, als hypersensitivity vasculitis bij $\leq$ 2 criteria.	

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 403-18.
- 2 - Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1108-13.
- 3 - Cribier B, Couillet D, Meyer P, Grosshans E. The severity of histopathological changes of leukocytoclastic vasculitis is not predictive of extracutaneous involvement. *Am J Dermatopathol* 1999; 21: 532-6.
- 4 - Gyselbrecht L, DeKeyser F, Ongenae K, Naeyaert J, Praet M, Veys E. Etiological factors and underlying conditions in patiënts with leukocytoclastic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 665-8.
- 5 - Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 1987; 14: 279-84.
- 6 - Ioannidou DJ, Krasagakis K, Daphnis EK, Peralis KE, Sotsiou F, Tosca AD. Cutaneous small vessel vasculitis: an entity with frequent renal involvement. *Arch Dermatol* 2002; 138: 412-4.
- 7 - Jessop SJ. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a clinical and aetiological study. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 942-5.
- 8 - Martinez-Taboada VM, Blanco R, Garcia-Fuentes M, Rodriguez-Valverde V. Clinical features and outcome of 95 patiënts with hypersensitivity vasculitis. *Am J Med* 1997; 102: 186-91.
- 9 - Michel BA. Classification of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 3-8.
- 10 - Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1114-21.
- 11 - Murali NS, George R, John GT, Chandi SM, Jacob M, Jeyaseelan L, et al. Problems of classification of Henoch Schonlein purpura: an Indian perspective. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 260-3.
- 12 - Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J: Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patiënts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 309-15.

- 13 - Sanchez NP, Hale HM van, Su WP. Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. Report of findings in 101 patiënten. Arch Dermatol 1985; 121: 220-4.
- 14 - Tai YJ, Chong AH, Williams RH, Cumming S, Kelly RI. Retrospective analysis of adult patiënten with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Australas J Dermatol 2006; 47: 92-6.
- 15 - Watts RA, Jolliffe VA, Grattan CE, Elliott J, Lockwood M, Scott DG. Cutaneous vasculitis in a defined population--clinical and epidemiological associations. J Rheumatol 1998; 25: 920-4.

## Klachten en symptomen aan de huid bij systemische vasculitis

### Uitgangsvraag

Welke klachten of symptomen van de huid kunnen passen bij een systemische vasculitis? En hoe vaak?

### Aanbeveling

Zowel bij bewezen vasculitis van de huid als bij zeer sterke verdenking op vasculitis van de huid is onderzoek naar systemische vasculitis aangewezen. Dit onderzoek wordt besproken in de bijlage

*Samenvatting/diagnostisch stroomdiagram.*

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>Bij 30-63% van de patiënten met huidvasculitis wordt een geïsoleerde vasculitis gevonden. Bij 37-70% wordt een onderliggende oorzaak gevonden. Dat kan een infectieuze of niet-infectieuze inflammatoire ziekte zijn, of bijvoorbeeld medicatie of een maligniteit.</p> <p><i>B zie tabel 1 en bijbehorende referenties</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>De verschillende vormen van huidefflorescenties bieden geen aanknopingspunt voor het discrimineren tussen geïsoleerde of niet-geïsoleerde vasculitis.</p> <p><i>B Sais, 1998</i> <i>C Hodge, 1987</i></p>

### Samenvatting literatuur

Wanneer uitgegaan wordt van een klinische presentatie van vasculitis van de huid, wordt bij 30-63% van de patiënten een tot de huid beperkte vorm van vasculitis gevonden zonder systemische ziekte of duidelijke uitlokkende factoren. De reviews spreken over respectievelijk 35% en 45-55%. Onderliggende oorzaken, indien aanwezig, bij patiënten die zich presenteren met cutane vasculitis zoals gevonden in de verschillende studies zijn samengevat weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Onderliggende oorzaken geïdentificeerd bij diagnose of tijdens beperkte follow-up in patiënten die zich presenteren met cutane kleinevatenvasculitis zoals gerapporteerd in diverse studies

Auteur	Sais	Hodge	Gyselbrecht	Sanchez	Watts	Jessop	Blanco	Garcia-Porrua	Gibson	Fiorentino	Range (%)
Aantal patiënten (n)	160	54	63	101	84	69	303	62	R	R	
Infecties	28		10	9	5	35	3	11		15-20	3-35
Medicatie	10	11	8	13	1	9				10-15	1-15
Maligniteiten	10	2	3	8	8	4	2	4	5	<5	2-10
Bindweefselziekten	8					23			22		8-23
RA		6	2	12	1		6	12			1-12
SLE		6	6	6	5		2	8			2-8
Ziekte van Sjögren		2		3	3		1	3			2-3
Ziekte van Behçet	2		3					2			2-3
Sarcoïdose	2						1	1			1-2
Hypergamma-globulinemie		4		2							2-4
Cryoglobulinemie	1		2	3			7	5			1-7
HSP		4	10				23	15	15		4-23
PAN			2	7			10	4			2-10
Ziekte van Wegener			3	3	6		2	2			2-6
Ziekte van Churg-Strauss	3				3		1				1-3
Darmziekten	3										2-5
Overig	3				3		1	2			1-3

De infecties die het meest gerapporteerd worden zijn bacteriële infecties met voornamelijk streptokokken, en virale infecties (hepatitis B en C). Medicatie die vasculitis kan uitlokken is zeer divers. Maligniteiten die bij vasculitis gevonden kunnen worden zijn vaak paraproteïnemieën of lymfoproliferatieve aandoeningen. Het aandeel van solide tumoren is klein.

Er is geen duidelijke correlatie van de verschillende huidefflorescenties met aan- of afwezigheid van systemische vasculitis [Sais, 1998]. Frequent kan een verhoogde bezinking worden gevonden (52% en 70%) en artralgieën (50%). Zoals beschreven bij de vorige module discrimineren deze bevindingen echter niet tussen tot de huid beperkte en systemische vasculitis [Sais, 1998; Jessop, 1995; Hodge, 1987].

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patiënts. *Medicine* 1998; 77: 403-18.
- 2 - Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J American Acad Dermatol* 2003; 48: 311-40.
- 3 - Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Comparative clinical and epidemiological study of hypersensitivity vasculitis versus Henoch Schonlein purpura in adults. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 404-12.
- 4 - Gibson LE: Cutaneous vasculitis update. *Dermatol Clin* 2001; 19: 603-15.
- 5 - Gyselbrecht L, DeKeyser F, Ongenaë K, Naeyaert J, Praet M, Veys E. Etiological factors and underlying conditions in patiënts with leukocytoclastic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 665-8.
- 6 - Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 1987; 14: 279-84.
- 7 - Jessop SJ. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a clinical and aetiological study. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 942-5.
- 8 - Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J: Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patiënts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 309-15.
- 9 - Sanchez NP, Hale HM van, Su WP. Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. Report of findings in 101 patiënts. *Arch Dermatol* 1985; 121: 220-4.
- 10 - Voskuyl AE, Hazes EM, Zwinderman AH, Paleolog EM, Meer FJ van der, Daha MR, et al. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 407-13.
- 11 - Watts RA, Jolliffe VA, Grattan CE, Elliott J, Lockwood M, Scott DG. Cutaneous vasculitis in a defined population-clinical and epidemiological associations. *J Rheumatol* 1998; 25: 920-4.

# Diagnostiek van vasculitis van de huid

## Uitgangsvraag

Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van de diagnose vasculitis van de huid?

## Aanbeveling

Het onderwerp "diagnostiek van vasculitis van de huid" wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwingen kunt u vinden in deze submodules.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

## Inleiding

In alle literatuur betreffende de huidverschijnselen van vasculitis kwam naar voren dat het nemen van een huidbiopt een essentiële stap is in de diagnostiek van vasculitis. Hierop werden de volgende vragen geformuleerd:

1. Welke verschijnselen moeten in een biopt van de huid worden gezien om de diagnose vasculitis te stellen?
2. Welke technische aspecten zijn van belang bij het nemen van de biopsie (grootte, plaats, tijdstip)?
3. Wat is de plaats van immunofluorescentieonderzoek van de huid?

## Samenvatting literatuur

Om deze vragen te beantwoorden is in 2005 gezocht in de literatuurdatabase Medline. De zoekstrategie is op te vragen bij het CBO en is samengevat in de zoekverantwoording. Na taalbeperking tot het Engels, Duits, Frans en Nederlands bleven 63 artikelen over waarvan de abstracts door twee personen onafhankelijk van elkaar zijn beoordeeld. Na selectie op basis van deze abstracts vielen 21 artikelen af. Er bleven 42 artikelen over die full-text zijn beoordeeld op hun kwaliteit en inhoud. Hiervan bleken 10 artikelen bruikbaar. Aanvullend is gezocht met behulp van recente reviews en leerboeken. Via deze reviews werden nog eens 9 goed bruikbare artikelen gevonden. De resultaten zijn weergegeven in de evidence tabellen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Baart de la Faille EH, Kater L, Kuijten RH, Kooiker CJ, Wagenaar SS, Zouwen P van der, et al. Occurrence of vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease. *Kidney Int* 1976; 9: 424-9.
- 2 - Barnadas MA, Perez E, Gich I, Llobet JM, Ballarin J, Calero F, et al. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the

- direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 19-26.
- 3 - Brons RH, Jong MCM de, Boer NK de, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1097-102.
- 4 - Carlson JA, Ng BT, Chen K-R. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 504-28.
- 5 - Davis MD, Doud MS, McEvoy MT, Su WPD. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 199-203.
- 6 - Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J American Acad Dermatol* 2003; 48: 311-40.
- 7 - Gibson LE, Winkelmann RK. Cutaneous granulomatous vasculitis: its relationship to systemic disease. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 492-501.
- 8 - Grunwald MH, Avinoach I, Amichai B, Halevy S. Leukocytoclastic vasculitis-correlation between different histologic stages and direct immunofluorescence results. *Int J Dermatol* 1997; 36: 349-52.
- 9 - Hale H van , Gibson LE, Schroeter AL. Henoch Schonlein vasculitis: direct immunofluorescence study of uninvolved skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 665-70.
- 10 - Helander SD, Castro FR de, Gibson LE. Henoch-Schonlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75: 125-9.
- 11 - Hene RJ, Velthuis P, Wiel A van de, Klepper D, Dorhout Mees EJ, Kater L. The relevance of IgA deposits in vessel walls of clinically normal skin. *Arch Intern Med* 1986; 146: 745-9.
- 12 - Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 1987; 14: 279-84.
- 13 - Kulthanan K, Pinkaew S, Jiamton S, Mahaisavariya P, Suthipinittharm P. Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis: the yield of direct immunofluorescence study. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 531-5.
- 14 - Maguchi S, Fukuda S, Takizawa M. Histological findings in biopsies from patients with cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA)-positive Wegeners granulomatosis. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28: S53-8.
- 15 - Peters MS, Winkelmann RK. Neutrophilic urticaria. *Br J Dermatol* 1985; 113: 25-30.
- 16 - Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J: Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol* 1998; 134: 309-15.
- 17 - Sams WM, Claman HN, Kohler PF, McIntosh RM, Small P, Mass MF. Human necrotizing vasculitis: immunoglobulins and complement in vessel walls of cutaneous lesions and normal skin. *J Invest Dermatol* 1975; 64: 441-5.
- 18 - Stone JH, Nousari HC. Essential cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 23-34.
- 19 - Sunderkotter C, Roth J, Bonsmann G. Leukozytoklastische Vaskulitis. *Hautarzt* 2004; 55: 759-85.



## Verschijnselen in biopt voor stellen van diagnose vasculitis van de huid

### Uitgangsvraag

Welke verschijnselen moeten in een biopt van de huid worden gezien om de diagnose vasculitis te stellen?

### Aanbeveling

Bij verdenking op vasculitis van de huid is een huidbiopt nodig. Hierin wordt bij voorkeur de combinatie van neutrofiel infiltraat in en rond het bloedvat, met leukocytoclasie gezien. Fibrinoïde necrose en/of erytrocytenextravasatie ondersteunen de diagnose vasculitis. Een neutrofiel infiltraat in en rond het bloedvat alleen is niet voldoende voor de diagnose vasculitis.

Aangezien bij de ziekte van Wegener en/of churg-straussyndroom een granulomatueze ontsteking al dan niet in combinatie met eosinofilie kan worden gevonden, dient gericht naar deze afwijkingen in het huidbiopt te worden gezocht. De aanwezigheid van granulomen is op zich echter niet specifiek voor de ziekte Wegener en/of churg-straussyndroom.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>Een neutrofiel infiltraat rond en in de bloedvatwand in combinatie met fibrinoïde necrose en/of leukocytoclasie en erytrocytenextravasatie, kan als meest kenmerkende bevinding worden beschouwd voor de diagnose leukocytoclastische vasculitis van de huid. Trombi en necrose komen minder vaak voor.</p> <p><i>B Hodge, 1987; Sais, 1998</i>  <i>C Davis, 1997; Barnadas, 2004</i>  <i>D Stone, 2001; Carlson, 2005; Fiorentino, 2003; Sunderkotter, 2004</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Een neutrofiel infiltraat alleen rond de bloedvaten en in de bloedvatwand maar zonder fibrine en/of leukocytoclasie en erytrocytenextravasatie is niet specifiek, en dus onvoldoende voor de diagnose vasculitis.</p> <p><i>C Peters, 1985</i></p>

<b>Niveau 3</b>	De aanwezigheid van granulomen met eosinofielen bij vasculitis in het huidbiopt is sterk suggestief voor de ziekte van churg-straussvasculitis of Wegener, maar kan ook voorkomen bij andere granulomateuze aandoeningen. De aanwezigheid van granulomen zonder eosinofielen bij vasculitis wordt als sterk suggestief beschouwd voor de ziekte van Wegener.
	<i>B Sais, 1998</i>
	<i>C Davis, 1997</i>
	<i>D Carlson, 2005</i>

## Samenvatting literatuur

In de enige studie van niveau B, die het voorkomen van de histologische kenmerken bij cutane leukocytoclastische vasculitis onderzocht, [Hodge, 1987] wordt de volgende frequentie van voorkomen aangegeven (tabel 1):

Tabel 1. Histologische kenmerken bij cutane leukocytoclastische vasculitis

	Percentage
Leukocytoclasie	98,1
Infiltraat met neutrofielen rond bloedvat en in bloedvatwand	96,3
Erytrocytenextravasatie	90,7
Fibrinoïde necrose	74,1
Trombi	68,5
Necrose	14,8

Histologische kenmerken die vereist zijn voor de diagnose vasculitis worden weergegeven in tabel 2. Het betreft een compilatie van data uit 4 reviews [niveau D: Stone, 2001; Carlson, 2005; Fiorentino, 2003; Sunderkotter, 2004] en 4 studies [2 van niveau B: Hodge, 1987; Sais, 1998, 2 van niveau C: Davis, 1997; Barnadas, 2004].

Tabel 2. Vereiste histopathologische kenmerken om de diagnose vasculitis te kunnen stellen.

Infiltraat met neutrofielen rond bloedvat en in bloedvatwand	7/8 (87,5%)
Fibrinoïde necrose	7/8 (87,5%)
Leukocytoclasie	4/8 (50%)
Erytrocytenextravasatie	4/8 (50%)
Necrose	4/8 (50%)
Trombi	1/8 (12,5%)

In een studie over urticaria blijkt dat een neutrofiel infiltraat rond de bloedvaten en in de vaatwand ook bij urticaria voorkomt, en niet specifiek is voor urticariële vasculitis [Peters, 1985]. Urticariële vasculitis wordt in deze context gebruikt als een beschrijvende cutane uitingsvorm en niet als een aparte classificerende diagnose. Primaire kleinevatenvasculitis kan zich in de huid klinisch manifesteren in de vorm van urticae. De aanwezigheid

van granulomen met eosinofielen bij vasculitis wordt als kenmerkend beschouwd voor churg-straussvasculitis. De aanwezigheid bij vasculitis van granulomen zonder eosinofielen wordt als kenmerkend beschouwd voor ziekte van Wegener [niveau B: Sais, 1998; niveau C: Davis, 1997; niveau D: Carlson, 2005].

## Zoeken en selecteren

Om deze vragen te beantwoorden is in 2005 gezocht in de literatuurdatabase Medline. De zoekstrategie is op te vragen bij het CBO en is samengevat in bijlage 5. Na taalbeperking tot het Engels, Duits, Frans en Nederlands bleven 63 artikelen over waarvan de abstracts door twee personen onafhankelijk van elkaar zijn beoordeeld. Na selectie op basis van deze abstracts vielen 21 artikelen af. Er bleven 42 artikelen over die full-text zijn beoordeeld op hun kwaliteit en inhoud. Hiervan bleken 10 artikelen bruikbaar. Aanvullend is gezocht met behulp van recente reviews en leerboeken. Via deze reviews werden nog eens 9 goed bruikbare artikelen gevonden. De resultaten zijn weergegeven in tabellen in bijlage 6.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Baart de la Faille EH, Kater L, Kuijten RH, Kooiker CJ, Wagenaar SS, Zouwen P van der, et al. Occurrence of vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease. *Kidney Int* 1976; 9: 424-9.
- 2 - Barnadas MA, Perez E, Gich I, Llobet JM, Ballarin J, Calero F, et al. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 19-26.
- 3 - Brons RH, Jong MCM de, Boer NK de, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1097-102.
- 4 - Carlson JA, Ng BT, Chen K-R. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 504-28.
- 5 - Davis MD, Doud MS, McEvoy MT, Su WPD. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 199-203.
- 6 - Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J American Acad Dermatol* 2003; 48: 311-40.
- 7 - Gibson LE, Winkelmann RK. Cutaneous granulomatous vasculitis: its relationship to systemic disease. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 492-501.
- 8 - Grunwald MH, Avinoach I, Amichai B, Halevy S. Leukocytoclastic vasculitis-correlation between different histologic stages and direct immunofluorescence results. *Int J Dermatol* 1997; 36: 349-52.
- 9 - Hale H van, Gibson LE, Schroeter AL. Henoch Schonlein vasculitis: direct immunofluorescence study of uninvolved skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 665-70.
- 10 - Helander SD, Castro FR de, Gibson LE. Henoch-Schonlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75: 125-9.
- 11 - Hene RJ, Velthuis P, Wiel A van de, Klepper D, Dorhout Mees EJ, Kater L. The relevance of IgA deposits in vessel walls of clinically normal skin. *Arch Intern Med* 1986; 146: 745-9.
- 12 - Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 1987; 14: 279-84.
- 13 - Kulthanan K, Pinkaew S, Jiamton S, Mahaisavariya P, Suthipinittharm P. Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis: the yield of direct immunofluorescence study. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 531-5.

- 14 - Maguchi S, Fukuda S, Takizawa M. Histological findings in biopsies from patients with cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA)-positive Wegeners granulomatosis. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28: S53-8.
- 15 - Peters MS, Winkelmann RK. Neutrophilic urticaria. *Br J Dermatol* 1985; 113: 25-30.
- 16 - Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J: Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol* 1998; 134: 309-15.
- 17 - Sams WM, Claman HN, Kohler PF, McIntosh RM, Small P, Mass MF. Human necrotizing vasculitis: immunoglobulins and complement in vessel walls of cutaneous lesions and normal skin. *J Invest Dermatol* 1975; 64: 441-5.
- 18 - Stone JH, Noursari HC. Essential cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 23-34.
- 19 - Sunderkotter C, Roth J, Bonsmann G. Leukozytoklastische Vaskulitis. *Hautarzt* 2004; 55: 759-85.

# Technische aspecten van belang bij een biopsie van de huid voor diagnose vasculitis

## Uitgangsvraag

Welke technische aspecten zijn van belang bij het nemen van de biopsie (grootte, plaats, tijdstip)?

## Aanbeveling

### Grootte

Neem bij voorkeur een diepe punchbiopsie met subcutaan vet bij de verdenking vasculitis van de kleine vaten van de huid.

Neem bij voorkeur een excisiebiopsie of wigexcisie met voldoende subcutaan vet bij de verdenking vasculitis van de middelgrote vaten van de huid.

### Plaats

Bij livedo racemosa is het witte centrum van de laesie de beste plaats voor een biopsie.

Biopsen van de huid uit digitale infarcten geven zelden de diagnose, geadviseerd wordt deze niet te biopsen, mede in verband met de slechte genezingstendens.

### Tijdstip

Het beste tijdstip voor het nemen van biopsen voor lichtmicroscopie en direct immunofluorescentieonderzoek samen is van laesies van 24-48 uur oud na ontstaan van de betreffende laesie, bij voorkeur zonder immunosuppressieve therapie.

## Overwegingen

### Aanleveren van weefsel voor PA-diagnostiek

Om het weefsel goed te kunnen beoordelen is een aantal voorwaarden bij het aanleveren van materiaal noodzakelijk. Het is essentieel om over klinische gegevens te beschikken zoals duur van de klachten of afwijkingen, maar ook over mogelijk ingestelde behandeling. De histopathologische bevindingen worden sterk beïnvloed door de ingestelde behandeling, want de verdeling, de intensiteit, de activiteit en de samenstelling van het ontstekingsinfiltraat veranderen onder invloed van medicamenteuze therapie. Vervolgens is het voor adequate PA-diagnostiek noodzakelijk om te beschikken over goed weefsel. Dit staat beschreven in paragraaf 3d. Direct na afname moeten de biopsen per lokalisatie in aparte, voor lichtmicroscopie met formaline gevulde, potjes worden aangeleverd. Voor immunofluorescentieonderzoek van het biopt wordt het weefsel aangeleverd op een gaasje met fysiologisch zout (dus niet in formaline). Het weefselmonster wordt daarna zo snel mogelijk ingevroren. Het kan maximaal 24 uur bij kamertemperatuur worden bewaard zonder dat de kwaliteit van de beoordeling wordt verstoord.

### Bewerking van het weefsel

Het weefsel moet optimaal bewerkt worden om adequate PA-diagnostiek te bedrijven. Hierbij zijn goede oriëntatie van het biopt en aansnijden tot volledige diepte van het biopt belangrijk. Fixatie in standaard (gebufferde) formaline voldoet uitstekend. Speciale (bv. kwikbevattende) fixatieven zijn niet nodig.

### Beoordeling door de patholoog

Macroscopie: eventuele verkleuringen in het biopt moeten beschreven worden.

Microscopie: gezocht moet worden naar boven beschreven lichtmicroscopische, voor vasculitis kenmerkende afwijkingen, en tevens naar een goede verklaring voor eventuele macroscopisch beschreven kleurafwijkingen.

Ijzerpigment kan gevonden worden ter plaatse van oude vasculitislaesies, maar is daarvoor niet diagnostisch. Bij immunofluorescentie ziet men perivasculaire neerslagen van IgG, IgM, IgA, C3.

Het verslag van de patholoog bevat een conclusietekst met de volgende gegevens:

- de anatomische lokalisatie;
- aard van het biopt (stans, wigexcisie);
- de aan- of afwezigheid van een neutrofiel infiltraat rond de bloedvaten en in de bloedvatwand, leukocytoclasie, erytrocytenextravasatie, fibrinoïde necrose, trombi en necrose;
- het aan- of afwezig zijn van ulceratie, eosinofielen of granulomen;
- het aan- of afwezig zijn van perivasculaire neerslagen van IgG, IgM, IgA, C3.

### Conclusies

#### Grootte

<b>Niveau 2</b>	Een diep huidbiopt van 3-4 mm met bij voorkeur subcutaan vet is meestal voldoende voor de diagnose vasculitis.
	<i>B Hodge, 1987; Sais, 1998</i>
	<i>C Davis, 1997; Barnadas, 2004</i>
	<i>D Stone, 2001; Carlson, 2005; Fiorentino, 2003; Sunderkotter, 2004</i>

<b>Niveau 2</b>	Bij de verdenking middelgrotevatenvasculitis is voor adequate diagnostiek een excisiebiopsie of een wigexcisie nodig met voldoende subcutaan vet om een middelgroot bloedvat te kunnen beoordelen.
	<i>B Hodge, 1987; Sais, 1998</i>
	<i>C Davis, 1997; Barnadas, 2004</i>
	<i>D Stone, 2001; Carlson, 2005; Fiorentino, 2003; Sunderkotter, 2004</i>

#### Plaats

<b>Niveau 2</b>	De beste plaats voor het nemen van een biopt is uit een niet ulcererende laesie, anders van de rand van een ulcerende laesie.
	<i>B Hodge, 1987; Sais, 1998</i>
	<i>C Davis, 1997; Barnadas, 2004</i>
	<i>D Stone, 2001; Carlson, 2005; Fiorentino, 2003; Sunderkotter, 2004</i>

### Tijdstip

<b>Niveau 2</b>	Voor optimale opbrengst van lichtmicroscopisch onderzoek van de huid in het kader van vasculitisdiagnostiek kan het beste gebiopteerd worden uit een laesie van 24-48 uur oud.
	<i>B Hodge, 1987; Sais, 1998</i>
	<i>D Stone, 2001; Carlson, 2005; Fiorentino, 2003</i>

<b>Niveau 3</b>	Het beste tijdstip voor het nemen van een biopsie voor de diagnose vasculitis van de huid voor direct immunofluorescentieonderzoek is van een laesie van tussen 12 en 48 uur oud.
	<i>B Sais, 1998</i>
	<i>C Kulthanan, 2004; Grunwald, 1997</i>
	<i>D Stone, 2001; Fiorentino, 2003; Carlson, 2005</i>

## Samenvatting literatuur

### Grootte

Bij vasculitis van de kleine vaten is een diepe punchbiopsie van 3-4 mm volgens de literatuur vaak voldoende, waarbij het belangrijk is dat er enig subcutaan vet aanwezig is. Een excisiebiopsie of wigexcisie is bij kleinevatenvasculitis niet noodzakelijk, in tegenstelling tot middelgrotevatenvasculitis. Diepere biopsieën en seriële coupes geven een hogere opbrengst dan oppervlakkige biopsieën en enkele coupes. Bij livedo racemosa is een wigexcisie vereist van een wit centrum van de laesie.

### Plaats

De opbrengst van het biopt wordt in de literatuur aangegeven als volgt: diepe punchbiopsieën en wigexcisie geven de diagnose bij > 95% van nodi bij vasculitis, 50% wanneer afgenomen van een rand van een ulcus bij vasculitis, en 25% bij livedo racemosa. Biopten van het centrum van een ulcus geven meestal geen diagnose. Biopten van digitale infarcten geven zelden de diagnose, geadviseerd wordt deze niet te biopteren, mede in verband met de slechte genezingstendens. Bij een recente huidlaesie (niet gedefinieerd in uren) kan midden uit een plek gebiopteerd worden, bij oudere laesies liefst van de rand.

### Tijdstip

Tijdstip paraffinecoupes: het beste tijdstip voor het nemen van een biopsie is bij een huidlaesie van 24-48 uur oud. De reden daarvoor is dat na 48 uur het percentage neutrofiële granulocyten in het infiltraat afneemt. Tijdstip vriescoupes: het beste tijdstip voor het nemen van een biopsie voor directe immunofluorescentieonderzoek is tussen 12 en 48 uur. De reden daarvoor is dat na de periode van 48 uur de

opbrengst van immunofluorescentieonderzoek fors afneemt voor IgG, IgA en IgM, in mindere mate voor C3 ( $p < 0,01$ ; 102 biopten). In één studie (100 biopten) zijn biopten genomen van laesies van 1 tot 7 dagen oud. [Kulthanan et al, 2004] Daarbij werd in de hele groep een positieve directe immunofluorescentietest gezien bij 75%. Een andere studie (40 biopten) liet eveneens positieve bevindingen zien bij zowel vroege, als bij volledig ontwikkelde en late laesies. [Grunwald et al, 1997] Deze werden niet gedefinieerd als laesies van een bepaald aantal uren of dagen, maar histologisch gekarakteriseerd als vroeg of laat. Een vergelijking met klinische identificatie van de leeftijd van laesies is hierbij echter niet gegeven.

Het gebruik van prednison of andere immunosuppressiva kan de bevindingen van het histopathologisch onderzoek, in het bijzonder het immunofluorescentieonderzoek verstoren.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Baart de la Faille EH, Kater L, Kuijten RH, Kooiker CJ, Wagenaar SS, Zouwen P van der, et al. Occurrence of vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease. *Kidney Int* 1976; 9: 424-9.
- 2 - Barnadas MA, Perez E, Gich I, Llobet JM, Ballarin J, Calero F, et al. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 19-26.
- 3 - Brons RH, Jong MCM de, Boer NK de, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1097-102.
- 4 - Carlson JA, Ng BT, Chen K-R. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 504-28.
- 5 - Davis MD, Doud MS, McEvoy MT, Su WPD. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 199-203.
- 6 - Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J American Acad Dermatol* 2003; 48: 311-40.
- 7 - Gibson LE, Winkelmann RK. Cutaneous granulomatous vasculitis: its relationship to systemic disease. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 492-501.
- 8 - Grunwald MH, Avinoach I, Amichai B, Halevy S. Leukocytoclastic vasculitis-correlation between different histologic stages and direct immunofluorescence results. *Int J Dermatol* 1997; 36: 349-52.
- 9 - Hale H van, Gibson LE, Schroeter AL. Henoch Schonlein vasculitis: direct immunofluorescence study of uninvolved skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 665-70.
- 10 - Helander SD, Castro FR de, Gibson LE. Henoch-Schonlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75: 125-9.
- 11 - Hene RJ, Velthuis P, Wiel A van de, Klepper D, Dorhout Mees EJ, Kater L. The relevance of IgA deposits in vessel walls of clinically normal skin. *Arch Intern Med* 1986; 146: 745-9.
- 12 - Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 1987; 14: 279-84.
- 13 - Kulthanan K, Pinkaew S, Jiamton S, Mahaisavariya P, Suthipinittharm P. Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis: the yield of direct immunofluorescence study. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 531-5.
- 14 - Maguchi S, Fukuda S, Takizawa M. Histological findings in biopsies from patients with cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA)-positive Wegeners granulomatosis. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28: S53-8.
- 15 - Peters MS, Winkelmann RK. Neutrophilic urticaria. *Br J Dermatol* 1985; 113: 25-30.
- 16 - Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J: Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a



clinicopathologic study of 160 patiënts. Arch Dermatol 1998; 134: 309-15.

17 - Sams WM, Claman HN, Kohler PF, McIntosh RM, Small P, Mass MF. Human necrotizing vasculitis: immunoglobulins and complement in vessel walls of cutaneous lesions and normal skin. J Invest Dermatol 1975; 64: 441-5.

18 - Stone JH, Noursari HC. Essential cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 23-34.

19 - Sunderkotter C, Roth J, Bonsmann G. Leukozytoklastische Vaskulitis. Hautarzt 2004; 55: 759-85.

# Plaats van immunofluorescentieonderzoek van de huid bij vasculitis

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van immunofluorescentieonderzoek van de huid?

## Aanbeveling

Bij verdenking op vasculitis van de huid wordt altijd een huidbiopt genomen voor lichtmicroscopie van paraffinecoupes en zo mogelijk een huidbiopt voor direct immunofluorescentieonderzoek van vriescoupes, gezien de gemiddeld hogere opbrengst bij voorkeur beide uit een huidlaesie van 24-48 oud (zie overwegingen vorige module).

Bij IgA-neerslagen bij IF-onderzoek van de huid moet niet alleen aan syndroom van Henoch-Schönlein gedacht worden maar ook aan de ziekte van Wegener en/of churg-straussyndroom.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>Immunofluorescentieonderzoek van de huid is gericht op het verder onderbouwen van de diagnose alsmede het opsporen van een oorzakelijk agens. Ook niet-lesionale huid kan positief zijn, met name voor IgA, fibrinogeen en C3.</p> <p><i>B Sais, 1998; Barnadas, 2004; Baart de la Faille, 1996</i></p> <p><i>C Sams, 1975; Grunwald, 1997; Kulthanan, 2004; Brons, 2001; Hale, 1986; Hene, 1986</i></p> <p><i>D Fiorentino, 2003; Stone, 2001; Sunderkotter, 2004</i></p>
-----------------	---

## Samenvatting literatuur

Direct Immunofluorescentieonderzoek (DIF) van de huid zou volgens de meeste auteurs altijd moeten worden gedaan. Er is 1 expert opinion die dat niet adviseert omdat de opbrengst van DIF onderzoek 'slechts' 75% bedraagt. Deposities van de verschillende immunoglobulinen worden in wisselende frequenties beschreven: IgG in 42%, 8% en 20% resp. in laesies, vs. 8% in niet-laesionale huid. Voor IgA gelden de volgende percentages bij cutane leukocytoclastische vasculitis: 65%, 12% en 82% resp. in laesies, vs. 68% in niet-aangedane huid. Voor IgM werd gevonden: 80%, 35% en 56% resp. in laesies, vs. 34% in niet-laesionale huid. C3 is aanwezig in 16, 55, 71 en 92% in de laesie, en in 86% in niet-laesionale huid. C3 blijft ook het langst positief. Fibrinogeen wordt gezien in 100% laesionale huid en 96% niet-laesionale huid. Bij IgA-vasculitis wordt vaak IgA in niet-aangedane huid gevonden: percentages wisselen van 17% tot 75% tot 68%. Duidelijk is echter wel dat de laesionale huid vaker positief is dan niet-lesionale huid voor IgA. IgA-deposities in de huid kunnen ook gevonden worden bij andere aandoeningen dan vasculitis, en zijn niet specifiek daarvoor. Vroege laesies (< 14 dagen) van pauci-immune vasculitis zoals M Wegener kunnen positief zijn voor IgG en/of IgA in 25%.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Baart de la Faille EH, Kater L, Kuijten RH, Kooiker CJ, Wagenaar SS, Zouwen P van der, et al. Occurrence of vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease. *Kidney Int* 1976; 9: 424-9.
- 2 - Barnadas MA, Perez E, Gich I, Llobet JM, Ballarin J, Calero F, et al. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 19-26.
- 3 - Brons RH, Jong MCM de, Boer NK de, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1097-102.
- 4 - Carlson JA, Ng BT, Chen K-R. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 504-28.
- 5 - Davis MD, Doud MS, McEvoy MT, Su WPD. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 199-203.
- 6 - Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J American Acad Dermatol* 2003; 48: 311-40.
- 7 - Gibson LE, Winkelmann RK. Cutaneous granulomatous vasculitis: its relationship to systemic disease. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 492-501.
- 8 - Grunwald MH, Avinoach I, Amichai B, Halevy S. Leukocytoclastic vasculitis-correlation between different histologic stages and direct immunofluorescence results. *Int J Dermatol* 1997; 36: 349-52.
- 9 - Hale H van , Gibson LE, Schroeter AL. Henoch Schonlein vasculitis: direct immunofluorescence study of uninvolved skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 665-70.
- 10 - Helander SD, Castro FR de, Gibson LE. Henoch-Schonlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75: 125-9.
- 11 - Hene RJ, Velthuis P, Wiel A van de, Klepper D, Dorhout Mees EJ, Kater L. The relevance of IgA deposits in vessel walls of clinically normal skin. *Arch Intern Med* 1986; 146: 745-9.
- 12 - Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 1987; 14: 279-84.
- 13 - Kulthanan K, Pinkaew S, Jiamton S, Mahaisavariya P, Suthipinittharm P. Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis: the yield of direct immunofluorescence study. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 531-5.
- 14 - Maguchi S, Fukuda S, Takizawa M. Histological findings in biopsies from patients with cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA)-positive Wegeners granulomatosis. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28: S53-8.
- 15 - Peters MS, Winkelmann RK. Neutrophilic urticaria. *Br J Dermatol* 1985; 113: 25-30.
- 16 - Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J: Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol* 1998; 134: 309-15.
- 17 - Sams WM, Claman HN, Kohler PF, McIntosh RM, Small P, Mass MF. Human necrotizing vasculitis: immunoglobulins and complement in vessel walls of cutaneous lesions and normal skin. *J Invest Dermatol* 1975; 64: 441-5.
- 18 - Stone JH, Nousari HC. Essential cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 23-34.
- 19 - Sunderkotter C, Roth J, Bonsmann G. Leukozytoklastische Vaskulitis. *Hautarzt* 2004; 55: 759-85.

# Kleinevatenvasculitis in de nieren

## Uitgangsvraag

- Welke renale klinische verschijnselen en laboratoriumafwijkingen passen bij een primaire kleinevatenvasculitis met renale betrokkenheid en hoe vaak komen deze voor bij de diverse vormen van kleinevatenvasculitis?
- Hoe vaak berusten proteïnurie, hematurie en nierfunctiestoornissen, daadwerkelijk op primaire kleinevatenvasculitis?
- Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van de diagnose van primaire kleinevatenvasculitis met renale activiteit?
- Wat is de indicatie en rol van de nierbiopsie bij de diagnostiek van primaire kleinevatenvasculitis?

## Aanbeveling

Het onderwerp "kleinevatenvasculitis in de nieren" wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwingen kunt u vinden in deze submodules.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

## Inleiding

Nierfunctiestoornissen, afwijkingen in het urinesediment en proteïnurie komen afzonderlijk of in verschillende combinaties voor ten gevolge van vele aandoeningen. Nierbetrokkenheid bij vasculitis, berustend op primair vasculitis, danwel secundair aan een andere onderliggende aandoening kan eveneens deze verschijnselen geven. Het tijdig onderkennen van renale symptomen en verschijnselen helpt niet alleen bij het stellen van de diagnose primaire vasculitis, maar kan ook blijvend renaal nierfunctieverlies, een belangrijk prognostische factor, door tijdige behandeling voorkomen.

Met name de primaire kleinevatenvasculitiden gaan frequent gepaard met glomerulonefritis zich uitend in nierfunctieverlies en proteïnurie, terwijl de vasculitiden van predominant de middelgrote en grote vaten leiden tot vaatafwijkingen met bloeding dan wel infarcering in de nier, resulterend in nierfunctieverlies door verminderde bloeddoorstroming en hypertensie. Adequate evaluatie van mogelijke renale betrokkenheid is derhalve een belangrijk onderdeel van de diagnostiek van primaire vasculitis.

Het doel van dit hoofdstuk is het beschrijven van de renale manifestaties van primaire kleinevatenvasculitis, de frequentie van voorkomen en het beschrijven van aanvullend onderzoek.

## Samenvatting literatuur

Voor de zoekstrategie zie *zoekverantwoording*. In eerste instantie werd op grond van titel, abstract en aard van het artikel gescreend. Casereports en caseseries met minder dan tien patiënten werden niet geselecteerd. Ook artikelen in niet toegankelijke talen (talen anders dan Nederlands, Engels, Duits en Frans) werden uit de selectie verwijderd. De overgebleven artikelen werden geprobeerd full-text te verkrijgen en gelezen. Belangrijke punten

die maakten of een artikel wel of niet in de uiteindelijke, voor het generen van data, selectie kwam waren:

- De beschreven patiënten vormden (vrijwel zonder uitzondering retrospectief) een cohort van opeenvolgende casus, waarbij voor zover na te gaan geen verdere selectie middels een bepaald diagnostisch (bv. beschikbaarheid nierbiopsie of serologie) of ander criterium was gemaakt.
- De indeling van de patiënten in de verschillende vormen van primaire kleinevatenvasculitis en de manier waarop deze indeling was gemaakt, moest duidelijk zijn en grotendeels voldoen aan de criteria opgesteld door de American College of Rheumatology of de Chapel Hill Consensus Conference-indeling. [Hunder, 1990; Jennette, 1994] Dit betekende dat een aantal, met name oudere studies (voor 1985-1990) zijn afgevallen.
- Artikelen die met name patiënten hadden geïnccludeerd van een ander ras dan het Kaukasische en meestal afkomstig waren uit Azië, werden niet geselecteerd aangezien bekend is dat de verdeling van primaire kleinevatenvasculitiden per ras erg verschillen.
- Alleen artikelen die studies beschreven bij volwassen patiënten of waarbij de volwassen patiënten in de resultaten duidelijke waren te onderscheiden van kinderen werden geselecteerd.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

## Renale klinische verschijnselen bij kleinevatenvasculitis

### Uitgangsvraag

Welke klinische verschijnselen en laboratoriumafwijkingen passen bij renale vasculitisactiviteit en hoe vaak komen ze voor bij de diverse vormen van primaire kleinevatenvasculitis van de nier?

### Aanbeveling

Bij een patiënt die zich presenteert met enige verdenking op primaire kleinevatenvasculitis dient ter uitsluiting van renale betrokkenheid altijd onderzoek van urinesediment en tenminste kwalitatieve en bij voorkeur kwantitatieve bepaling van urine-eiwit als mede een bepaling van het serumcreatinine ter beoordeling van de nierfunctie te worden verricht.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

### Conclusies

Niveau 2	<p>Nierbetrokkenheid bij een patiënt die zich presenteert met primaire kleinevatenvasculitis komt zeer frequent voor en uit zich in (microscopische) hematurie, proteïnurie en/of gestoorde nierfunctie. Deze uitingen zijn in de regel asymptomatisch</p> <p><i>B</i>     <i>Zie tabel module renale betrokkenheid en bijbehorende referenties</i></p>
----------	---

### Samenvatting literatuur

In tabel 1 zijn de resultaten samengevat weergegeven van de verschillende uitingen van nierbetrokkenheid zoals gevonden in diverse cohorten van patiënten met primaire kleinevatenvasculitis (zie ook evidence tabellen). Bij vele studies ontbrak voldoende detail om uitsplitsing van nierbetrokkenheid bij de beschreven patiënten met primaire kleinevatenvasculitis in de deelverschijnselen hematurie, proteïnurie en gestoorde nierfunctie te maken. De in de tabel vermelde getallen van die betreffende verschijnselen berusten dan ook op een duidelijk kleiner aantal studies en patiënten.

Opvallend is dat in vrijwel alle gevonden studies wordt vermeld dat er weinig of geen klinische tekenen van nierbetrokkenheid werden beschreven bij de initiële klinische presentatie van de patiënten en dat algemene klachten als malaise, koorts, gewichtsverlies en zwakte dan wel klachten van huid of luchtwegen veel meer als presenterend symptoom waren opgetreden. Een klein aantal studies noemde het aantal patiënten dat zich primair met een niermanifestatie, welke vaak dan niet in detail werd benoemd, in het medische circuit hadden gemeld. Het percentage liep uiteen van 0 (vele studies) tot ca. 30% bij met name microscopische polyangiïtis. Een klein aantal studies rapporteert het aantal patiënten dat zich met acute dialyseafhankelijke nierinsufficiëntie bij diagnose presenteert. Een klein tot zeer klein deel van de patiënten heeft bij presentatie macroscopische hematurie of een nefrotisch syndroom, maar in weinig studies wordt een aantal of percentage genoemd. Uitzondering hierop vormt een klein aantal studies bij essentiële cryoglobulinemie waar tot ca. 20% van de

patiënten zich presenteerde met een nefrotisch syndroom. Bij veruit het grootste deel van de patiënten die zich presenteerden met primaire kleinevatenvasculitis, werd de nierbetrokkenheid pas vastgesteld door aanvullend onderzoek in de vorm van urineanalyse (urinesediment, chemie) en bepaling van de nierfunctie.

**Intermezzo:**

Het nefrotisch syndroom is gedefinieerd als een klinisch beeld met oedemen en/of ascites in combinatie met proteïnurie meestal  $> 3,5$  g/24h en een verlaagd serumalbumine en hoog cholesterol.

Bij proteïnurie  $> 3,5$  g/24h maar zonder de klinische verschijnselen en een normaal serumalbumine spreekt men van nefrotische proteïnurie (*nephrotic range proteinuria*).

**Intermezzo:**

Er wordt gesproken van een nefrotisch syndroom als er sprake is van de combinatie van hematurie (micro- of macroscopisch), proteïnurie  $\geq 0,3$  g/24h en een gestoorde nierfunctie. Vaak gaat dit beeld gepaard met hypertensie maar ontbreken de forse oedemen en het sterk verlaagde serumalbumine en verhoogde cholesterol.

Tabel 1. Uitingen van nierbetrokkenheid ten tijde van presentatie en diagnose bij de verschillende vormen van primaire kleinevatenvasculitis

Ziekte	Aantal patiënten	Nierbetrokkenheid % (range)	Hematurie % (range)	Proteïnurie % (range)	Gestoorde nierfunctie % (range)	Dialyse - afhankelijk % (range)	Hypertensie % (range)
Ziekte van Wegener	1060	56 (18-85)	51 (26-75)	46 (21-47)	39 (26-67)	9 (5-20)	23
Microscopische polyangiitis	393	92 (74-100)	71 (50-100)	70 (61-91)	68 (55-100)	13 (9-24)	35 (34-38)
Churg-straussyndroom	581	21 (6-48)	13 (6-15)	26	8 (3-16)	geen data	14 (13-22)
Henoch-schönleinpurpura	332	64 (45-90)	60 (35-85)	40 (21-47)	16 (13-25)	geen data	geen data
Essentiële cryoglobulinemie	158	87 (55-100)	81 (69-82)	85 (55-100)	39 (23-47)	geen data	69 (35-82)

Bij primaire kleinevatenvasculitis is vaak sprake van nierbetrokkenheid ten tijde van presentatie en diagnose van het ziektebeeld en het komt bij alle verschillende vormen voor en kan derhalve niet gebruikt worden om onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van primaire kleinevatenvasculitis.

Klinische verschijnselen en symptomen van nierbetrokkenheid zijn vaak afwezig of niet specifiek en worden vaak overschaduwd door meer algemene symptomen of symptomen van andere orgaansystemen. Uitingen van nierbetrokkenheid zijn hematurie (meestal microscopisch, soms macroscopisch), proteïnurie (meestal asymptomatisch) en gering tot ernstig gestoorde nierfunctie.

Nierbetrokkenheid bij een patiënt verdacht van of met vastgestelde primaire kleinevatenvasculitis kan alleen worden vastgesteld of uitgesloten middels het verrichten van aanvullend onderzoek van urine (urinesediment, urine-eiwitgehalte) en bepaling van de nierfunctie (serumcreatinine, geschatte glomerulaire filtratie snelheid, 24 uurscreatinineklaring). Dit onderzoek dient altijd plaats te vinden bij al deze patiënten.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 1992; 83: 427-38.
- 2 - Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 859-64.
- 3 - Boki KA, Dafni U, Karpouzas GA, Papasteriades C, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Necrotizing vasculitis in Greece: clinical, immunological and immunogenetic aspects. A study of 66 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1059-66.
- 4 - Boman H, Hedelin H, Holmang S. The results of routine evaluation of adult patients with haematuria analysed according to referral form information with 2-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 497-501.
- 5 - Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330-8.
- 6 - Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 993-1003.
- 7 - Coppo R, Amore A, Gianoglio B. Clinical features of Henoch-Schönlein purpura. Italian Group of Renal Immunopathology. *Ann Med Intern* 1999; 150: 143-50.
- 8 - Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2277-83.
- 9 - Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 87-92.
- 10 - Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, et al. Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 419-24.
- 11 - Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambuceti G, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology* 2002; 41: 1286-94.
- 12 - Eardley KS, Ferreira MA, Howie AJ, Gosling P, Lipkin GW. Urinary albumin excretion: a predictor of glomerular findings in adults with microscopic haematuria. *QJM* 2004; 97: 297-301.
- 13 - Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990; 113: 656-63; Comment in: *Ann Intern Med*. 1991; 114: 430-1.
- 14 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 15 - Faull RJ, Aarons I, Woodroffe AJ, Clarkson AR. Adult Henoch-Schönlein nephritis. *Aust N Z J Med* 1987; 17: 396-401.
- 16 - Fogazzi GB, Pasquali S, Moriggi M, Casanova S, Damilano I, Mihatsch MJ, et al. Long-term outcome of Schönlein-Henoch nephritis in the adult. *Clin Nephrol* 1989; 31: 60-6.



- 17 - Frankel AH, Singer DR, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Pusey CD. Type II essential mixed cryoglobulinaemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992; 82: 101-24.
- 18 - Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1016-22.
- 19 - García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 149-56.
- 20 - García-Porrúa C, González-Louzao C, Llorca J, González-Gay MA. Predictive factors for renal sequelae in adults with Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2001; 28: 1019-24.
- 21 - Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, O'Donnell JL. The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology* 2006; 45: 624-28.
- 22 - Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287-308.
- 23 - Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001; 57: 599-603; Comment in: *Urology*. 2002; 59: 631-2.
- 24 - Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 958-64
- 25 - Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26-37.
- 26 - Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 421-30.
- 27 - Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75: 17-28.
- 28 - Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 433-47.
- 29 - Hall CL, Bradley R, Kerr A, Attoti R, Peat D. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 2004; 62: 267-72.
- 30 - Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 364-8.
- 31 - Heaf J, Lokkegaard H, Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1889-97.
- 32 - Hegarty J, Middleton RJ, Krebs M, Hussain H, Cheung C, Ledson T, et al. Severe acute renal failure in adults: place of care, incidence and outcomes. *QJM* 2005; 98: 661-6.
- 33 - Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 34 - Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-7.
- 35 - Huussen J, Koene RA, Meuleman EJ, Hilbrands LB.I. Diagnostic approach in patients with asymptomatic haematuria: efficient or not? *Int J Clin Pract* 2006; 60: 557-61.
- 36 - Invernizzi F, Galli M, Serino G, Monti G, Meroni PL, Granatieri C, et al. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification, and long-term follow-up. *Acta Haematol* 1983; 70: 73-82.
- 37 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- 38 - Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115: 284-90.
- 39 - Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000; 163: 524-27.
- 40 - Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia-a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40:

115-20.

- 41 - Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2481-87.
- 42 - Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA. Primary renal vasculitis in Norfolk--increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 23-7.
- 43 - Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98: 97-111.
- 44 - Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-8.
- 45 - Luqmani RA, Bacon PA, Beaman M, Scott DG, Emery P, Lee SJ, et al. Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 1994; 87: 161-7.
- 46 - Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 92-9.
- 47 - McGregor DO, Lynn KL, Bailey RR, Robson RA, Gardner J. Clinical audit of the use of renal biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. *Clin Nephrol* 1998; 49: 345-8.
- 48 - Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schonlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol* 1992; 19: 721-8.
- 49 - Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.
- 50 - Paassen P van, van Breda Vriesman PJ, van Rie H, Tervaert JW. Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy: a prospective regional study on primary glomerular disease-The Limburg Renal Registry. *Kidney Int* 2004; 66: 909-13.
- 51 - Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1271-8.
- 52 - Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WC, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2513-9.
- 53 - Rauta V, Törnroth T, Grönhagen-Riska C. Henoch-Schoenlein nephritis in adults-clinical features and outcomes in Finnish patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 1-8.
- 54 - Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DG. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998; 91: 219-29.
- 55 - Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 93-9.
- 56 - Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, et al. No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatology* 2002; 41: 540-9. Erratum in: *Rheumatology* 2002; 41: 1082.
- 57 - Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1021-32.
- 58 - Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66: 898-904.
- 59 - Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 69-82.
- 60 - Rychlík I, Jancová E, Tesar V, Kolsky A, Lácha J, Stejskal J, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3040-49.
- 61 - Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143: 632-38.
- 62 - Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56: 467-83.
- 63 - Sayer J, McCarthy MP, Schmidt JD. Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. *J Urol*

1990; 143: 545-8.

64 - Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418-26.

65 - Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M, Porpaczy P, Maier M. Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhaematuria. *Lancet* 1989; 2: 1316-9.

66 - Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-35.

67 - Snoek BE van der, Hoitsma AJ, van WC, Koene RA. [Dysmorphic erythrocytes in urinary sediment in differentiating urological from nephrological causes of hematuria]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1994; 138: 721-6.

68 - Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40: 763-71.

69 - Sørensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 478-82.

70 - Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78: 691-6.

71 - Tancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Flageul B, Morel P, Rybojad M. Schonlein-Henoch purpura in adult patients. Predictive factors for IgA glomerulonephritis in a retrospective study of 57 cases. *Arch Dermatol* 1997; 133: 438-42.

72 - Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, Imbasciati E, Mihatsch MJ, Zollinger HU, et al. Renal disease in essential mixed cryoglobulinaemia. Long-term follow-up of 44 patients. *Q J Med* 1981; 50: 1-30.

73 - Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618-23.

74 - Tidman M, Olander R, Svalander C, Danielsson D. Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-95: organ involvement, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. *J Intern Med* 1998; 244: 133-41.

75 - Tiebosch AT, Wolters J, Frederik PF, van der Wiel TW, Zeppenfeldt E, van Breda Vriesman PJ. Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study. *Kidney Int* 1987; 32: 112-6.

76 - Topham PS, Harper SJ, Furness PN, Harris KP, Walls J, Feehally J. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *Q J Med* 1994; 87: 329-35.

77 - Uppal SS, Hussain MA, Al-Raquum HA, Nampoory MR, Al-Saeid K, Al-Assousi A. Henoch-Schonlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 Suppl 41: S26-30.

78 - Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 842-52.

# Microscopische hematurie met of zonder proteïnurie bij kleinevatenvasculitis

## Uitgangsvraag

Hoe berust microscopische hematurie met of zonder proteïnurie daadwerkelijk op primaire kleinevatenvasculitis?

## Aanbeveling

Bij een patiënt met asymptomatische hematurie met of zonder proteïnurie en een normale nierfunctie dient actief gezocht te worden naar andere symptomen en verschijnselen die zouden kunnen wijzen op het bestaan van een onderliggende systeemziekte/primaire kleinevatenvasculitis. Indien deze verschijnselen niet worden gevonden is de kans op het bestaan van een primaire kleinevatenvasculitis als verklaring voor de gevonden hematurie en eventuele proteïnurie klein.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

## Conclusies

Niveau 2	<p>Microscopische dan wel macroscopische hematurie zonder proteïnurie of gestoorde nierfunctie wijst zeer zelden op het bestaan van een primaire kleinevatenvasculitis.</p> <p><i>B</i>     <i>Topham, 1994; McGregor, 1998; Hall, 2004; Van Paassen, 2004; Eardley, 2004</i></p>
----------	---

## Samenvatting literatuur

Er zijn, met name vanuit de urologische literatuur, meerdere retro- en prospectieve studies verricht die de opbrengst van de analyse van asymptomatische microscopische hematurie al of niet in combinatie met proteïnurie beschrijven. De patiënten in deze studies werden verwezen voor evaluatie naar aanleiding van het vinden van urineafwijkingen bij screening, bevolkingsonderzoek of analyse van andere aandoeningen (vaak niet omschreven). De definitie van wat als hematurie moet worden beschouwd is in de meeste studies niet gegeven maar betreft zowel hematurie gevonden middels dipstick als bij microscopische beoordeling van het urinesediment. De meeste gepubliceerde richtlijnen beschouwen wat betreft de urinemicroscopie het bij herhaling vinden van meer dan 1-2 erythrocyten per gezichtsveld bij 400x vergroting (zgn. *high-powered field* [hpf]) significante hematurie. [Grossfeld, 2001; Cohen, 2003] De nadruk bij deze studies ligt vooral op het vinden van urologische afwijkingen, in het bijzonder neoplasmata. Vele studies geven geen gedetailleerde uitkomsten van niet urologische diagnoses en vaak is er ook geen uitgebreide nefrologische diagnostiek verricht. In het bijzonder dient opgemerkt te worden dat geen van de gevonden studies consequent heeft gekeken naar de waarde van het beoordelen van het microscopisch urinesediment op kenmerken van glomerulaire (dysmorfe erythrocyten, erythrocytencilinders) erythrocyturie, hetgeen voor de verdere diagnostiek van zeer wezenlijk belang kan zijn. [Schramek 1989; Sayer, 1990; Kohler, 1991; van der Snoek 1994; Huussen, 2004]

In geen van de primair urologisch opgezette studies wordt beschreven dat een primaire kleinevatenvasculitis de verklaring voor de gevonden urineafwijkingen zou zijn. Daarnaast zijn er een vijftal nefrologisch getinte studies waarbij vaak, al dan niet na urologische evaluatie, verdere diagnostiek bij patiënten met asymptomatische

hematurie middels nierbiopsie heeft plaatsgevonden (zie evidence tabellen). In vier van deze vijf studies die in het totaal 580 patiënten hebben geïnccludeerd, werd primaire kleinevatenvasculitis als diagnose bij geen enkele patiënt gesteld, ook niet als tevens sprake was van proteïnurie. [Topham 1994, McGregor, 1998; Hall, 2004; Eardley, 2004] In de andere studie werd in 489 patiënten primaire kleinevatenvasculitis als oorzaak gevonden bij 9,2%. [Van Paassen, 2004] Dit percentage liep op tot 15,3% indien tevens sprake was van proteïnurie. Bij alle studies is echter een selectiebias waarschijnlijk door voorafgaande evaluatie alvorens tot nefrologische analyse en nierbiopsie over te gaan. Derhalve is moeilijk te beoordelen wat de prevalentie van primaire kleinevatenvasculitis is bij een ongeselecteerde populatie met asymptomatische hematurie met en zonder proteïnurie, maar een normale nierfunctie. Eenzelfde conclusie geldt ook voor de (kleine groep) patiënten die zich presenteerden met macroscopische in plaats van microscopische hematurie.

Er zijn meerdere grote retrospectieve series van nierbiopten beschreven, waarbij gekeken is naar de histologische uitkomst en de indicatie voor de nierbiopsie (zie evidence tabellen). Ook uit deze series blijkt dat primaire kleinevatenvasculitis als diagnose bij patiënten met (asymptomatische) hematurie al of niet in combinatie met proteïnurie maar normale nierfunctie, zelden wordt gesteld (0,0-3,2%; 1 studie laat 15,3% zien. [Van Paassen, 2004] Wanneer echter naast hematurie tevens sprake is van nierfunctiestoornissen, neemt de prevalentie van primaire kleinevatenvasculitis duidelijk toe (20,1-33,3%). De studies geven geen meer gedetailleerde onderverdeling van de gevonden vasculitiden, zodat het uitsplitsen naar de verschillende vormen van primaire kleinevatenvasculitis niet mogelijk is. Hoewel macroscopische hematurie bij alle vormen van primaire kleinevatenvasculitis is beschreven, zijn er geen publicaties die de prevalentie van primaire kleinevatenvasculitis als verklaring voor macroscopische hematurie zonder nierfunctiestoornissen geven. Waarschijnlijk speelt hierbij een rol dat macroscopische hematurie zonder nierfunctiestoornissen zeer vaak op een urologische aandoening berust en dat bij primaire kleinevatenvasculitis macroscopische hematurie zeer vaak een uiting is van zeer actieve ziekte en met nierfunctiestoornissen gepaard gaat.

Aangezien bij de diverse studies ofwel geen gegevens worden verstrekt over het al dan niet bestaan van andere algemene of bij andere orgaansystemen dan de nieren behorende verschijnselen, dan wel patiënten met andere verschijnselen naast de urinebevindingen zijn geëxcludeerd (met name in de studies aangaande analyse van hematurie), kan geen uitspraak worden gedaan over de prevalentie van primaire kleinevatenvasculitis onder patiënten bij wie de hematurie met of zonder proteïnurie geen geïsoleerde bevinding is. Aangezien bij de presentatie van primaire vasculitiden verschijnselen van algemene aard (malaise, koorts, gewichtsverlies e.d.) vaak op de voorgrond staan, verdient het aanbeveling bij anamnese en lichamelijk onderzoek van patiënten met vermeende geïsoleerde hematurie, actief onderzoek hiernaar te verrichten. Bij aanwezigheid van duidelijke algemene verschijnselen en/of verschijnselen van andere orgaansystemen is de prevalentie van een systeemziekte (waaronder de primaire kleine vaten vasculitiden) waarschijnlijk veel hoger (opinie van de commissie).

#### Intermezzo:

Onder significante hematurie wordt over het algemeen verstaan het bij herhaling bij microscopische beoordeling van het urinesediment vinden van meer dan 1-2 erythrocyten bij 400x vergroting. De beoordeling van het bestaan van erythrocyturie met behulp van kwalitatief urineonderzoek middels dipstick is meestal wel sensitief maar slechts matig specifiek voor het bestaan van erythrocyturie en dient derhalve bij positieve uitslag altijd te worden bevestigd middels microscopische beoordeling van het urinesediment.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 1992; 83: 427-38.
- 2 - Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 859-64.
- 3 - Boki KA, Dafni U, Karpouzas GA, Papasteriades C, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Necrotizing vasculitis in Greece: clinical, immunological and immunogenetic aspects. A study of 66 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1059-66.
- 4 - Boman H, Hedelin H, Holmang S. The results of routine evaluation of adult patients with haematuria analysed according to referral form information with 2-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 497-501.
- 5 - Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330-8.
- 6 - Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 993-1003.
- 7 - Coppo R, Amore A, Gianoglio B. Clinical features of Henoch-Schönlein purpura. Italian Group of Renal Immunopathology. *Ann Med Intern* 1999; 150: 143-50.
- 8 - Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2277-83.
- 9 - Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 87-92.
- 10 - Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, et al. Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 419-24.
- 11 - Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambuceti G, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology* 2002; 41: 1286-94.
- 12 - Eardley KS, Ferreira MA, Howie AJ, Gosling P, Lipkin GW. Urinary albumin excretion: a predictor of glomerular findings in adults with microscopic haematuria. *QJM* 2004; 97: 297-301.
- 13 - Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990; 113: 656-63; Comment in: *Ann Intern Med*. 1991; 114: 430-1.
- 14 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 15 - Faull RJ, Aarons I, Woodroffe AJ, Clarkson AR. Adult Henoch-Schönlein nephritis. *Aust N Z J Med* 1987; 17: 396-401.
- 16 - Fogazzi GB, Pasquali S, Moriggi M, Casanova S, Damilano I, Mihatsch MJ, et al. Long-term outcome of Schönlein-Henoch nephritis in the adult. *Clin Nephrol* 1989; 31: 60-6.
- 17 - Frankel AH, Singer DR, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Pusey CD. Type II essential mixed cryoglobulinaemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992; 82: 101-24.
- 18 - Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1016-22.
- 19 - García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and

- adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 149-56.
- 20 - García-Porrúa C, González-Louzao C, Llorca J, González-Gay MA. Predictive factors for renal sequelae in adults with Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 2001; 28: 1019-24.
- 21 - Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, O'Donnell JL. The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology* 2006; 45: 624-28.
- 22 - Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287-308.
- 23 - Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001; 57: 599-603; Comment in: *Urology*. 2002; 59: 631-2.
- 24 - Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 958-64
- 25 - Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26-37.
- 26 - Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 421-30.
- 27 - Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75: 17-28.
- 28 - Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 433-47.
- 29 - Hall CL, Bradley R, Kerr A, Attoti R, Peat D. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 2004; 62: 267-72.
- 30 - Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 364-8.
- 31 - Heaf J, Lokkegaard H, Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1889-97.
- 32 - Hegarty J, Middleton RJ, Krebs M, Hussain H, Cheung C, Ledson T, et al. Severe acute renal failure in adults: place of care, incidence and outcomes. *QJM* 2005; 98: 661-6.
- 33 - Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 34 - Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-7.
- 35 - Huussen J, Koene RA, Meuleman EJ, Hilbrands LB.I. Diagnostic approach in patients with asymptomatic haematuria: efficient or not? *Int J Clin Pract* 2006; 60: 557-61.
- 36 - Invernizzi F, Galli M, Serino G, Monti G, Meroni PL, Granatieri C, et al. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification, and long-term follow-up. *Acta Haematol* 1983; 70: 73-82.
- 37 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- 38 - Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115: 284-90.
- 39 - Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000; 163: 524-27.
- 40 - Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia-a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40: 115-20.
- 41 - Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2481-87.
- 42 - Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA. Primary renal vasculitis in Norfolk--increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 23-7.
- 43 - Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98:

97-111.

- 44 - Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-8.
- 45 - Luqmani RA, Bacon PA, Beaman M, Scott DG, Emery P, Lee SJ, et al. Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 1994; 87: 161-7.
- 46 - Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 92-9.
- 47 - McGregor DO, Lynn KL, Bailey RR, Robson RA, Gardner J. Clinical audit of the use of renal biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. *Clin Nephrol* 1998; 49: 345-8.
- 48 - Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schonlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol* 1992; 19: 721-8.
- 49 - Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.
- 50 - Paassen P van, van Breda Vriesman PJ, van Rie H, Tervaert JW. Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy: a prospective regional study on primary glomerular disease-The Limburg Renal Registry. *Kidney Int* 2004; 66: 909-13.
- 51 - Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1271-8.
- 52 - Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WC, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2513-9.
- 53 - Rauta V, Törnroth T, Grönhagen-Riska C. Henoch-Schoenlein nephritis in adults-clinical features and outcomes in Finnish patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 1-8.
- 54 - Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DG. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998; 91: 219-29.
- 55 - Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 93-9.
- 56 - Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, et al. No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatology* 2002; 41: 540-9. Erratum in: *Rheumatology* 2002; 41: 1082.
- 57 - Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1021-32.
- 58 - Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66: 898-904.
- 59 - Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 69-82.
- 60 - Rychlík I, Jancová E, Tesar V, Kolsky A, Lácha J, Stejskal J, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3040-49.
- 61 - Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143: 632-38.
- 62 - Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56: 467-83.
- 63 - Sayer J, McCarthy MP, Schmidt JD. Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. *J Urol* 1990; 143: 545-8.
- 64 - Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418-26.
- 65 - Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M, Porpaczy P, Maier M. Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhaematuria. *Lancet* 1989; 2: 1316-9.
- 66 - Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of



- antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-35.
- 67 - Snoek BE van der, Hoitsma AJ, van WC, Koene RA. [Dysmorphic erythrocytes in urinary sediment in differentiating urological from nephrological causes of hematuria]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 721-6.
- 68 - Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40: 763-71.
- 69 - Sørensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 478-82.
- 70 - Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78: 691-6.
- 71 - Tancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Flageul B, Morel P, Rybojad M. Schonlein-Henoch purpura in adult patients. Predictive factors for IgA glomerulonephritis in a retrospective study of 57 cases. *Arch Dermatol* 1997; 133: 438-42.
- 72 - Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, Imbasciati E, Mihatsch MJ, Zollinger HU, et al. Renal disease in essential mixed cryoglobulinaemia. Long-term follow-up of 44 patients. *Q J Med* 1981; 50: 1-30.
- 73 - Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618-23.
- 74 - Tidman M, Olander R, Svalander C, Danielsson D. Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-95: organ involvement, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. *J Intern Med* 1998; 244: 133-41.
- 75 - Tiebosch AT, Wolters J, Frederik PF, van der Wiel TW, Zeppenfeldt E, van Breda Vriesman PJ. Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study. *Kidney Int* 1987; 32: 112-6.
- 76 - Topham PS, Harper SJ, Furness PN, Harris KP, Walls J, Feehally J. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *Q J Med* 1994; 87: 329-35.
- 77 - Uppal SS, Hussain MA, Al-Raqum HA, Nampoory MR, Al-Saeid K, Al-Assousi A. Henoch-Schonlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 Suppl 41: S26-30.
- 78 - Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 842-52.

## Proteïnurie en nefrotisch syndroom bij kleinevatenvasculitis

### Uitgangsvraag

Hoe vaak berusten proteïnurie en nefrotisch syndroom daadwerkelijk op primaire kleinevatenvasculitis?

### Aanbeveling

Bij deze deelvraag is geen aanbeveling geformuleerd. Zie conclusie.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

### Conclusies

Niveau 2	<p>Presentatie met alleen proteïnurie zonder hematurie duidt niet op het bestaan van een primaire kleinevatenvasculitis.</p> <p><i>B</i>     <i>Tiebosch, 1987; Schena, 1997; Rivera, 2004; Van Paassen, 2004</i></p>
----------	---

### Samenvatting literatuur

Primaire kleinevatenvasculitiden kunnen bij presentatie in een minderheid van de patiënten gepaard gaan met een nefrotisch syndroom dan wel proteïnurie in de niet-nefrotische range (< 3,5 g/24h) zoals bij 4a. besproken. Vaak, zo niet altijd treedt de proteïnurie dan op in combinatie met gelijktijdige hematurie. Uit nierbioptenseries (zie evidencetabellen) blijkt dat een zeer klein deel van de biopten verricht op indicatie van een nefrotische proteïnurie vasculitis als diagnose opleveren (tot max. 2%; 1 studie laat 6% zien [Van Paassen, 2004]. Een retrospectieve Italiaanse studie suggereert dat met name hench-schönleinpurpura en essentiële mixed cryoglobulinemie in een klein aantal patiënten (respectievelijk 2,0 en 2,1%) als oorzaak voor de nefrotische proteïnurie wordt gevonden [Schena, 1997], terwijl in een soortgelijke studie uit Spanje deze diagnoses veel minder frequent worden gevonden (respectievelijk 1,1% en 0,5%) [Rivera, 2004]. Gegevens over het al dan niet bestaan van gelijktijdige hematurie ontbreken in de gevonden studies.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

1 - Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. Q J Med 1992; 83: 427-38.

- 2 - Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 859-64.
- 3 - Boki KA, Dafni U, Karpouzas GA, Papasteriades C, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Necrotizing vasculitis in Greece: clinical, immunological and immunogenetic aspects. A study of 66 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1059-66.
- 4 - Boman H, Hedelin H, Holmang S. The results of routine evaluation of adult patients with haematuria analysed according to referral form information with 2-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 497-501.
- 5 - Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330-8.
- 6 - Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 993-1003.
- 7 - Coppo R, Amore A, Gianoglio B. Clinical features of Henoch-Schönlein purpura. Italian Group of Renal Immunopathology. *Ann Med Intern* 1999; 150: 143-50.
- 8 - Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2277-83.
- 9 - Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 87-92.
- 10 - Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, et al. Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 419-24.
- 11 - Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambuceti G, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology* 2002; 41: 1286-94.
- 12 - Eardley KS, Ferreira MA, Howie AJ, Gosling P, Lipkin GW. Urinary albumin excretion: a predictor of glomerular findings in adults with microscopic haematuria. *QJM* 2004; 97: 297-301.
- 13 - Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990; 113: 656-63; Comment in: *Ann Intern Med*. 1991; 114: 430-1.
- 14 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 15 - Faull RJ, Aarons I, Woodroffe AJ, Clarkson AR. Adult Henoch-Schönlein nephritis. *Aust N Z J Med* 1987; 17: 396-401.
- 16 - Fogazzi GB, Pasquali S, Moriggi M, Casanova S, Damilano I, Mihatsch MJ, et al. Long-term outcome of Schönlein-Henoch nephritis in the adult. *Clin Nephrol* 1989; 31: 60-6.
- 17 - Frankel AH, Singer DR, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Pusey CD. Type II essential mixed cryoglobulinaemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992; 82: 101-24.
- 18 - Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1016-22.
- 19 - García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 149-56.
- 20 - García-Porrúa C, González-Louzao C, Llorca J, González-Gay MA. Predictive factors for renal sequelae in adults with Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 2001; 28: 1019-24.
- 21 - Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, O'Donnell JL. The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology* 2006; 45: 624-28.
- 22 - Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287-308.
- 23 - Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001; 57: 599-603; Comment in: *Urology*. 2002; 59: 631-2.
- 24 - Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 958-64

- 25 - Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26-37.
- 26 - Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 421-30.
- 27 - Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75: 17-28.
- 28 - Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 433-47.
- 29 - Hall CL, Bradley R, Kerr A, Attoti R, Peat D. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 2004; 62: 267-72.
- 30 - Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 364-8.
- 31 - Heaf J, Lokkegaard H, Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1889-97.
- 32 - Hegarty J, Middleton RJ, Krebs M, Hussain H, Cheung C, Ledson T, et al. Severe acute renal failure in adults: place of care, incidence and outcomes. *QJM* 2005; 98: 661-6.
- 33 - Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 34 - Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-7.
- 35 - Huussen J, Koene RA, Meuleman EJ, Hilbrands LB.I. Diagnostic approach in patients with asymptomatic haematuria: efficient or not? *Int J Clin Pract* 2006; 60: 557-61.
- 36 - Invernizzi F, Galli M, Serino G, Monti G, Meroni PL, Granatieri C, et al. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification, and long-term follow-up. *Acta Haematol* 1983; 70: 73-82.
- 37 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- 38 - Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115: 284-90.
- 39 - Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000; 163: 524-27.
- 40 - Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia-a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40: 115-20.
- 41 - Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2481-87.
- 42 - Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA. Primary renal vasculitis in Norfolk--increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 23-7.
- 43 - Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98: 97-111.
- 44 - Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-8.
- 45 - Luqmani RA, Bacon PA, Beaman M, Scott DG, Emery P, Lee SJ, et al. Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 1994; 87: 161-7.
- 46 - Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 92-9.
- 47 - McGregor DO, Lynn KL, Bailey RR, Robson RA, Gardner J. Clinical audit of the use of renal biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. *Clin Nephrol* 1998; 49: 345-8.
- 48 - Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schonlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol* 1992; 19: 721-8.
- 49 - Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis,

- microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.
- 50 - Paassen P van, van Breda Vriesman PJ, van Rie H, Tervaert JW. Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy: a prospective regional study on primary glomerular disease-The Limburg Renal Registry. *Kidney Int* 2004; 66: 909-13.
- 51 - Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1271-8.
- 52 - Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WC, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2513-9.
- 53 - Rauta V, Törnroth T, Grönhagen-Riska C. Henoch-Schoenlein nephritis in adults-clinical features and outcomes in Finnish patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 1-8.
- 54 - Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DG. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998; 91: 219-29.
- 55 - Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 93-9.
- 56 - Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, et al. No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatology* 2002; 41: 540-9. Erratum in: *Rheumatology* 2002; 41: 1082.
- 57 - Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1021-32.
- 58 - Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66: 898-904.
- 59 - Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 69-82.
- 60 - Rychlík I, Jancová E, Tesar V, Kolsky A, Lácha J, Stejskal J, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3040-49.
- 61 - Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143: 632-38.
- 62 - Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56: 467-83.
- 63 - Sayer J, McCarthy MP, Schmidt JD. Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. *J Urol* 1990; 143: 545-8.
- 64 - Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418-26.
- 65 - Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M, Porpaczky P, Maier M. Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhaematuria. *Lancet* 1989; 2: 1316-9.
- 66 - Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-35.
- 67 - Snoek BE van der, Hoitsma AJ, van WC, Koene RA. [Dysmorphic erythrocytes in urinary sediment in differentiating urological from nephrological causes of hematuria]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 721-6.
- 68 - Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40: 763-71.
- 69 - Sørensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 478-82.
- 70 - Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78: 691-6.
- 71 - Tancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Flageul B, Morel P, Rybojad M. Schonlein-Henoch purpura in adult patients. Predictive factors for IgA glomerulonephritis in a retrospective study of 57 cases. *Arch Dermatol* 1997; 133: 438-42.
- 72 - Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, Imbasciati E, Mihatsch MJ, Zollinger HU, et al. Renal disease in essential

mixed cryoglobulinaemia. Long-term follow-up of 44 patients. *Q J Med* 1981; 50: 1-30.

73 - Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618-23.

74 - Tidman M, Olander R, Svalander C, Danielsson D. Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-95: organ involvement, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. *J Intern Med* 1998; 244: 133-41.

75 - Tiebosch AT, Wolters J, Frederik PF, van der Wiel TW, Zeppenfeldt E, van Breda Vriesman PJ. Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study. *Kidney Int* 1987; 32: 112-6.

76 - Topham PS, Harper SJ, Furness PN, Harris KP, Walls J, Feehally J. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *Q J Med* 1994; 87: 329-35.

77 - Uppal SS, Hussain MA, Al-Raqum HA, Nampoory MR, Al-Saeid K, Al-Assousi A. Henoch-Schonlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 Suppl 41: S26-30.

78 - Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 842-52.

## Gestoorde nierfunctie bij kleinevatenvasculitis

### Uitgangsvraag

Hoe vaak berust een gestoorde nierfunctie daadwerkelijk op primaire kleinevatenvasculitis?

### Aanbeveling

Bij een patiënt die zich presenteert met de combinatie van hematurie, (geringe) proteïnurie en een (progressieve) nierfunctiestoornis dient de behandelende arts bedacht te zijn op het bestaan van een systemische vasculitis en dient altijd een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op interne organen, gewrichten, huid en zenuwstelsel te worden verricht, alsmede laboratorium- en ander aanvullend onderzoek, omdat tezamen met andere symptomen en/of verschijnselen de kans op de aanwezigheid van een andere aandoening, zoals vasculitis, toeneemt.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

### Conclusies

Niveau 2	<p>Bij een patiënt die zich presenteert met een gestoorde nierfunctie in combinatie met hematurie en proteïnurie, is de kans op het bestaan van een primaire kleinevatenvasculitis aanzienlijk.</p> <p>B Tiebosch, 1987; Schena, 1997; Haef, 1999; Rivera, 2004; van Paassen, 2004; Covic, 2006</p>
Niveau 2	<p>De kans op het bestaan van een primaire kleinevatenvasculitis is aanzienlijk groter als er geen acute infectieuze of cardiovasculaire ziekte bestaat die de nierfunctiestoornissen zou kunnen verklaren. Bovendien neemt de prevalentie van primaire kleinevatenvasculitis toe bij toenemende mate van nierfalen en/of hogere leeftijd van de patiënt.</p> <p>B Haas, 2003; Hegarty, 2005 C Liano, 1996; Schena, 1997; Rivera, 2004; van Paassen, 2004; Prescott, 2007</p>

### Samenvatting literatuur

Een beperkt aantal studies, deels retrospectief deels prospectief, is gevonden waarin de incidentie van acuut nierfalen en de oorzaken daarvan zijn beschreven in niet-geselecteerde populaties (zie evidencetabellen). De gehanteerde definities van acuut nierfalen verschillen per studie en met name de ernst van de nierfunctiestoornis varieert van een twee tot drie maal verhoogd serumcreatinine tot het bestaan van noodzaak tot dialyse. Het blijkt dat ernstig acuut nierfalen in ca. 1-3% van alle gevallen lijkt te berusten op vasculitis en dat primaire kleinevatenvasculitis met ernstig nierfalen een jaarlijkse incidentie heeft van 2-14/1.000.000 volwassenen. Tevens laten alle genoemde studies zien dat de anti-neutrofiel cytoplasmatische antistoffen geassocieerde vasculitiden het overgrote deel van de primaire kleine vaten vasculitiden vormen die verantwoordelijk zijn voor

het bestaan van het acuut nierfalen. Belangrijk hierbij op te merken is dat in deze ongeselecteerde populaties een zeer groot deel (tot > 70%) van de gevallen van nierfalen berust op een acute infectieuze dan wel cardiovasculaire ziekte die leidt tot verminderde nierperfusie en een secundaire vorm van nierfalen waarbij in principe de nieren in eerste instantie niet primair veranderd zijn. Dit betekent dat bij patiënten die zich niet presenteren met een acuut ziektebeeld waarbij nierfalen secundair ontstaat, de bijdrage van primaire kleinevatenvasculitis aanzienlijk groter is dan de genoemde 1-3%. De studies laten echter niet toe om meer gedetailleerdere data te geven voor bepaalde subgroepen van patiënten ingedeeld naar aanleiding van het al of niet bestaan van bijkomende ziekten en/of verschijnselen. Alleen de studie van Hegarty et al. maakt een subgroep met alleen acuut ernstig nierfalen waarbij het percentage veroorzaakt door primaire kleinevatenvasculitis oploopt naar ca. 10%. [Hegarty, 2005]

De in de evidencetabellen beschreven retrospectieve studies van series nierbiopten laten een iets ander beeld zien. Bij de combinatie van hematurie, proteïnurie en gestoorde nierfunctie (het zogenaamde nefritisch syndroom) is het aandeel van de primaire kleinevatenvasculitiden aanzienlijk (6,3-33,3%). Bovendien suggereren deze retrospectieve studies dat de prevalentie van kleinevatenvasculitiden nog verder toeneemt als de nierfunctiestoornissen ernstig en acuut zijn (meestal gedefinieerd als een stijging in het serumcreatinine > 50%-100% binnen 3 maanden), of de leeftijd van de patiënten toeneemt [o.a. Tiebosch, 1987; Schena, 1997; Haas, 2003; Rivera, 2004; van Paassen, 2004]. Er lijkt geen belangrijk verschil te zijn in de prevalentie van primaire kleinevatenvasculitis tussen mannen en vrouwen (data niet weergegeven in evidence tabellen). Tevens laat een deel van de retrospectieve studies zien dat de anti-neutrofiel cytoplasmatische antistoffengeassocieerde vasculitiden het overgrote deel van de primaire kleinevatenvasculitiden vormen die verantwoordelijk zijn voor de combinatie van hematurie, proteïnurie en gestoorde nierfunctie. [Schena, 1997; Rivera, 2004; Covic, 2006]

Studies die prospectief dan wel retrospectief de bijdrage van primaire kleinevatenvasculitis bij chronisch nierfalen hebben geanalyseerd zijn niet voorhanden. In de retrospectieve nierbioptenstudies wordt slechts bij een enkele studie de indicatie chronisch nierfalen van acuut nierfalen onderscheiden waarbij een percentage van ca. 8% voor de diagnose primaire kleinevatenvasculitis wordt gevonden. [Rivera, 2004] Als aanvulling kan nog worden vermeld dat in Nederland de prevalentie van primaire kleinevatenvasculitis als oorzaak van terminaal nierfalen waarvoor chronisch nierfunctievervangende therapie noodzakelijk is ca. 3% is (gegevens Stichting RENINE, Erasmus MC, Rotterdam) en over de jaren 2001-2007 min of meer constant.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 1992; 83: 427-38.
- 2 - Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 859-64.
- 3 - Boki KA, Dafni U, Karpouzas GA, Papasteriades C, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Necrotizing vasculitis in Greece:



- clinical, immunological and immunogenetic aspects. A study of 66 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1059-66.
- 4 - Boman H, Hedelin H, Holmang S. The results of routine evaluation of adult patients with haematuria analysed according to referral form information with 2-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 497-501.
- 5 - Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330-8.
- 6 - Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 993-1003.
- 7 - Coppo R, Amore A, Gianoglio B. Clinical features of Henoch-Schönlein purpura. Italian Group of Renal Immunopathology. *Ann Med Intern* 1999; 150: 143-50.
- 8 - Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2277-83.
- 9 - Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 87-92.
- 10 - Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, et al. Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 419-24.
- 11 - Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambuceti G, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology* 2002; 41: 1286-94.
- 12 - Eardley KS, Ferreira MA, Howie AJ, Gosling P, Lipkin GW. Urinary albumin excretion: a predictor of glomerular findings in adults with microscopic haematuria. *QJM* 2004; 97: 297-301.
- 13 - Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990; 113: 656-63; Comment in: *Ann Intern Med*. 1991; 114: 430-1.
- 14 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 15 - Faull RJ, Aarons I, Woodroffe AJ, Clarkson AR. Adult Henoch-Schönlein nephritis. *Aust N Z J Med* 1987; 17: 396-401.
- 16 - Fogazzi GB, Pasquali S, Moriggi M, Casanova S, Damilano I, Mihatsch MJ, et al. Long-term outcome of Schönlein-Henoch nephritis in the adult. *Clin Nephrol* 1989; 31: 60-6.
- 17 - Frankel AH, Singer DR, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Pusey CD. Type II essential mixed cryoglobulinaemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992; 82: 101-24.
- 18 - Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1016-22.
- 19 - García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 149-56.
- 20 - García-Porrúa C, González-Louzao C, Llorca J, González-Gay MA. Predictive factors for renal sequelae in adults with Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2001; 28: 1019-24.
- 21 - Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, O'Donnell JL. The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology* 2006; 45: 624-28.
- 22 - Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287-308.
- 23 - Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001; 57: 599-603; Comment in: *Urology*. 2002; 59: 631-2.
- 24 - Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 958-64
- 25 - Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26-37.
- 26 - Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and

- laboratory findings in eighty- five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 421-30.
- 27 - Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75: 17-28.
- 28 - Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 433-47.
- 29 - Hall CL, Bradley R, Kerr A, Attoti R, Peat D. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 2004; 62: 267-72.
- 30 - Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 364-8.
- 31 - Heaf J, Lokkegaard H, Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1889-97.
- 32 - Hegarty J, Middleton RJ, Krebs M, Hussain H, Cheung C, Ledson T, et al. Severe acute renal failure in adults: place of care, incidence and outcomes. *QJM* 2005; 98: 661-6.
- 33 - Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 34 - Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-7.
- 35 - Huussen J, Koene RA, Meuleman EJ, Hilbrands LB.I. Diagnostic approach in patients with asymptomatic haematuria: efficient or not? *Int J Clin Pract* 2006; 60: 557-61.
- 36 - Invernizzi F, Galli M, Serino G, Monti G, Meroni PL, Granatieri C, et al. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification, and long-term follow-up. *Acta Haematol* 1983; 70: 73-82.
- 37 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- 38 - Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115: 284-90.
- 39 - Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000; 163: 524-27.
- 40 - Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia-a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40: 115-20.
- 41 - Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2481-87.
- 42 - Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA. Primary renal vasculitis in Norfolk--increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 23-7.
- 43 - Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98: 97-111.
- 44 - Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-8.
- 45 - Luqmani RA, Bacon PA, Beaman M, Scott DG, Emery P, Lee SJ, et al. Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 1994; 87: 161-7.
- 46 - Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 92-9.
- 47 - McGregor DO, Lynn KL, Bailey RR, Robson RA, Gardner J. Clinical audit of the use of renal biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. *Clin Nephrol* 1998; 49: 345-8.
- 48 - Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schonlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol* 1992; 19: 721-8.
- 49 - Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.
- 50 - Paassen P van, van Breda Vriesman PJ, van Rie H, Tervaert JW. Signs and symptoms of thin basement membrane

- nephropathy: a prospective regional study on primary glomerular disease-The Limburg Renal Registry. *Kidney Int* 2004; 66: 909-13.
- 51 - Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1271-8.
- 52 - Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WC, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2513-9.
- 53 - Rauta V, Törnroth T, Grönhagen-Riska C. Henoch-Schoenlein nephritis in adults-clinical features and outcomes in Finnish patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 1-8.
- 54 - Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DG. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998; 91: 219-29.
- 55 - Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 93-9.
- 56 - Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, et al. No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatology* 2002; 41: 540-9. Erratum in: *Rheumatology* 2002; 41: 1082.
- 57 - Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1021-32.
- 58 - Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66: 898-904.
- 59 - Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 69-82.
- 60 - Rychlík I, Jancová E, Tesar V, Kolsky A, Lácha J, Stejskal J, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3040-49.
- 61 - Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143: 632-38.
- 62 - Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56: 467-83.
- 63 - Sayer J, McCarthy MP, Schmidt JD. Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. *J Urol* 1990; 143: 545-8.
- 64 - Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418-26.
- 65 - Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M, Porpaczy P, Maier M. Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhaematuria. *Lancet* 1989; 2: 1316-9.
- 66 - Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-35.
- 67 - Snoek BE van der, Hoitsma AJ, van WC, Koene RA. [Dysmorphic erythrocytes in urinary sediment in differentiating urological from nephrological causes of hematuria]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 721-6.
- 68 - Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40: 763-71.
- 69 - Sørensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 478-82.
- 70 - Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78: 691-6.
- 71 - Tancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Flageul B, Morel P, Rybojad M. Schonlein-Henoch purpura in adult patients. Predictive factors for IgA glomerulonephritis in a retrospective study of 57 cases. *Arch Dermatol* 1997; 133: 438-42.
- 72 - Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, Imbasciati E, Mihatsch MJ, Zollinger HU, et al. Renal disease in essential mixed cryoglobulinaemia. Long-term follow-up of 44 patients. *Q J Med* 1981; 50: 1-30.
- 73 - Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618-23.

- 74 - Tidman M, Olander R, Svalander C, Danielsson D. Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-95: organ involvement, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. *J Intern Med* 1998; 244: 133-41.
- 75 - Tiebosch AT, Wolters J, Frederik PF, van der Wiel TW, Zeppenfeldt E, van Breda Vriesman PJ. Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study. *Kidney Int* 1987; 32: 112-6.
- 76 - Topham PS, Harper SJ, Furness PN, Harris KP, Walls J, Feehally J. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *Q J Med* 1994; 87: 329-35.
- 77 - Uppal SS, Hussain MA, Al-Raqum HA, Nampoory MR, Al-Saeid K, Al-Assousi A. Henoch-Schonlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 Suppl 41: S26-30.
- 78 - Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 842-52.

## Diagnostiek primaire kleinevatenvasculitis met renale activiteit

### Uitgangsvraag

Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van de diagnose primaire kleinevatenvasculitis met renale activiteit?

Deelvraag a:

Een patiënt wordt op grond van niet-renale verschijnselen en bevindingen verdacht van een systemische kleinevatenvasculitis, of de diagnose is al gesteld. Welk onderzoek is nodig om eventuele renale betrokkenheid in het kader van de (vermoede) vasculitis vast te stellen dan wel uit te sluiten?

Deelvraag b:

Een

patiënt wordt op grond van verschijnselen en bevindingen zoals hematurie, proteïnurie en/of gestoorde nierfunctie verdacht van renale kleinevatenvasculitis. Welk onderzoek is nodig om eventuele renale betrokkenheid vast te stellen en de diagnose primaire kleinevatenvasculitis te stellen?

### Aanbeveling

Bij een patiënt die zich presenteert met een beeld verdacht voor primaire kleinevatenvasculitis dient, ter uitsluiting van renale betrokkenheid altijd onderzoek van het microscopisch urinesediment en ten minste kwalitatieve en bij voorkeur kwantitatieve bepaling van urine-eiwit, als mede een bepaling van het serumcreatinine ter beoordeling van de nierfunctie te worden verricht.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

### Conclusies

Niveau 3	<p>Afwezigheid van (microscopische) hematurie, proteïnurie en gestoorde nierfunctie sluit nierbetrokkenheid op dat moment bij een patiënt die verdacht wordt van kleinevatenvasculitis uit.</p> <p><i>C Rott 2000</i></p>
----------	---

### Samenvatting literatuur

*Deelvraag a) Een patiënt wordt op grond van niet-renale verschijnselen en bevindingen verdacht van een systemische kleinevatenvasculitis, of de diagnose is al gesteld. Welk onderzoek is nodig om eventuele renale betrokkenheid in het kader van de (vermoede) vasculitis vast te stellen dan wel uit te sluiten?*

Naar aanleiding van de beantwoording van de uitgangsvragen van de modules over renale verschijnselen en over proteïnurie, hematurie en nierfunctiestoornissen kan worden gesteld dat bij de diagnostiek van renale betrokkenheid bij (vermoede) vasculitis een belangrijke rol is weggelegd voor kwalitatief en kwantitatief laboratoriumonderzoek van urine en nierfunctie. Kleinevatenvasculitis van de nieren zal zich uiten in de vorm van

glomerulonefritis met als verschijnselen (microscopische) glomerulaire erythrocyturie met of zonder proteïnurie en/of gestoorde nierfunctie. De aanwezige gestoorde nierfunctie heeft vaak een snel progressief karakter in de loop van weken tot maanden. Ook vasculitis van niet-glomerulaire arteriolen en capillairen in de nier kan voorkomen, maar dit is zeer zelden aanwezig zonder bijkomende glomerulonefritis en leidt toch vaak tot verschijnselen van erythrocyturie, proteïnurie of gestoorde nierfunctie. Tenslotte zijn er enkele gevallen gepubliceerd waar uitsluitend een tubulo-interstiële nefritis is vastgesteld in het kader van een kleinevatenvasculitis. Echter ook in deze laatste gevallen vormden urineafwijkingen en/of gestoorde nierfunctie de aanleiding tot het doen van de nierbiopsie.

Verschillende patiëntencaseseries (met name besproken in de module over renale verschijnselen bij kleinevatenvasculitis) laten zien dat in aanwezigheid van (glomerulaire) erythrocyturie en proteïnurie al of niet met gestoorde nierfunctie bij een patiënt met kleinevatenvasculitis, een nierbiopsie in een zeer hoog percentage (tot 100%) een glomerulonefritis toont welke compatibel is met actieve vasculitis. Negatieve nierbiopten zijn onder deze condities zeer zeldzaam en beperkt tot gevallen met geïsoleerde erythrocyturie en minimale of afwezige proteïnurie bij normale nierfunctie. Het is zeer wel mogelijk dat bij deze vormen van hooguit milde renale vasculitisbetrokkenheid, het zeer focale karakter van de histologische afwijkingen leidt tot een zogenaamde *sampling error*.

Er zijn geen studies gevonden die middels nierbiopsie hebben geanalyseerd of er sprake is van renale vasculitisactiviteit in afwezigheid van erythrocyturie, proteïnurie en gestoorde nierfunctie. Er is 1 studie waarbij bij obductie bij 31 patiënten met langer bestaande ANCA-geassocieerde vasculitis (range 1-132 maanden) is onderzocht welke manifestaties van (doorgemaakte) vasculitisactiviteit aantoonbaar waren: 26 van deze patiënten (84%) toonden tekenen van doorgemaakte of actieve glomerulonefritis bij obductie. [Rott, 2000] Bij 20 van deze 26 was de diagnose glomerulonefritis op basis van actieve vasculitis bij leven al histologisch bevestigd middels nierbiopsie, terwijl de overige 6 bij leven duidelijke urine- en nierfunctieafwijkingen suggestief voor actieve glomerulonefritis hadden laten zien. Over het algemeen wordt echter aangenomen dat afwezigheid van erythrocyturie, proteïnurie en gestoorde nierfunctie renale vasculitisactiviteit uitsluit.

*Deelvraag b) Een patiënt wordt op grond van verschijnselen en bevindingen zoals hematurie, proteïnurie en/of gestoorde nierfunctie verdacht van renale kleinevatenvasculitis. Welk onderzoek is nodig om eventuele renale betrokkenheid vast te stellen en de diagnose primaire kleinevatenvasculitis te stellen?*

Er zijn geen studies die prospectief een vooraf gedefinieerde diagnostische strategie hebben onderzocht bij patiënten verdacht voor primaire kleinevatenvasculitis met renale activiteit. Meerdere retrospectieve en enkele prospectieve studies, vaak vanuit registraties van nierbiopten en/of patiënten met een bewezen primaire kleinevatenvasculitis, hebben klinische en serologische kenmerken van patiënten met verschillende vormen van primaire kleinevatenvasculitis in relatie tot renale ziekteactiviteit bestudeerd. Uit deze studies komt een aantal punten naar voren:

- De combinatie van erythrocyturie en proteïnurie met een progressieve nierfunctiestoornis is een goed surrogaatcriterium voor histologisch bewezen actieve glomerulonefritis bij patiënten met een serologisch en/of histologisch buiten de nier aangetoonde primaire kleinevatenvasculitis.
- Het aantonen van anti-neutrofiel cytoplasmatische antistoffen met specificiteit voor proteïnase-3 (PR3-ANCA), myeloperoxidase (MPO-ANCA) of humaan leukocyt elastase (HLE-ANCA) in het serum van een patiënt met erythrocyturie en proteïnurie met een progressieve nierfunctiestoornis, heeft een zeer hoge

sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van systemische kleinevatenvasculitis (zie ook module in deze richtlijn aangaande laboratoriumonderzoek/serologie). [Sinico, 1994; Hagen, 1998; Cohen Tervaert, 1990, 1993; Kallenberg, 1994; Choi, 2001]

- Er bestaan geen adequate serologische markers die de diagnose henoch-schönleinpurpura ondersteunen. [Jennette, 1994; Ozen, 2006]
- Het vinden in het serum van cryoglobulines (meestal IgM en IgG), in combinatie met een verlaagd serumcomplement C4 en eventueel C3, pleit zeer sterk voor het bestaan van vasculitis secundair aan cryoglobulinemie. [Ferri, 2002]

Op grond van de bovengenoemde punten is het vaak in de klinische praktijk goed mogelijk door een combinatie van klinische en laboratoriumgegevens, specifieke serologie en ondersteund door histologisch bewijs van vasculitis buiten de nier (m.n. van huidbiopten) tot een klinische diagnose van een specifieke vorm van primaire kleinevatenvasculitis te komen. Met name de aanwezigheid van bepaalde kenmerken die of nooit of juist vrijwel altijd bij een bepaalde vorm van primaire kleinevatenvasculitis voorkomen, kunnen, zoals in tabel 1 weergegeven, belangrijk zijn om het aantal mogelijke diagnoses te reduceren. Ook zogenaamde klinische surrogaatparameters zoals bv. destructieve laesies in het kno-gebied bij de ziekte van Wegener, kunnen een zeer belangrijke rol spelen in het classificeren van een specifieke vorm van primaire kleinevatenvasculitis. [Sørensen, 2000; Watts, 2007] Zoals reeds gesteld zijn dergelijke strategieën om tot een diagnose te komen nooit prospectief getoetst. Wel zijn eerdere classificatiecriteria opgesteld aan de hand van klinische data in een groep van ca. 1000 patiënten met primaire vasculitis door de American College of Rheumatology, in de praktijk gebruikt als diagnostische criteria bij een groep van 198 patiënten verwezen met de vraagstelling vasculitis. Deze criteria blijken niet te functioneren door een onthutsend gebrek aan sensitiviteit en specificiteit. [Bloch, 1990; Rao, 1998] Wel moet hierbij worden aangetekend dat slechts 32 van de 198 patiënten tekenen van renale betrokkenheid toonden in de vorm van hematurie.

Bij een deel van de patiënten valt op grond van klinische en laboratoriumkenmerken, serologie en eventuele niet-renale histologie toch niet met zekerheid een diagnose te stellen. In geval van tekenen van renale betrokkenheid zal dan ook uiteindelijk bij een aanzienlijk deel van deze patiënten die verdacht worden van kleinevatenvasculitis toch een nierbiopsie nodig zijn om de diagnose van een specifieke vorm van primaire kleinevatenvasculitis te stellen. Een stroomdiagram voor diagnostiek is weergegeven in de bijlage *Samenvatting/diagnostische stroomdiagram*.

Tabel 1. Differentieel diagnostische overwegingen op grond van klinische kenmerken, afwijkingen bij laboratoriumonderzoek en gegevens van de huidbiopsie (indien aanwezig) bij patiënten met verdenking op actieve systemische kleinevatenvasculitis (gemodificeerd naar Jennette 1997)

Kenmerk	Henoch-schönlein-purpura	Cryoglobulinemie	ziekte van Wegener	Microscopische polyangiitis*	Churg-straussyndroom	Secundaire kleinevatenva
Verschijnselen knogebied	-/±	-/±	+++	-/±	+++	-/±
Pulmonale afwijkingen	-/±	-/±	+++	+++	+++	+/-
IgA + C3 in huidbiopt	++++	±	±/+	±	±	+/-
IgG, IgM en C3 in huidbiopt	++	+++	±	±	±	++/-
Cryoglobulines in serum	-	++++	-	-	-	±/
PR3- of MPO-ANCA in serum	-	-	++++ (PR3>> MPO)	++++ (PR3<<MPO)	++/+++ (MPO; uitz. PR3)	-
Necrotiserende granulomen	-	-	+ /+++	-	+ /+++	-
Astma en/of eosinofilie	-	-	±	-	+++ /++++	±
Afwijkend serumcomplement	±	+++ /++++ (C4↓, soms C3↓)	-	-	-	+/- (vaak C4)
Klinisch/serologisch bewijs voor een andere ziekte	±	+	-/±	-/±	-/±	+++/-

- komt niet voor; ± komt sporadisch voor (<5%); + komt geregeld voor (tot 25%); ++ komt geregeld voor (25-50%); +++ komt zeer frequent voor; ++++ vrijwel altijd aanwezig

\* de tot de nier beperkte vorm van pauci-immun kleinevatenvasculitis wordt over het algemeen tot de microscopische polyangiitis gerekend, maar heeft per definitie geen extrarenale verschijnselen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties



- 1 - Bolton WK. Rapidly progressive glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 1996; 16: 517-26.
- 2 - Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. *Am J Nephrol* 1989; 9: 309-15.
- 3 - Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2277-83.
- 4 - Falk RJ. ANCA-associated renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 998-1010.
- 5 - Farrington K, Levison DA, Greenwood RN, Cattell WR, Baker LR. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *Q J Med* 1989; 263: 221-33.
- 6 - Ferrario F, Rastaldi MP, D'Amico G. The crucial role of renal biopsy in the management of ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 726-8.
- 7 - Fuiano G, Mazza G, Comi N, Caglioti A, De Nicola L, Iodice C, et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 448-57.
- 8 - Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1732-42.
- 9 - Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-23.
- 10 - Lind van Wijngaarden RA de, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2264-74.
- 11 - Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1271-8.
- 12 - Richards NT, Darby S, Howie AJ, Adu D, Michael J. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1255-9.
- 13 - Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117: 39-50.
- 14 - Shrestha S, Sumingan N, Tan J, Althous H, McWilliam L, Ballardie F. Prognostic serological markers of Henoch-Schönlein nephritis. *Q J Med* 2006; 99: 253-65.
- 15 - Vergunst CE, van Gurp E, Hagen EC, van Houwelingen HC, Hauer HA, Noël LH, et al. An index for renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 532-8.
- 16 - Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtina M, Rozman B, Kaplan-Pavlovic S, Ferluga D. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 539-49.

# Indicatie en rol van nierbiopsie bij primaire kleinevatenvasculitis

## Uitgangsvraag

Wat is de indicatie en rol van de nierbiopsie bij de diagnostiek van primaire kleinevatenvasculitis?

## Aanbeveling

Bij een patiënt die zich presenteert met een beeld verdacht voor primaire kleinevatenvasculitis en die tekenen heeft van renale betrokkenheid op grond van microscopisch urinesediment, aanwezigheid van proteïnurie en eventueel gestoorde nierfunctie, is een nierbiopsie ter bevestiging van de diagnose en ziekteactiviteit in de nier een goed diagnosticum. Let daarbij, naast contra-indicaties voor een nierbiopsie, op de volgende punten in de overwegingen om een nierbiopsie te doen:

1. Is de nierbiopsie nodig voor het stellen van de diagnose en het bepalen van de therapie?
2. Is de benodigde zekerheid over diagnose en/of ziekteactiviteit op een andere minder invasieve manier te krijgen?
3. Het doen van een nierbiopsie moet niet leiden tot vertraging in de start van de behandeling

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

## Conclusies

Niveau 3	<p>Renale betrokkenheid en activiteit bij kleinevatenvasculitis is middels nierbiopsie goed vast te stellen. De rol en waarde in de diagnostiek en bepaling van de behandeling van kleinevatenvasculitis met renale betrokkenheid is echter niet goed te beoordelen door het ontbreken van afdoende onderzoek naar deze vraagstelling.</p> <p><i>C</i> Coppo, 1997; Hauer, 2002; Pillebout, 2002; Vergunst, 2003; Richards, 2004; de Lind van Wijngaarden, 2006; Shrestha, 2006</p> <p><i>D</i> Falk, 1990; Jennette, 1997; Fuiano, 2000; Seo, 2004</p>
----------	---

## Samenvatting literatuur

Er zijn in de literatuur geen prospectieve of retrospectieve studies gepubliceerd die deze vraag hebben beantwoord. Ondertussen is duidelijk, met name ook uit de gegevens geanalyseerd bij voorgaande modules dat (1) nierbiopten vaak verricht worden bij patiënten met verschijnselen van primaire kleinevatenvasculitis en dat (2) deze biopten vaak verschijnselen van kleinevatenvasculitis in de nier aantonen. Of en in hoeverre de nierbiopten in deze gevallen hebben bijgedragen aan het vaststellen van vasculitisactiviteit in de nieren en het juist diagnosticeren van de vorm van vasculitis is onduidelijk. Er zijn in de oudere literatuur 3 studies, 2 prospectieve en 1 retrospectieve, die hebben geanalyseerd of en hoe een nierbiopsie van invloed was op het verdere beleid van verschillende presentaties. [Cohen, 1989; Farrington, 1994] Deze studies bij in totaal ca. 600 patiënten lieten zien dat met name bij presentatie met acute nierfunctiestoornissen en/of de combinatie van hematurie, proteïnurie en gestoorde nierfunctie, de nierbiopsie tot verandering van beleid leidde in 30-40% van

de gevallen. Ook veranderde de diagnose naar aanleiding van de biopsie in ca. 20% van de gevallen. In deze onderzochte cohorten zaten ook patiënten met vasculitis, echter de data zijn niet voldoende gedetailleerd om iets over de aantallen van deze patiënten (in de studie van Richards 29 van de 276, de overige studies meldden het niet) of veranderingen in beleid of diagnose te zeggen. Iets recenter heeft een grote survey onder nefrologen in met name Europa en Noord-Amerika plaatsgevonden, waarbij gevraagd werd naar indicaties voor het verrichten van een nierbiopsie bij verschillende presentaties. Bij presentatie met snel progressieve nierinsufficiëntie of de combinatie hematurie, proteïnurie en gestoorde nierfunctie verklaarden 70-100% van de respondenten van deze survey altijd een nierbiopsie te doen. Dit besluit was grotendeels onafhankelijk van het gegeven of er door middel van serologische bepalingen voor ANCA of cryoglobuline al een waarschijnlijkheidsdiagnose was gesteld. [Fuiano, 2000] De achtergronden voor deze indicatiestelling werden in het bewuste artikel niet benoemd.

Naast diagnostische overwegingen, kan een nierbiopsie bijdragen in het vaststellen van vasculitisziekteactiviteit in de nieren. Zeer waarschijnlijk sluit het ontbreken van hematurie, proteïnurie en gestoorde nierfunctie de aanwezigheid van actieve vasculitis in de nier zo goed als uit (zie vorige module). Omgekeerd echter kunnen deze verschijnselen berusten op andere oorzaken dan actieve renale vasculitis, bijvoorbeeld ten gevolge van chronische schade door eerdere ziekteactiviteit of door gelijktijdige aanwezigheid van andere renale pathologie. In dergelijke gevallen is het goed voorstelbaar dat een nierbiopsie een belangrijke rol speelt in het vaststellen van ziekteactiviteit van de vasculitis en dus therapeutische consequenties zal kunnen hebben. Literatuur over dit onderwerp, anders dan opinies weergegeven in reviews of naar aanleiding van casereports zijn er echter niet. [Fuiano, 2000; Falk, 1990; Richards 1994; Ferrario, 1996; Bolton, 1996; Jennette, 1997; Seo, 2004] Tenslotte is er een relatie tussen de bij nierbiopsie gevonden afwijkingen, met name van chronische aard, en de uitkomst na behandeling van de nierfunctie bij vasculitis. Met name voor ANCA-gerelateerde vasculitis met renale betrokkenheid [Hauer, 2002; Vergunst, 2003; Vizjak, 2003; Lind van Wijngaarden de, 2006] en henoch-schönleinpurpura is dit beschreven [Coppo, 1997; Pillebout, 2002; Shrestha, 2006]. Probleem met deze beschreven relaties is dat ze sterk zijn op groepsniveau, maar veel zwakker in het correct voorspellen van het al dan niet op therapie responderen van individuen.

Op grond van de literatuur is het dus zeer moeilijk een strikte aanbeveling te geven over wanneer een nierbiopsie nu geïndiceerd is en daadwerkelijk consequenties heeft voor het stellen van de diagnose, het te volgen beleid en de diagnose bij patiënten verdacht voor of met elders bewezen kleinevatenvasculitis. Overwegingen die bij het besluit om dit invasieve onderzoek met een kleine kans op serieuze complicaties (2-3% significante bloedingen waarvan ongeveer 1% met noodzaak tot ingrijpen, 0,5-1,0% op AV-fistels,  $\leq 0,2\%$  kans op verlies van een nier) kunnen zijn:

- noodzaak tot verkrijgen van histologisch bewijs voor actieve vasculitis in de nier, omdat kliniek, laboratoriumuitslagen en serologie en eventuele histologie van elders hierover onvoldoende uitsluitsel geven;
- onvoldoende zekerheid over de diagnose kleinevatenvasculitis op grond van kliniek en ander aanvullend onderzoek, waarbij 1. histologie van een ander gebied of orgaan dat minder invasief kan worden verkregen niet mogelijk is of geen uitsluitsel heeft gegeven en 2. er tekenen zijn van renale betrokkenheid in de vorm van hematurie, proteïnurie en eventueel gestoorde nierfunctie;
- twijfel over prognose en reversibiliteit van de functionele renale afwijkingen bij een patiënt, waarbij dit gegeven een van de argumenten is voor het geven van intensieve (immunosuppressieve) therapie;
- contra-indicaties voor het verrichten van een nierbiopsie zoals gestoorde stolling, hypertensie,

anatomische of liggingsvarianties en/of cysten van de nieren.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Bolton WK. Rapidly progressive glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 1996; 16: 517-26.
- 2 - Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. *Am J Nephrol* 1989; 9: 309-15.
- 3 - Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2277-83.
- 4 - Falk RJ. ANCA-associated renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 998-1010.
- 5 - Farrington K, Levison DA, Greenwood RN, Cattell WR, Baker LR. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *Q J Med* 1989; 263: 221-33.
- 6 - Ferrario F, Rastaldi MP, D'Amico G. The crucial role of renal biopsy in the management of ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 726-8.
- 7 - Fuiano G, Mazza G, Comi N, Caglioti A, De Nicola L, Iodice C, et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 448-57.
- 8 - Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1732-42.
- 9 - Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-23.
- 10 - Lind van Wijngaarden RA de, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2264-74.
- 11 - Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1271-8.
- 12 - Richards NT, Darby S, Howie AJ, Adu D, Michael J. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1255-9.
- 13 - Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117: 39-50.
- 14 - Shrestha S, Sumingan N, Tan J, Althous H, McWilliam L, Ballardie F. Prognostic serological markers of Henoch-Schönlein nephritis. *Q J Med* 2006; 99: 253-65.
- 15 - Vergunst CE, van Gurp E, Hagen EC, van Houwelingen HC, Hauer HA, Noël LH, et al. An index for renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 532-8.
- 16 - Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtna M, Rozman B, Kaplan-Pavlovic S, Ferluga D. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 539-49.

## Vasculitis van het kno-gebied

### Uitgangsvraag

- a) Welke klachten of symptomen van het kno-gebied kunnen passen bij een vasculitis van het kno-gebied (ziekte van Wegener)? En hoe vaak?
- b) Welke klachten of symptomen buiten het kno-gebied kunnen passen bij een vasculitis van het kno-gebied (ziekte van Wegener)? En hoe vaak?
- c) Welke klachten of symptomen van het kno-gebied kunnen passen bij een systemische vasculitis? En hoe vaak?
- d) Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van de diagnose vasculitis van het kno-gebied?

### Aanbeveling

#### Aanbevelingen voor de niet-kno-arts

- Wanneer men betrokken is bij een nog niet begrepen ziektebeeld, waarbij Wegener tot de mogelijkheden lijkt te behoren, is het zinvol te vragen en kijken naar de hierboven genoemde items.
- Komt men bij de behandeling van 'eigen' patiënten bij toeval items met de waardering graad-3-respectievelijk graad-2-afwijkingen op het spoor, dan is verwijzing naar de kno-arts geïndiceerd.
- Hoopt of verwacht men dat de kno-arts een wegenerbewijzend of een 'goed bij Wegener passend' biopt kan nemen, dan dient men ervoor te waken tevoren af te zien van systemische corticosteroïdmedicatie, aangezien daardoor in één dag uit een neusbiopt kenmerkende histologische items kunnen worden verdreven.
- Meent men, gezien de ernst van het algemene beeld, corticosteroïdmedicatie niet of nauwelijks te kunnen uitstellen, dat dient de verwijzing naar de kno-arts een spoedverwijzing te worden ('vandaag nog'), om de mogelijkheid van een betrouwbaar biopt niet te verliezen.

#### Aanbevelingen voor de kno-arts

- Wanneer men vermoedt dat er bij een patiënt mogelijk sprake is van Wegener dient het kno-onderzoek te worden uitgebreid met gericht aanvullend onderzoek. Afhankelijk van de vermoede lokalisatie van de wegeneractiviteit zal dat aanvullende onderzoek bestaan uit bijvoorbeeld uitgebreider audiologisch onderzoek, gedetailleerd beeldvormend onderzoek (CT, MRI), endoscopisch onderzoek van het betreffende gebied.
- Wegeneractiviteit komt het vaakst voor in de neus (en omgeving). Een goed kno-onderzoek op Wegener dient daarom altijd endoscopisch onderzoek van de gehele neus, tot in de nasopharynx, te omvatten.
- Wanneer het aanvullende onderzoek het vermoeden op Wegener lijkt te ondersteunen dient naast oriënterend bloed- en urineonderzoek ook een ANCA-test te worden aangevraagd, en dient een goed gericht biopt genomen te worden voor histologisch onderzoek. Tevens dient verwijzing plaats te vinden naar een internist/reumatoloog voor aanvullende beoordeling van betrokkenheid vasculitis elders in lichaam.
- Een histologisch eenduidig beeld is nog steeds het meest sluitende bewijs voor Wegener. Wanneer wegens het vermoeden op Wegener een patiënt wordt verwezen voor een 'spoedneusbiopt' dient dat

biopt, indien realistisch, inderdaad met spoed te worden genomen. (vgl. laatste item van de aanbevelingen voor de niet-kno-arts).

## Adviezen aangaande het nemen van een (neus)biopt

- De histologische criteria voor ziekte van Wegener zijn: necrose, granulomen, vasculitis. Deze items kunnen zich in sterk verschillende verhouding voordoen.
- Wanneer de necrose overheerst zal dit zich in bijvoorbeeld een ulceratief neusbeeld uiten, met weinig opvallende ulcusranden (weinig proliferatie, weinig granuloomvorming). Dit wordt in de neus het vaakst gezien.
- Neemt men een biopt uit het midden, waar de afwijking misschien het duidelijkst lijkt, dan krijgt men waarschijnlijk een teleurstellend verslag van de patholoog: 'nagenoeg uitsluitend necrotisch materiaal, geen diagnose te stellen, gaarne nieuw biopt'.
- Bij de 'ulceratieve Wegener' dient het biopt genomen te worden op de overgang tussen duidelijk afwijkend en ogenschijnlijk gezond weefsel.
- Wanneer de granuloomvorming daarentegen op de voorgrond staat kan dat leiden tot een wegernermanifestatie in de vorm van bleek-hobbelige zwellingen zonder enige macroscopische (endoscopische) ulceratie: het neusslijmvlies lijkt intact, de afwijking submuceus gelokaliseerd. Endoscopisch is dit beeld moeilijk te differentiëren van afwijkingen als sarcoïdose, lepra, tuberculose, infiltratief groeiende schimmels, etc.)
- Een biopt, vol uit een 'proliferatieve Wegener' genomen, is vrijwel altijd bewijzend.
- Wanneer tot het nemen van een biopt wordt besloten om 'Wegener' te onderscheiden van 'cocaine-busis met positieve ANCA', als oorzaak van een gevonden neusseptumperforatie, moet gezocht worden naar een gebied met slechts 'matige onrust' (vgl. biopteren bij ulceratieve Wegener).
- Worden bij zorgvuldig endoscopisch onderzoek slechts gave gladde slijmvliesen en schone scherprandige neusbijholtenostia gezien, dan is de kans dat er toch een histologisch wegernerbeeld zich voordoet in het biopt te verwaarlozen: bij volkomen gave slijmvliesen is er 'dus' geen aanwijzing voor nasale wegerneractiviteit; geen indicatie tot het nemen van een biopt.

## Overwegingen

### Voor de kno-arts

Eerst zal een inventarisatie worden gegeven van klachten en symptomen, georiënteerd op de specialistische mogelijkheden van de kno-arts. In dit diagnostische kader worden alleen die klachten en verschijnselen genoemd die aanleiding zouden kunnen respectievelijk moeten vormen om gericht onderzoek op de mogelijkheid van Wegener te verrichten. Klachten en verschijnselen die zich kunnen voordoen in het verloop van een inmiddels aangetoonde Wegener vallen buiten dit bestek.

Voorbeeld 1: Het 'zomaar' ontstaan van een zadelneus is vrij kenmerkend voor Wegener, doch doet zich doorgaans pas voor wanneer de diagnose al geruime tijd gesteld is. Het ontstaan van een zadelneus is diagnosebevestigend, niet sturend naar de diagnose, en is daarom niet opgenomen in de lijst kno-verschijnselen, mogelijk wijzend op wegervasculitis. Dezelfde redenering gaat bijna zeker ook op voor de

onrustige subglottische stenose, die stridor veroorzaakt. De frequentie van ademwegvernauwende subglottische wegeneractiviteit is echter te klein om dit absoluut te mogen stellen, vooral ook wegens de mogelijk ernstige klinische consequenties.

Voorbeeld 2: In het verloop van Wegener krijgt 40-50% van de patiënten disfunctie van meestal beide tubae Eustachii, zich uitend in een dubbelzijdig matig groot gehoorverlies van het geleidingstype. Het is zelden een vroeg symptoom, daarom niet in de lijst opgenomen.

Kno-klachten en verschijnselen, mogelijk wijzend op wegenervasculitis

De mate, waarin rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid dat (wegener)vasculitis hieraan ten grondslag ligt, wordt gewaardeerd met een cijfer van 1 tot en met 4. (zietabel 5)

### **Tabel 5. Kno-klachten en verschijnselen, mogelijk wijzend op Wegener-vasculitis**

	Klachten en verschijnselen	Score*	Reeds uitgesloten klachten als mogelijke oorzaken
1.	Onverklaarbaar recidiverende sinusitiden	1	Anatomische oorzaken, persisterende adenoïdactiviteit, atopie resp. hyperreactiviteit, milieufactoren (irritantia, <i>sick building syndrome</i> , etc), veroorzakend focus in de omgeving (bv. dentogeen focus), genetisch bepaalde gestoorde nasale clearance (bv. taaislijmziekte, syndroom van Kartagener)
2.	Diffuse inflammatie van het neusseptum	3	Pre-existente infectie in de omgeving, trauma ('inflammatie' betreft dreigend septumhematoom)
2a.	Idem, met diepe zeurende pijn rond de neus	3-4	
3.	Onverklaarbare neusseptumperforatie	2	Iatrogeen trauma (septumchirurgie), specifieke infecties in de anamnese, neuspeuteren, cocaïneabusis
4.	Onverklaarbare ulcera resp. granulatiweefsel in de neus	3	Specifieke infecties in de anamnese, diabetesproblematiek (m.a.g. schimmelinfectie), irriterende substantie (bv. modder) in de neus gehad, iatrogene schade (bv. getamponoord geweest)
4a.	Bloederige korsten in de neus	3	
5.	Therapieresistente chronische otitis media	1	Anatomische afwijkingen, bijzondere verwekkers, diabetesproblematiek, genetisch bepaalde gestoorde clearance (bv. CF, kartagener syndroom), stoornissen in de functie van de palatumspieren (schisis, spierziekten), chronisch bovensteluchtweginfectie
6.	In enkele dagen tot weken ontstaan groot perceptief gehoorverlies	2	Echt acuut gehoorverliesverlies (bv. ISSHL), lawaaitrauma, gebruik van ototoxische middelen, lokaal of systemisch
7.	Hyperplasie van gingiva met aardbeiaspect ( <i>strawberry gingival hyperplasia</i> )	3-4	Dentogeen focus, graviditeit (discutabel, graviditeitbepaalde gingivahyperplasie ziet er anders uit (glad i.p.v. hobbelig) en ontstaat later in de graviditeit, m.a.w. je ziet meteen de dikke buik), afwijkingen als erythema exudativum multiforme, pemfigoïd, amyloïdose (ook vergezocht!)
8.	Enkelvoudige speekselklierzwellings e.c.i.	1	Neoplasma, specifiek infect, M Sjögren, speekselkliersteen
9.	Ulcera, oroantrale of oronasale fistels, osteonecrose van het palatum durum	2	T.a.v. ulcera: slijmvliesafwijkingen als EEM, pemfigoïd, etc., instillatie van irriterende c.q. etsende stoffen T.a.v. fistels: trauma, iatrogeen trauma (operaties), dentogene problematiek, c.q. behandeling daarvan, neoplasmata, congenitale afwijkingen
10.	Stridor, heesheid, met voornamelijk subglottische onrust	3	Iatrogeen trauma (beademing door te dikke tube, langdurige beademing), specifieke infecten in de anamnese, bijzondere respiratoire pathologie (o.a. cystic fibrosis)



\*De mate, waarin rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid dat (wegener)vasculitis hieraan ten grondslag ligt, wordt gewaardeerd met een cijfer van 1 (weinig suggestief) tot en met 4 (zeer suggestief)

### Voor de niet-kno-arts

De hierboven opgenoemde kno-klachten en verschijnselen zijn benoemd vanuit kno-perspectief, inclusief kno-onderzoek. Voor andere met mogelijk vasculitis-/wegenerpatiënten geconfronteerde specialismen zijn daarvan de volgende anamnese-indicaties respectievelijk uitwendig waarneembare verschijnselen af te leiden. De aldus afgeleide, voor andere specialismen hanteerbare, op een eventuele Wegener wijzende symptomen of afwijkingen op kno-terrein kunnen als volgt samengevat worden, in afnemende graad van indicatiekracht:

#### *Een verstopte, pijnlijke, soms rood-gezwollen neus*

Een nog maar kort bestaand evident neuslijden, gepaard gaande met opvallende neusverstopping, en een pijnlijke soms rood-gezwollen (uitwendige) neus. Dit betreft dus een foudroyant beeld, dat zich toevallig kan manifesteren. De patiënt begint er mogelijk zelf over, anders is het voor een oplettende clinicus duidelijk dat er nasaal wat aan de hand is.

#### *Hobbelig rood tandvlees*

Eveneens een relatief acuut beeld, dat de patiënt zal hebben opgemerkt. Ook dit betreft dus een opvallend niet-chronisch beeld, dat toevallig kan bestaan. Hier begint de patiënt waarschijnlijk niet uit zichzelf over, maar zal op de simpele gerichte vraag 'toehappen'.

#### *Bloederig nussecreet, bloederige nasale korstvorming*

Dit is een subacuut tot meer chronisch verschijnsel, dat patiënt al geruime tijd kan hebben. De patiënt zal op zijn minst het plan hebben hiervoor onderzocht te willen worden. Hij is er niet gerust op, en zal vlot positief reageren op de gerichte vraag.

#### *Geïsoleerd subacuut gehoorverlies*

Dit moet een eenzijdig verlies betreffen, symmetrisch in de oren optredende primaire vasculitisverschijnselen zijn theoretisch denkbaar, maar te zeldzaam om in deze overwegingen te betrekken. Dit is een in betrekkelijk korte tijd ontstaan gehoorverlies, van een ernst, die de patiënt zorgen baart. Een vaag antwoord op de gerichte vraag is dus 'negatief', en behoeft niet gevolgd te worden door een consultaanvraag kno.

#### *Al dan niet pijnlijke zweren in de mond*

Wanneer de ulcera niet pijnlijk zijn hoeft de patiënt ze niet te hebben opgemerkt. Inspectie van de mond is een eenvoudig niet-specialistisch onderzoek. Zonodig kan eigen inspectie leiden tot een consultaanvraag kno.

#### *Chronische nasale korstvorming*

Dit kan zich zowel voordoen op basis van een neuseptumperforatie, als ten gevolge van diffuse atrofie. De septumperforatie hoeft zeker niet bekend te zijn aan de patiënt, wanneer deze is ontstaan na een neusoperatie of een trauma. Diffuse korstvorming kan het enige nasale symptoom zijn van Wegener. Een positief antwoord van de patiënt dwingt tot een consultaanvraag kno.

#### *Chronische ontstekingsanamnese van de neus(bijholten) en/of (liever van één dan van beide) oren*

Ondanks het feit dat de ziekte van Wegener een systeemziekte is, doet een therapieresistente otitis media chronica (dat is dus niet OME = otitis media met effusie = hetgeen vroeger een 'sereuze otitis' werd genoemd, vgl. inleidende opmerkingen) zich meestal éézijdig voor. De neus reageert in het kader van Wegener eigenlijk steeds als één geheel, ondanks het feit dat de bloedvoorziening links-rechts goed gescheiden is. Een positief antwoord van de patiënt noodt tot een consultaanvraag kno, bij aanwezigheid van enige 'achtergrondverdenking', anders niet, want er is een overvloed aan banale infecties.

*In enkele dagen ontstane stridor met heesheid*

De patiënt zal zich hier zeker zorgen over maken, heeft naar alle waarschijnlijkheid ook al verzocht om een gericht consult.

## Inleiding

Kno-verschijnselen van vasculitis komen eigenlijk alleen voor bij de ziekte van Wegener. De polyposis nasi die bij het syndroom van Churg-Strauss kan voorkomen vertoont weliswaar histologisch enkele voor dat syndroom typische kenmerken, maar is klinisch in geen enkel stadium enigszins suggestief voor syndroom van Churg-Strauss: De polyposis nasi bij churg-strausspatiënten heeft geen kenmerkend afwijkend macroscopisch of endoscopisch beeld, de lokalisatie is ook als bij 'normale' polyposis nasi. Van de overige vasculitiden worden geen klinische manifestaties gezien op kno-gebied. De kno-module gaat daarom met name over de ziekte van Wegener. De uitgangsvragen zijn dan ook in dat licht gehanteerd

## Conclusies

<p>Niveau 4</p>	<p>De volgende kno-afwijkingen zijn in afnemende graad suggestief voor Wegener:</p> <p>Graad-4 suggestief: Een inwendig pijnlijke verstopte, soms rood-gezwollen neus Hobbelig rood tandvlees Bloederig nussecreet, bloederige nasale korstvorming</p> <p>Graad-3 suggestief: Stridor met heesheid, in enkele dagen 'spontaan' ontstaan</p> <p>Graad-2 suggestief: Geïsoleerd subacuut gehoorverlies Pijnlijke zweren in de mond Chronische nasale korstvorming</p> <p>Graad-1 suggestief: Chronische ontsteking van de neus(bijholten) en/of (liever van één dan van beide) oren</p> <p>Van de overige vasculitiden worden geen klinische manifestaties gezien op kno-gebied.</p> <p><i>D Mening van de werkgroep</i></p>
-----------------	--

## Samenvatting literatuur

De ziekte van Wegener, hierna Wegener genoemd, uit zich in een grote verscheidenheid aan klinische manifestaties, welke lange tijd weinig kenmerkend kunnen zijn. Daardoor kunnen in verzamelseries diagnose-delays tevoorschijn komen van gemiddeld 8 à 9 maanden.

Een zo goed mogelijk gerichte, van een 'ruim venster' voorziene literatuurresearch van studies met betrekking tot de ziekte van Wegener leverde een veelheid aan artikelen op: 1969-2005: 126 artikelen, hieraan werden 2 door de search gemiste toegevoegd. Hierin worden opsommingen gegeven van een grote diversiteit van symptomen en wordt steeds gewag gemaakt van het dikwijls langdurig uitblijven van kenmerkende symptomen. Daarbij blijken de symptomen op kno-gebied, al dan niet kenmerkend, zich het veelvuldigst voor te doen, in een uiteindelijke frequentie van 90-95% (zie tabel 1). In een groot overzichtartikel 'Wegener's granulomatosis', geven Duna et al. (1995) overzichten van de symptomen van Wegener binnen die vakgebieden, waar de verschijnselen zich frequent voordoen. [Duna, 1995] Ook zij constateren de grootste frequentie wegernermanifestaties binnen het kno-gebied.

Tabel 1. Frequentie van voorkomen van manifestaties van ziekte van Wegener, resp. aan het begin en gedurende het totale beloop [Duna, 1995]

Voorkomende symptomen	Als beginsymptoom (%)	Ged. totale beloop (%)
Gehele kno-gebied	73%	92-94%
Longafwijkingen	45%	87%
Nierafwijkingen	11-18%	77-85%
Afwijkingen in ogen, orbitae	8-16%	28-58%
Klachten van bewegingsapparaat	32-53%	67-76%
Neurologische afwijkingen (perifeer + centraal)	4,5-8%	22-50%
Abdominale afwijkingen	?	?
Tr. urogenitalis	?	?
Hart (vooral pericarditis)	?	6-12%

In hun artikel in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, betreffende de symptomatologie bij Wegener, gebruiken Cohen Tervaert et al. (1987) een wat andere indeling, doch de frequenties van intiële symptomen en de symptomen als geheel wijken niet essentieel af van de getallen van Duna et al. (tabel 2.). [Cohen Tervaert, 1987]

Tabel 2. Kno-symptomen van ziekte van Wegener bij 35 patiënten [Cohen Tervaert, 1987]

Symptomen	frequentie (n)	interval (maanden)	frequentie als initieel symptoom (n)	interval (maanden)
Neusklachten (neusobstructie, neusuitvloed, epistaxis)	25	13,6	8	19,5
Recidiverende sinusitis	17	13,5	4	21
Heesheid	5	11,8	2	3,5
Longafwijkingen (hoesten, dyspnoe, hemoptoë, bij toeval ontdekte haardvormige afwijking op de thoraxfoto)	22	5,7	3	9,3
Erythrocyturie	21	7,1	3	9,3
Gewrichtsklachten	19	15,7	3	16,7
Oogklachten	10	8,5	2	4
Huidafwijkingen	11	8,6	1	10
Neuropathie	9	2,2	1	7

In hun hierboven reeds genoemde reviewartikel geven Duna et al. onder andere ook een overzicht van de verschillende kno-symptomen bij Wegener (tabel 3).

Tabel 3. Kno-verschijnselen van ziekte van Wegener [Duna, 1995]

Symptoom	Eerste symptoom (%)	Frequentie (%)
Totaal kno	73	92-94
Otologische verschijnselen	6-25	19-61
<i>Oorpijn</i>	10	14
<i>Gehoerverlies (geleiding &gt; sensorineural)</i>	6-15	14-42
<i>Otitis media (OME &gt; OMA, OMC)</i>	25	44
Neusafwijkingen	22-34	64-80
<i>Epistaxis</i>	11	32
<i>Zadelneus</i>		9-29
Sinusitis	52-67	85
Orale laesies (ulcera, gingivitis)	2-6	6-13
Laryngotracheale afwijkingen	1	8-25

OME = otitis media met effusie = (vroegere term) sereuze otitis, OMA = otitis media acuta, OMC = otitis media chronica

Uit gegevens, als vermeld in een recenter overzichtsartikel van Gubbels et al. (2003), valt een enigszins vergelijkbare tabel samen te stellen, waarin de frequenties van voorkomen van manifestaties van Wegener in het kno-gebied onderling worden vergeleken. [Gubbels, 2003] Deze indeling is moeilijk te combineren met die van

Duna et al. (1995). Daarnaast zijn er summier enkele klinisch zeer relevante opmerkingen bij diverse manifestatievormen toegevoegd, waarmee een aantal differentiaaldiagnostische moeilijkheden worden geschetst, waarmee de behandelaar wordt geconfronteerd bij de interpretatie van (vroeg) symptomen, die vaak veel later in het beloop als wegernermanifestaties kunnen worden ge(her)ïnterpreteerd (zie tabel 4).

Tabel 4. Frequentie symptomen M Wegener in het hoofd-halsgebied [Gubbels, 2003]

Locatie	Frequentie (%)
Otologische verschijnselen als geheel	19-38
Uitwendige oor	
Oorschelp: beeld als relapsing polychondritis	Zelden
Gehoorgang: otitis externa met granulaties	Zelden
Middenoor	
OME (otitis media met effusie)	25-50
Otitis media chronica, chronische mastoïditis	10-24
Binnenoor: perceptief gehoorverlies, tinnitus	8
Neus en neusbijholten	64-80
Neus alleen (inwendige slijmvlies en skelet)	30
Zadelneus: ontstaat in verloop ziekte	20-25
Sinusitis: bij 50% van nasale ziekte van Wegener	
Mondholte: zeer wisselende manifestaties	
Meest frequent: diepe ulcera	2-6
Pathognomonische aardbei-hyperplasie van de gingiva	zeer zelden
Speekselklieren:	
Vaker in begin van ziekte van Wegener	
Vaker bij limited ziekte van Wegener	Zelden
Ogen en orbitae, als geheel	50-60
Oog (episcleritis kan 1 <sup>e</sup> symptoom zijn)	16-38
Orbita (beiderzijds: dan vaak per continuitatem vanuit etmoïden. beeld vaak gelijkend op pseudotumor orbitae)	Eenzijdig: 18-22
Larynx	Zelden
Subglottisch, resulterend in stenose	
Vaak als onderdeel van gegeneraliseerde ziekte van Wegener	9-16
Huid	
Hoofd-halsgebied	Niet separaat vermeld
Gehele lichaam	14-50

Ook uit deze literatuursearch komt weer naar voren dat Wegener zich meestal niet alleen het eerst, maar ook het vaakst op kno-gebied manifesteert. In de literatuur zijn geen artikelen gevonden, waarin (kenmerkende) symptomatologie gewaardeerd wordt naar diagnostische respectievelijk voorspellende waarde. Dergelijke artikelen werden ook in de voor de CBO-richtlijn verrichte extra search niet gevonden. Toch zijn juist dergelijke gegevens nodig om te kunnen komen tot eerdere diagnostiek. Voor dat doel zal daarom de toevlucht genomen moeten worden tot de expert opinion.

De eerste twee gestelde uitgangsvragen zijn buitengewoon moeilijk tot onmogelijk te beantwoorden voor een kno-arts, daarvoor is specialistische kennis vereist op het terrein van alle betrokken medische specialismen. In de volgende paragraaf zal getracht worden bruikbare richtlijnen te geven voor het verkorten van het nog steeds zo grote diagnose-delay bij Wegener in het hoofd-halsgebied.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

## Referenties

1 - Cohen Tervaert JW, Woude FJ van de, Kallenberg CGM. De ziekte van Wegener: Een ernstige aandoening met een sluipend begin. Ned T Geneesk 1987; 131: 1391-4.

2 - Duna GF, Galperin C, Hoffmann GS. Wegeners granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21: 949-86.

3 - Gubbels SP, Barkhuizen A, Hwang PH. Head and neck manifestations of Wegeners granulomatosis. Otolaryngol Clin N Am 2003; 36: 685-705.

## Pulmonale vasculitis

### Uitgangsvraag

- Welke klachten of symptomen van de longen kunnen passen bij een pulmonale vasculitis? En hoe vaak?
- Welke klachten of symptomen buiten de longen kunnen passen bij een pulmonale vasculitis? En hoe vaak?
- Welke klachten of symptomen van de longen kunnen passen bij een systemische vasculitis? En hoe vaak?
- Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van de diagnose pulmonale vasculitis?

### Aanbeveling

Wanneer men vermoedt dat er bij een patiënt mogelijk sprake is van pulmonale vasculitis dient het onderzoek van de longen te worden uitgebreid met gericht aanvullend onderzoek, zoals HRCT-thorax, een bronchoalveolaire lavage en eventueel een chirurgische longbiopsie. Snelle verwijzing en/of overleg met een centrum met ervaring in de diagnostiek en behandeling van deze potentieel levensbedreigende longaandoening wordt aanbevolen, m.n. bij patiënten die in korte tijd achteruitgaan.

Bij een patiënt die zich presenteert met voor vasculitis verdachte symptomen in de longen dient de behandelende arts bedacht te zijn op het bestaan van een systemische vasculitis en dient altijd een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op interne organen, gewrichten, huid en zenuwstelsel te worden verricht, alsmede laboratorium- en ander aanvullend onderzoek, omdat tezamen met andere symptomen en/of verschijnselen de kans op de aanwezigheid van een andere aandoening, zoals vasculitis, toeneemt.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvragen werden geen overwegingen geformuleerd.

### Inleiding

De anatomie van de long wordt gekenmerkt door een vertakkend stelsel van luchtwegen (trachea, bronchi, bronchioli en alveoli) en bloedvaten (arteriën, arteriolen, capillairen, venulen en venen). Gasuitwisseling vindt plaats op het grensvlak van alveoli en capillairen (alveolocapillaire membraan; oppervlak 40-80 m<sup>2</sup> bij volwassenen). Wanneer er sprake is van een destructief ontstekingsproces in de wanden van arteriolen, venulen en/of capillairen in het longparenchym dan spreekt men van een kleinevatenvasculitis van de long. Hierover zal het ook in dit hoofdstuk gaan, waarbij gesproken zal worden van pulmonale vasculitis. Gezien de uitgebreidheid van het bloedvatstelsel, de grootte van het contactoppervlak met de buitenwereld en de vitale functie van het orgaan moet de verdenking hierop als een potentieel gevaarlijke klinische situatie worden aangemerkt. Verreweg de meeste vormen van pulmonale vasculitis zijn onderdeel van een primair systemische vasculitis, slechts enkele vormen komen alleen in de long voor (primair geïsoleerde vasculitis) of zijn secundair aan het gebruik van geneesmiddelen, infecties of een maligniteit (tabel 1; relatieve frequenties van pulmonale vasculitiden in het kader van een systemische vasculitis worden aangegeven). Bij verdenking op een pulmonale vasculitis is het van groot belang om binnen enkele dagen te besluiten tot het verrichten van een longbiopsie, waarna direct gestart wordt met immunosuppressieve therapie. Het verdient aanbeveling de longbiopsie te laten verrichten in een centrum met ervaring in de diagnostiek van interstitiële immunosuppressieve longaandoeningen, waaronder pulmonale vasculitiden vallen. Beoordeling van het longbiopt dient bij voorkeur plaats te vinden tijdens een

structurele klinisch-pathologische conferentie. Dit leidt vaak tot een verbeterde diagnosestelling bij patiënten met onbegrepen diffuse parenchymateuze longafwijkingen die een longbiopsie ondergingen. [Flaherty e.a. 2004, 2007]

Tabel 1. Pulmonale vasculitiden

	Relatieve frequentie pulmonale vasculitis (%)*
Primair geïsoleerde vormen	
Necrotiserende sarcoïdgranulomatose	100
Geïsoleerde pulmonale capillaritis <sup>¶</sup>	100
Primair systemische vormen	
ANCA-geassocieerd	
Ziekte van Wegener	90
Syndroom van Churg-Strauss	70
Microscopische polyangiïtis	50
Anti-GBM-geassocieerd	
Syndroom van Goodpasture	80 <sup>#</sup>
Immuuncomplexgeassocieerd	
Ziekte van Henoch-Schönlein	< 5
Essentiële cryoglobulinemie	< 5
Secundaire vormen <sup>§</sup>	
Gegeneraliseerde bindweefselaandoeningen	
Systemische lupus erythematoses	10
Reumatoïde artritis	< 5
Geneesmiddelengeïnduceerd	< 1
Para-infectieus	< 1
Paraneoplastisch	< 1

\* afgeleid van Jennette, 1997; Donaghy, 1983; Thomeer, 2005; Specks, 2003

<sup>¶</sup> kan geassocieerd zijn met MPO-ANCA, maar niet met immuuncomplex (~ pauci-immun) [Jennings, 1997; Fontenot, 2003]

<sup>#</sup> relatieve frequentie van pulmonale vasculitis in rokers is 100%

<sup>§</sup> een secundaire pulmonale vasculitis kan zich geïsoleerd voordoen of in de context van een systemische vasculitisreactie; soms kan het de eerste manifestatie zijn van een gegeneraliseerde bindweefselaandoening.

## Conclusies



Niveau 4	<p>De belangrijkste pulmonale symptomen of verschijnselen waarbij men aan de mogelijkheid van een vasculitis moet denken zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• onverklaarde en aanhoudende hemoptoë;</li> <li>• onverklaarde diffuse longafwijkingen en (caviterende) noduli in de buurt van vaten;</li> <li>• de combinatie van astma en diffuse longafwijkingen (suggestief voor het syndroom van Churg-Strauss).</li> </ul> <p>Daarnaast kan vasculitis zich in de longen presenteren op een andere niet-specifieke manier (pneumoniebeeld, tumorbeeld).</p> <p><i>D Mening van de werkgroep</i></p>
Niveau 4	<p>HRCT -thorax, bronchoalveolaire lavage en eventueel longbiopsie vormen de hoeksteen van de pulmonale diagnostiek bij de verdenking op vasculitis.</p> <p>Longfunctieonderzoek is van belang voor het bepalen van de ernst van de vasculitis en kan soms aanwijzingen geven in de richting van de ziekte van Wegener (afname van het inspiratoire volume in 1 seconde (FIV<sub>1</sub>), passend bij een hoge obstructie in de luchtwegen) of het syndroom van Churg-Strauss (reversibele vermindering van het expiratoire volume in 1 seconde (FEV<sub>1</sub>), passend bij bronchiale astma)</p> <p><i>D Mening van de werkgroep</i></p>

## Samenvatting literatuur

### *Uitgangsvraag a*

Het meest kenmerkende symptoom van een pulmonale vasculitis is het ophoesten van niet-massale hoeveelheden bloed uit de luchtwegen (hemoptoë). Het bloedverlies wordt hierbij waarschijnlijk veroorzaakt door diffuse lekkage van erythrocyten via kapotte wanden van ontstoken longcapillairen naar de alveolaire ruimte (alveolaire hemorragie). Het symptoom hemoptoë heeft prognostische betekenis, omdat het is geassocieerd met een verhoogde kans op mortaliteit. Bij naar schatting 1/3 van de patiënten met intra-alveolair bloedverlies ten gevolge van een kleinevaten-vasculitis van de long is er geen sprake van het ophoesten van macroscopische hoeveelheden bloedig sputum, maar kan alveolaire hemorragie wel worden aangetoond bij bronchoscopie en/of bronchoalveolaire lavage.

Hemoptoë wordt in de algemene longartsenpraktijk slechts zeer zelden veroorzaakt door een pulmonale vasculitis (waarschijnlijk < 1%), maar veel vaker door een infectie, lekkage vanuit een pathologische tak van de arteriae bronchiales, longmaligniteit, longembolie of andere oorzaak. De overige klachten en verschijnselen van een pulmonale vasculitis en de belangrijkste röntgenbevindingen op de X-thorax die hierop kunnen wijzen staan weergegeven in tabel 2 en 3.

Tabel 2. De belangrijkste pulmonale klachten en verschijnselen, eventueel o.b.v. aanvullend onderzoek, die kunnen wijzen op een vasculitis in de long.

Klachten en/of verschijnselen	
1	aanhoudende (> 1 week) en onverklaarde hemoptoë (meestal niet-massaal; kan progressief zijn)
2	diffuse alveolaire beschaduwing op X-thorax in combinatie met anemie en/of discrepante (verhoogde) diffusiecapaciteit van de long voor koolmonoxide (Dl <sub>CO</sub> )
3	(caviterende) nodules (m.n. wanneer gerelateerd aan vaten) en/of consolidatie(s)/infiltrat(en) > 1 maand bestaand
4	hemorragisch spoelvocht en/of <sup>3</sup> 20% siderofagen bij bronchoalveolaire lavage (lege artis uitgevoerd) [De Lassence, 1995]
5	endobronchiale pathologie bestaande uit ulceratieve tracheobronchitis, inflammatoire pseudotumor en/of stenose(s) (subglottis en/of segmenteel)
6	therapieresistent en/of op latere leeftijd ontstaan van astma met eosinofilie en zonder kenmerken van atopie
7	verlaagde waarde van het inspiratoire volume in 1 seconde (FIV1) (~ hoge obstructie)

Tabel 3. Röntgenbevindingen op X-thorax bij ANCA-geassocieerde pulmonale vasculitiden\*

Lokalisatie	Röntgenbevinding	Geschatte frequentie (%)		
		Ziekte van Wegener	Syndroom van Churg-Strauss	Microscopische polyangiitis
Trachea/bronchi	stenose	< 10		zelden
Longparenchym	multipele nodi	> 30	< 10	
	solitaire nodus	> 15		
	cavities	> 30		
	gelokaliseerd/lobair infiltraat	> 30		> 15
	diffuse alveolaire beschaduwing	> 15	zelden	> 50
	verspringende/ vlekkelijke infiltraten	zelden	> 30	> 15
Pleura	pleuravocht	< 5	> 15	

\*afgeleid van Specks, 2003; Gohel, 1973; Daum, 1995.

### Uitgangsvraag b

Een klein percentage patiënten met een systemische vasculitis met een manifestatie in de long heeft geen pulmonale klachten (voor ziekte van Wegener geschat op ± 5%. [Cordier, 1990]) Dergelijke gevallen zullen alleen kunnen worden gevonden door systematisch onderzoek van de long, wanneer klachten of symptomen buiten de long aanleiding geven om aan een systemische vasculitis met pulmonale betrokkenheid te denken. Het meest aangewezen routinematige onderzoek hiervoor is een X-thorax. Bij röntgenbevindingen verdacht voor pulmonale vasculitis of bij aanhoudende verdenking zal een HRCT-thorax, longfunctieonderzoek (longvolumes en diffusiecapaciteit), bronchoscopie met eventueel een bronchoalveolaire lavage, en in sommige gevallen een longbiopsie nodig zijn om de diagnose te stellen of uit te sluiten.

Bij de volgende klachten of symptomen buiten de long moet aan de mogelijkheid van een pulmonale vasculitis worden gedacht:

- ANCA-geassocieerde purpura en splinterbloedingen van de huid (zie ook modules over huid);
- Kno-afwijkingen verdacht voor de ziekte van Wegener (zie ook module over KNO);
- Nierafwijkingen verdacht voor ANCA, anti-GBM, of immuuncomplexgeassocieerde systemische vasculitis (zie ook modules over nieren);
- Scleritis en retinale vasculopathie (zie ook modules over oog);
- Multipele mononeuropathie (zie ook modules over zenuwstelsel).

#### *Uitgangsvraag c*

Allergisch bronchiale astma en eosinofilie in de bronchoalveolaire lavagevloeistof bij een patiënt die verdacht wordt van een ANCA-geassocieerde systemische vasculitis, zijn sterke aanwijzingen voor het syndroom van Churg-Strauss. Van belang is om op te merken dat in ongeveer 30% van de gevallen van syndroom van Churg-Strauss geen positieve MPO-ANCA wordt gevonden. Verder zijn er geen duidelijke klachten of verschijnselen met betrekking tot de longen die helpen differentiëren tussen een specifieke diagnose binnen de systemische vasculitiden.

#### *Uitgangsvraag d*

Centraal binnen de diagnostiek staat een HRCT-thorax, een bronchoalveolaire lavage en eventueel een chirurgisch longbiopt. Longfunctieonderzoek is van belang voor het bepalen van de ernst van de pulmonale vasculitis en kan soms aanwijzingen geven in de richting van de ziekte van Wegener (afname van het inspiratoire volume in 1 seconde (FIV<sub>1</sub>), passend bij een hoge obstructie in de luchtwegen) of het syndroom van Churg-Strauss (reversibele vermindering van het *expiratoire* volume in 1 seconde (FEV<sub>1</sub>), passend bij bronchiale astma).

Welke voorwaarden kunnen worden gesteld aan het doen van een longbiopsie bij verdenking op pulmonale vasculitis?

- Indicatiestelling en plaatsbepaling van de biopsie vindt plaats in een multidisciplinaire overlegsituatie;
- Een VATS verdient als procedure de voorkeur boven een thoracotomie; transbronchiale longbiopsie bij de verdenking op vasculitis moeten worden afgeraden i.v.m. het hoge risico op bloedingen en omdat het biopt vaak te klein zal zijn voor een diagnose; het laatste geldt ook voor transthoracale naaldbiopsie;
- De operatie wordt bij voorkeur verricht vóór het starten van eventuele immunosuppressieve therapie;
- Er worden meerdere biopten genomen; bij voorkeur één midden uit een gebied met afwijkingen op de HRCT-thorax of peroperatief te bepalen bij inspectie en/of palpatie, en uit een overgangsgebied van normaal en afwijkend longparenchym;
- Er worden geen biopten genomen uit de lingula van de linker bovenkwab en bij voorkeur ook niet uit de middenkwab (tenzij hier vooral de afwijkingen zichtbaar zijn op CT-thorax);
- Biopten hebben een diameter van minstens 3 cm; de essentie is dat er één of meerdere bloedvaten in het biopt aanwezig moeten zijn voor beoordeling van ontstekingsverschijnselen in de wand van bloedvaten;
- Een klein stukje van het biopt wordt ingezonden voor microbiologisch onderzoek;
- HE, PAS, elastine, en eventueel IJzerkleuring zijn nuttig voor beoordeling van eventuele vasculitis; de histologische criteria verschillen in principe niet van die in andere organen.
- Wat betreft pulmonale vasculitis (alook pulmonaal-renaa syndroom) is er vrijwel geen literatuur over de waarde van een ANCA- + anti-GBM-bepaling in het nier- dan wel longbiopt. Het heeft wel consequenties omdat bij een pulmonaal-renaa syndroom op basis van anti-GBM intensieve plasmaferese (naast

cyclofosfamide en prednisolon) aangewezen is terwijl dit bij ANCA-geassocieerde vasculitis of niet (creatinine < 500) of hooguit minder intensief (bij creatinine > 500 en/of dialyse afhankelijkheid) dient te gebeuren.

## Verouderde en nieuwe technieken bij de diagnostiek van pulmonale vasculitis

Sinds de opkomst van de HRCT-scan van de thorax is het gebruik van de pulmonalisangiografie bij de diagnostiek van vasculitis sterk afgenomen. Daarenboven is pulmonalisangiografie weinig sensitief voor het afbeelden van ontstekingsverschijnselen of de gevolgen hiervan in de wand van longcapillairen.

De laatste jaren is een toenemend gebruik van FDG-PET-scintigrafie te zien bij de diagnostiek naar chronisch inflammatoire ziekten, inclusief vasculitiden. In een enkel geval kan dit zelfs pathognomische beelden opleveren zoals bij de ziekte van Wegener. Het betreft hier echter casuïstische meldingen en kleine series en de precieze waarde en plaats van de FDG-PET-scan binnen de diagnostiek van pulmonale vasculitiden zal verder moeten worden onderzocht.

## Zoeken en selecteren

Voor de zoekstrategie zie zoekverantwoording. Vanwege het heterogene en retrospectieve karakter van de gevonden patiëntenseries is een systematische analyse, bijvoorbeeld van de diagnostische waarde van symptomen van pulmonale vasculitiden niet mogelijk. Het hoogst haalbare is een beschrijving van de belangrijkste symptomen. Hetzelfde geldt voor de verschillende vormen van diagnostiek voor het stellen van de diagnose. De volgorde van belangrijkheid is deels bepaald op basis van de beperkte gegevens uit de literatuur, deels op basis van expert opinion.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97: 906-12.
- 2 - Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB, et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 522-6.
- 3 - De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beane J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 157-63.
- 4 - Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983; 2: 1390-3.
- 5 - Flaherty KR, Andrei AC, King TE Jr, Raghu G, Colby TV, Wells A, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1054-60.
- 6 - Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP 3rd, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904-10.
- 7 - Flint A, Colby TV. Surgical pathology of diffuse infiltrative lung disease. Grune and Stratton, Inc, Orlando. 1987.

- 8 - Fontenot, AP, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. In Schwarz MI and King TE, editors Interstitial lung disease BC Decker Inc, Hamilton. 2003; pag. 632-56.
- 9 - Gohel VK, Dalinka MK, Israel HL, Libshitz HI. The radiological manifestations of Wegener's granulomatosis. Br J Radiol 1973; 46: 427-32.
- 10 - Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. N Engl J Med 1997; 337: 1512-1523.
- 11 - Jennings CA, King TE, Jr., Tuder R, Cherniack RM, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1101-9.
- 12 - Specks, U. Pulmonary vasculitis. In Schwarz MI and King TE, editors Interstitial lung disease BC Decker Inc, Hamilton. 2003; pag. 599-631.
- 13 - Thomeer M, Harper L, Heeringa P, Saikku P, Savage CO, Wijngaarden E van, et al. Pathogenesis of vasculitis. 2005; 50-68.

# Vasculitis en het maag-darmkanaal

## Uitgangsvraag

- a) Welke gastro-intestinale klachten en klinische verschijningsvormen kunnen voorkomen in het kader van een (bekende) systemische vasculitis? Hoe vaak komen deze voor?
- b) Welke systemische vasculitiden kunnen gepaard gaan met betrokkenheid van de tractus digestivus? En hoe vaak komt dit voor?
- c) Welke systemisch vasculitiden kunnen gepaard gaan met betrokkenheid van de tractus digestivus? En hoe vaak komt dit voor?
- d) Welke klachten buiten de tractus digestivus kunnen wijzen op een systemische vasculitis? Hoe vaak komen deze klachten voor?
- e) Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van de diagnose vasculitis van het maag-darmkanaal?

## Aanbeveling

Bij onbegrepen endoscopisch gevonden ulceraties of petechieën behoort een vasculitis in de differentiële diagnostiek te staan.

Bij een patiënt die zich presenteert met voor vasculitis verdachte symptomen in het maag-darmkanaal dient de behandelende arts bedacht te zijn op het bestaan van een systemische vasculitis en dient altijd een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op interne organen, gewrichten, huid en zenuwstelsel te worden verricht, alsmede laboratorium- en ander aanvullend onderzoek, omdat tezamen met andere symptomen en/of verschijnselen de kans op de aanwezigheid van een andere aandoening, zoals vasculitis, toeneemt.

Bij een acuut abdominale catastrofe bij een patiënt zonder relevante voorgeschiedenis, dan wel een patiënt met bekende systeemvasculitis kan een acute 3-fasen-CT-scan met dunne coupes onderscheid maken tussen arteriële occlusie, veneuze occlusie en een eventuele vasculitis.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvragen werden geen overwegingen geformuleerd.

## Inleiding

Gastro-intestinale (GI) vasculitiden komen weinig frequent voor. Om die reden is er geen goed prospectief onderzoek voorhanden naar diagnostiek of behandeling. In dit hoofdstuk zal ingegaan worden op de mogelijk presentatievormen van GI-vasculitis, de meest voorkomende vormen en de diagnostiek. Uitgangspunt is om de lezer de klinische achtergrond te verschaffen om de, zeldzame, patiënt met vasculitis vroegtijdig te kunnen herkennen.

## Conclusies

<b>Niveau 4</b>	<p>Een gastro-intestinale lokalisatie bij systemische vasculitis komt frequent voor, voor de definitieve diagnose is meestal een transmuraal biopt of resectiepreparaat noodzakelijk.</p> <p><i>D Guillevin, 1988; Pagnoux, 2005</i></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>Mucosale biopten zijn voor het aantonen van een gastro-intestinale vasculitis weinig gevoelig.</p> <p><i>D Pagnoux, 2005; Ebert, 2008; Brogan, 2006; Garcia-Porrúa, 2006</i></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat specifieke kleuring op IgA bij mucosale bij verdenking op een vasculitis de diagnostische opbrengst voor Henoch-Schönlein kan verbeteren.</p> <p><i>D Kato, 2004</i></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>De zeer matige prognose van een gastro-intestinale vasculitis bij met name necrotiserende vasculitis lijkt de laatste jaren sterk verbeterd te zijn. Het ligt voor de hand dat agressieve behandeling met immunosuppressiva en prednison hiervoor verantwoordelijk zijn. Vroege herkenning is dan ook cruciaal.</p> <p><i>D Pagnoux, 2005</i></p>

## Samenvatting literatuur

### *Uitgangsvraag a*

Er is een beperkt aantal grote artikelen dat de vraag naar het voorkomen van maag-darmproblemen bij vasculitis beantwoordt. In studies bij cohorten met bekende vasculitis wordt 13-36% gastro-intestinale klachten gevonden. [Guillevin, 1988; Pagnoux, 2005; Scott, 1982] Het soort klachten hangt af van de lokalisatie. Buikpijn en bloedingen komen het meest frequent voor. De frequentie van voorkomen alsmede de ernst van de afwijkingen is afhankelijk van de onderliggende vasculitis. Bij de necrotiserende vasculitiden van de middelgrote en kleine arteriën (PAN, Wegener) worden vaker ernstige bloedingen en perforaties gezien dan bij de vaataandoeningen die beperkt blijven tot de kleine vaatjes (bijvoorbeeld henoch-schönleinvasculitis). Een overzicht van de belangrijkste klachten (tabel 1), endoscopische bevindingen ( tabel 2) en complicaties van gastro-intestinale vasculitis (tabel 3) worden in de studie van Pagnoux bij 62 patiënten met een astro-intestinale vasculitis gegeven. Bij het merendeel van de patiënten waren de gastro-intestinale verschijnselen waren vanaf het begin aan klinisch relevant. [Pagnoux, 2005]

Een geïsoleerde vasculitis van het maag-darmkanaal is uiterst zeldzaam. De kans op het ontwikkelen van een latere systeemvasculitis lijkt klein. [Burke, 1995] Vrijwel alle delen van het maag-darmkanaal kunnen betrokken zijn, inclusief, galblaas en pancreas. [Burke, 1995]

Tabel 1. Belangrijkste klachten vasculitis tractus digestivus [Pagnoux, 2005]

Buikpijn	97%
Misselijkheid en braken	34%
Diarree	27%
Melena-bloedbraken	16%
Rectale bloeding	6%.

Tabel 2. Endoscopische afwijkingen bij vasculitis tractus digestivus [Pagnoux, 2005]

Ulceraties slokdarm	11%
Ulceraties maag en duodenum	27%
Ulceraties colon	10%
Aspecifieke gastritis	6%

Tabel 3 Complicaties bij vasculitis tractus digestivus [Pagnoux, 2005]

Peritonitis	18%
Perforaties	15%
Darminfarct	16%
Darmstenosen	6%
Appendicitis	10%
Cholecystitis	8%
Acute pancreatitis	5%.
Noodzaak chirurgie	34%

*Uitgangsvraag b*

De frequentie van voorkomen van gastro-intestinale lokalisatie bij verschillende systeemvasculitiden varieert van 1-60% (tabel 4).

*Tabel 4 Voorkomen van GI-vasculitiden bij bekende systeemziekten*



Type vasculitis	Percentage
Wegener [Haworth, 1984; Walton, 1958]	10-24%
Polyarteriitis nodosa	40-60%
Churg-Strauss	20-50%
Cutane kleinevatenvasculitis	?
SLE [Lee, 2002]	22-50%
Microscopische polyangiitis	30-56%
Cutane PAN	?
Vasculitis bij RA	1-10%
Henoch-schönleinpurpura	50-60%

### *Uitgangsvragen c & d*

#### **Overzicht van klachten buiten de tractus digestivus duidend op een mogelijke systeemvasculitis met gastro-intestinale betrokkenheid**

Een aantal klachten bij een patiënt met een onbegrepen gastro-intestinale ontsteking of complicatie kunnen op een systeemvasculitis wijzen. Hieronder worden de belangrijkste beschreven.

Op de eerste plaats huidafwijkingen, met name purpura en noduli, en artritis en artralgie. Deze kunnen bij vrijwel alle systeemvasculitiden worden gezien. Een voorgeschiedenis met allergische rinitis en astma, gepaard gaand met eosinofilie zou kunnen duiden op het syndroom van Churg-Strauss. [Scott, 1982; Suzuki, 2005]

Nierfunctiestoornissen en nefritis, zich uitend in bv. een afwijkend urinesediment, kan duiden op verschillende aandoeningen waaronder Henoch-Schönlein, PAN of SLE. Onbegrepen koorts, gewichtsverlies en met name spierpijnen zouden kunnen duiden op een PAN. Dat elfde geldt voor onbegrepen hartfalen of CVA. Ten slotte kan de combinatie van sinusitis, longinfiltraten, dan wel longnoduli en hemoptoë duiden op de ziekte van Wegener.

#### **Gastro-intestinale klachten in detail bij systeemvasculitis**

##### **PAN**

Het merendeel van de patiënten met PAN heeft een gastro-intestinale lokalisatie. Zij komt het meest voor in de dunne darm, gevolgd door mesenterium en colon. De meest voorkomende klachten zijn buikpijn, misselijkheid en braken. Ook kunnen klachten passend bij ischemie of infarct worden gezien: maaltijdgerelateerde buikpijn, bloederige diarree, acute buik. Complicaties zijn relatief veelvoorkomend en betreffen met name ernstige gastro-intestinale bloedingen in 6%, maag-darmperforatie in 5%, en focale darminfarcten in 1 tot 2%. [Nuzum, 1954; Cabal, 1971]

##### **Ziekte van Wegener**

De ziekte van Wegener kan in principe in het gehele maag-darmkanaal voorkomen. Complicaties zijn massale bloedingen en perforaties bij ischemische ulcera en infarcten. [Guillevin, 1988; Pagnoux, 2005; Scott, 1982; Shaikh, 2006; Srinivasan, 1999; Storesund, 1998, Strivens, 2005, Veinot, 2003]

##### **Syndroom van Churg-Strauss**

Bij het syndroom van Churg-Strauss komen frequent mildere gastro-intestinale klachten voor, maar ze kan ook

aanleiding geven tot erosies, ulcera, fistels of darminfarcten. Complicaties betreffen perforaties en fistels. [Hayashi, 2005]

#### Intermezzo:

##### **SLE**

De vasculitis behorend bij SLE kan aanleiding geven tot erosies en ulceraties in het gehele maag-darmkanaal. De mogelijke complicaties betreffen bloedingen, infarct en perforatie. [Lee, 2002; White, 2003; Kistin, 1978]

##### **Reumatoïde vasculitis**

Bij RA kan een leukocytoclastische vasculitis van het maag-darmkanaal voorkomen. Deze aandoening is zeldzaam en treedt meestal op bij langbestaande RA. [Parker, 2007] Het kan bij aantreffen van ulcus of perforatie bij een patiënt met RA uiterst lastig zijn onderscheid te maken tussen een vasculitis of gebruik van NSAIDs als oorzaak. [Parker, 2007; Scott, 1981]. De belangrijkste complicatie is een perforatie van het ulcus.

#### **Ziekte van Behçet**

De ziekte van Behçet is een necrotiserende vasculitis van onbekende origine, die vooral voorkomt bij jonge mannen en met name gekenmerkt wordt door recidiverende orale en/of genitale ulceraties. Daarnaast komen oog en huidafwijkingen voor. Darmbetrokkenheid wordt gezien in 10-40% van de patiënten. De voorkeursplaats is het terminale ileum en rechter colon. Endoscopisch kan het beeld op M Crohn lijken met diepe ulcera tot in de spierlaag, met frequent fistels en perforaties. Met CT-scan kunnen gastro-intestinale laesies worden aangetoond met typisch een verdikte darmwand met wandaankleuring na contrast ten teken van actieve ontsteking.

#### **Ziekte van Henoch-Schönlein**

De ziekte van Henoch-Schönlein komt in het maag-darmkanaal met name voor in het distale duodenum. De combinatie met palpabele non-trombocytopenie purpura waarin IgA-deposities, vaak gecombineerd met buikpijn, artralgie of artritis of nefritis is karakteristiek [Ebert, 2008].

#### *Uitgangsvraag e*

##### **Endoscopie**

Endoscopie bij een patiënt met een gastro-intestinale vasculitis kan verschillende bevindingen opleveren (zie *uitgangsvraag d*). De beelden zijn verder niet specifiek en kunnen lijken op ziekte van Crohn (grillige ulcera zoals bij PAN, ziekte van Wegener of ziekte van Behçet), specifieke gastritis of duodenitis (syndroom van Henoch-Schönlein, RA-geassocieerde vasculitis).

##### **Mucosale bipten**

Omdat de standaard mucosale bipten in de meeste gevallen slechts de oppervlakkige darmwandlagen bereiken tonen ze in de regel geen vasculitis. Bij het syndroom van Henoch-Schönlein worden soms wel afwijkingen passend bij de vasculitis gezien, maar lijkt met name kleuring op IgA van belang te kunnen zijn.

##### **Radiodiagnostiek**

Radiodiagnostiek zal met name een plaats hebben bij verdenking op een acute peritoneale prikkeling. Hierbij kan een CT-scan met voldoende dunne coupes (maximaal 2 mm) en gemaakt in 3 fasen (blanco, arterieel en

veneus) van grote waarde kunnen zijn. Onderscheid met een acuut darminfarct door arteriële of veneuze obstructie kan dan worden gemaakt. Bij een gastro-intestinale vasculitis wordt in de regel een verdikte darmwand gezien, vaak met aankleuring van de wand als teken van ontsteking. De hoeveelheid vetinfiltratie is gering (in tegenstelling tot met name de ziekte van Crohn). Veelal zullen de bevindingen echter aspecifiek zijn en zelden diagnostisch. Voor een PAN is de rol van een diagnostische angiografie wel specifiek. De bevindingen zijn tamelijk kenmerkend. [Ha, 2000]

## Histopathologie

Histopathologisch onderzoek van resectiepreparaten zal in de meeste gevallen diagnostisch zijn, mits goed gezocht wordt naar tekenen van vasculitis van de grote, middelgrote en kleinere vaten.

## Laboratoriumdiagnostiek

Hiervoor wordt verwezen naar de bijlage *Samenvatting/diagnostisch stroomdiagram* en de modules over histologische en immunologische diagnostiek.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Brogan PA, Malik M, Shah N, Kilday JP, Ramsay A, Shah V, et al. Systemic vasculitis: a cause of indeterminate intestinal inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 405-15.
- 2 - Burke AP, Sobin LH, Virmani R. Localized vasculitis of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1995;19: 338-49.
- 3 - Cabal E, Holtz S. Polyarteritis as a cause of intestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1971; 61: 99-105.
- 4 - Ebert EC. Gastrointestinal Manifestations of Henoch-Schonlein Purpura. *Dig Dis Sci* 2008.
- 5 - Garcia-Porrua C, Gutierrez-Duque O, Soto S, Garcia-Rodeja E, Gonzalez-Gay MA. Localized vasculitis of the gastrointestinal tract. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 403-6.
- 6 - Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P, Jais P, Wechsler B. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 258-64.
- 7 - Ha HK, Lee SH, Rha SE, Kim JH, Byun JY, Lim HK, et al. Radiologic features of vasculitis involving the gastrointestinal tract. *Radiographics* 2000; 20:779-94.
- 8 - Haworth SJ, Pusey CD. Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. *Gut* 1984; 25:1296-1300.
- 9 - Hayashi K, Horie Y, Takahata H, Adachi Y, Kitamura Y, Kato M. Ileal ulcers and cytomegalovirus infection in a case of Churg-Strauss syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: e141-e3.
- 10 - Kato S, Ozawa K, Ando N, Naganuma H, Iinuma K, Nagura H. Immunoglobulin A enteropathy: a possible variant of Henoch-Schonlein purpura. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1777-81.
- 11 - Kistin MG, Kaplan MM, Harrington JT. Diffuse ischemic colitis associated with systemic lupus erythematosus--response to subtotal colectomy. *Gastroenterology* 1978; 75: 1147-51.
- 12 - Lee CK, Ahn MS, Lee EY, Shin JH, Cho YS, Ha HK, et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 547-50.
- 13 - Nuzum JW, Jr. Polyarteritis nodosa; statistical review of one hundred seventy-five cases from the literature and report of a typical case. *AMA Arch Intern Med* 1954; 94: 942-55.
- 14 - Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic

- necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine* 2005; 84: 115-28.
- 15 - Parker B, Chattopadhyay C. A case of rheumatoid vasculitis involving the gastrointestinal tract in early disease. *Rheumatology* 2007; 46: 1737-8.
- 16 - Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine* 1981; 60: 288-97.
- 17 - Scott DG, Bacon PA, Elliott PJ, Tribe CR, Wallington TB. Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases. *Q J Med* 1982; 51: 292-311.
- 18 - Shaikh FM, Sabu CB, Peirce TH, Naqvi SA. Extensive intestinal ischaemic necrosis in Wegener's granulomatosis. *Gut* 2006; 55: 1368-9.
- 19 - Srinivasan U, Coughlan RJ. Small intestinal perforation complicating Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 1999; 38: 289-90.
- 20 - Storesund B, Gran JT, Koldingsnes W. Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis: report of two cases and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 387-90.
- 21 - Strivens RL, Bateman A, Arden NK, Edwards CJ. Intestinal perforation and jejunal haemorrhage due to Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 124.
- 22 - Suzuki M, Nabeshima K, Miyazaki M, Yoshimura H, Tagawa S, Shiraki K. Churg-Strauss syndrome complicated by colon erosion, acalculous cholecystitis and liver abscesses. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5248-50.
- 23 - Veinot JP, Logan CA, Thomas MJ. Wegener's granulomatosis arteritis causing small bowel infarction. *Pathology* 2003; 35: 268-9.
- 24 - Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958; 2: 265-270.
- 25 - White S, Merrie A. Recurrent bowel infarction in a patient with systemic lupus erythematosus. *N Z Med J* 2003; 116: U483.

# Vasculitis en oog en orbita

## Uitgangsvraag

Vasculitis en oog en orbita.

## Aanbeveling

Het onderwerp vasculitis en oog en orbita wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwingen kunt u vinden deze submodules.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

## Inleiding

De oogheeskundige anatomie wordt gekenmerkt door een veelheid van structuren in een relatief klein gebied. De orbita herbergt naast het orbitaweefsel inclusief de oogleden, de traanklier, de traanwegen, en de oogspieren immers ook de bulbus oculi zelf met zijn vele structuren als conjunctiva, (epi-)sclera, cornea, uvea, retina en nervus opticus. Door al deze structuren lopen soms zeer specifiek geordende bloedvaten en zenuwen. Een lokaal optredende vasculitis ergens in de orbita zal daarom een zeer uiteenlopend scala aan verschijnselen kunnen geven al naar gelang de anatomische lokalisatie, het type, de grootte en de verdeling van het ontstekingsproces. Het spectrum is zeer breed en varieert van relatief onschuldige aandoeningen als conjunctivitis, traanwegstenose en episcleritis tot ernstige, het gezichtsvermogen of de bulbus oculi bedreigende ziekteprocessen als scleritis, perifere ulcervatieve keratitis (PUK), retinale vasculitis, orbitale vasculitis met proptose en uveïtis. Een lokaal oogheeskundig proces kan een eerste verschijnsel van een systemische aandoening zijn. Het is onduidelijk waarom de verschillende uitingsvormen van in wezen hetzelfde ziekteproces zo variëren. Kennis en (eerdere) herkenning van de verschillende uitingsvormen zal niet alleen tot een betere behandeling van de oogheeskundige aandoening maar ook van de onderliggende systeemaandoening leiden. Een probleem bij het herkennen van een oogheeskundig primaire vasculitis is dat de differentiële diagnose van de aantasting van de getroffen structuur door secundaire vasculitis zeer groot is en secundaire vasculitis veel vaker voorkomt. Men kan hierbij onderscheid maken tussen infectieziekten (viraal, bacterieel, parasitair, schimmel), neoplastisch (non-hodgkinlymfoom, myeloproliferatieve aandoeningen, tumoren, atrium myxoom), *drug induced* en auto-immuunziekten met secundaire vasculitis (reumatoïde vasculitis, ziekte van Behçet, systemische lupus erythematoses, syndroom van Sjögren, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, sarcoïdose, relapsing polychondritis, syndroom van Cogan) en zonder standaard karakteristieken: ziekte van Henoch-Schönlein [Gross, 2000]. Deze secundaire vasculitiden, die ook in de oogheeskunde een belangrijke rol spelen, blijven hier verder buiten beschouwing.

In deze richtlijn worden de volgende modules vragen besproken betreffende de bekende oogheeskundige verschijningsvormen van de verschillende zgn. primaire kleinevatenvasculitiden volgens de indeling van de Chapel Hill Conference (Henoch-Schönlein, cutane leukocytoclastische angiïtis, essentiële cryoglobulinemische vasculitis, ziekte van Wegener, churg-strauss syndroom, microscopische polyangiïtis).

## Zoeken en selecteren

Teneinde bovenstaande vragen te beantwoorden is een literatuursearch verricht (zie zoekverantwoording) Er werden 273 referenties gevonden waarvan 104 betrekking hadden op de hier niet verder behandelde ziekte van Behçet. De ziekte van Wegener is het onderwerp van 12 artikelen. Uiteindelijk is aan de hand van referenties in de beschikbare literatuur en met behulp van verschillende zoekstrategieën doelbewust gezocht naar een aantal reviewartikelen over primaire kleinevatenvasculitis en over enkele met kleinevatenvasculitis geassocieerde aandoeningen (zie referenties).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Akpek EK, Uy HS, Christen W, Gurdal C, Foster CS. Severity of episcleritis and systemic disease association. *Ophthalmology* 1999; 106: 729-31.
- 2 - Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do DV, Jabs DA. Evaluation of patiënts with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology* 2004; 111: 501-6.
- 3 - Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1983; 90: 279-90.
- 4 - DeRemee RA. Extrapulmonary manifestations of Wegeners granulomatosis and other respiratory vasculitides. *Semin Respir Med* (1988) 9: 403-408.
- 5 - Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegeners granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 949-86.
- 6 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff S. Ziekte van Wegeners granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patiënts for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 7 - Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegeners granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patiënts. *Laryngoscope* 2002; 112: 1945-50.
- 8 - Foster CS, Vitale AT, eds. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002; 823.
- 9 - Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E: Diagnosis and evaluation of vasculitis. *Rheumatology* 2000; 3: 245-52.
- 10 - Harman LE, Margo CE. Wegeners granulomatosis. *Survey Ophthalmol* 1998; 42: 458-80.
- 11 - Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafiralis P, Sangwan V, Nguyen O, et al. Wegeners granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 1025-32.
- 12 - Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patiënts. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 13 - Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1992; 99: 120-4.
- 14 - Knoch DW, Lucarelli MJ, Dortzbach RK, Smith ME. Limited Wegener granulomatosis with 40 years of follow up. *Arch of Ophthalmol* 2003; 121: 1640-2.
- 15 - Kornblutt AD, Wolff SM, de Fries HO, Fauci AS. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 1453-65.
- 16 - Lindberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinicopathological report and biopsy technique. *Ophthalmol* 1986; 93: 800-3.
- 17 - Messmer EM, Foster CS. Vasculitic Peripheral Ulcerative Keratitis. *Survey of Ophthalmol* 1999; 43: 379-96.
- 18 - McDonald TJ, DeRemee RA. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1983; 93: 220-31.
- 19 - McCluskey P, Powell RJ. The eye in systemic imflammatory diseases. *Lancet* 2004; 364: 2125-33.

- 20 - Newman NJ, Slamovits TL, Friedland S, Wilson WB. Neuro-ophthalmic manifestations of meningocerebral inflammation from the limited form of Wegeners granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 613-21.
- 21 - Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P, Lightman S. Scleritis. *Survey of Ophthalmol* 2005; 50: 351-63.
- 22 - Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegeners granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 284-92.
- 23 - Perez VL, Chavala SH, Ahmed M, Chu D, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Ocular manifestations and concepts of systemic vasculitides. *Survey of Ophthalmol* 2004; 49: 399-418.
- 24 - Provenzale JM, Mukherii S, Allen NB, Castillo M, Weber AW. Orbital involvement by Wegener. Imaging findings. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 929-34.
- 25 - Stavrou P, Deutsch J, Rene C, Laws DE, Luqmani RA, Murray PI. Ocular manifestations of classical and limited Wegeners granulomatosis. *Q J Med* 1993; 86: 719-25.
- 26 - Takanashi T, Uchida S, Arita M, Okada M, Kashii S. Orbital inflammatory pseudotumor and ischaemic vasculitis in Churg-Strauss syndrome, a report of two cases and review of the literature. *Ophthalmol* 2001; 108: 1129-33.
- 27 - Talar-Williams C, Sneller MC, Langford CA, Smith JA, Cox TA, Robinson MR. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patients with Wegeners granulomatosis. *B J Ophthalmol* 2005; 89: 493-7.
- 28 - Watson PG, Hazleman BL, Pavesio CE, Green WR. The sclera and systemic disorders. Butterworth Heinemann second edition, 2004.
- 29 - Wolff-Kormann PG, Stefani FH, Riedel KG. Okulare fruhsymptome bei Wegener-Granulomatose. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 488-91.
- 30 - Woo TL, Francis IC, Wilcsek GA, Coroneo MT, McNab AA, Sullivan TJ. Australasian orbital and adnexal Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 2001; 108: 1535-43.

# Oogklachten en -symptomen bij vasculitis aan het oog of de orbita

## Uitgangsvraag

Welke klachten of symptomen van het oog kunnen passen bij een vasculitis van het oog of de orbita? En hoe vaak?

## Aanbeveling

Bij een patiënt die zich presenteert met voor vasculitis verdachte symptomen van de ogen (een ontstekingsproces van de orbita, een scleritis al of niet in combinatie met perifere ulceratieve keratitis, een specifieke conjunctivitis, episcleritis, uveïtis, retinale vasculitis, dacryoadenitis en dacryocystitis/dacryostenose) dient de behandelende arts bedacht te zijn op het bestaan van een systemische vasculitis en dient altijd een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op interne organen, gewrichten, huid en zenuwstelsel te worden verricht, alsmede laboratorium- en ander aanvullend onderzoek, omdat tezamen met andere symptomen en/of verschijnselen de kans op de aanwezigheid van een andere aandoening, zoals vasculitis, toeneemt.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

## Conclusies

<b>Niveau 4</b>	<p>Een ontstekingsproces van de orbita, een scleritis al of niet in combinatie met perifere ulceratieve keratitis, een specifieke conjunctivitis, episcleritis, uveïtis, retinale vasculitis, dacryoadenitis en dacryocystitis/dacryostenose kan duiden op één van de vasculitissyndromen.</p> <p><i>C Perez, 2004; McCluskey, 2004; Pakrou, 2006</i></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>Een ontstekingsproces van de orbita en necrotiserende scleritis met perifere ulceratieve keratitis zijn bij de ziekte van Wegener de meest frequente oogafwijkingen in het vroege stadium van de ziekte.</p> <p><i>C Bullen, 1983; Perez, 2004; McCluskey, 2004; Pakrou, 2006</i></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>Dacryostenose is een oogheelkundige afwijking die over het algemeen laat optreedt in de follow-up van patiënten met een bekende ziekte van Wegener.</p> <p>Ook kan uiteindelijk een orbita socket-contractuursyndroom ontstaan.</p> <p><i>C Bullen, 1983; DeRemee, 1988; Lindberg, 1986; Talar-Williams, 2005</i></p>

## Samenvatting literatuur

Deze vraagstelling kan slechts globaal beantwoord worden daar, zoals gezegd, de uiting van een vasculitis



afhngt van de plaats, het type en de uitgebreidheid. Een vasculitis kan in principe alle structuren van de orbita aantasten en er zou dus bij iedere oogheelkundige ontstekingsaandoening aan vasculitis gedacht moeten worden. Door het zeer heterogene en retrospectieve karakter van de diverse artikelen blijkt het niet goed mogelijk voorspellende waarden aan symptomen van oogheelkundige vasculitis te verbinden. Er zijn vasculitiden van de conjunctiva, episclera, sclera zonder en met corneale component (perifere ulceratieve keratitis), uvea, retinale vasculatuur (zonder en met vaatocclusies), traanwegen met dacryoadenitis en/of traanwegobstructie (al of niet met sinusitis), nervus opticus, orbita, myositis en oogzenuwverlammingen beschreven. De frequentie van de primaire vasculitiden is echter zeer laag. Of een oogheelkundig, op vasculitis berustend ziektebeeld tot het oog beperkt is zal pas duidelijk zijn na systematische evaluatie van andere organen. Duidelijk moge zijn dat de meeste van de bovengenoemde ontstekingen veel vaker voorkomen op basis van een ander ziekteproces, zoals bij conjunctivitis en episcleritis. Indien de aandoening echter slecht reageert op de gangbare behandeling dient ook hier verder onderzoek te worden ingezet. Voor de volledigheid volgt hier een korte bespreking van diverse oogheelkundige ontstekingen die (dus in zeldzame gevallen) een uitingsvorm van een vasculitis kunnen zijn.

### 1. *Conjunctivitis*

Ontsteking van de conjunctiva, het slijmvlies dat het oog en de binnenkant van de oogleden bedekt. Er is meestal sprake van oppervlakkige, lichte roodheid met afhankelijk van de oorzaak mucuze of waterige afscheiding. Patiënt kan klagen over branderigheid, jeuk of corpus alienum-gevoel. Bij 4-16% van alle patiënten met de ziekte van Wegener wordt weinig specifieke conjunctivaontsteking met necrose, actieve fibrovasculaire veranderingen of inactieve fibrovasculaire littekens gezien. [Pakrou, 2006] Er kunnen granulomen aanwezig zijn. Vooral de conjunctiva tarsi kan zijn aangetast waardoor entropion en trichiasis kunnen ontstaan.

### 2. *Episcleritis*

Ontsteking van het weefsel onder de conjunctiva maar boven de sclera. Vaak lokale, nodulaire roodheid, kan echter ook diffuus zijn. De patiënt klaagt over milde pijn, er is geen afscheiding. Applicatie van fenylefrine 2,5% oogdruppels zal de roodheid doen afnemen. De sclera is niet verdikt, hetgeen met de spleetlamp kan worden geverifieerd. Het episclerale oedeem kleurt geel met roodvrij licht.

Een complicatie kan een uveitis anterior zijn. Episcleritis is meestal *self-limiting* maar kan recidiveren. Veel patiënten komen waarschijnlijk niet eens in het medische circuit terecht. Akpek et al. beschrijven de ziekte van Wegener bij 1 van 100 patiënten met episcleritis. [Akpek, 1999]

### 3. *Scleritis*

Visusbedreigend ontstekingsproces met cellulaire infiltraten en oedeem van de sclera met veel pijn en diepe roodheid. Alle weefsels van de oogwand zijn verdikt (spleetlamponderzoek). De patiënt heeft vaak een heftige, borende pijn, soms uitstralend naar de slaap en kaken waar hij zelfs wakker van wordt, met langzame visusdaling. Applicatie van fenylefrine 2,5 % zal de diepe roodheid niet doen afnemen. Scleritis kan anterieur (98%) en posterieur (2%) zijn. Anterieure scleritis wordt verder ingedeeld in niet-necrotiserend (85%, diffuus en nodulair) en necrotiserend (13%, met ontsteking, zonder ontsteking (scleromalacia perforans). [Watson, 2004]. Bij patiënten met de ziekte van Wegener komt een necrotiserende scleritis het meest voor. Het is na reumatoïde artritis de tweede systemische associatie met scleritis en wordt bij tot 15% van de presentaties gediagnosticeerd. [Akpek, 2004; McCluskey, 2004] Er ontstaat een zwart, grijs of bruin gebied omgeven door actieve ontsteking van de sclera. Complicaties hiervan kunnen keratitis, cornea ulcera (perifere ulceratieve keratitis), uveïtis, oculaire hypertensie en glaucoom zijn.

#### 4. *Uveïtis*

Ontsteking van de uvea, het druifvlies, bestaande uit corpus ciliare, iris en choroidea. Al naar gelang de lokalisatie van de uveïtis kenmerkt een uveïtis anterior zich in het algemeen door pijn, fotofobie en visusdaling met paarsige pericorneale roodheid met cellen en opalescentie in de voorste oogkamer en cornea endotheelbeslag (descemetstippen). De iris kan aan de lens plakken, waardoor vervorming van de pupil kan optreden (synechia posterior). Een uveïtis posterior/chorioretinitis geeft in het algemeen geen pijn en roodheid, wel visusdaling met cellen in het glasvocht. Bij de ziekte van Wegener is een uveïtis vrij zeldzaam (tot 15% van de patiënten) en wordt meestal in combinatie met een scleritis gezien. De uveïtis is op zich niet-specifiek, kan unilateraal of bilateraal zijn, en kan een uveïtis anterior, een intermediaire of een posterieure uveïtis zijn, met of zonder vitritis.

#### 5. *Retinale vasculitis*

Visusbedreigende ontsteking van arteriolen en/of venulae van de retina, waarbij er plaatselijk grijswitte exsudaten langs de vaatwand worden gezien, leidend tot ischemie van de aangetaste gebieden. De differentiaaldiagnose van retinale vasculitis is zeer groot (zie addendum), maar wordt verrassend genoeg niet zo vaak (5-12% bij de ziekte van Wegener) bij een primaire vasculitis gezien. Retinitis, retinabloedinkjes, chorioretinitis, macula oedeem, exsudatieve ablatio retinae, retina necrose, retina vasculitis met arteria centralis retinae-occlusie en glasvochtbloedingen zijn beschreven.

#### 6. *Perifere ulceratieve keratitis (PUK)*

Bij de limbus gelegen halvemaanvormige destructieve ontsteking van de cornea, gepaard gaande met een epitheeldefect, ontstekingscellen en stroma-afbraak (*melting syndrome*), vaak in combinatie met een necrotiserende scleritis bij associatie met een primaire vasculitis. In dit geval zeer pijnlijk. Perifere ulceratieve keratitis kan het eerste teken zijn van een systemische vasculitis als de ziekte van Wegener en in mindere mate microscopische polyangiïtis en churg-straussyndroom, maar ook in het beloop van een systemische vasculitis optreden. Het kan ook geassocieerd zijn met reumatoïde artritis, relapsing polychondritis en systemische lupus erythematoses. Een volledig lichamelijk onderzoek, aangevuld met oriënterend bloed- en urineonderzoek kan voor de patiënt van levensbelang zijn. Als er geen scleritis is dan kan er sprake zijn van tranen en milde irritatie met corneaverdunning en kans op perforatie.

#### 7. *Dacryoadenitis*

Ontsteking (pijn, zwelling, roodheid, purulentie) van een of beide traanklieren. Biopsie en beeldvormende technieken zijn noodzakelijk voor verdere classificatie.

#### 8. *Dacryocystitis/dacryostenose*

Ontsteking van de ductus en saccus lacrimalis lokaal of per continuitatem uit de paranasale sinussen en nasofarynx, zich uitend in lokale zwelling, pijn en roodheid met traanklachten door verminderde afvoer van de tranen. Nasolacrimale betrokkenheid wordt bij 10% van de patiënten met de ziekte van Wegener gezien als chronische dacryocystitis en mucokèle formatie. [Pakrou, 2006] Het is meestal een late manifestatie, zich presenterend met epiphora. (52% patiënten met orbitale en adnex WG, waarschijnlijk door focale WG-vasculitis) [Woo, 2001]

## 9. *Vasculitis orbitae*

Algemene term voor een ontstekingsproces in (een deel van) de orbita. Bij de ziekte van Wegener kan sprake zijn van een focale ziekte beperkt tot de orbita maar ook van uitbreiding uit de sinussen en nasofarynx. De diagnostiek is vaak moeilijk. De presentatie kan acuut maar ook meer chronisch zijn. Beschreven klachten zijn epiphora, hyperemie, proptose met of zonder pijn, soms resulterend in exposure keratopathie, corneaulceratie tot zelfs corneaperforatie. Botstructuren kunnen verdwijnen waardoor juist geen exoftalmie optreedt, maar wel traanklachten blijven bestaan. De orbitaweerstand kan verhoogd zijn, een biopt kan weinig specifieke afwijkingen geven. Verder kan diplopie optreden door aantasting van diverse oogspieren en zenuwen resulterend in paresen. Blindheid treedt op bij een fissuur syndroom. Vaak zijn beide orbitae aangedaan. Indien de nervus opticus in het proces participeert, treedt visusdaling op. Een late complicatie is orbita socket-contractuur (enofthalmie na eerst exoftalmie door fibrotische veranderingen in het orbitaweefsel). [Talar-Williams, 2005]

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Akpek EK, Uy HS, Christen W, Gurdal C, Foster CS. Severity of episcleritis and systemic disease association. *Ophthalmology* 1999 106: 729-31.
- 2 - Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do DV, Jabs DA. Evaluation of patiënts with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology* 2004; 111: 501-6.
- 3 - Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1983; 90: 279-90.
- 4 - DeRemee RA. Extrapulmonary manifestations of Wegeners granulomatosis and other respiratory vasculitides. *Semin Respir Med* (1988) 9 403-408.
- 5 - Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegeners granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 949-86.
- 6 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff S. Ziekte van Wegeners granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patiënts for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 7 - Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegeners granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patiënts. *Laryngoscope* 2002; 112: 1945-50.
- 8 - Foster CS, Vitale AT, eds. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002; 823.
- 9 - Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E: *Diagnosis and evaluation of vasculitis*. *Rheumatology* 2000; 3: 245-52.
- 10 - Harman LE, Margo CE. Wegeners granulomatosis. *Survey Ophthalmol* 1998; 42: 458-80.
- 11 - Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafiralis P, Sangwan V, Nguyen O, et al. Wegeners granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 1025-32.
- 12 - Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patiënts. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 13 - Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1992; 99: 120-4.
- 14 - Knoch DW, Lucarelli MJ, Dortzbach RK, Smith ME. Limited Wegener granulomatosis with 40 years of follow up. *Arch of Ophthalmol* 2003; 121: 1640-2.
- 15 - Kornblutt AD, Wolff SM, de Fries HO, Fauci AS. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 1453-65.
- 16 - Lindberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinicopathological report and biopsy

technique. *Ophthalmol* 1986; 93: 800-3.

17 - Messmer EM, Foster CS. Vasculitic Peripheral Ulcerative Keratitis. *Survey of Ophthalmol* 1999; 43: 379-96.

18 - McDonald TJ, DeRemee RA. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1983; 93: 220-31.

19 - McCluskey P, Powell RJ. The eye in systemic inflammatory diseases. *Lancet* 2004; 364: 2125-33.

20 - Newman NJ, Slamovits TL, Friedland S, Wilson WB. Neuro-ophthalmic manifestations of meningocerebral inflammation from the limited form of Wegeners granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 613-21.

21 - Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P, Lightman S. Scleritis. *Survey of Ophthalmol* 2005; 50: 351-63.

22 - Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegeners granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 284-92.

23 - Perez VL, Chavala SH, Ahmed M, Chu D, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Ocular manifestations and concepts of systemic vasculitides. *Survey of Ophthalmol* 2004; 49: 399-418.

24 - Provenzale JM, Mukherii S, Allen NB, Castillo M, Weber AW. Orbital involvement by Wegener. Imaging findings. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 929-34.

25 - Stavrou P, Deutsch J, Rene C, Laws DE, Luqmani RA, Murray PI. Ocular manifestations of classical and limited Wegeners granulomatosis. *Q J Med* 1993; 86: 719-25.

26 - Takanashi T, Uchida S, Arita M, Okada M, Kashii S. Orbital inflammatory pseudotumor and ischaemic vasculitis in Churg-Strauss syndrome, a report of two cases and review of the literature. *Ophthalmol* 2001; 108: 1129-33.

27 - Talar-Williams C, Sneller MC, Langford CA, Smith JA, Cox TA, Robinson MR. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patients with Wegeners granulomatosis. *B J Ophthalmol* 2005; 89: 493-7.

28 - Watson PG, Hazleman BL, Pavesio CE, Green WR. The sclera and systemic disorders. Butterworth Heinemann second edition, 2004.

29 - Wolff-Kormann PG, Stefani FH, Riedel KG. Okulare fruhsymptome bei Wegener-Granulomatose. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 488-91.

30 - Woo TL, Francis IC, Wilcsek GA, Coroneo MT, McNab AA, Sullivan TJ. Australasian orbital and adnexal Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 2001; 108: 1535-43.

## Andere klachten en symptomen bij vasculitis aan het oog of de orbita

### Uitgangsvraag

Welke klachten of symptomen buiten het oog kunnen passen bij een vasculitis van het oog? En hoe vaak?

### Aanbeveling

Bij klachten die wijzen op een systeemvasculitis elders in het lichaam dient bij klachten van de visus, het oog, de orbita of de traanwegen een oogheelkundig onderzoek plaats te vinden.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	<p>Er zijn geen specifieke klachten of symptomen buiten het oog die passen bij een vasculitis van het oog of de orbita.</p> <p><i>C Duna, 1995; Harman, 1998; Perez, 2004; McCluskey, 2004</i></p>
-----------------	--

### Samenvatting literatuur

De frequentie van voorkomen van manifestaties van de ziekte van Wegener respectievelijk aan het begin en gedurende het totale beloop van de aandoening zijn al gegeven in de module over KNO en worden hieronder herhaald:

Tabel 1. Frequentie van manifestaties van ziekte van Wegener, respectievelijk aan het begin en gedurende het totale beloop (gegevens ontleend aan reviewartikel van Duna, 1995)

Voorkomende symptomen	Als beginsymptoom (%)	Gedurende totale beloop (%)
Gehele kno-gebied	73%	92-94%
Longafwijkingen	45%	87%
Nierafwijkingen	11-18%	77-85%
Afwijkingen in ogen, orbitae	8-16%	28-87%
Klachten van bewegingsapparaat	32-53%	67-76%
Neurologische afwijkingen, perifeer + centraal	4,5-8%	22-50%
Abdominale afwijkingen	?	?
Tractus urogenitalis	?	?
Hart (vooral pericarditis)	?	6-12%

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010  
 Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Akpek EK, Uy HS, Christen W, Gurdal C, Foster CS. Severity of episcleritis and systemic disease association. *Ophthalmology* 1999; 106: 729-31.
- 2 - Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do DV, Jabs DA. Evaluation of patiënts with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology* 2004; 111: 501-6.
- 3 - Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1983; 90: 279-90.
- 4 - DeRemee RA. Extrapulmonary manifestations of Wegeners granulomatosis and other respiratory vasculitides. *Semin Respir Med* (1988) 9 403-408.
- 5 - Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegeners granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 949-86.
- 6 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff S. Ziekte van Wegeners granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patiënts for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 7 - Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegeners granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patiënts. *Laryngoscope* 2002; 112: 1945-50.
- 8 - Foster CS, Vitale AT, eds. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002; 823.
- 9 - Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E: Diagnosis and evaluation of vasculitis. *Rheumatology* 2000; 3: 245-52.
- 10 - Harman LE, Margo CE. Wegeners granulomatosis. *Survey Ophthalmol* 1998; 42: 458-80.
- 11 - Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafiralis P, Sangwan V, Nguyen O, et al. Wegeners granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 1025-32.
- 12 - Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patiënts. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 13 - Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1992; 99: 120-4.
- 14 - Knoch DW, Lucarelli MJ, Dortzbach RK, Smith ME. Limited Wegener granulomatosis with 40 years of follow up. *Arch of Ophthalmol* 2003; 121: 1640-2.
- 15 - Kornblutt AD, Wolff SM, de Fries HO, Fauci AS. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 1453-65.
- 16 - Lindberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinicopathological report and biopsy technique. *Ophthalmol* 1986; 93: 800-3.
- 17 - Messmer EM, Foster CS. Vasculitic Peripheral Ulcerative Keratitis. *Survey of Ophthalmol* 1999; 43: 379-96.
- 18 - McDonald TJ, DeRemee RA. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1983; 93: 220-31.
- 19 - McCluskey P, Powell RJ. The eye in systemic inflammatory diseases. *Lancet* 2004; 364: 2125-33.
- 20 - Newman NJ, Slamovits TL, Friedland S, Wilson WB. Neuro-ophthalmic manifestations of meningocerebral inflammation from the limited form of Wegeners granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 613-21.
- 21 - Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P, Lightman S. Scleritis. *Survey of Ophthalmol* 2005; 50: 351-63.
- 22 - Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegeners granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 284-92.
- 23 - Perez VL, Chavala SH, Ahmed M, Chu D, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Ocular manifestations and concepts of systemic vasculitides. *Survey of Ophthalmol* 2004; 49: 399-418.
- 24 - Provenzale JM, Mukherii S, Allen NB, Castillo M, Weber AW. Orbital involvement by Wegener. Imaging findings. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 929-34.
- 25 - Stavrou P, Deutsch J, Rene C, Laws DE, Luqmani RA, Murray PI. Ocular manifestations of classical and limited Wegeners granulomatosis. *Q J Med* 1993; 86: 719-25.
- 26 - Takanashi T, Uchida S, Arita M, Okada M, Kashii S. Orbital inflammatory pseudotumor and ischaemic vasculitis in Churg-Strauss syndrome, a report of two cases and review of the literature. *Ophthalmol* 2001; 108: 1129-33.

- 27 - Talar-Williams C, Sneller MC, Langford CA, Smith JA, Cox TA, Robinson MR. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patients with Wegeners granulomatosis. *B J Ophthalmol* 2005; 89: 493-7.
- 28 - Watson PG, Hazleman BL, Pavesio CE, Green WR. The sclera and systemic disorders. Butterworth Heinemann second edition, 2004.
- 29 - Wolff-Kormann PG, Stefani FH, Riedel KG. Okulare fruhsymptome bei Wegener-Granulomatose. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 488-91.
- 30 - Woo TL, Francis IC, Wilcsek GA, Coroneo MT, McNab AA, Sullivan TJ. Australasian orbital and adnexal Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 2001; 108: 1535-43.

## Oogklachten en symptomen bij systemische vasculitis

### Uitgangsvraag

Welke klachten of symptomen van het oog kunnen passen bij een systemische vasculitis? En hoe vaak?

### Aanbeveling

Gezien het grote aantal patiënten met oogheelkundige complicaties is bij iedere verdenking op oogheelkundige Wegener een (periodieke) oogheelkundige evaluatie op zijn plaats.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	<p>Een ontstekingsproces van de orbita met al zijn mogelijke uitingsvormen, een scleritis al of niet in combinatie met perifere ulceratieve keratitis, een aspecifieke conjunctivitis, episcleritis, uveïtis, retinale vasculitis, dacryoadenitis en dacryocystitis/dacryostenose kan passen bij een systemische vasculitis.</p> <p><i>C Duna, 1995; Harman, 1998; Perez, 2004; McCluskey, 2004</i></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>Gezien het op zich relatief frequent voorkomen van sommige van bovengenoemde oogheelkundige verschijnselen (conjunctivitis, episcleritis, uveïtis) en de zeldzaamheid van de primaire vasculitis zal de diagnose primaire vasculitis niet snel bij deze verschijnselen op de voorgrond staan. Toch dient de diagnose primaire vasculitis bij aspecifieke gevallen te worden overwogen. In het verdere beloop van het ziektebeeld kunnen de oogheelkundige bevindingen helpen bij classificatie.</p> <p><i>C Duna, 1995; Harman, 1998; Messmer, 1999; Perez, 2004; McCluskey, 2004; Okhravi, 2005</i></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>Ongeveer 8-15% van de patiënten met uiteindelijke diagnose ziekte van Wegener presenteren zich met een oogheelkundige afwijking.</p> <p><i>C Hoffman, 1992; Harman, 1998</i></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>Naast de systemische wegengergranulomatose zijn ook gelimiteerde, tot de oogkas beperkte vormen bekend. De oogheelkundige uitingsvormen van deze limited Wegener verschillen niet van de systemische Wegener.</p> <p><i>C Stavrou, 1993; Harper, 2001</i></p>



<b>Niveau 4</b>	<p>Pas na uitgebreide systemische evaluatie is de diagnose limited Wegener te stellen. Een limited Wegener kan na vele jaren nog overgaan in een gegeneraliseerde Wegener.</p> <p>C      <i>Stavrou, 1993; Knoch, 2003</i></p>
-----------------	--

## Samenvatting literatuur

De klachten die bij een vasculitis van het oog kunnen passen zijn al grotendeels bij de beantwoording van vraag 8a behandeld. Hieronder wordt op de verschillende primaire vasculitissyndromen dieper ingegaan.

### 1. *Ziekte van Wegener*

De belangrijkste manifestatie van een primaire vasculitis in de oogheelkunde is ziekte van Wegener. 28-87% van de patiënten met WG heeft in enig stadium oog- en/of orbitabetrokkenheid. Fauci et al. melden zelfs dat bij 16% van totaal 85 patiënten met de ziekte van Wegener oogheelkundige klachten de eerste verschijnselen zijn van de aandoening.

Drie belangrijke histopathologische bevindingen definiëren ziekte van Wegener: 1. focale vasculitis van kleine arteriolen, venen en arteriën, 2. een granulomateuze ontstekingsreactie uiteindelijk resulterend in vasculaire trombose, bloedingen, ischemie en 3. parenchymnecrose.

Naast de systemische Wegener zijn ook gelimiteerde vormen bekend, bijvoorbeeld zonder betrokkenheid van de nieren of zelfs geheel tot de oogkas beperkt. De oogheelkundige uitingsvormen van deze limited Wegener verschillen niet van de systemische Wegener. [Stavrou, 1993]

Pas na uitgebreide evaluatie is de diagnose limited Wegener te stellen. Ook kan een limited Wegener na vele jaren nog overgaan in een gegeneraliseerde Wegener. [Wolff-Kormann, 1990]

Een subacute, progressieve en invaliderende proptose door een orbitagranuloom komt het meest voor, bij ongeveer 20% van de patiënten.

De ontsteking kan alleen in een of beide orbitae zijn gelokaliseerd, maar kan ook een orbitale uitbreiding van een sinuslokalisatie zijn. [Provenzale, 1996; Fechner, 2002] Als gevolg van de orbitaontsteking kunnen naast de proptose ook diplopie, restrictieve myopathie, exposure keratopathie, en nervus opticus-compressie optreden. Andere uitingsvormen zijn een (necrotiserende) scleritis en perifere ulceratieve keratitis. Ook dacryocystitis (al of niet per continuitatem uit de sinussen), dacryoadenitis, cornea en ooglidgranulomen, milde conjunctivitis, episcleritis, uveïtis, retinitis, occlusieve retinale vasculitis zonder/met maculasterformatie, cotton wool spots, retinale en subhyaloïdale bloedingen, exsudaten, retinale kaliberwisselingen en arteria centralis retinae-occlusie, choroïditis/choroïdale vasculitis (waardoor zogenaamde *Elschnig spots* (bruin-rode choroïdeagebieden) door infarcering ontstaan, een slecht prognostisch teken), posterieure scleritis, ischemische opticusneuropathie (aantasting van de vasculatuur van de papil leidend tot papiloedeem, papillitis en later opticusatrofie), Horner's syndroom, hersenzenuw verlamming en sinus cavernosus trombose kunnen voorkomen. [Newman, 1995; McDonald, 1983; Harman, 1998.

In meer dan 50% van nasale lokalisatie van de Wegener zijn ook de ogen en/of de orbitae bij het proces betrokken. [Kornblutt, 1980; Duncker, 1982]

Tabel 1. Gerapporteerde frequentie van voorkomen van oogheelkundige afwijkingen bij ziekte van Wegener (evidence tabel oog en orbita)

Conjunctivitis, conjunctivagranulomen	4-38%
Episcleritis/scleritis	16-38%
Perifere ulceratieve keratitis	20% (+ necrotiserende scleritis: best gecorreleerd met systemische Wegener)
Uveïtis	15% (aspecifiek, vaak (42%) bij scleritis)
Retinale afwijkingen, vasculitis,	5-18%
Dacryoadenitis/cystitis/stenose	10% (dacryostenose meestal in laat stadium )
Vasculitis orbitae/orbitagranuloom	20-50% (soms per continuitatem uit sinussen)
N. opticus	11-29% (als gevolg van orbitaproces)

## 2. *Henoch-schönleinpurpura*

Oogheelkundige betrokkenheid is uiterst zeldzaam. Beschreven zijn recidiverende episcleritis, unilaterale anterieure uveïtis en keratitis in samenhang met HSP. [Perez, 2004]

## 3. *Cutane leukocytoclastische angiïtis (hypersensitivity vasculitis)*

Ook hier is oogheelkundige betrokkenheid uiterst zeldzaam. Bilaterale uveïtis anterior, panuveïtis, multifocale retinitis en retinale vasculitis zijn gerapporteerd. [Perez, 2004]

## 4. *Essentiële cryoglobulinemische vasculitis*

Beschreven zijn: corneale neerslag van cryoglobulinen, purtscherretinopathie, retinale vasculitis, sereuze retinale loslating en retinale pigmentepitheelloslating. [Perez, 2005]

## 5. *Microscopische polyangiïtis*

Oogheelkundige afwijkingen zijn meestal beperkt tot scleritis met perifere ulceratieve keratitis, retinale vasculitis en ooglidleasies (tumoren met centrale ulceratie). [Perez, 2004]

## 6. *Churg-straussyndroom*

Zover bekend is bij 23 patiënten oogheelkundige betrokkenheid beschreven in de wereldliteratuur. De bevindingen zijn in twee groepen te verdelen: langzaam beginnende, ANCA-negatieve orbitale inflammatoire pseudotumor (dacryoadenitis, myositis, periscleritis, perineuritis, conjunctivale granulomen, episcleritis, cornea ulcera, uveoscleritis) en acuut optredende, ANCA-positieve ischemische vasculitis (amaurosis fugax, anterieure ischemische optico neuropathie (AION), ischemische optico neuropathie, centrale retinale arterie occlusie (CRAO), retinale arterietak occlusie (BRAO), nervus oculomotorius parese, nervus trochlearis parese [Takanashi, 2001].

Tabel 2. Samenvatting van oogheelkundige verschijnselen bij zes primaire vasculitis

Vorm van vasculitis	Frequentie betrokkenheid oog	Type verschijnselen
Ziekte van Wegener	28-87%	zie tabel 1
Henoch-schönleinpurpura	uiterst zeldzaam	episcleritis, uveitis anterior, keratitis
Cutane leukocytoclastische angiïtis	uiterst zeldzaam	uveïtis, retinale vasculitis
Essentiële cryoglobulinemische vasculitis	uiterst zeldzaam	corneaneerslagen, retina-afwijkingen (purtscher, vasculitis, sereuze/pigmentepitheelloslating)
Microscopische polyangiïtis	uiterst zeldzaam	scleritis met PUK, retinale vasculitis, ooglidlesies
Churg-straussyndroom	zeldzaam	pseudotumor orbitae, ANCA-positieve vasculitis, dacryoadenitis

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Akpek EK, Uy HS, Christen W, Gurdal C, Foster CS. Severity of episcleritis and systemic disease association. *Ophthalmology* 1999; 106: 729-31.
- 2 - Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do DV, Jabs DA. Evaluation of patiënts with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology* 2004; 111: 501-6.
- 3 - Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1983; 90: 279-90.
- 4 - DeRemee RA. Extrapulmonary manifestations of Wegeners granulomatosis and other respiratory vasculitides. *Semin Respir Med* (1988) 9 403-408.
- 5 - Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegeners granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 949-86.
- 6 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff S. Ziekte van Wegeners granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patiënts for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 7 - Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegeners granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patiënts. *Laryngoscope* 2002; 112: 1945-50.
- 8 - Foster CS, Vitale AT, eds. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002; 823.
- 9 - Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E: *Diagnosis and evaluation of vasculitis*. *Rheumatology* 2000; 3: 245-52.
- 10 - Harman LE, Margo CE. Wegeners granulomatosis. *Survey Ophthalmol* 1998; 42: 458-80.
- 11 - Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafiralis P, Sangwan V, Nguyen O, et al. Wegeners granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 1025-32.
- 12 - Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patiënts. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 13 - Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1992; 99: 120-4.
- 14 - Knoch DW, Lucarelli MJ, Dortzbach RK, Smith ME. Limited Wegener granulomatosis with 40 years of follow up. *Arch of Ophthalmol* 2003; 121: 1640-2.

- 15 - Kornblutt AD, Wolff SM, de Fries HO, Fauci AS. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 1453-65.
- 16 - Lindberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinicopathological report and biopsy technique. *Ophthalmol* 1986; 93: 800-3.
- 17 - Messmer EM, Foster CS. Vasculitic Peripheral Ulcerative Keratitis. *Survey of Ophthalmol* 1999; 43: 379-96.
- 18 - McDonald TJ, DeRemee RA. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1983; 93: 220-31.
- 19 - McCluskey P, Powell RJ. The eye in systemic inflammatory diseases. *Lancet* 2004; 364: 2125-33.
- 20 - Newman NJ, Slamovits TL, Friedland S, Wilson WB. Neuro-ophthalmic manifestations of meningocerebral inflammation from the limited form of Wegeners granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 613-21.
- 21 - Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P, Lightman S. Scleritis. *Survey of Ophthalmol* 2005; 50: 351-63.
- 22 - Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegeners granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 284-92.
- 23 - Perez VL, Chavala SH, Ahmed M, Chu D, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Ocular manifestations and concepts of systemic vasculitides. *Survey of Ophthalmol* 2004; 49: 399-418.
- 24 - Provenzale JM, Mukherii S, Allen NB, Castillo M, Weber AW. Orbital involvement by Wegener. Imaging findings. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 929-34.
- 25 - Stavrou P, Deutsch J, Rene C, Laws DE, Luqmani RA, Murray PI. Ocular manifestations of classical and limited Wegeners granulomatosis. *Q J Med* 1993; 86: 719-25.
- 26 - Takanashi T, Uchida S, Arita M, Okada M, Kashii S. Orbital inflammatory pseudotumor and ischaemic vasculitis in Churg-Strauss syndrome, a report of two cases and review of the literature. *Ophthalmol* 2001; 108: 1129-33.
- 27 - Talar-Williams C, Sneller MC, Langford CA, Smith JA, Cox TA, Robinson MR. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patients with Wegeners granulomatosis. *B J Ophthalmol* 2005; 89: 493-7.
- 28 - Watson PG, Hazleman BL, Pavesio CE, Green WR. The sclera and systemic disorders. Butterworth Heinemann second edition, 2004.
- 29 - Wolff-Kormann PG, Stefani FH, Riedel KG. Okulare fruhsymptome bei Wegener-Granulomatose. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 488-91.
- 30 - Woo TL, Francis IC, Wilcsek GA, Coroneo MT, McNab AA, Sullivan TJ. Australasian orbital and adnexal Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 2001; 108: 1535-43.

# Diagnostiek bij vasculitis van het oog of de orbita

## Uitgangsvraag

Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van een vasculitis van het oog?

## Aanbeveling

Bij iedere patiënt met verdenking op (oogheelkundige) ziekte van Wegener is een (periodieke) oogheelkundige evaluatie op zijn plaats. Het oogheelkundig onderzoek dient naast bepaling van de visus, de oogdruk en onderzoek van voor- en achtersegment ook een oriënterende evaluatie van de oogbewegingen en de traanwegen te omvatten. Bij afwijkingen kan het onderzoek worden uitgebreid met fluorescentieangiografie en andere beeldvormende technieken als ultrasonografie, CT-scan en MRI en zo mogelijk een biopsie.

Vanwege het frequent optreden van oogheelkundige afwijkingen dient men bij follow-up van patiënten met de ziekte van Wegener hierop bedacht te zijn.

Bij oogheelkundige verdenking op vasculitis dient een uitgebreide anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek plaats te vinden, bij voorkeur door een arts met kennis op het gebied van systemische vasculitis.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag werden geen overwegingen geformuleerd.

## Samenvatting literatuur

Doel van de diagnostiek is om een vasculitis te identificeren en te classificeren in zijn systemische uitgebreidheid en activiteit. De aanbevolen laboratoriumtesten worden besproken in module over immunologische diagnostiek en in de bijlage *Samenvatting/diagnostisch stroomdiagram*.

Uitgebreid oogheelkundig onderzoek:

- visusbepaling met refractie en eventueel stenopeïsche opening;
- positie oog in orbita, oriënterend oogbewegingsonderzoek;
- pupilreacties direct en indirect op licht en convergentie;
- Hertel oftalmometrie (bepaling positie oogbol in oogkas bij (verdenking op) exoftalmus);
- palpatie, orbitaweerstand, auscultatie (caroticocaverneuze fistel);
- sensibiliteit oog en oogleden;
- inspectie traanklierregio, traanwegen, conjunctiva bulbi en tarsi;
- spleetlamponderzoek met fluoresceïnekleuring voorsegment, bepaling opalescentie en cellen in voorste oogkamer en glasvochtruimte;
- eventueel fenylefrine 2,5% applicatie bij roodheid conjunctiva/(epi)sclera;
- fundoscopie met aandacht voor papil, macula, vaten en periferie;
- oogdrukmeting.

Mogelijke aanvullende oogheekundige onderzoeken:

- fluorescentieangiografie voorsegment (bij scleritis met of zonder PUK) of achtersegment (vasculitis, uveitis posterior);
- ICG-angiografie voor- en/of achtersegment;
- ultrasonografie (orbita, uveitis posterior, scleritis posterior, glasvochttroebelingen);
- CT-scan met contrast, MRI-scan (orbita, sinusaantasting, botdestructie, aantasting weke delen of ontsteking);
- biopsie (orbita, traanklier, conjunctiva, eventueel (epi)sclera).

### **Histologisch onderzoek met behulp van oogbiopsie**

Aantonen van een necrotiserende granulomateuze vasculitis is nog altijd de gouden standaard voor de diagnose ziekte van Wegener. Kalina et al. vonden echter maar bij 50% van hun patiënten met de ziekte van Wegener de klassieke trias van granulomateuze ontsteking (met of zonder reuzencellen), weefselnecrose en vasculitis in orbitabiopten, kleinevatenvasculitis werd gezien bij 85% van de biopten. Bij een scleritis, perifere ulceratieve keratitis of retinale vasculitis is een biopt door de lokalisatie vaak niet goed mogelijk, daar dit onoverkomelijke schade voor het oog zou betekenen. Vaak zal een biopt van (aangedaan) weefsel elders in het lichaam uitkomst moeten brengen.

Tabel 1. Samenvatting karakteristieken diverse primaire systemische vasculitiden

	Leeftijd (jaren)	Geslacht m:v	Aangedane organen of orgaansystemen	Oogheelkundige afwijkingen
Ziekte van Wegener	40-50	1:1	Nier, long, keel, neus, oren, neurologisch, gastro-intestinaal, huid, spieren, gewrichten	PUK, conjunctiva, scleritis, episcleritis, orbita, proptose, diplopie, n. opticus, traanwegobstructie, occlusie retinale arterie/vene, uveïtis
Henoch-schönleinpurpura	6 (3-25)	1:	Huid, nier, spieren, gewrichten	Episcleritis, uveitis anterior, keratitis
Cutane leukocytoclastische angiïtis			Huid, distale extremiteiten	Keratitis, uveitis anterior
Essentiële cryoglobulinemische vasculitis			Huid, spieren, gewrichten, nier, neurologisch	Cornea, retina
Microscopische polyangiïtis	50	2:1	Nier, long, spieren, gewrichten, gastro-intestinaal, huid, kno, neurologie	Oogleden, conjunctiva, PUK, nervus opticus, retina, choroïdea, angiïtis
Churg-straussyndroom	40 (15-70)	2:1	Long, paranasaal, perifere neuropathie, hart, abdominaal, spieren, gewrichten	Granulomen (oogleden, conjunctiva), PUK, episcleritis, scleritis, dacryoadenitis

## Addendum

Om de waarde van een bevinding toe te lichten is de algemene differentiaaldiagnose opgesteld van een aantal ook bij (systemische) vasculitis voorkomende symptomen:

Differentiële diagnose van:

### 1. *Episcleritis*

Idiopathisch, episcleraal vreemd lichaam, geassocieerd met huidziekten als psoriasis, lichen planus, erythema elevatum diutinum, rosacea, collageenziekten als reumatoïde artritis, polyarteriitis nodosa, systemische lupus erythematoses (SLE), ziekte van Wegener, relapsing polychondritis, systemische vasculitis, ook bij ziekte van Weber-Christian, inflammatoire pseudotumor, ziekte van Reiter, jicht, schildklieraandoeningen, ziekte van Bechterew en andere seronegatieve artropathieën, panchondritis, inflammatoire darmziekten, infectiegerelateerd zoals VZV, HSV, borreliose, syfilis, hepatitis B, medicatiegeassocieerd (o.a. alendronaat), na insectenbeetgranuloom, bij atopie.

### 2. *Scleritis*

Meest gebruikte indeling volgens Watson: anterieur (diffuus, nodulair, necrotiserend [vaso-occlusief (venulen betrokken: DD RA)], granulomateus necrotiserend (PAN, WG), iatrogeen (scleromalacia perforans [DD langdurige RA]) en posterieur.

Kan optreden als een complicatie van alle immuungemedieerde *connective tissue disorders* (reumatoïde artritis, dermatomyositis, sclerodermie, SLE, arteriitis temporalis, ziekte van Sjögren) alsmede systeemvasculitis (microscopische polyangiïtis, ziekte van Wegener, relapsing polychondritis, syndroom van Churg-Strauss), ziekte van Still, erythema nodosum, ziekte van Reiter, sarcoïdose, ziekte van Crohn, ziekte van Behçet, arthritis psoriatica, ziekte van Cogan, infectieziekten als: herpes simplex, varicellazostervirusinfecties, syfilis, tuberculose, toxoplasmose, lepra, bof, ziekte van Lyme, directe exogene en secundaire infecties.

### 3. *Retinale vasculitis [Foster, 2002]*

- Oogheelkundige aandoeningen: idiopathische retinale vasculitis, ziekte van Eales, idiopathische retinale vasculitis, anerysmata en neuroretinitis (IRVAN), bilaterale irodocyclitis met retinale capillaritis (BIRC), acute multifocal hemorrhagic retinal vasculitis, frosted branch angiitis, idiopathische terugkerende arterioletak occlusie (idiopathic recurrent branch retinal arteriolar occlusion), pars planitis, primaire oculaire ziekte, Birdshot chorioretinopathie, sympathische ophthalmie, vogt-koyanagisyndroom;
- Neurologische aandoeningen: multiple sclerose, microangiopathische encephalopathie, gehoorsverlies en retinale arteriole occlusies, geïsoleerde angiïtis van het centraal zenuwstelsel;
- Systemische auto-immuunaandoeningen: sarcoïdose, Adamantiades-Behçet, ziekte van Bürger, ziekte van Crohn, reumatoïde artritis, HLA-B27-geassocieerde uveïtis, sjögrensyndroom A antigen;
- Retinale vasculopathie bij systemische vasculitis: systemische lupus erythematoses, ziekte van Wegener, polyarteriïtis nodosa;
- Infecties geassocieerd met retinale vasculitis: tuberculose, syfilis, borreliose, ziekte van Whipple, brucellose, kattenkrabziekte, *Rickettsia*, toxoplasmose, herpesvirusinfecties, cytomegalie, hiv-infectie, humaan immunodeficiëntievirus type 1, riftvalleyvirusinfectie, retinal periphlebitis en uveïtis met viraalachtige bovenste luchtwegaandoening, epstein-barrvirusinfectie, candidiasis, endoftalmitis;
- Medicijngedeïnduceerde retinale vasculitis;
- Retinale vasculitis, secundair aan een maligniteit;
- Diverse oorzaken van retinale vasculitis (IgA-nefritis, HLA-B5, HLA-DR4, hemifaciale atrofie, ziekte van Kawasaki bij volwassenen).

### 4. *Perifere ulceratieve keratitis*

Ziekte van Terrien, ziekte van Mooren, toxisch, allergisch, systeemziekten als jicht, reumatoïde artritis, acute leukemie, sclerodermie, SLE, ziekte van Wegener, ziekte van Sjögren, porfyrie, infecties als influenza, brucellose, dysenterie, acute bovenste luchtweginfectie, gonokokkenarthritis, dengue, tuberculose, herpesvaricellazostervirus, trachoom, worminfectie, tevens bij goudvergiftiging, bij scleritis.

### 5. *Orbitabetrokkenheid*

Ooglidzwellen, roodheid, exposure keratopathie, visusdaling, oogpijn (als snel progressief), diplopie/oogbewegingsstoornissen, proptose, verplaatsing bulbus in iedere richting mogelijk, choroidea plooien, nervus opticus compressie

Uitgebreide differentiële diagnose: inflammatoire, neoplastische, infectieuze processen:



- Inflammatoir: Ziekte van Graves, granulomateus: xanthogranulomatose, sarcoïdose, ziekte van Erdheim-Chester, idiopathische granulomatose, sjögrensyndroom, vreemdlichaamreactie, geruptureerde dermoïdcyste, inflammatoire pseudotumor (*non-vasculitis-like inflammatory tumor* [Henderson]), idiopathische orbitale inflammatoire aandoening, idiopathische scleroserende ontsteking van de orbita, myositis, dacryoadenitis, tolosa-huntsyndroom, (atypische) lymfoïde hyperplasie;
- Infectieus: bacterieel, schimmel, of parasieten infectie, mucormycosis, cellulitis orbitae;
- Neoplastisch: lymfoproliferatief: maligne lymfoom, langerhanscel histiocytose, rhabdomyosaroom, fibrocytoma, orbitatumoren, primair/metastasen, traankliertumoren;
- Vaataandoeningen: arterioveneuze fistel/caroticocaverneuze fistel, sinus cavernosis-trombose, craniale zenuwverlamming, vasculitis: ziekte van Wegener, PAN, ziekte van Churg-Strauss, vasculitis geassocieerd met collageenziekten: SLE, reumatoïde artritis, ziekte van Cogan, arteriitis temporalis/reuscelarteriitis, varices;
- Diversen: myopie, trauma, enoftalmus na trauma, sarcoïdose, ziekte van Behçet, ziekte van Crohn, relapsing polychondritis, multifocale fibromatose.

De meest voorkomende orbita-aandoeningen zijn 1. ziekte van Graves, 2. lymfoom, 3. niet-specifieke orbita-ontstekingen (nonspecific orbital inflammation=idiopathic pseudotumor orbitae).

## 6. Ductus nasolacrimalis-obstructie

Zie orbita-afwijkingen. Zie ook sinuspathologie hoofdstuk kno.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Akpek EK, Uy HS, Christen W, Gurdal C, Foster CS. Severity of episcleritis and systemic disease association. *Ophthalmology* 1999; 106: 729-31.
- 2 - Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do DV, Jabs DA. Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology* 2004; 111: 501-6.
- 3 - Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1983; 90: 279-90.
- 4 - DeRemee RA. Extrapulmonary manifestations of Wegeners granulomatosis and other respiratory vasculitides. *Semin Respir Med* (1988) 9: 403-408.
- 5 - Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegeners granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 949-86.
- 6 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff S. Ziekte van Wegeners granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 7 - Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegeners granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *Laryngoscope* 2002; 112: 1945-50.
- 8 - Foster CS, Vitale AT, eds. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002; 823.
- 9 - Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E: *Diagnosis and evaluation of vasculitis*. *Rheumatology* 2000; 3: 245-52.
- 10 - Harman LE, Margo CE. Wegeners granulomatosis. *Survey Ophthalmol* 1998; 42: 458-80.
- 11 - Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafiralis P, Sangwan V, Nguyen O, et al. Wegeners granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 1025-32.

- 12 - Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patiënts. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 13 - Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 1992; 99: 120-4.
- 14 - Knoch DW, Lucarelli MJ, Dortzbach RK, Smith ME. Limited Wegener granulomatosis with 40 years of follow up. *Arch of Ophthalmol* 2003; 121: 1640-2.
- 15 - Kornblutt AD, Wolff SM, de Fries HO, Fauci AS. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 1453-65.
- 16 - Lindberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinicopathological report and biopsy technique. *Ophthalmol* 1986; 93: 800-3.
- 17 - Messmer EM, Foster CS. Vasculitic Peripheral Ulcerative Keratitis. *Survey of Ophthalmol* 1999; 43: 379-96.
- 18 - McDonald TJ, DeRemee RA. Wegeners granulomatosis. *Laryngoscope* 1983; 93: 220-31.
- 19 - McCluskey P, Powell RJ. The eye in systemic imflammatory diseases. *Lancet* 2004; 364: 2125-33.
- 20 - Newman NJ, Slamovits TL, Friedland S, Wilson WB. Neuro-ophthalmic manifestations of meningocerebral inflammation from the limited form of Wegeners granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 613-21.
- 21 - Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P, Lightman S. Scleritis. *Survey of Ophthalmol* 2005; 50: 351-63.
- 22 - Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegeners granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 284-92.
- 23 - Perez VL, Chavala SH, Ahmed M, Chu D, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Ocular manifestations and concepts of systemic vasculitides. *Survey of Ophthalmol* 2004; 49: 399-418.
- 24 - Provenzale JM, Mukherii S, Allen NB, Castillo M, Weber AW. Orbital involvement by Wegener. Imaging findings. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 929-34.
- 25 - Stavrou P, Deutsch J, Rene C, Laws DE, Luqmani RA, Murray PI. Ocular manifestations of classical and limited Wegeners granulomatosis. *Q J Med* 1993; 86: 719-25.
- 26 - Takanashi T, Uchida S, Arita M, Okada M, Kashii S. Orbital inflammatory pseudotumor and ischaemic vasculitis in Churg-Strauss syndrome, a report of two cases and review of the literature. *Ophthalmol* 2001; 108: 1129-33.
- 27 - Talar-Williams C, Sneller MC, Langford CA, Smith JA, Cox TA, Robinson MR. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patiënts with Wegeners granulomatosis. *B J Ophthalmol* 2005; 89: 493-7.
- 28 - Watson PG, Hazleman BL, Pavesio CE, Green WR. The sclera and systemic disorders. Butterworth Heinemann second edition, 2004.
- 29 - Wolff-Kormann PG, Stefani FH, Riedel KG. Okulare fruhsymptome bei Wegener-Granulomatose. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 488-91.
- 30 - Woo TL, Francis IC, Wilcsek GA, Coroneo MT, McNab AA, Sullivan TJ. Australasian orbital and adnexal Wegeners granulomatosis. *Ophthalmology* 2001; 108: 1535-43.

## Centraal zenuwstelsel en vasculitis

### Uitgangsvraag

- a) Welke klachten of symptomen van het centraal zenuwstelsel kunnen passen bij een vasculitis van het centraal zenuwstelsel? En hoe vaak?
- b) Welke klachten of symptomen buiten het centraal zenuwstelsel kunnen passen bij een vasculitis van het centraal zenuwstelsel? En hoe vaak?
- c) Welke klachten of symptomen van het centraal zenuwstelsel kunnen passen bij een systemische vasculitis? En hoe vaak?

### Aanbeveling

#### a) Aanbevelingen algemeen

Er zijn geen symptomen specifiek voor cerebrale vasculitis. Bij een patiënt bij wie gedacht wordt aan systemische vasculitis is elk neurologisch symptoom reden voor een neurologisch consult.

#### a) Aanbevelingen voor de neuroloog

Bij iedere patiënt met subacute, progressieve neurologische uitval van het centraal zenuwstelsel zonder andere duidelijke oorzaak moet de diagnose (geïsoleerde) cerebrale vasculitis overwogen worden.

- a) Bij acuut ontstane, niet progressieve symptomatologie is een niet-inflammatoire genese waarschijnlijker.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvragen werden geen overwegingen geformuleerd.

### Inleiding

Vasculitis van het zenuwstelsel is zeldzaam maar potentieel levensbedreigend met een grote kans op restverschijnselen gezien de zeer beperkte herstelcapaciteit van het centrale en perifere zenuwstelsel. De prognose van cerebrale vasculitis was dusdanig slecht dat de meeste gevallen van voor 1975 pas bij obductie werden gediagnosticeerd. Behandeling met steroïden en cyclofos-famide heeft deze situatie wel verbeterd als er tenminste op tijd gestart wordt met de behandeling. Tijdige diagnosestelling is dus zeer belangrijk maar kent een aantal niet onaanzienlijke horden. 1. De klachten en symptomen zijn, net zoals in een aantal andere organen, niet specifiek voor vasculitis. 2. Indien cerebrale vasculitis in de differentiaaldiagnose wordt opgenomen dient men zich wel te realiseren dat het een zeer zeldzaam voorkomend ziektebeeld is. Niet voor niets hebben ook tertiaire verwijzingscentra met een speciale belangstelling voor dit ziektebeeld meer dan tien jaar nodig om een serie van ten minste twintig patiënten te verzamelen. Tegelijkertijd met cerebrale vasculitis moeten dus ook andere zeer zeldzame ziektebeelden worden overwogen. 3. Het verkrijgen van materiaal voor een

weefseldiagnose kent beperkingen. Een (open) hersenbiopt heeft een zekere morbiditeit. Een zenuwbiopsie geeft definitieve uitval van die zenuw en gebeurt derhalve eigenlijk alleen van de nervus suralis, wat het aantal mogelijke biopoten tot twee beperkt.

Bij het bespreken van symptomatologie en diagnostiek wordt vooral gesproken over de geïsoleerde cerebrale vasculitis (PACNS, *primaire angiitis of the central nervous system*). Dit ziektebeeld is cerebrale vasculitis in zijn meest zuivere vorm waarbij de minste kans bestaat dat de gerapporteerde bevindingen het gevolg zijn van systemische ziekteactiviteit of metabole complicaties van een systemische vasculitis. De aanname is dan wel dat de symptomatologie en bevindingen bij aanvullend onderzoek bij een cerebrale vasculitis secundair aan een systemische vasculitis niet wezenlijk anders zullen zijn. Voor zover hiernaar door ons is gezocht werden er inderdaad geen verschillen gevonden. Deze redenering geldt ook voor vasculitis van het perifere zenuwstelsel.

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Subacute progressieve neurologische uitval, vaak in combinatie met hoofdpijn, moet de verdenking op cerebrale vasculitis doen rijzen.  <i>C alle studies (evidencetabellen)</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	De afwezigheid van hoofdpijn sluit de diagnose cerebrale vasculitis niet uit.  <i>C alle studies</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Alleen angiografisch bewezen (in tegenstelling tot PA-bewezen) cerebrale vasculitis lijkt qua symptomatologie en beloop (acuut begin) op een andere ziekte. De meeste patiënten met alleen angiografisch vastgestelde cerebrale vasculitis hebben geen vasculitis.  <i>C alle studies</i>
-----------------	---

## Samenvatting literatuur

De symptomatologie van cerebrale vasculitis kan worden ingedeeld in twee grote groepen. Ten eerste een diffuus encefalopathisch beeld met onder andere een veranderd of gedaald bewustzijn, soms epilepsie en tekenen van intracranieële drukverhoging (papiloedeem). Ten tweede focale neurologische uitval zoals een hemiparese en/of afasie, of een ruggenmergsyndroom met tetraparese, vaak ook gepaard gaande met hoofdpijnlachten. Geen van de gevonden symptomencomplexen is uniek voor cerebrale vasculitis. In absolute zin is hoofdpijn (70%) het meest voorkomende maar nooit het enige symptoom. Hersenzenuwuitval al of niet in combinatie met hoofdpijn kan passen bij een basale meningitis. Dit beeld wordt vooral bij de ziekte van Wegener beschreven maar komt natuurlijk ook voor bij sarcoïdose en tuberculose.

Vijf studies beschrijven patiënten bij wie meestal geen weefseldiagnose werd verkregen, en alleen op grond van angiografische bevindingen de diagnose werd gesteld. Met name de patiënten beschreven door Woolfenden lijken vooral een herseninfarct te hebben op basis van een trombo-embolie in plaats van vasculitis. Er zijn ook artikelen die patiënten beschrijven met een relatief mild beloop van de ziekte waarbij er twijfel bestaat of bij deze patiënten wel sprake is van vasculitis. Mogelijk betreft het hier toch een angiografische mimiek met een niet-inflammatoire oorzaak. Dit wordt nog eens geïllustreerd door de patiënten beschreven door Haji-Ali onder de diagnose *benign Agiopathy of the central nervous system* (BACNS). Zij hadden als eerste symptoom meestal een acuut ontstane hoofdpijn, soms met neurologische uitval. Omdat verdere details over de symptomen ontbreken is deze groep niet opgenomen in de evidencetabellen. De prognose was gunstig met ook verbetering van het angiografische beeld met alleen behandeling met lage doses corticosteroïden of zelfs met alleen calciumantagonisten.

Hoewel het beloop van de klachten niet bij alle patiënten wordt beschreven valt wel op dat er eigenlijk altijd een subacuut beginnende, progressief toenemende neurologische uitval is voordat de diagnose cerebrale vasculitis wordt gesteld. Subacuut in deze context betekent het ontstaan van symptomen in dagen tot weken in tegenstelling tot acuut in minuten tot enkele uren. Zie de evidence tabellen.

Vraag b: Welke klachten of symptomen buiten het centraal zenuwstelsel kunnen passen bij een vasculitis van het centraal zenuwstelsel? En hoe vaak?

Gezien de bevindingen bij a zijn er geen symptomen buiten het CZS die wijzen op een vasculitis van het CZS.

Vraag c: Welke klachten of symptomen van het centraal zenuwstelsel kunnen passen bij een systemische vasculitis? En hoe vaak?

Bij literatuuronderzoek werden geen studies gevonden waaruit bleek dat er symptomen van het centraal zenuwstelsel zijn die een geïsoleerde CZS-vasculitis kunnen onderscheiden van een CZS-vasculitis in het kader van een systemische vasculitis. De verschijnselen genoemd bij a passen bij beide.

## Zoeken en selecteren

Voor de zoekstrategie zie zoekverantwoording. In totaal zijn tien artikelen gevonden waarvan duidelijk was dat deze niet eerder beschreven patiënten betroffen. De bevindingen zijn samengevat in de evidencetabellen. Ter vergelijking worden de resultaten van drie reviews gegeven die elkaar voor wat betreft beschreven patiënten deels overlappen. Al deze studies betreffen retrospectief verzamelde patiëntenseries waarvoor soms meer dan tien jaar wordt teruggekeken om voldoende patiënten met deze aandoening te vinden. Dit illustreert de zeldzaamheid van de diagnose geïsoleerde cerebrale vasculitis.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Abu-Shakra M, Khraishi M, Grosman H, Lewtas J, Cividino A, Keystone EC. Primary angiitis of the CNS diagnosed by angiography. *Q J Med* 1994; 87: 351-8.
- 2 - Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine* 1988; 67: 20-39.
- 3 - Crane R, Kerr LD, Spiera H. Clinical analysis of isolated angiitis of the central nervous system. A report of 11 cases. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2290-4.
- 4 - Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 1959; 9: 599-609.
- 5 - Cupps TR, Moore PM, Fauci AS. Isolated angiitis of the central nervous system. Prospective diagnostic and therapeutic experience. *Am J Med* 1983; 74: 97-105.
- 6 - Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 662-9.
- 7 - Hankey GJ. Isolated angiitis/angiopathy of the central nervous system. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 2-15.
- 8 - Lie JT. Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1992; 23: 164-71.
- 9 - Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989; 39: 167-73.
- 10 - Singh S, John S, Joseph TP, Solomon T. Primary angiitis of the central nervous system: MRI features and clinical presentation. *Australas Radiol* 2003; 47: 127-34.
- 11 - Volcy M, Toro ME, Uribe CS, Toro G. Primary angiitis of the central nervous system: report of five biopsy-confirmed cases from Colombia. *J Neurol Sci* 2004; 227: 85-9.
- 12 - Woolfenden AR, Tong DC, Marks MP, Ali AO, Albers GW. Angiographically defined primary angiitis of the CNS: is it really benign? *Neurology* 1998; 51: 183-8.
- 13 - Younger DS, Hays AP, Brust JC, Rowland LP. Granulomatous angiitis of the brain. An inflammatory reaction of diverse etiology. *Arch Neurol* 1988; 45: 514-8.

# Diagnostiek van vasculitis van het centrale zenuwstelsel

## Uitgangsvraag

Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van een vasculitis van het centraal zenuwstelsel?

## Aanbeveling

Het onderwerp "Diagnostiek van vasculitis van het centrale zenuwstelsel" wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

## Overwegingen

Er werden geen adequaat uitgevoerde onderzoeken gevonden naar de waarde van andere onderzoeken zoals PET-scans bij de diagnostiek van PACNS.

Als een andere oorzaak is uitgesloten (sinustrombose, cardiale emboliebron/endocarditis, infectieziekte) en MRI-onderzoek met contrast, liquoronderzoek en (MR)angiografie passen bij vasculitis, is de diagnose vasculitis inmiddels zeer waarschijnlijk, maar is er nog steeds een indicatie voor het verrichten van een biopsie.

## Combinaties van onderzoeken

Uit bovenstaande beschrijvingen van de literatuur over de diagnostiek van cerebrale vasculitis blijkt dat, uitgezonderd een hersenbiopsie, er geen onderzoek is op grond waarvan de diagnose met zekerheid gesteld kan worden. Ook blijkt dat de beschreven klinische verschijnselen geenszins specifiek zijn voor de diagnose en dat de kans dus groot is dat tijdens het aanvullend onderzoek een andere diagnose dan vasculitis wordt gesteld. Een hersenbiopsie is, gezien de mogelijke morbiditeit een dusdanig invasieve ingreep dat er voldoende argumenten moeten zijn om deze te verrichten.

Om dezelfde reden is het ook belangrijk dat tijdens het diagnostisch proces wordt overwogen of er sprake is van een systemische vasculitis. Dit kan verder worden onderzocht middels bloedonderzoek en intercollegiale consulten bij reumatoloog/internist, dermatoloog en oogarts. In bepaalde situaties kan een PET-scan helpen bij het opsporen van een localisatie van het ziekteproces buiten het centraal zenuwstelsel. Biopsie uit een dergelijke lesie ter bevestiging of ter uitsluiting van de diagnose vasculitis verdient dan meestal de voorkeur boven het verrichten van een hersen biopsie.

Bij alle in de literatuur beschreven patiënten met een zekere diagnose cerebrale vasculitis (biopsie of obductie) was MRI-onderzoek van de hersenen afwijkend. Een normale MRI sluit de diagnose cerebrale vasculitis dus redelijkerwijs uit. Ook levert een MRI vaak een andere diagnose. Bij de klinische verdenking cerebrale vasculitis dient dus als eerste een MRI-hersenen zonder en met gadolium te worden verricht (zie ook het *Stroomdiagram*).

Als de MRI afwijkend is en geen andere diagnose suggereert, dient liquoronderzoek te worden gedaan. Ook dit kan een alternatieve diagnose opleveren (m.n. infecties). Is dit niet het geval dan is de volgende stap een afbeelding van de cerebrale vaten. Hiervoor is, gezien het gunstige veiligheidsprofiel, MRA het onderzoek van eerste keus. Als dat geen voor vasculitis typische afwijkingen vertoont of een andere diagnose suggereert (zoals Moyamoya-vasculopathie of een intracranieële dissectie), kan alsnog een DSA overwogen worden met name voor het afbeelden van de middelgrote en kleine vaten.

Als liquoronderzoek én (MR)angiografie passen bij vasculitis is de diagnose vasculitis inmiddels zeer waarschijnlijk, maar is er nog steeds een indicatie voor het verrichten van een biopsie. Dit ter confirmatie van de diagnose en het uitsluiten van andere zeldzame aandoeningen voor het starten van agressieve immunosuppressieve therapie. Een negatief biopt in deze situatie zal waarschijnlijk toch tot behandeling leiden maar geeft dus ruimte voor enige diagnostische onzekerheid. Ook als er redenen zijn (bijvoorbeeld vanwege een bijzondere voorgeschiedenis) om aan een BACNS of een andere niet-inflammatoire oorzaak te denken is een biopsie nog te overwegen.

Als liquoronderzoek én (MR)angiografie normaal zijn is de diagnose vasculitis inmiddels zeer onwaarschijnlijk, een indicatie voor het verrichten van een biopsie in die situatie is vooral het aantonen of bevestigen van een andere diagnose (zoals gliomatosis cerebri). Het ligt dan voor de hand eerst een katheterangiografie (DSA) te verrichten ter uitsluiting van een BACNS. Over het beleid in deze situatie kunnen geen door degelijk onderzoek gesteunde uitspraken worden gedaan. Deze aanbeveling is dan ook vooral gebaseerd op extrapolatie van de bevindingen bij kleine series patiënten.

Als van liquoronderzoek en (MR)angiografie maar één bijpassend is volgt hieruit een indicatie voor een biopsie. Als het biopt dan niet-diagnostisch is (geen vasculitis en geen andere diagnose) is cerebrale vasculitis helaas niet aangetoond maar ook niet helemaal uitgesloten. In die situatie zou dan een deel van het onderzoek herhaald kunnen worden (m.n. MRI) om een andere diagnose te stellen. Ook een proefbehandeling, afhankelijk van de (MR)angiografie uitslag eventueel eerst met calciumantagonisten, kan dan overwogen worden. Gezien de bevindingen van Alreshaid (2003) zal een (proef)behandeling met immunosuppressiva waarschijnlijk minder nut hebben. Als een biopsie wordt overwogen is het verstandig te overleggen met en patiënt te verwijzen naar een centrum met voldoende neuropathologische expertise in het stellen van de diagnose (cerebrale) vasculitis.

## Inleiding

Ondanks een brede zoekstrategie werden geen studies gevonden waarbij verschillende diagnostische methodieken adequaat bij goed gedefinieerde patiëntengroepen werden vergeleken. Een van de methodologische tekortkomingen is bijvoorbeeld dat eerst de uitslag van het biopt als gouden standaard wordt genomen om iets te zeggen over MRI en angiografie. Vervolgens wordt, om ook iets over de waarde van het biopt te kunnen zeggen een nieuwe gouden standaard geïntroduceerd, meestal de reactie op immunosuppressieve therapie. [Crane, 1991; MacLaren, 2005; Alreshaid, 2003; Harris, 1994] Verschillende auteurs plaatsen dan weer zelf kanttekeningen bij de zekerheid van een dergelijke diagnose bij bepaalde patiënten. Calabrese heeft criteria gepubliceerd voor het stellen van de diagnose PACNS waar de meeste auteurs zich aan conformeren: onverklaarde nieuwe neurologische uitval met bijpassende angiografische afwijkingen of histopathologische bevestiging zonder aanwijzingen voor systemische vasculitis. Dit geeft als probleem dat een afwijkende angiografie voldoende kan zijn voor de diagnose.

Een andere veel voorkomende tekortkoming is dat de onderzoekspopulatie onvoldoende omschreven is. Vaak wordt er gekeken naar onderzoek X 'waarbij in de aanvraag of uitslag het woord vasculitis wordt vermeld' of iets beter: 'verricht onder de verdenking vasculitis'. Op grond waarvan die verdenking is gerezen wordt niet vermeld. Er zijn wel een flink aantal onderzoeken, die informatie over 1 of meer onderzoeksmethoden bevatten. Direct wordt duidelijk dat net als bij de symptomatologie ook hier een verschil is tussen series patiënten die een



bioptbewezen cerebrale vasculitis hadden en degenen die alleen op grond van de angiografische afwijkingen waren gediagnosticeerd. Als variant van de door Calabrese beschreven BACNS (*benign angiopathy of the central nervous system*) wordt er ook een zogenaamde RCSV (*reversible cerebral segmental vasoconstriction syndrome*) door Call en Fleming beschreven. Voor de diagnose RCSV is het noodzakelijk dat de klachten beginnen met een zogenaamde 'donderklapshoofdpijn'. Verder lijken BACNS en RCSV voor wat betreft de bevindingen bij aanvullend onderzoek en de reactie op therapie erg op elkaar. Het is goed mogelijk dat het hier om twee verschillende uitingen van vasospasmen (of vasoconstrictie) gaat. Zowel BACNS als RCSV zijn per definitie angiografisch gestelde diagnoses. De verschillende gebruikte onderzoekstechnieken (hersensbiopsie, cerebrale angiografie, MRI-/CT-hersenen, liquoronderzoek en overige) zullen nu apart worden besproken. Zie de evidencetabellen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Abu-Shakra M, Khraishi M, Grosman H, Lewtas J, Cividino A, Keystone EC. Primary angiitis of the CNS diagnosed by angiography. *QJM* 1994; 87: 351-8.
- 2 - Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999; 53: 858-60.
- 3 - Alreshaid AA, Powers WJ. Prognosis of patiënts with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 2003; 61: 831-3.
- 4 - Berlit P. Diagnosis and differential cerebral vasculitis diagnosis. *Nervenarzt* 2004; 75: 105-12.
- 5 - Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 293-306.
- 6 - Call GK, Fleming MC, Sealfon S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988; 19: 1159-70.
- 7 - Campi A, Benndorf G, Filippi M, Reganati P, Martinelli V, Terreni MR. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001; 43: 599-607.
- 8 - Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 30-8.
- 9 - Cloft HJ, Phillips CD, Dix JE, McNulty BC, Zagardo MT, Kallmes DF. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiol* 1999; 40: 83-7.
- 10 - Crane R, Kerr LD, Spiera H. Clinical analysis of isolated angiitis of the central nervous system. A report of 11 cases. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2290-4.
- 11 - Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *Eur Radiol* 2004; 14: 1005-12.
- 12 - Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22: 662-7.
- 13 - Felber S, Auer A, Schmutzhard E. Magnetic resonance angiography in inflammatory brain diseases. *Radiologe* 2000; 40: 1077-89.
- 14 - Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 1992; 182: 65-72.

- 15 - Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patiënten with clinical course and long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 662-9.
- 16 - Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, Cornell SH, Yuh WT. Diagnosing intracranial vasculitis: the roles of MR and angiography. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 317-30.
- 17 - Hellmann DB, Roubenoff R, Healy RA, Wang H. Central nervous system angiography: safety and predictors of a positive result in 125 consecutive patiënten evaluated for possible vasculitis. *J Rheumatol* 1992; 19: 568-72.
- 18 - Imbesi SG. Diffuse cerebral vasculitis with normal results on brain MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1494-6.
- 19 - Kadkodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT, III, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004; 233: 878-82.
- 20 - Krings T, Willmes K, Becker R, Meister IG, Hans FJ, Reinges MHT, et al. Silent microemboli related to diagnostic cerebral angiography: a matter of operators experience and patients disease. *Neuroradiology* 2006; 48: 387-93.
- 21 - Kuker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 2007; 49: 471-9.
- 22 - MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S, Neary D, Ballardie FW. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *QJM* 2005; 98: 643-54.
- 23 - Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989; 39: 167-73.
- 24 - Nylen K, Karlsson JE, Blomstrand C, Tarkowski A, Trysberg E, Rosengren LE. Cerebrospinal fluid neurofilament and glial fibrillary acidic protein in patiënten with cerebral vasculitis. *J Neurosci Res* 2002; 67: 844-51.
- 25 - Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 75-85.
- 26 - Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patiënten. *Ann Neurol* 2007; 62: 442-51.
- 27 - Schmidley JW. In: *Central Nervous System Angiitis*. Butterworth-Heinemann 2000; p 61.
- 28 - Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 2006; 5: 621-31.
- 29 - Singh S, John S, Joseph TP, Soloman T. Primary angiitis of the central nervous system: MRI features and clinical presentation. *Australas Radiol* 2003; 47: 127-34.
- 30 - Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994; 21: 1277-82.
- 31 - Volcy M, Toro ME, Uribe CS, Toro G. Primary angiitis of the central nervous system: report of five biopsy-confirmed cases from Colombia. *J Neurol Sci* 2004; 227: 85-9.
- 32 - Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV, Petroff OA. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system. Diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50: 925-30.
- 33 - Wasserman BA, Stone JH, Hellmann DB, Pomper MG. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 455-9.
- 34 - Woolfenden AR, Tong DC, Marks MP, Ali AO, Albers GW. Angiographically defined primary angiitis of the CNS: is it really benign? *Neurology* 1998; 51: 183-8.
- 35 - Younger DS, Calabrese LH, Hays AP. Granulomatous angiitis of the nervous system. *Neurologic Clinics* 1997; 15: 821-34.

# MRI van de hersenen als diagnostiek van vasculitis van het centraal zenuwstelsel.

## Uitgangsvraag

MRI van de hersenen als diagnostiek van vasculitis van het centraal zenuwstelsel.

## Aanbeveling

Bij de verdenking cerebrale vasculitis is MRI-onderzoek van de hersenen met en zonder contrasttoediening onderzoek van eerste keus zowel om deze aandoening uit te kunnen sluiten alsook om andere diagnoses uit te sluiten c.q. aan te tonen.

## Overwegingen

Er werden geen adequaat uitgevoerde onderzoeken gevonden naar de waarde van andere onderzoeken zoals PET-scans bij de diagnostiek van PACNS.

Als een andere oorzaak is uitgesloten (sinustrombose, cardiale emboliebron/endocarditis, infectieziekte) en MRI-onderzoek met contrast, liquoronderzoek en (MR)angiografie passen bij vasculitis, is de diagnose vasculitis inmiddels zeer waarschijnlijk, maar is er nog steeds een indicatie voor het verrichten van een biopsie.

## Combinaties van onderzoeken

Uit bovenstaande beschrijvingen van de literatuur over de diagnostiek van cerebrale vasculitis blijkt dat, uitgezonderd een hersenbiopsie, er geen onderzoek is op grond waarvan de diagnose met zekerheid gesteld kan worden. Ook blijkt dat de beschreven klinische verschijnselen geenszins specifiek zijn voor de diagnose en dat de kans dus groot is dat tijdens het aanvullend onderzoek een andere diagnose dan vasculitis wordt gesteld. Een hersenbiopsie is, gezien de mogelijke morbiditeit een dusdanig invasieve ingreep dat er voldoende argumenten moeten zijn om deze te verrichten.

Om dezelfde reden is het ook belangrijk dat tijdens het diagnostisch proces wordt overwogen of er sprake is van een systemische vasculitis. Dit kan verder worden onderzocht middels bloedonderzoek en intercollegiale consulten bij reumatoloog/internist, dermatoloog en oogarts. In bepaalde situaties kan een PET-scan helpen bij het opsporen van een localisatie van het ziekteproces buiten het centraal zenuwstelsel. Biopsie uit een dergelijke lesie ter bevestiging of ter uitsluiting van de diagnose vasculitis verdient dan meestal de voorkeur boven het verrichten van een hersen biopt.

Bij alle in de literatuur beschreven patiënten met een zekere diagnose cerebrale vasculitis (biopsie of obductie) was MRI-onderzoek van de hersenen afwijkend. Een normale MRI sluit de diagnose cerebrale vasculitis dus redelijkerwijs uit. Ook levert een MRI vaak een andere diagnose. Bij de klinische verdenking cerebrale vasculitis dient dus als eerste een MRI-hersenen zonder en met gadolineum te worden verricht (zie ook het *Stroomdiagram*).

Als de MRI afwijkend is en geen andere diagnose suggereert, dient liquoronderzoek te worden gedaan. Ook dit kan een alternatieve diagnose opleveren (m.n. infecties). Is dit niet het geval dan is de volgende stap een afbeelding van de cerebrale vaten. Hiervoor is, gezien het gunstige veiligheidsprofiel, MRA het onderzoek van eerste keus. Als dat geen voor vasculitis typische afwijkingen vertoont of een andere diagnose suggereert (zoals Moyamoya-vasculopathie of een intracranieële dissectie), kan alsnog een DSA overwogen worden met name

voor het afbeelden van de middelgrote en kleine vaten.

Als liquoronderzoek én (MR)angiografie passen bij vasculitis is de diagnose vasculitis inmiddels zeer waarschijnlijk, maar is er nog steeds een indicatie voor het verrichten van een biopsie. Dit ter confirmatie van de diagnose en het uitsluiten van andere zeldzame aandoeningen voor het starten van agressieve immunosuppressieve therapie. Een negatief biopt in deze situatie zal waarschijnlijk toch tot behandeling leiden maar geeft dus ruimte voor enige diagnostische onzekerheid. Ook als er redenen zijn (bijvoorbeeld vanwege een bijzondere voorgeschiedenis) om aan een BACNS of een andere niet-inflammatoire oorzaak te denken is een biopsie nog te overwegen.

Als liquoronderzoek én (MR)angiografie normaal zijn is de diagnose vasculitis inmiddels zeer onwaarschijnlijk, een indicatie voor het verrichten van een biopsie in die situatie is vooral het aantonen of bevestigen van een andere diagnose (zoals gliomatosis cerebri). Het ligt dan voor de hand eerst een katheterangiografie (DSA) te verrichten ter uitsluiting van een BACNS. Over het beleid in deze situatie kunnen geen door degelijk onderzoek gesteunde uitspraken worden gedaan. Deze aanbeveling is dan ook vooral gebaseerd op extrapolatie van de bevindingen bij kleine series patiënten.

Als van liquoronderzoek en (MR)angiografie maar één bijpassend is volgt hieruit een indicatie voor een biopsie. Als het biopt dan niet-diagnostisch is (geen vasculitis en geen andere diagnose) is cerebrale vasculitis helaas niet aangetoond maar ook niet helemaal uitgesloten. In die situatie zou dan een deel van het onderzoek herhaald kunnen worden (m.n. MRI) om een andere diagnose te stellen. Ook een proefbehandeling, afhankelijk van de (MR)angiografie uitslag eventueel eerst met calciumantagonisten, kan dan overwogen worden. Gezien de bevindingen van Alreshaid (2003) zal een (proef)behandeling met immunosuppressiva waarschijnlijk minder nut hebben. Als een biopsie wordt overwogen is het verstandig te overleggen met en patiënt te verwijzen naar een centrum met voldoende neuropathologische expertise in het stellen van de diagnose (cerebrale) vasculitis.

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>MRI-onderzoek van de hersenen bij PACNS kan verschillende soorten afwijkingen tonen van multipole wittestoflaesies tot confluerende grijs-/wittestofafwijkingen die in het acute stadium vaak aankleuren na toediening van contrast.</p> <p><i>B      Campi, 2001; Singh, 2003; Volcy, 2004</i></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Normaal MRI-onderzoek van de hersenen sluit PACNS redelijkerwijs uit.</p> <p><i>B      Campi, 2001; Singh 2003; Volcy, 2004; Haji-Ali, 2002; Stone, 1994; Abu-Shakra, 1994; Imbesi, 1999; Wassermann, 2001</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er is een zeer matige correlatie tussen de lokalisatie van angiografische en MRI-afwijkingen binnen 1 patiënt.</p> <p><i>C      Cloft, 1999; Greenan, 1992; Pomper, 1999</i></p>

<b>Niveau 4</b>	<p>Er is onvoldoende bewijs van diagnostische equivalentie om katheterangiografie te kunnen vervangen door MRA.</p> <p><i>D Berlit, 2003; Felber, 2000</i></p>
-----------------	--

## Samenvatting literatuur

Een drietal studies beschrijft de MRI-bevindingen bij biopgebewezen PACNS. [Campi, 2001; Singh, 2003; Volcy, 2004] In de serie van 6 patiënten met PACNS van Campi was bij 2 patiënten de diagnose bevestigd met PA-onderzoek. Bij de andere 4 patiënten berust de diagnose vooral op respons op immunosuppressieve therapie. Alle 6 patiënten hadden een normale angiografie. Alle patiënten hadden multipale (> 5) T2 hyperintense wittestoflaesies. Bij 4 patiënten zowel supra- als infratentorieel. Bij 5 patiënten kleurde 90% van de laesies op de eerste MRI (homogeen) aan met gadolineum. Bij 3 patiënten waren er ook aankleurende laesies in het myelum. Bij herhaald onderzoek (4-6 MRIs per patiënt) verdween de aankleuring en werden laesies kleiner, bij klinische verslechtering was er vaak opnieuw aankleuring van meerdere laesies. Singh beschrijft in detail de MRI bevindingen bij patiënten met biopgebewezen PACNS. Behalve het door Campi genoemde patroon van vele discrete aankleurende wittestoflaesies vinden zij ook grotere confluierende niet-aankleurende laesies, deels ook corticaal gelegen. MRA-onderzoek was steeds normaal. In de serie van Volcy (n=5) worden ook vooral multipale subcorticale wittestoflaesies beschreven bij alle patiënten. De beschreven afwijkingen zijn geenszins specifiek voor PACNS, MRI-onderzoek kan dus op zijn best de diagnose PACNS suggereren maar niet bewijzen. Sluit een normale MRI PACNS dan uit? Bij bovengenoemde patiënten was in alle gevallen de MRI afwijkend. Omdat deze studies echter klein zijn en deels patiënten geselecteerd waren om de MRI-afwijkingen te kunnen beschrijven (Singh) kan geen uitspraak worden gedaan over de frequentie van afwijkende MRI's bij PACNS. In de literatuur zijn geen casereports gevonden van biopgebewezen PACNS waarbij de MRI normaal was. In die onderzoeken waar wordt benadrukt dat MRI-onderzoek (in een deel van de gevallen) normaal was berustte de diagnose op alleen angiografie. [Haji-Ali, 2002; Stone, 1994; Abu-Shakra, 1994; Imbesi, 1999; Wassermann, 2001] Over CT-onderzoek wordt zelden gerapporteerd, eigenlijk alleen in de oudere studies. In alle gevallen toont MRI-onderzoek (zoals verwacht) duidelijk meer afwijkingen en kan CT-onderzoek soms normaal zijn.

Over de nieuwere MRI-technieken zoals diffusie MRI zijn nog te weinig gegevens gepubliceerd om over de waarde hiervan een uitspraak te doen. Bij trombo-embolische herseninfarcten is het wel duidelijk dat een diffusie-MRI een vroege diagnose mogelijk maakt.

Over MRA zijn alleen studies gevonden die MRA-bevindingen vergeleken met digitale subtractieangiografie in patiënten waarbij de diagnosen onzeker waren, te summier beschreven werden of zelfs helemaal niet vermeld werden. [Berlit, 2003; Felber, 2000]. Over de waarde van MRA voor de diagnose PACNS valt dus op dit moment niets te zeggen. MRA is waarschijnlijk wel geschikt om een aantal mogelijke vasculitismimieken, zoals het Moyamoya-syndroom aan te tonen.

Over de relatie tussen MRI-afwijkingen en bijbehorende stenosen bij angiografie zijn alleen onderzoeken gevonden die de diagnose PACNS baseren op angiografie. [Cloft, 1999; Greenan, 1992; Pomper, 1999] In deze 3 studies met in totaal 34 patiënten gaven 44 tot 64% van de vaatstenosen op angiografie ook bijbehorende MRI-laesies. Omgekeerd vond men bij 65%-100% van de MRI-afwijkingen ook bijbehorende angiografische afwijkingen. De correlatie tussen deze twee onderzoeken is dus niet 100%. Dit is eenvoudig verklaren uit het feit dat afwijkingen in vaten die te klein zijn om angiografisch afgebeeld te worden natuurlijk wel

(confluerende) MRI-afwijkingen kunnen geven (conform de situatie bij leukoariose op basis van een kleinevatenaandoening in hypertensie). Omgekeerd hoeft een kaliberwisseling van een middelgrote arterie ter plaatse niet direct aanleiding te geven tot ischemie en dus een op MRI-zichtbare afwijking.

Bij het MRI-onderzoek dient tevens, indien dat niet al eerder is gedaan, een cerebrale veneuze sinustrombose (CVST) uitgesloten te worden. CVST kan sterk op cerebrale vasculitis gelijkende klinische en radiologische verschijnselen veroorzaken.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Abu-Shakra M, Khraishi M, Grosman H, Lewtas J, Cividino A, Keystone EC. Primary angiitis of the CNS diagnosed by angiography. *QJM* 1994; 87: 351-8.
- 2 - Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999; 53: 858-60.
- 3 - Alreshaid AA, Powers WJ. Prognosis of patiënts with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 2003; 61: 831-3.
- 4 - Berlit P. Diagnosis and differential cerebral vasculitis diagnosis. *Nervenarzt* 2004; 75: 105-12.
- 5 - Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 293-306.
- 6 - Call GK, Fleming MC, Sealfon S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988; 19: 1159-70.
- 7 - Campi A, Benndorf G, Filippi M, Reganati P, Martinelli V, Terreni MR. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001; 43: 599-607.
- 8 - Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 30-8.
- 9 - Cloft HJ, Phillips CD, Dix JE, McNulty BC, Zagardo MT, Kallmes DF. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiol* 1999; 40: 83-7.
- 10 - Crane R, Kerr LD, Spiera H. Clinical analysis of isolated angiitis of the central nervous system. A report of 11 cases. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2290-4.
- 11 - Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *Eur Radiol* 2004; 14: 1005-12.
- 12 - Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22: 662-7.
- 13 - Felber S, Auer A, Schmutzhard E. Magnetic resonance angiography in inflammatory brain diseases. *Radiologe* 2000; 40: 1077-89.
- 14 - Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 1992; 182: 65-72.
- 15 - Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patiënts with clinical course and long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 662-9.
- 16 - Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, Cornell SH, Yuh WT. Diagnosing intracranial vasculitis: the roles of MR and angiography. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 317-30.
- 17 - Hellmann DB, Roubenoff R, Healy RA, Wang H. Central nervous system angiography: safety and predictors of a positive

- result in 125 consecutive patiënts evaluated for possible vasculitis. *J Rheumatol* 1992; 19: 568-72.
- 18 - Imbesi SG. Diffuse cerebral vasculitis with normal results on brain MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1494-6.
- 19 - Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT, III, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004; 233: 878-82.
- 20 - Krings T, Willmes K, Becker R, Meister IG, Hans FJ, Reinges MHT, et al. Silent microemboli related to diagnostic cerebral angiography: a matter of operators experience and patients disease. *Neuroradiology* 2006; 48: 387-93.
- 21 - Kuker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 2007; 49: 471-9.
- 22 - MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S, Neary D, Ballardie FW. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *QJM* 2005; 98: 643-54.
- 23 - Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989; 39: 167-73.
- 24 - Nylen K, Karlsson JE, Blomstrand C, Tarkowski A, Trysberg E, Rosengren LE. Cerebrospinal fluid neurofilament and glial fibrillary acidic protein in patiënts with cerebral vasculitis. *J Neurosci Res* 2002; 67: 844-51.
- 25 - Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 75-85.
- 26 - Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patiënts. *Ann Neurol* 2007; 62: 442-51.
- 27 - Schmidley JW. In: *Central Nervous System Angiitis*. Butterworth-Heinemann 2000; p 61.
- 28 - Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 2006; 5: 621-31.
- 29 - Singh S, John S, Joseph TP, Soloman T. Primary angiitis of the central nervous system: MRI features and clinical presentation. *Australas Radiol* 2003; 47: 127-34.
- 30 - Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994; 21: 1277-82.
- 31 - Volcy M, Toro ME, Uribe CS, Toro G. Primary angiitis of the central nervous system: report of five biopsy-confirmed cases from Colombia. *J Neurol Sci* 2004; 227: 85-9.
- 32 - Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV, Petroff OA. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system. Diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50: 925-30.
- 33 - Wasserman BA, Stone JH, Hellmann DB, Pomper MG. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 455-9.
- 34 - Woolfenden AR, Tong DC, Marks MP, Ali AO, Albers GW. Angiographically defined primary angiitis of the CNS: is it really benign? *Neurology* 1998; 51: 183-8.
- 35 - Younger DS, Calabrese LH, Hays AP. Granulomatous angiitis of the nervous system. *Neurologic Clinics* 1997; 15: 821-34.

# Angiografie van cerebrale vaten bij vasculitis

## Uitgangsvraag

Angiografie van cerebrale vaten (digitale subtractieangiografie [DSA]/ magnetischerezonantieangiografie [MRA]/computertomoangiografie [CTA]) bij vasculitis.

## Aanbeveling

In de workup van een mogelijke cerebrale vasculitis heeft cerebrale angiografie onder andere een plaats om andere diagnoses uit te sluiten. Voor dit doel kan TOF-MRA zeer waarschijnlijk katheterangiografie grotendeels vervangen.

MRA of cerebrale angiografie kan alleen in samenhang met afwijkingen bij MRI- en liquoronderzoek gebruikt worden om de diagnose cerebrale vasculitis te ondersteunen.

Mocht cerebrale angiografie geïndiceerd zijn, dan is gezien het complicatierisico in onervaren handen het nadrukkelijke advies dit onderzoek in een gespecialiseerd centrum te laten plaatsvinden.

## Overwegingen

Er werden geen adequaat uitgevoerde onderzoeken gevonden naar de waarde van andere onderzoeken zoals PET-scans bij de diagnostiek van PACNS.

Als een andere oorzaak is uitgesloten (sinustrombose, cardiale emboliebron/endocarditis, infectieziekte) en MRI-onderzoek met contrast, liquoronderzoek en (MR)angiografie passen bij vasculitis, is de diagnose vasculitis inmiddels zeer waarschijnlijk, maar is er nog steeds een indicatie voor het verrichten van een biopsie.

## Combinaties van onderzoeken

Uit bovenstaande beschrijvingen van de literatuur over de diagnostiek van cerebrale vasculitis blijkt dat, uitgezonderd een hersenbiopsie, er geen onderzoek is op grond waarvan de diagnose met zekerheid gesteld kan worden. Ook blijkt dat de beschreven klinische verschijnselen geenszins specifiek zijn voor de diagnose en dat de kans dus groot is dat tijdens het aanvullend onderzoek een andere diagnose dan vasculitis wordt gesteld. Een hersenbiopsie is, gezien de mogelijke morbiditeit een dusdanig invasieve ingreep dat er voldoende argumenten moeten zijn om deze te verrichten.

Om dezelfde reden is het ook belangrijk dat tijdens het diagnostisch proces wordt overwogen of er sprake is van een systemische vasculitis. Dit kan verder worden onderzocht middels bloedonderzoek en intercollegiale consulten bij reumatoloog/internist, dermatoloog en oogarts. In bepaalde situaties kan een PET-scan helpen bij het opsporen van een localisatie van het ziekteproces buiten het centraal zenuwstelsel. Biopsie uit een dergelijke lesie ter bevestiging of ter uitsluiting van de diagnose vasculitis verdient dan meestal de voorkeur boven het verrichten van een hersen biopt.

Bij alle in de literatuur beschreven patiënten met een zekere diagnose cerebrale vasculitis (biopsie of obductie) was MRI-onderzoek van de hersenen afwijkend. Een normale MRI sluit de diagnose cerebrale vasculitis dus redelijkerwijs uit. Ook levert een MRI vaak een andere diagnose. Bij de klinische verdenking cerebrale vasculitis dient dus als eerste een MRI-hersenen zonder en met gadolineum te worden verricht (zie ook het



*Stroomdiagram).*

Als de MRI afwijkend is en geen andere diagnose suggereert, dient liquoronderzoek te worden gedaan. Ook dit kan een alternatieve diagnose opleveren (m.n. infecties). Is dit niet het geval dan is de volgende stap een afbeelding van de cerebrale vaten. Hiervoor is, gezien het gunstige veiligheidsprofiel, MRA het onderzoek van eerste keus. Als dat geen voor vasculitis typische afwijkingen vertoont of een andere diagnose suggereert (zoals Moyamoya-vasculopathie of een intracranieële dissectie), kan alsnog een DSA overwogen worden met name voor het afbeelden van de middelgrote en kleine vaten.

Als liquoronderzoek én (MR)angiografie passen bij vasculitis is de diagnose vasculitis inmiddels zeer waarschijnlijk, maar is er nog steeds een indicatie voor het verrichten van een biopsie. Dit ter confirmatie van de diagnose en het uitsluiten van andere zeldzame aandoeningen voor het starten van agressieve immunosuppressieve therapie. Een negatief biopt in deze situatie zal waarschijnlijk toch tot behandeling leiden maar geeft dus ruimte voor enige diagnostische onzekerheid. Ook als er redenen zijn (bijvoorbeeld vanwege een bijzondere voorgeschiedenis) om aan een BACNS of een andere niet-inflammatoire oorzaak te denken is een biopsie nog te overwegen.

Als liquoronderzoek én (MR)angiografie normaal zijn is de diagnose vasculitis inmiddels zeer onwaarschijnlijk, een indicatie voor het verrichten van een biopsie in die situatie is vooral het aantonen of bevestigen van een andere diagnose (zoals gliomatosis cerebri). Het ligt dan voor de hand eerst een katheterangiografie (DSA) te verrichten ter uitsluiting van een BACNS. Over het beleid in deze situatie kunnen geen door degelijk onderzoek gesteunde uitspraken worden gedaan. Deze aanbeveling is dan ook vooral gebaseerd op extrapolatie van de bevindingen bij kleine series patiënten.

Als van liquoronderzoek en (MR)angiografie maar één bijpassend is volgt hieruit een indicatie voor een biopsie. Als het biopt dan niet-diagnostisch is (geen vasculitis en geen andere diagnose) is cerebrale vasculitis helaas niet aangetoond maar ook niet helemaal uitgesloten. In die situatie zou dan een deel van het onderzoek herhaald kunnen worden (m.n. MRI) om een andere diagnose te stellen. Ook een proefbehandeling, afhankelijk van de (MR)angiografie uitslag eventueel eerst met calciumantagonisten, kan dan overwogen worden. Gezien de bevindingen van Alreshaid (2003) zal een (proef)behandeling met immunosuppressiva waarschijnlijk minder nut hebben. Als een biopsie wordt overwogen is het verstandig te overleggen met en patiënt te verwijzen naar een centrum met voldoende neuropathologische expertise in het stellen van de diagnose (cerebrale) vasculitis.

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>De sensitiviteit van de voor vasculitis zo typisch geachte kaliberwisselingen bij angiografisch onderzoek is waarschijnlijk laag. Een normale angiografie sluit cerebrale vasculitis dus niet uit.</p> <p><i>B Alrawi, 1999; Kadkhodayan, 2004; Volcy, 2004; Vollmer, 1993</i></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>De specificiteit van kaliberwisselingen bij angiografisch onderzoek voor de diagnose vasculitis is eveneens gering. Alleen op grond van het angiografische beeld kan deze diagnose dus niet gesteld worden.</p> <p><i>B Alrawi. 1999; Kadkhodayan. 2004; Vollmer. 1993</i></p>

<b>Niveau 3</b>	<p>De risico's van cerebrale katheterangiografie (DSA) zijn waarschijnlijk gering (&lt; 1% ernstige morbiditeit). Subklinische ischemische cerebrale letsels komen echter veel vaker voor (11%).</p> <p><i>C Hellmann, 1992; Krings, 2006</i></p>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	<p>Cerebrale angiografie (of MRA) kan zeker nut hebben als het een andere classificerende diagnose oplevert (Moyamoya-syndroom, intracranieële dissectie) die verder onderzoek naar vasculitis overbodig maakt.</p> <p><i>B Kadkhodayan, 2004</i></p>
-----------------	---

### Samenvatting literatuur

Voor de vraag welke waarde angiografie van de cerebrale vaten heeft voor het stellen van de diagnose cerebrale vasculitis vallen alle studies af die angiografie als gouden standaard nemen. Blijven die studies over waarbij de diagnose op grond van een biopsie is gesteld [Alrawi, 1999; Kadkhodayan, 2004; Volcy, 2004] en een aantal reviews [Calabrese, 1992; Younger, 1997; Vollmer, 1993]. Uit een serie van 125 opeenvolgende cerebrale angiografieën in verband met de verdenking vasculitis van Hellmann (1992) blijkt in ieder geval dat de kans op complicaties gering is. Bij 11% trad voorbijgaande en bij 0,8% persisterende neurologische uitval op. Het risico op subklinische ischemische afwijkingen, zoals vastgesteld kunnen worden middels diffusie-MRI, lijkt echter veel groter. [Krings, 2006] Bij 11% van de 107 patiënten die cerebrale angiografie ondergingen (waaronder 7 patiënten met cerebrale vasculitis) waren de volgende dag nieuwe diffusieafwijkingen zichtbaar, zonder klinische verschijnselen. Naast de ervaring van de radioloog (11 van de 12 patiënten behandeld door een neuroradioloog in opleiding met minder dan 50 verrichte cerebrale angiografieën) was de diagnose vasculitis (3 van de 12 patiënten) een belangrijke risicofactor voor het detecteren van micro-embolische veranderingen.

De angiografische diagnose vasculitis wordt meestal gesteld op grond van kaliberwisselingen met een kralensnoeraspect in 1 of meer cerebrale vaten. In de serie van Alrawi (61 biopsies waarvan 22 positief voor vasculitis) toonde maar 4 van de 14 patiënten (29%) met biopsiebewezen vasculitis die een angiografie ondergingen dit beeld. Vijf van de 14 patiënten (36%) die bij biopsie geen vasculitis of een andere diagnose hadden toonden eveneens toch een vasculitis beeld. De (retrospectieve) studie van Kadkhodayan et al. was bedoeld om de vergelijking tussen angiografie en biopsie te maken. Zij vonden in hun archieven 38 patiënten die zowel een angiografie als een biopsie hadden ondergaan voor mogelijke vasculitis. Helaas bleken maar 2 patiënten dit bij biopsie daadwerkelijk te hebben, zij hadden beiden een angiografisch onderzoek zonder afwijkingen. Veertien andere patiënten hadden wel een angiografie passend bij vasculitis maar geen vasculitis bij biopsie (6 wel een andere diagnose). Daarnaast vonden zij ook patiënten met een intracranieële dissectie en Moyamoya. In dat geval levert de angiografie dus een andere diagnose en maakt verder onderzoek naar vasculitis overbodig. Helaas brengt deze studie ons dus ook niet verder, anders dan dat vasculitis-'typische'-afwijkingen vaak voorkomen zonder vasculitis. In de kleine serie van Volcy (n=5 biopsiebewezen vasculitis) toonden 2 van de 2 vervaardigde angiografieën afwijkingen passend bij vasculitis. In de review van Vollmer (n=39 biopsie- of obductiebewezen cerebrale vasculitis casereports) wordt een sensitiviteit van 27% voor angiografisch onderzoek genoemd. Als reden voor een foutnegatieve angiografie wordt genoemd het feit dat de relevante

middelgrote en kleine vaten bij dit onderzoek niet afgebeeld worden. Dit is voor MRA-onderzoek ten opzichte van klassieke digitale subtractieangiografie (DSA) op dit moment niet beter. [Demaerel, 2004; Felber, 2000] Een nieuwe ontwikkeling is het bestuderen van de vaatwand zelf middels hogeresolutie-T1-MRI (met gadolineum). Deze techniek lijkt het mogelijk te maken zwelling en aankleuring van de vaatwand als mogelijke tekenen van vasculitis direct te visualiseren. [Kuker, 2007] Vooralsnog betreft het dan de grotevatencomponent van PACNS, het oplossend vermogen van de huidige scans is nog onvoldoende om de middelgrote en kleine vaten in dergelijk detail af te beelden. Gegevens over sensitiviteit en specificiteit van deze bevindingen voor de diagnose cerebrale vasculitis zijn echter nog niet beschikbaar. Over het algemeen zijn moderne MRA-technieken zoals TOF- (time of flight) MRA (op een 3,0 T MRI) nu wel in staat om bijvoorbeeld de diagnose Moyamoya-syndroom te stellen.

Angiografische afwijkingen blijken dus niet specifiek genoeg om de diagnose vasculitis met voldoende zekerheid te kunnen stellen. Bij het vinden van dergelijke afwijkingen op de angiografie moet een aantal andere ziektebeelden worden overwogen. Gedacht kan worden aan bijvoorbeeld vaatspasmen in het kader van een subarachnoidale bloeding, ernstige atherosclerose, eclampsie, intravasculair lymfoom en gebruik van bepaalde middelen (cocaine, sumatriptan, amfetamine). Een speciale vermelding verdient hier het ziektebeeld RCSV (*reversible cerebral segmental vasoconstriction syndrome*). Feitelijk is dit een variant van BACNS met als begin een donderklaphoofdpijn, zoals ook al door anderen is opgemerkt [Schmidley, 2000; Schwedt, 2006]. De angiografische afwijkingen en de klinische verschijnselen bij beschreven patiënten reageren vaak goed op calciumantagonisten. Vasospasme in plaats van vasculitis is bij dit syndroom dan ook de meest waarschijnlijke oorzaak. [Call, 1988] Voor een deel van de BACNS-patiënten is dit waarschijnlijk ook het geval. De verschillende diagnostische bevindingen bij PACNS, BACNS en RCSV worden samengevat in tabel 1.

**Tabel 1. Kenmerkende bevindingen bij PACNS, BACNS en RCSV**

	Begin	MRI afwijkend	Liquor afwijkend	Angiografie afwijkend	Biopt vasculitis	Reactie op calciumantagonist	Reactie op alleen steroïden
PACNS	Subacuut	++	+	+/-	+	-	-
BACNS	Vaak acuut	+/-	+/-	++	-	+/-	+
RCSV	Acute hoofdpijn	-/+	-	++	-	?	-

PACNS=Primary Angiitis of the Central Nervous System; BACNS=Benign Angiitis of the Central Nervous System; RCSV=Reversible Cerebral Segmental Vasoconstriction Syndrome;

De recente bevindingen aangaande het grotere risico op ischemische veranderingen bij cerebrale katheterangiografie, in combinatie met de verschuiving in indicaties voor dit onderzoek, hebben de sectie Neuroradiologie van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie ertoe gebracht het volgende standpunt te formuleren: 'Aangezien er in de algemene praktijk nog maar weinig indicaties zijn voor een diagnostische neuroangiografie zonder dat daar een of andere (endovasculaire) behandeling aan is gekoppeld, is het aan te bevelen deze onderzoeken zoveel mogelijk in gespecialiseerde centra uit te voeren. Dat wil zeggen in het centrum waar de behandeling van de afwijking plaatsvindt. In de praktijk betekent dit een (academisch) centrum met

neurochirurgie, stereotactische radiochirurgie, gespecialiseerde neurologie en een neuro-interventie afdeling. *Het incidenteel verrichten van diagnostische DSA procedures voor wervelkolom of hersenen wordt dus expliciet ontraden.* (www.radiologie.nl)

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Abu-Shakra M, Khraishi M, Grosman H, Lewtas J, Cividino A, Keystone EC. Primary angiitis of the CNS diagnosed by angiography. QJM 1994; 87: 351-8.
- 2 - Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. Neurology 1999; 53: 858-60.
- 3 - Alreshaid AA, Powers WJ. Prognosis of patiënts with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. Neurology 2003; 61: 831-3.
- 4 - Berlit P. Diagnosis and differential cerebral vasculitis diagnosis. Nervenarzt 2004; 75: 105-12.
- 5 - Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. Cleve Clin J Med 1992; 59: 293-306.
- 6 - Call GK, Fleming MC, Sealfon S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. Stroke 1988; 19: 1159-70.
- 7 - Campi A, Benndorf G, Filippi M, Reganati P, Martinelli V, Terreni MR. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. Neuroradiology 2001; 43: 599-607.
- 8 - Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. J Neuropathol Exp Neurol 1998; 57: 30-8.
- 9 - Cloft HJ, Phillips CD, Dix JE, McNulty BC, Zagardo MT, Kallmes DF. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. Acta Radiol 1999; 40: 83-7.
- 10 - Crane R, Kerr LD, Spiera H. Clinical analysis of isolated angiitis of the central nervous system. A report of 11 cases. Arch Intern Med 1991; 151: 2290-4.
- 11 - Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. Eur Radiol 2004; 14: 1005-12.
- 12 - Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. J Rheumatol 1995; 22: 662-7.
- 13 - Felber S, Auer A, Schmutzhard E. Magnetic resonance angiography in inflammatory brain diseases. Radiologe 2000; 40: 1077-89.
- 14 - Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. Radiology 1992; 182: 65-72.
- 15 - Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patiënts with clinical course and long-term follow-up. Arthritis Rheum 2002; 47: 662-9.
- 16 - Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, Cornell SH, Yuh WT. Diagnosing intracranial vasculitis: the roles of MR and angiography. Am J Neuroradiol 1994; 15: 317-30.
- 17 - Hellmann DB, Roubenoff R, Healy RA, Wang H. Central nervous system angiography: safety and predictors of a positive result in 125 consecutive patiënts evaluated for possible vasculitis. J Rheumatol 1992; 19: 568-72.
- 18 - Imbesi SG. Diffuse cerebral vasculitis with normal results on brain MR imaging. Am J Roentgenol 1999; 173: 1494-6.
- 19 - Kadkodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT, III, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. Radiology 2004; 233: 878-82.

- 20 - Krings T, Willmes K, Becker R, Meister IG, Hans FJ, Reinges MHT, et al. Silent microemboli related to diagnostic cerebral angiography: a matter of operators experience and patients disease. *Neuroradiology* 2006; 48: 387-93.
- 21 - Kuker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 2007; 49: 471-9.
- 22 - MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S, Neary D, Ballardie FW. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *QJM* 2005; 98: 643-54.
- 23 - Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989; 39: 167-73.
- 24 - Nylen K, Karlsson JE, Blomstrand C, Tarkowski A, Trysberg E, Rosengren LE. Cerebrospinal fluid neurofilament and glial fibrillary acidic protein in patients with cerebral vasculitis. *J Neurosci Res* 2002; 67: 844-51.
- 25 - Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 75-85.
- 26 - Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442-51.
- 27 - Schmidley JW. In: *Central Nervous System Angiitis*. Butterworth-Heinemann 2000; p 61.
- 28 - Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 2006; 5: 621-31.
- 29 - Singh S, John S, Joseph TP, Soloman T. Primary angiitis of the central nervous system: MRI features and clinical presentation. *Australas Radiol* 2003; 47: 127-34.
- 30 - Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994; 21: 1277-82.
- 31 - Volcy M, Toro ME, Uribe CS, Toro G. Primary angiitis of the central nervous system: report of five biopsy-confirmed cases from Colombia. *J Neurol Sci* 2004; 227: 85-9.
- 32 - Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV, Petroff OA. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system. Diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50: 925-30.
- 33 - Wasserman BA, Stone JH, Hellmann DB, Pomper MG. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 455-9.
- 34 - Woolfenden AR, Tong DC, Marks MP, Ali AO, Albers GW. Angiographically defined primary angiitis of the CNS: is it really benign? *Neurology* 1998; 51: 183-8.
- 35 - Younger DS, Calabrese LH, Hays AP. Granulomatous angiitis of the nervous system. *Neurologic Clinics* 1997; 15: 821-34.

# Liquoronderzoek als diagnostiek bij vasculitis

## Uitgangsvraag

Liquoronderzoek als diagnostiek bij vasculitis.

## Aanbeveling

Liquoronderzoek is nodig om een infectie uit te sluiten en eventueel een ontsteking passend bij een vasculitis aan te tonen.

De diagnose PACNS mag niet worden verworpen alleen op basis van liquoronderzoek zonder afwijkingen.

## Overwegingen

Er werden geen adequaat uitgevoerde onderzoeken gevonden naar de waarde van andere onderzoeken zoals PET-scans bij de diagnostiek van PACNS.

Als een andere oorzaak is uitgesloten (sinustrombose, cardiale emboliebron/endocarditis, infectieziekte) en MRI-onderzoek met contrast, liquoronderzoek en (MR)angiografie passen bij vasculitis, is de diagnose vasculitis inmiddels zeer waarschijnlijk, maar is er nog steeds een indicatie voor het verrichten van een biopsie.

## Combinaties van onderzoeken

Uit bovenstaande beschrijvingen van de literatuur over de diagnostiek van cerebrale vasculitis blijkt dat, uitgezonderd een hersenbiopsie, er geen onderzoek is op grond waarvan de diagnose met zekerheid gesteld kan worden. Ook blijkt dat de beschreven klinische verschijnselen geenszins specifiek zijn voor de diagnose en dat de kans dus groot is dat tijdens het aanvullend onderzoek een andere diagnose dan vasculitis wordt gesteld. Een hersenbiopsie is, gezien de mogelijke morbiditeit een dusdanig invasieve ingreep dat er voldoende argumenten moeten zijn om deze te verrichten.

Om dezelfde reden is het ook belangrijk dat tijdens het diagnostisch proces wordt overwogen of er sprake is van een systemische vasculitis. Dit kan verder worden onderzocht middels bloedonderzoek en intercollegiale consulten bij reumatoloog/internist, dermatoloog en oogarts. In bepaalde situaties kan een PET-scan helpen bij het opsporen van een localisatie van het ziekteproces buiten het centraal zenuwstelsel. Biopsie uit een dergelijke lesie ter bevestiging of ter uitsluiting van de diagnose vasculitis verdient dan meestal de voorkeur boven het verrichten van een hersen biopt.

Bij alle in de literatuur beschreven patiënten met een zekere diagnose cerebrale vasculitis (biopsie of obductie) was MRI-onderzoek van de hersenen afwijkend. Een normale MRI sluit de diagnose cerebrale vasculitis dus redelijkerwijs uit. Ook levert een MRI vaak een andere diagnose. Bij de klinische verdenking cerebrale vasculitis dient dus als eerste een MRI-hersenen zonder en met gadolineum te worden verricht (zie ook het *Stroomdiagram*).

Als de MRI afwijkend is en geen andere diagnose suggereert, dient liquoronderzoek te worden gedaan. Ook dit kan een alternatieve diagnose opleveren (m.n. infecties). Is dit niet het geval dan is de volgende stap een afbeelding van de cerebrale vaten. Hiervoor is, gezien het gunstige veiligheidsprofiel, MRA het onderzoek van eerste keus. Als dat geen voor vasculitis typische afwijkingen vertoont of een andere diagnose suggereert (zoals

Moyamoya-vasculopathie of een intracranieële dissectie), kan alsnog een DSA overwogen worden met name voor het afbeelden van de middelgrote en kleine vaten.

Als liquoronderzoek én (MR)angiografie passen bij vasculitis is de diagnose vasculitis inmiddels zeer waarschijnlijk, maar is er nog steeds een indicatie voor het verrichten van een biopsie. Dit ter confirmatie van de diagnose en het uitsluiten van andere zeldzame aandoeningen voor het starten van agressieve immunosuppressieve therapie. Een negatief biopt in deze situatie zal waarschijnlijk toch tot behandeling leiden maar geeft dus ruimte voor enige diagnostische onzekerheid. Ook als er redenen zijn (bijvoorbeeld vanwege een bijzondere voorgeschiedenis) om aan een BACNS of een andere niet-inflammatoire oorzaak te denken is een biopsie nog te overwegen.

Als liquoronderzoek én (MR)angiografie normaal zijn is de diagnose vasculitis inmiddels zeer onwaarschijnlijk, een indicatie voor het verrichten van een biopsie in die situatie is vooral het aantonen of bevestigen van een andere diagnose (zoals gliomatosis cerebri). Het ligt dan voor de hand eerst een katheterangiografie (DSA) te verrichten ter uitsluiting van een BACNS. Over het beleid in deze situatie kunnen geen door degelijk onderzoek gesteunde uitspraken worden gedaan. Deze aanbeveling is dan ook vooral gebaseerd op extrapolatie van de bevindingen bij kleine series patiënten.

Als van liquoronderzoek en (MR)angiografie maar één bijpassend is volgt hieruit een indicatie voor een biopsie. Als het biopt dan niet-diagnostisch is (geen vasculitis en geen andere diagnose) is cerebrale vasculitis helaas niet aangetoond maar ook niet helemaal uitgesloten. In die situatie zou dan een deel van het onderzoek herhaald kunnen worden (m.n. MRI) om een andere diagnose te stellen. Ook een proefbehandeling, afhankelijk van de (MR)angiografie uitslag eventueel eerst met calciumantagonisten, kan dan overwogen worden. Gezien de bevindingen van Alreshaid (2003) zal een (proef)behandeling met immunosuppressiva waarschijnlijk minder nut hebben. Als een biopsie wordt overwogen is het verstandig te overleggen met en patiënt te verwijzen naar een centrum met voldoende neuropathologische expertise in het stellen van de diagnose (cerebrale) vasculitis.

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>Bij PACNS is er vaak een pleiocytose en/of eiwitverhoging in de liquor.</p> <p><i>B Volcy, 2004; Alrawi, 1999; Duna, 1995; Calabrese, 1992</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Een normale liquor maakt de diagnose PACNS minder waarschijnlijk maar sluit de diagnose niet uit .</p> <p><i>C Alrawi, 1999; Duna, 1995; Calabrese, 1992</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn geen specifieke onderzoeken anders dan celgetal en eiwitgehalte in de liquor die de diagnose PACNS kunnen ondersteunen.</p> <p><i>C Nylen, 2002</i></p>

## Samenvatting literatuur

Alleen in de studie van Volcy (2004) worden liquorafwijkingen in een serie van PA-bewezen PACNS-patiënten beschreven. Bij 2 van de 5 was de liquor afwijkend met een geringe pleiocytose en lichte eiwitverhoging. Alrawi (1999) noemt alleen de voorspellende waarde van de combinatie van hoofdpijn en liquorpleiocytose: 21/43 patiënten met een liquorpleiocytose en/of hoofdpijn had PACNS, terwijl 0/9 patiënten met een normale CSF zonder hoofdpijn PACNS had. Hier sluit een normale liquor in afwezigheid van hoofdpijn PACNS redelijk uit. In de serie van Duna (1995) (7 PACNS waarvan 4 PA-bewezen), hadden alle 7 PACNS-patiënten een verhoogd eiwit of pleiocytose in de liquor, terwijl dat maar bij 12 van de 20 overige diagnoses het geval was. Deze serie bestaat uit 30 opeenvolgende patiënten verwezen in verband met de verdenking PACNS.

Nylen (2002) onderzocht de waarde van het bepalen van het lichtketenneurofilament (NFL) en GFAP in de liquor voor de diagnose PACNS. Dit bij 72 patiënten waarbij zowel liquor was getest op deze eiwitten maar bij wie ook de diagnose vasculitis werd vermeld in de ICD-diagnosecode. De diagnose cerebrale vasculitis (primair of secundair) werd achteraf gevalideerd als de behandelend arts destijds gekozen had voor behandeling met steroïden of cyclofosfamide (n=32). De gemiddelde hoeveelheden NFL en GFAP waren in deze groep wel verhoogd ten opzichte van de andere 40 patiënten maar er was zeker enige overlap. Er is slechts bij 1 patiënt biopsie verricht die niet diagnostisch was. Gezien deze onzekerheid over de gestelde diagnoses en de overlap in gevonden waarden lijkt deze bepaling nu nog niets toe te voegen aan de diagnostiek van PACNS.

De frequentie van liquorafwijkingen in de op angiografie gebaseerde diagnoses wisselt van 6 tot 50%, wat nog eens illustreert hoe heterogeen deze groepen zijn. [Haji-Ali, 2002; Stone, 1994; Woolfenden, 1998; Abu-Shakra, 1994] Bij RCSV als voorbeeld van een zuiver vasospasme zijn in het geheel geen liquorafwijkingen gevonden. [Call, 1988]

In de grote reviewserie van bijvoorbeeld Calabrese (1992) is in 64/70 (90%) bioptbewezen PACNS-gevallen de liquor afwijkend. In 12/20 angiografisch bewezen gevallen was dit ook zo. Een normale liquor sluit de diagnose PACNS dus niet uit.

Zeer onlangs beschreef Salvarani (2007) een grote retrospectief verzamelde groep patiënten uit de Mayo Clinic (Rochester, USA) met de diagnose primaire cerebrale vasculitis. Hij beschrijft 101 patiënten gezien gedurende een episode van 20 jaar. Op grond van de verwijspatronen komt hij op een incidentie van 2,4 gevallen per 1.000.000 personen/jaren. De beschrijving van deze groep van deels op grond van angiografie (n=70) en deels op grond van biopsie of obductie gediagnosticeerde patiënten (n=31) bevestigt een aantal van de bovenstaande conclusies. Zo is de liquor vaker afwijkend bij biopsiebewezen vasculitis en is angiografisch onderzoek maar afwijkend bij 6/14 biopsiebewezen patiënten. MRA is iets minder gevoelig voor het vinden van afwijkingen vergeleken met conventionele katheterangiografie. Uit deze studie komen geen nieuwe verrassende bevindingen naar voren. Zowel de auteurs als de commentator (L.H. Calabrese) concluderen dat een dergelijke groep patiënten waarschijnlijk heterogeen is voor wat betreft het onderliggende lijden. Om meer te leren over het ziektebeeld (geïsoleerde) cerebrale vasculitis zijn nu goed opgezette prospectieve studies nodig.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.



## Referenties

- 1 - Abu-Shakra M, Khraishi M, Grosman H, Lewtas J, Cividino A, Keystone EC. Primary angiitis of the CNS diagnosed by angiography. *QJM* 1994; 87: 351-8.
- 2 - Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999; 53: 858-60.
- 3 - Alreshaid AA, Powers WJ. Prognosis of patients with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 2003; 61: 831-3.
- 4 - Berlit P. Diagnosis and differential cerebral vasculitis diagnosis. *Nervenarzt* 2004; 75: 105-12.
- 5 - Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 293-306.
- 6 - Call GK, Fleming MC, Sealton S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988; 19: 1159-70.
- 7 - Campi A, Benndorf G, Filippi M, Reganati P, Martinelli V, Terreni MR. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001; 43: 599-607.
- 8 - Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 30-8.
- 9 - Cloft HJ, Phillips CD, Dix JE, McNulty BC, Zagardo MT, Kallmes DF. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiol* 1999; 40: 83-7.
- 10 - Crane R, Kerr LD, Spiera H. Clinical analysis of isolated angiitis of the central nervous system. A report of 11 cases. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2290-4.
- 11 - Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *Eur Radiol* 2004; 14: 1005-12.
- 12 - Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22: 662-7.
- 13 - Felber S, Auer A, Schmutzhard E. Magnetic resonance angiography in inflammatory brain diseases. *Radiologe* 2000; 40: 1077-89.
- 14 - Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 1992; 182: 65-72.
- 15 - Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 662-9.
- 16 - Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, Cornell SH, Yuh WT. Diagnosing intracranial vasculitis: the roles of MR and angiography. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 317-30.
- 17 - Hellmann DB, Roubenoff R, Healy RA, Wang H. Central nervous system angiography: safety and predictors of a positive result in 125 consecutive patients evaluated for possible vasculitis. *J Rheumatol* 1992; 19: 568-72.
- 18 - Imbesi SG. Diffuse cerebral vasculitis with normal results on brain MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1494-6.
- 19 - Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT, III, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004; 233: 878-82.
- 20 - Krings T, Willmes K, Becker R, Meister IG, Hans FJ, Reinges MHT, et al. Silent microemboli related to diagnostic cerebral angiography: a matter of operators experience and patients disease. *Neuroradiology* 2006; 48: 387-93.
- 21 - Kuker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 2007; 49: 471-9.
- 22 - MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S, Neary D, Ballardie FW. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *QJM* 2005; 98: 643-54.
- 23 - Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989; 39: 167-73.
- 24 - Nylen K, Karlsson JE, Blomstrand C, Tarkowski A, Trysberg E, Rosengren LE. Cerebrospinal fluid neurofilament and glial fibrillary acidic protein in patients with cerebral vasculitis. *J Neurosci Res* 2002; 67: 844-51.
- 25 - Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 75-85.
- 26 - Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442-51.

- 27 - Schmidley JW. In: Central Nervous System Angiitis. Butterworth-Heinemann 2000; p 61.
- 28 - Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 2006; 5: 621-31.
- 29 - Singh S, John S, Joseph TP, Solomon T. Primary angiitis of the central nervous system: MRI features and clinical presentation. *Australas Radiol* 2003; 47: 127-34.
- 30 - Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994; 21: 1277-82.
- 31 - Volcy M, Toro ME, Uribe CS, Toro G. Primary angiitis of the central nervous system: report of five biopsy-confirmed cases from Colombia. *J Neurol Sci* 2004; 227: 85-9.
- 32 - Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV, Petroff OA. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system. Diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50: 925-30.
- 33 - Wasserman BA, Stone JH, Hellmann DB, Pomper MG. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 455-9.
- 34 - Woolfenden AR, Tong DC, Marks MP, Ali AO, Albers GW. Angiographically defined primary angiitis of the CNS: is it really benign? *Neurology* 1998; 51: 183-8.
- 35 - Younger DS, Calabrese LH, Hays AP. Granulomatous angiitis of the nervous system. *Neurologic Clinics* 1997; 15: 821-34.

# Hersenbiopsie als diagnostiek bij vasculitis

## Uitgangsvraag

Hersenbiopsie als diagnostiek bij vasculitis.

## Aanbeveling

Voor voldoende diagnostische zekerheid bij de verdenking cerebrale vasculitis is een hersenbiopt vrijwel altijd noodzakelijk, met name ook om andere aandoeningen uit te sluiten.

Ook als alle andere onderzoeken (MRI, CSF en angiografie) de diagnose geïsoleerde cerebrale vasculitis ondersteunen is een biopsie aan te raden voor maximale diagnostische zekerheid gezien de potentieel toxische therapie die bij deze diagnose gegeven wordt.

Als een hersenbiopt wordt overwogen is het aan te raden vooraf te overleggen met (en patiënt over te plaatsen naar) een centrum met voldoende neurologische, neurochirurgische en neuropathologische expertise in het stellen van de diagnose (cerebrale) vasculitis.

## Overwegingen

Er werden geen adequaat uitgevoerde onderzoeken gevonden naar de waarde van andere onderzoeken zoals PET-scans bij de diagnostiek van PACNS.

Als een andere oorzaak is uitgesloten (sinustrombose, cardiale emboliebron/endocarditis, infectieziekte) en MRI-onderzoek met contrast, liquoronderzoek en (MR)angiografie passen bij vasculitis, is de diagnose vasculitis inmiddels zeer waarschijnlijk, maar is er nog steeds een indicatie voor het verrichten van een biopsie.

## Combinaties van onderzoeken

Uit bovenstaande beschrijvingen van de literatuur over de diagnostiek van cerebrale vasculitis blijkt dat, uitgezonderd een hersenbiopsie, er geen onderzoek is op grond waarvan de diagnose met zekerheid gesteld kan worden. Ook blijkt dat de beschreven klinische verschijnselen geenszins specifiek zijn voor de diagnose en dat de kans dus groot is dat tijdens het aanvullend onderzoek een andere diagnose dan vasculitis wordt gesteld. Een hersenbiopsie is, gezien de mogelijke morbiditeit een dusdanig invasieve ingreep dat er voldoende argumenten moeten zijn om deze te verrichten.

Om dezelfde reden is het ook belangrijk dat tijdens het diagnostisch proces wordt overwogen of er sprake is van een systemische vasculitis. Dit kan verder worden onderzocht middels bloedonderzoek en intercollegiale consulten bij reumatoloog/internist, dermatoloog en oogarts. In bepaalde situaties kan een PET-scan helpen bij het opsporen van een localisatie van het ziekteproces buiten het centraal zenuwstelsel. Biopsie uit een dergelijke lesie ter bevestiging of ter uitsluiting van de diagnose vasculitis verdient dan meestal de voorkeur boven het verrichten van een hersen biopt.

Bij alle in de literatuur beschreven patiënten met een zekere diagnose cerebrale vasculitis (biopsie of obductie) was MRI-onderzoek van de hersenen afwijkend. Een normale MRI sluit de diagnose cerebrale vasculitis dus redelijkerwijs uit. Ook levert een MRI vaak een andere diagnose. Bij de klinische verdenking cerebrale vasculitis dient dus als eerste een MRI-hersenen zonder en met gadolineum te worden verricht (zie ook het

*Stroomdiagram).*

Als de MRI afwijkend is en geen andere diagnose suggereert, dient liquoronderzoek te worden gedaan. Ook dit kan een alternatieve diagnose opleveren (m.n. infecties). Is dit niet het geval dan is de volgende stap een afbeelding van de cerebrale vaten. Hiervoor is, gezien het gunstige veiligheidsprofiel, MRA het onderzoek van eerste keus. Als dat geen voor vasculitis typische afwijkingen vertoont of een andere diagnose suggereert (zoals Moyamoya-vasculopathie of een intracranieële dissectie), kan alsnog een DSA overwogen worden met name voor het afbeelden van de middelgrote en kleine vaten.

Als liquoronderzoek én (MR)angiografie passen bij vasculitis is de diagnose vasculitis inmiddels zeer waarschijnlijk, maar is er nog steeds een indicatie voor het verrichten van een biopsie. Dit ter confirmatie van de diagnose en het uitsluiten van andere zeldzame aandoeningen voor het starten van agressieve immunosuppressieve therapie. Een negatief biopt in deze situatie zal waarschijnlijk toch tot behandeling leiden maar geeft dus ruimte voor enige diagnostische onzekerheid. Ook als er redenen zijn (bijvoorbeeld vanwege een bijzondere voorgeschiedenis) om aan een BACNS of een andere niet-inflammatoire oorzaak te denken is een biopsie nog te overwegen.

Als liquoronderzoek én (MR)angiografie normaal zijn is de diagnose vasculitis inmiddels zeer onwaarschijnlijk, een indicatie voor het verrichten van een biopsie in die situatie is vooral het aantonen of bevestigen van een andere diagnose (zoals gliomatosis cerebri). Het ligt dan voor de hand eerst een katheterangiografie (DSA) te verrichten ter uitsluiting van een BACNS. Over het beleid in deze situatie kunnen geen door degelijk onderzoek gesteunde uitspraken worden gedaan. Deze aanbeveling is dan ook vooral gebaseerd op extrapolatie van de bevindingen bij kleine series patiënten.

Als van liquoronderzoek en (MR)angiografie maar één bijpassend is volgt hieruit een indicatie voor een biopsie. Als het biopt dan niet-diagnostisch is (geen vasculitis en geen andere diagnose) is cerebrale vasculitis helaas niet aangetoond maar ook niet helemaal uitgesloten. In die situatie zou dan een deel van het onderzoek herhaald kunnen worden (m.n. MRI) om een andere diagnose te stellen. Ook een proefbehandeling, afhankelijk van de (MR)angiografie uitslag eventueel eerst met calciumantagonisten, kan dan overwogen worden. Gezien de bevindingen van Alreshaid (2003) zal een (proef)behandeling met immunosuppressiva waarschijnlijk minder nut hebben. Als een biopsie wordt overwogen is het verstandig te overleggen met en patiënt te verwijzen naar een centrum met voldoende neuropathologische expertise in het stellen van de diagnose (cerebrale) vasculitis.

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>Een positief biopt is vrijwel bewijzend voor de diagnose cerebrale vasculitis.</p> <p><i>B Duna, 1995; Younger, 1997</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Een negatief biopt sluit de diagnose cerebrale vasculitis geenszins uit.</p> <p><i>B Duna, 1995</i> <i>C Chu, 1998</i></p>

<b>Niveau 2</b>	Een biopsie onder de verdenking vasculitis levert in een belangrijk aantal gevallen (22%-39%) een andere definitieve diagnose.  <i>B Duna, 1995; Alrawi, 1999</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Indien haalbaar lijkt voor een zo groot mogelijke opbrengst een open biopt van cortex en leptomeninx zinvol.  <i>B/C Alrawi, 1999; Chu, 1998 (tegenstrijdig)</i>
-----------------	--

## Samenvatting literatuur

Vasculitis in een biopt bevattende (sub)cortex (en vaak leptomeninx) wordt gezien als gouden standaard voor het stellen van de diagnose cerebrale vasculitis. Daarbij dient te worden opgemerkt dat een biopsie ook een andere diagnose kan opleveren en in dat geval ook diagnostisch is geweest. Indien er in het biopsie materiaal alleen aspecifieke veranderingen worden gezien wordt het biopt als niet-diagnostisch beschouwd. In de serie van Duna (1995) waren van de 15 biopten onder de verdenking cerebrale vasculitis er 9 diagnostisch: 5 keer passend bij vasculitis, 4 keer een andere diagnose. In een serie van 61 biopten verricht vanwege de verdenking cerebrale vasculitis, waren er 22 (39%) positief voor deze diagnose en toonde 24 (39%) een andere ziekte aan. [Alrawi, 1999] Ter illustratie van het belang van het verrichten van een biopsie, ook als de diagnose cerebrale vasculitis op grond van beeldvormend onderzoek al zeer waarschijnlijk lijkt volgen hier de 24 andere diagnoses die in de studie van Alrawi middels biopsie werden gesteld (tabel 1).

**Tabel 1 Diagnosen anders dan vasculitis in 24 hersenbiopsieën**

PA-diagnose biopt	Aantal
Encefalitis (o.a. PML, CJD, CMV, HSV, Coxsackie)*	7
Primair CZS-lymfoom	6
Cerebraal abces	3
Overige tumoren	2
Multiple sclerose	2
ADEM	1
Sarcoïdose	1
Ischemisch CVA	1
Arterioveneuze malformatie	1

\*:Progressieve multifocale leukencefalopathie, ziekte van Creutzfeldt-Jakob, cytomegalovirusinfectie, herpessimplexvirusinfectie.

In deze serie waren er 46 stereotactische en 15 open biopten. Bij 39 patiënten kon er gebiopteerd worden uit een op de MRI afwijkend gebied, bij de 22 overige gebeurde dit 'blind' uit de niet-dominante frontaalkwab, vermoedelijk omdat de afwijkingen op de MRI zich in belangrijke gebieden bevonden zoals spraakcentrum of motorcortex. Alrawi vermeldt ook de exacte pathologische criteria waaraan een biopt moest voldoen om te

worden geclassificeerd als PACNS. Deze criteria worden later door anderen volop geciteerd. Voor een beschrijving van de afname condities en criteria zie box 9.1.

### Box 9.1. Techniek hersenbiopsie

Bij voorkeur dient een open biopsie te worden verricht uit een gebied met MRI-afwijkingen (en aankleuring na toediening gadolium). Daarbij wordt vaak naast een stukje cortex ook een stukje leptomeninx uitgenomen. Het materiaal wordt in formaline gefixeerd en ingebed in paraffine. Criteria voor diagnose vasculitis [Alrawi, 1999]: Voor de diagnose 'zekere cerebrale vasculitis' moet voldaan worden aan alle 6 criteria. Voor de diagnose 'waarschijnlijke cerebrale vasculitis' moet voldaan worden aan de criteria 2 t/m 6.

1. Ten minste 2 lagen met lymfocyten in of rond de vaatwanden van parenchymateuze, leptomeningeale of durale vaten (lymfocytair ontsteking);
2. Verandering van de vaatwandstructuur zoals prominentie van endotheliale cellen, en structuurverlies met of zonder necrose;
3. Ischemische veranderingen bestaande uit roze neuronaal cytoplasma en pycnotische neuronale kernen met of zonder pycnotische gliale celkernen en astrocytaire gliose;
4. Neuronofagie;
5. Oedeem van het parenchym (inclusief perivascuair oedeem);
6. Geen andere diagnose.

Over de sensitiviteit van een biopsie voor de diagnose cerebrale vasculitis bestaan geen definitieve studies. Idealiter zou de opbrengst van een biopsie moeten worden vergeleken met een algemeen geaccepteerde gouden standaard. Dat zou alleen uitgebreid PA-onderzoek tijdens obductie kunnen zijn. Nu blijft de vraag of een patiënt met een negatief biopsie die post aut propter immunosuppressieve therapie verbetert daadwerkelijk cerebrale vasculitis had. Reactie op therapie in combinatie met een grote a-priorikans doordat alle andere aanvullende onderzoeken (angiografie, MRI en liquoronderzoek) op een vasculitis wijzen is in de praktijk het hoogst haalbare. De op deze manier gevonden waarden voor sensitiviteit variëren van 53% [Duna, 1995] tot 84% [Chu, 1998]. Ook is duidelijk dat de specificiteit (en dus de positief voorspellende waarde) van een hersenbiopsie niet 100% is. Onder andere Duna et al. rapporteren een patiënt waarbij het biopsie de diagnose cerebrale vasculitis ondersteunde maar waarbij bij obductie de diagnose intravasculair cerebraal lymfoom werd gesteld. In eerdere reviewseries worden ook patiënten vermeld waarbij het biopsie geen aanwijzingen toonde voor vasculitis terwijl deze diagnose bij obductie toch werd bevestigd. [Younger, 1997] In reviews wordt meermalen gesuggereerd dat de opbrengst van een hersenbiopsie vergroot kan worden door naast de cortex (bijvoorbeeld via een stereotactisch biopsie) ook de leptomeninx mee te nemen via een open biopsie. [Moore, 1989] In de serie van Alrawi werd echter in alle 22 gevallen van een positief biopsie de relevante afwijking ook in het parenchym gevonden. Daartegen waren in de serie van Chu er wel 30% (3 van de 10 voor vasculitis positieve biopsies) van de biopsies alleen in de leptomeninx afwijkend. In een retrospectieve serie van 25 patiënten met de verdenking PACNS maar een non-diagnostisch biopsie vond Alreshaid (2003) geen verschil in prognose tussen al of niet behandeling met immunosuppressiva. Zijn conclusie is dat deze patiënten waarschijnlijk geen PACNS hebben of PACNS met een relatief gunstige prognose. Helaas zijn er geen andere studies die deze conclusie helpen onderbouwen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Abu-Shakra M, Khraishi M, Grosman H, Lewtas J, Cividino A, Keystone EC. Primary angiitis of the CNS diagnosed by angiography. *QJM* 1994; 87: 351-8.
- 2 - Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999; 53: 858-60.
- 3 - Alreshaid AA, Powers WJ. Prognosis of patiënts with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 2003; 61: 831-3.
- 4 - Berlit P. Diagnosis and differential cerebral vasculitis diagnosis. *Nervenarzt* 2004; 75: 105-12.
- 5 - Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 293-306.
- 6 - Call GK, Fleming MC, Sealfon S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988; 19: 1159-70.
- 7 - Campi A, Benndorf G, Filippi M, Reganati P, Martinelli V, Terreni MR. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001; 43: 599-607.
- 8 - Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 30-8.
- 9 - Cloft HJ, Phillips CD, Dix JE, McNulty BC, Zagardo MT, Kallmes DF. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiol* 1999; 40: 83-7.
- 10 - Crane R, Kerr LD, Spiera H. Clinical analysis of isolated angiitis of the central nervous system. A report of 11 cases. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2290-4.
- 11 - Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *Eur Radiol* 2004; 14: 1005-12.
- 12 - Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22: 662-7.
- 13 - Felber S, Auer A, Schmutzhard E. Magnetic resonance angiography in inflammatory brain diseases. *Radiologe* 2000; 40: 1077-89.
- 14 - Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 1992; 182: 65-72.
- 15 - Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patiënts with clinical course and long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 662-9.
- 16 - Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, Cornell SH, Yuh WT. Diagnosing intracranial vasculitis: the roles of MR and angiography. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 317-30.
- 17 - Hellmann DB, Roubenoff R, Healy RA, Wang H. Central nervous system angiography: safety and predictors of a positive result in 125 consecutive patiënts evaluated for possible vasculitis. *J Rheumatol* 1992; 19: 568-72.
- 18 - Imbesi SG. Diffuse cerebral vasculitis with normal results on brain MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1494-6.
- 19 - Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT, III, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004; 233: 878-82.
- 20 - Krings T, Willmes K, Becker R, Meister IG, Hans FJ, Reinges MHT, et al. Silent microemboli related to diagnostic cerebral angiography: a matter of operators experience and patients disease. *Neuroradiology* 2006; 48: 387-93.
- 21 - Kuker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 2007; 49: 471-9.
- 22 - MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S, Neary D, Ballardie FW. Primary angiitis of the central nervous system: emerging

variants. QJM 2005; 98: 643-54.

23 - Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989; 39: 167-73.

24 - Nylen K, Karlsson JE, Blomstrand C, Tarkowski A, Trysberg E, Rosengren LE. Cerebrospinal fluid neurofilament and glial fibrillary acidic protein in patients with cerebral vasculitis. *J Neurosci Res* 2002; 67: 844-51.

25 - Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 75-85.

26 - Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442-51.

27 - Schmidley JW. In: *Central Nervous System Angiitis*. Butterworth-Heinemann 2000; p 61.

28 - Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 2006; 5: 621-31.

29 - Singh S, John S, Joseph TP, Solomon T. Primary angiitis of the central nervous system: MRI features and clinical presentation. *Australas Radiol* 2003; 47: 127-34.

30 - Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994; 21: 1277-82.

31 - Volcy M, Toro ME, Uribe CS, Toro G. Primary angiitis of the central nervous system: report of five biopsy-confirmed cases from Colombia. *J Neurol Sci* 2004; 227: 85-9.

32 - Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV, Petroff OA. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system. Diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50: 925-30.

33 - Wasserman BA, Stone JH, Hellmann DB, Pomper MG. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 455-9.

34 - Woolfenden AR, Tong DC, Marks MP, Ali AO, Albers GW. Angiographically defined primary angiitis of the CNS: is it really benign? *Neurology* 1998; 51: 183-8.

35 - Younger DS, Calabrese LH, Hays AP. Granulomatous angiitis of the nervous system. *Neurologic Clinics* 1997; 15: 821-34.



## Perifeer zenuwstelsel en vasculitis

### Uitgangsvraag

- Welke klachten of symptomen van het perifeer zenuwstelsel kunnen passen bij een vasculitis van het perifeer zenuwstelsel? En hoe vaak?
- Welke klachten of symptomen buiten het perifeer zenuwstelsel kunnen passen bij een vasculitis van het perifeer zenuwstelsel? En hoe vaak?
- Welke klachten of symptomen van het perifeer zenuwstelsel kunnen passen bij een systemische vasculitis? En hoe vaak?

### Aanbeveling

Bij een multipale mononeuropathie of een pijnlijke asymmetrische polyneuropathie dient vasculitis zeker als oorzaak te worden overwogen.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvragen werden geen overwegingen geformuleerd.

### Inleiding

Vasculitis van het perifere zenuwstelsel kent meerdere verschijningsvormen. Aanvankelijk worden vooral patiënten beschreven met een zogenaamde multipale mononeuropathie: aantasting van verschillende losse zenuwen. Opvallend is dan dat bijvoorbeeld in één arm wel de n. ulnaris (volledig) is uitgevallen maar de n. medianus en n. radialis volledig intact zijn. Latere publicaties melden meer gevallen van een asymmetrische polyneuropathie: alle zenuwen zijn dan diffuus aangedaan met een duidelijke proximaal/distaal verdeling (distaal erger) maar in tegenstelling tot de gebruikelijke symmetrische verdeling bij een polyneuropathie is er wel een verschil tussen linker- en rechterextremiteit. Als laatste vorm is ook een 'gewone' symmetrische polyneuropathie beschreven waarbij een zenuwbiopsie toch vasculitis als oorzaak aantoonde. Van de laatste vorm van polyneuropathie zijn andere oorzaken dan vasculitis veel waarschijnlijker.

### Conclusies

#### *Uitgangsvraag a*

Niveau 3	Een asymmetrische polyneuropathie is de meest voorkomende vorm van polyneuropatische vasculitis. C Kararizou, 2005; Seo, 2004; Kissel, 1985; Collins, 2003
Niveau 3	Ook een 'gewone' symmetrische sensomotorische polyneuropathie kan soms door een vasculitis veroorzaakt worden. C Kararizou, 2005; Seo, 2004; Kissel, 1985; Collins, 2003

Niveau 3	Een zuiver motorische polyneuropathie is niet het gevolg van een vasculitis van het perifere zenuwstelsel. C Kararizou, 2005; Seo, 2004; Collins, 2003
----------	---

Niveau 3	Pijn is een zeer frequent maar niet obligaatsymptoom van een polyneuropathische vasculitis. C Kararizou, 2005; Kissel, 1985; Collins, 2003
----------	---

### *Uitgangsvraag c*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de symptomen van een geïsoleerde polyneuropathische vasculitis of een polyneuropathie in het kader van een systemische vasculitis niet wezenlijk verschillen. C Sugiura, 2006
----------	---

## Samenvatting literatuur

Ook hier is gezocht op patiënten met geïsoleerde vasculitis van het perifere zenuwstelsel. In totaal zijn vier artikelen gevonden met unieke patiëntenseries (tabel 1 en de evidence tabellen). Asymmetrische polyneuropathie komt nog het meest voor als presentatievorm. Een zuivere multipelle mononeuropathie betreft slechts een kwart van de gevallen. Een wat langer bestaande multipelle mononeuropathie kan door meedoen van vele zenuwen niet meer te onderscheiden zijn van een asymmetrische distale polyneuropathie. Mogelijk verklaart dit waarom de laatste zo vaak voorkomt. Klinisch zuiver motorische polyneuropathieën als gevolg van vasculitis zijn niet beschreven. Zuiver sensorische, meestal pijnlijke, polyneuropathieën wel. Pijn komt vaak voor maar niet altijd. De verdeling over de verschillende zenuwen (in het geval van een multipelle mononeuropathie) is helaas slechts in één serie beschreven. Beenzenuwen zijn wat vaker aangedaan dan armzenuwen, verder worden er geen grote verschillen in frequentie gevonden.

Tabel 1. Symptomen van geïsoleerde neuropathie door vasculitis

Originele series	Kararizou, 2005	Seo, 2004	Kissel, 1985	Collins, 2003	/totaal	%
Aantal patiënten	22	6	7	48	83	100%
<i>verdeling:</i>						
Multipele mononeuropathie	9	3	5	6	23	28%
Asymmetrische polyneuropathie	4	0	0	41	45	54%
Asymmetrische polyneuropathie	9	3	2	1	15	18%
Aard klachten:						
Alleen motor	0	0		0	0	0%
Alleen sensibel	8	6		6	20	26%
Sensomotorisch	14	0	2	42	58	70%
<i>algemene klachten:</i>						
Pijn	19		4	46	69	90%
Gewichtsverlies	0		2	17	19	25%
Algehele malaise	1		0	7	8	10%
<i>Aangedane zenuw:</i>						
N. peroneus				43	43	90%
N. tibialis				39	39	81%
N. femoralis				30	30	63%
N. gluteus superior				25	25	52%
N. ulnaris				31	31	65%
N. medianus				23	23	48%
N. radialis				21	21	44%
N. musculocutaneus				19	19	40%
N. axillaris				19	19	40%

## Deelvraag b:

Pijn, gewichtsverlies en algehele malaise worden genoemd als algemene symptomen bij vasculitis van het perifere zenuwstelsel (zie tabel 1).

Voor deelvraag c) hebben we gezocht naar ongeselecteerde series patiënten met een vasculitis van het perifere zenuwstelsel. Daarbij zijn alleen series van neurologen gevonden met geïsoleerde polyneuropathische vasculitis en series van reumatologen/internisten met secundaire polyneuropathische vasculitis in het kader van een systemische vasculitis. Daarmee is deze vraag niet goed te beantwoorden. Er is 1 studie gevonden waarin 23 patiënten met geïsoleerde vasculitis polyneuropathie werden vergeleken met 40 patiënten met een polyneuropathie in het kader van een microscopische PAN [Sugira, 2006]. De precieze herkomst en de selectie van patiënten wordt echter niet duidelijk beschreven. De symptomatologie en beloopsvormen van de klachten bij deze 2 groepen zijn volstrekt vergelijkbaar.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Gronseth GS, et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000; 55: 636-43.
- 2 - Collins MP, Periquet MI. Non-systemic vasculitic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 587-98.
- 3 - Collins MP, Periquet MI, Mendell JR, Sahenk Z, Nagaraja HN, Kissel JT. Nonsystemic vasculitic neuropathy: insights from a clinical cohort. *Neurology* 2003; 61: 623-30.
- 4 - Deprez M, de Groote CC, Gollogly L, Reznik M, Martin JJ. Clinical and neuropathological parameters affecting the diagnostic yield of nerve biopsy. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 92-8.
- 5 - Gabriel CM, Howard R, Kinsella N, Lucas S, McColl I, Saldanha G, et al. Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 442-6.
- 6 - Hilton DA, Jacob J, Househam L, Tengah C. Complications following sural and peroneal nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1271-2.
- 7 - Kararizou E, Davaki P, Karandreas N, Davou R, Vassilopoulos D. Nonsystemic vasculitic neuropathy: a clinicopathological study of 22 cases. *J Rheumatol* 2005; 32: 853-8.
- 8 - Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. *Neurol Clin* 1992; 10: 761-81.
- 9 - Kissel JT, Slivka AP, Warmolts JR, Mendell JR. The clinical spectrum of necrotizing angiopathy of the peripheral nervous system. *Ann Neurol* 1985; 18: 251-7.
- 10 - Lee JE, Shun CT, Hsieh SC, Hsieh ST. Skin denervation in vasculitic neuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1570-3.
- 11 - Prayson RA, Sedlock DJ. Clinicopathologic study of 43 patients with sural nerve vasculitis. *Hum Pathol* 2003; 34: 484-90.
- 12 - Said G, Lacroix C, Lozeron P, Ropert A, Plante V, Adams D. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* 2003; 126: 376-85.
- 13 - Said G, Lacroix-Ciaudo C, Fujimura H, Blas C, Faux N. The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 1988; 23: 461-5.
- 14 - Schoeller T, Huemer GM, Shafiqi M, Gurunluoglu R, Wechselberger G, Piza-Katzer H. Microsurgical repair of the sural nerve after nerve biopsy to avoid associated sensory morbidity: a preliminary report. *Neurosurgery* 2004; 54: 897-900.
- 15 - Seo JH, Ryan HF, Claussen GC, Thomas TD, Oh SJ. Sensory neuropathy in vasculitis: a clinical, pathologic, and electrophysiologic study. *Neurology* 2004; 63: 874-8.
- 16 - Sugiura M, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, et al. Clinicopathologic features of nonsystemic vasculitic neuropathy and microscopic polyangiitis-associated neuropathy: a comparative study. *J Neurol Sci* 2006; 241: 31-7.

# Diagnostiek van vasculitis van het perifere zenuwstelsel

## Uitgangsvraag

Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van een vasculitis van het perifeer zenuwstelsel?

## Aanbeveling

Het diagnostisch onderzoek naar een polyneuropathische vasculitis kent drie stappen:

1. Bij verdenking op een polyneuropathische vasculitis is eerst een uitgebreid EMG noodzakelijk, niet alleen om een multipole mononeuropathie aan te tonen maar evenzeer om een zuiver motorische polyneuropathie of een zuiver demyeliniserende polyneuropathie uit te sluiten;
2. Indien middels EMG een multipole mononeuropathie, een asymmetrische polyneuropathie of een snel progressieve symmetrische polyneuropathie is aangetoond dient gericht bloedonderzoek te worden gedaan naar eventuele andere mogelijke oorzaken;
3. Blijft de verdenking op een polyneuropathische vasculitis na deze onderzoeken bestaan dan is de volgende stap verwijzing naar een tertiair neuromusculair centrum voor het nemen en beoordelen van een zenuwbiopsie.

## Overwegingen

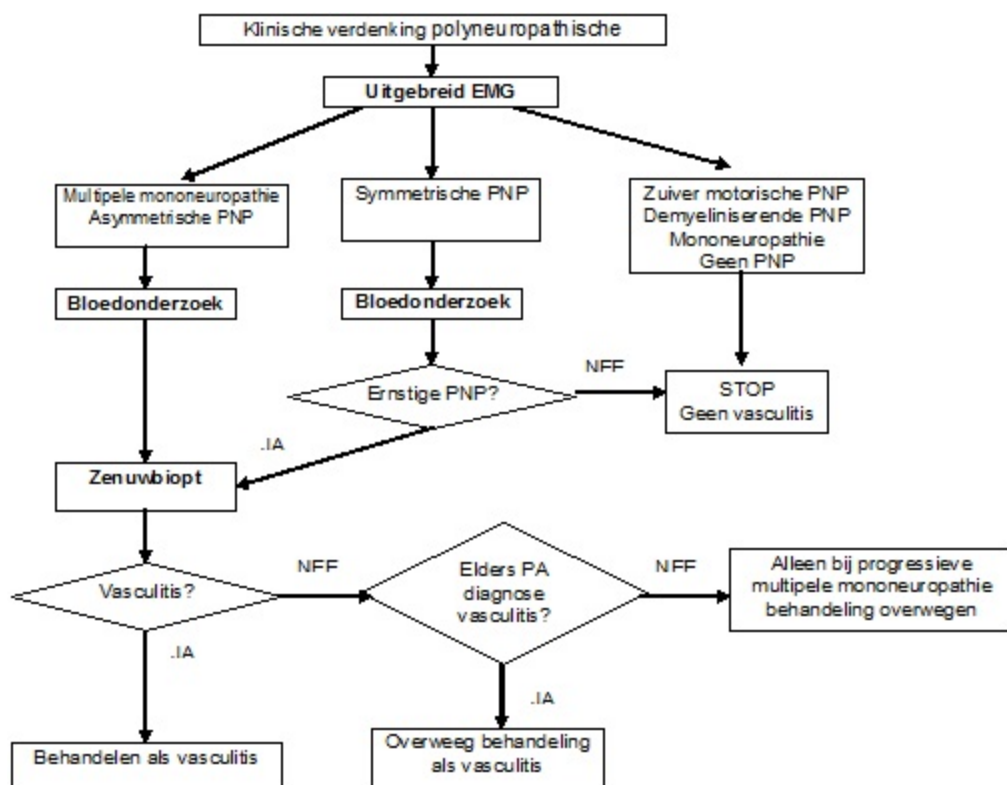
### Bloedonderzoek

In de CBO-richtlijn Polyneuropathie worden een aantal aanbevelingen gedaan aangaande welk onderzoek moet worden gedaan naar de meest voorkomende oorzaken van polyneuropathieën. Genoemd worden de volgende bepalingen: glucose, gGT, MCV, ALAT, ASAT, bse, Hb, leukocyten, trombocyten, TSH, paraproteïne, vitamine B1 en B12, luesreacties. Welk laboratoriumonderzoek zinvol is bij de verdenking op een systemische vasculitis staat elders in deze richtlijn beschreven.

### Combinatie van onderzoeken

Een zenuwbiopsie is noodzakelijk om de diagnose polyneuropathische vasculitis met zekerheid te kunnen stellen. De morbiditeit van een biopsie vereist echter een zo optimaal mogelijke selectie van patiënten alvorens ze een biopsie ondergaan. Om te beginnen kan een uitgebreid EMG helpen het type neuropathie vast te stellen en daarmee soms vasculitis zeer onwaarschijnlijk maken. Ook kan met behulp van het EMG worden vastgesteld welke biopteerbare zenuw is aangedaan om de kans op een diagnostisch biopsie te verhogen [Kissel, 1992]. Op grond van bovenstaande is een stroomdiagram voor relevant onderzoek bij de verdenking polyneuropathische vasculitis opgesteld.

## Stroomdiagram



## Inleiding

De diagnose polyneuropathische vasculitis kent drie stappen. Eerst dient klinisch te worden vastgesteld dat het gaat om het beeld van een (meestal pijnlijke) polyneuropathie. Ten tweede wordt bevestiging gezocht van aantasting van perifere zenuwen middels EMG-onderzoek. Hierbij wordt meteen gekeken of het gaat om een multipele mononeuropathie of een (asymmetrische) sensorische/motorische/sensomotorische polyneuropathie. De derde stap bestaat uit histologische bevestiging middels een (spier-) zenuwbiopsie. Vervolgens wordt afhankelijk van de voorgeschiedenis zonodig verder onderzoek gedaan om vast te stellen of er sprake is van een geïsoleerde of systemische vasculitis. De verschillende onderzoeksmethoden worden apart besproken. Aantonen van een vasculitis van een perifere zenuw middels biopsie wordt nog steeds als de gouden standaard gezien voor het stellen van de diagnose polyneuropathische vasculitis.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Gronseth GS, et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000; 55: 636-43.
- 2 - Collins MP, Periquet MI. Non-systemic vasculitic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 587-98.
- 3 - Collins MP, Periquet MI, Mendell JR, Sahenk Z, Nagaraja HN, Kissel JT. Nonsystemic vasculitic neuropathy: insights from a clinical cohort. *Neurology* 2003; 61: 623-30.
- 4 - Deprez M, de Groote CC, Gollogly L, Reznik M, Martin JJ. Clinical and neuropathological parameters affecting the diagnostic yield of nerve biopsy. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 92-8.
- 5 - Gabriel CM, Howard R, Kinsella N, Lucas S, McColl I, Saldanha G, et al. Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 442-6.
- 6 - Hilton DA, Jacob J, Househam L, Tengah C. Complications following sural and peroneal nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1271-2.
- 7 - Kararizou E, Davaki P, Karandreas N, Davou R, Vassilopoulos D. Nonsystemic vasculitic neuropathy: a clinicopathological study of 22 cases. *J Rheumatol* 2005; 32: 853-8.
- 8 - Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. *Neurol Clin* 1992; 10: 761-81.
- 9 - Kissel JT, Slivka AP, Warmolts JR, Mendell JR. The clinical spectrum of necrotizing angiopathy of the peripheral nervous system. *Ann Neurol* 1985; 18: 251-7.
- 10 - Lee JE, Shun CT, Hsieh SC, Hsieh ST. Skin denervation in vasculitic neuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1570-3.
- 11 - Prayson RA, Sedlock DJ. Clinicopathologic study of 43 patients with sural nerve vasculitis. *Hum Pathol* 2003; 34: 484-90.
- 12 - Said G, Lacroix C, Lozeron P, Ropert A, Plante V, Adams D. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* 2003; 126: 376-85.
- 13 - Said G, Lacroix-Ciaudo C, Fujimura H, Blas C, Faux N. The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 1988; 23: 461-5.
- 14 - Schoeller T, Huemer GM, Shafiqi M, Gurunluoglu R, Wechselberger G, Piza-Katzer H. Microsurgical repair of the sural nerve after nerve biopsy to avoid associated sensory morbidity: a preliminary report. *Neurosurgery* 2004; 54: 897-900.
- 15 - Seo JH, Ryan HF, Claussen GC, Thomas TD, Oh SJ. Sensory neuropathy in vasculitis: a clinical, pathologic, and electrophysiologic study. *Neurology* 2004; 63: 874-8.
- 16 - Sugiura M, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, et al. Clinicopathologic features of nonsystemic vasculitic neuropathy and microscopic polyangiitis-associated neuropathy: a comparative study. *J Neurol Sci* 2006; 241: 31-7.

# Elektromyografisch onderzoek als diagnostiek van vasculitis

## Uitgangsvraag

Elektromyografisch onderzoek (EMG) als diagnostiek van vasculitis.

## Aanbeveling

Bij verdenking op een polyneuropathische vasculitis dient altijd een uitgebreid EMG-onderzoek te worden verricht waarbij voldoende zenuwen in alle ledematen moeten worden onderzocht om een multipale mononeuropathie aan te kunnen tonen.

## Overwegingen

### Bloedonderzoek

In de CBO-richtlijn Polyneuropathie worden een aantal aanbevelingen gedaan aangaande welk onderzoek moet worden gedaan naar de meest voorkomende oorzaken van polyneuropathieën. Genoemd worden de volgende bepalingen: glucose, gGT, MCV, ALAT, ASAT, bse, Hb, leukocyten, trombocyten, TSH, paraproteïne, vitamine B1 en B12, luesreacties. Welk laboratoriumonderzoek zinvol is bij de verdenking op een systemische vasculitis staat elders in deze richtlijn beschreven.

### Combinatie van onderzoeken

Een zenuwbiopsie is noodzakelijk om de diagnose polyneuropathische vasculitis met zekerheid te kunnen stellen. De morbiditeit van een biopsie vereist echter een zo optimaal mogelijke selectie van patiënten alvorens ze een biopsie ondergaan. Om te beginnen kan een uitgebreid EMG helpen het type neuropathie vast te stellen en daarmee soms vasculitis zeer onwaarschijnlijk maken. Ook kan met behulp van het EMG worden vastgesteld welke biopsteerbare zenuw is aangedaan om de kans op een diagnostisch biopsie te verhogen [Kissel, 1992]. Op grond van bovenstaande is een stroomdiagram voor relevant onderzoek bij de verdenking polyneuropathische vasculitis opgesteld.

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>EMG-onderzoek is nodig om de diagnose multipale mononeuropathie of asymmetrische polyneuropathie te bevestigen.</p> <p><i>CBO-richtlijn Polyneuropathie, 2005</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>EMG-onderzoek kan soms een multipale mononeuropathische verdeling tonen als onderliggende oorzaak van een klinisch symmetrische polyneuropathie en dus de verdenking op een vasculitis doen rijzen.</p> <p><i>C Kissel, 1992</i></p>



<b>Niveau 3</b>	<p>EMG-onderzoek kan helpen een geschikte (aangedane) zenuw te identificeren voor het nemen van een biopt.</p> <p><i>C Kissel, 1992</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Als bij EMG-onderzoek een zuiver demyeliniserende of puur motorische polyneuropathie wordt gevonden is vasculitis als oorzaak redelijkerwijze uitgesloten.</p> <p><i>C Karaizou, 2004; Seo, 2004; Collins, 2003</i></p>

## Samenvatting literatuur

Voor de exacte techniek van het elektromyografisch onderzoek bij de verdenking polyneuropathie (al dan niet in het kader van een vasculitis) wordt verwezen naar de CBO-richtlijn Polyneuropathie 2005. Het EMG geeft op meerdere punten extra informatie, ook na een gedegen klinisch neurologisch onderzoek. [Kissel, 1992]

1. Een klinisch symmetrische polyneuropathie kan bij EMG-onderzoek blijken te berusten op een overlappende multipele mononeuropathie waarbij sommige zenuwen duidelijk meer aangedaan zijn dan anderen.
2. Met behulp van EMG-onderzoek kan een aangedane zenuw worden geïdentificeerd die toegankelijk is voor het nemen van een biopt (suralis).
3. Als bij het klinisch beeld van een mononeuropathie middels EMG (subklinische) aantasting van meerdere zenuwen wordt aangetoond is er dus sprake van een multipele mononeuropathie en de kans op vasculitis als oorzaak duidelijk gestegen.

Ook bij sensibele neuropathiën waarbij klinisch geen zwakte aantoonbaar is, blijkt een overgrote meerderheid patiënten (14 van 17) toch een aantasting van motorische zenuwen te hebben. [Seo, 2004] Een zuiver motorische polyneuropathie als gevolg van vasculitis is niet beschreven. Een zuiver demyeliniserende polyneuropathie als gevolg van vasculitis is evenmin beschreven.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Gronseth GS, et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000; 55: 636-43.
- 2 - Collins MP, Periquet MI. Non-systemic vasculitic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 587-98.
- 3 - Collins MP, Periquet MI, Mendell JR, Sahenk Z, Nagaraja HN, Kissel JT. Nonsystemic vasculitic neuropathy: insights from a clinical cohort. *Neurology* 2003; 61: 623-30.
- 4 - Deprez M, de Groot CC, Gollogly L, Reznik M, Martin JJ. Clinical and neuropathological parameters affecting the

diagnostic yield of nerve biopsy. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 92-8.

5 - Gabriel CM, Howard R, Kinsella N, Lucas S, McColl I, Saldanha G, et al. Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 442-6.

6 - Hilton DA, Jacob J, Househam L, Tengah C. Complications following sural and peroneal nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1271-2.

7 - Kararizou E, Davaki P, Karandreas N, Davou R, Vassilopoulos D. Nonsystemic vasculitic neuropathy: a clinicopathological study of 22 cases. *J Rheumatol* 2005; 32: 853-8.

8 - Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. *Neurol Clin* 1992; 10: 761-81.

9 - Kissel JT, Slivka AP, Warmolts JR, Mendell JR. The clinical spectrum of necrotizing angiopathy of the peripheral nervous system. *Ann Neurol* 1985; 18: 251-7.

10 - Lee JE, Shun CT, Hsieh SC, Hsieh ST. Skin denervation in vasculitic neuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1570-3.

11 - Prayson RA, Sedlock DJ. Clinicopathologic study of 43 patients with sural nerve vasculitis. *Hum Pathol* 2003; 34: 484-90.

12 - Said G, Lacroix C, Lozeron P, Ropert A, Plante V, Adams D. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* 2003; 126: 376-85.

13 - Said G, Lacroix-Ciaudo C, Fujimura H, Blas C, Faux N. The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 1988; 23: 461-5.

14 - Schoeller T, Huemer GM, Shafiqi M, Gurunluoglu R, Wechselberger G, Piza-Katzer H. Microsurgical repair of the sural nerve after nerve biopsy to avoid associated sensory morbidity: a preliminary report. *Neurosurgery* 2004; 54: 897-900.

15 - Seo JH, Ryan HF, Claussen GC, Thomas TD, Oh SJ. Sensory neuropathy in vasculitis: a clinical, pathologic, and electrophysiologic study. *Neurology* 2004; 63: 874-8.

16 - Sugiura M, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, et al. Clinicopathologic features of nonsystemic vasculitic neuropathy and microscopic polyangiitis-associated neuropathy: a comparative study. *J Neurol Sci* 2006; 241: 31-7.

# Zenuwbiopsie als diagnostiek van vasculitis

## Uitgangsvraag

Zenuwbiopsie als diagnostiek van vasculitis.

## Aanbeveling

Voor het met zekerheid stellen van de diagnose geïsoleerde polyneuropathische vasculitis is histologische bevestiging middels een zenuwbiopsie noodzakelijk.

Gezien de noodzakelijke expertise is het aan te raden de betreffende patiënt voor het nemen en beoordelen van het zenuwbiopt te verwijzen naar een tertiair neuromusculair centrum met voldoende expertise en ervaring op dit gebied.

Indien er ook symptomen zijn passend bij een systemische vasculitis kan overwogen worden eerst een spierbiopsie te verrichten. Indien dit geen diagnose oplevert kan alsnog een zenuwbiopsie worden verricht. Hetzelfde geldt als bij EMG-onderzoek de N. suralis en N. peroneus superficialis *niet* zijn aangedaan.

## Overwegingen

### Bloedonderzoek

In de CBO-richtlijn Polyneuropathie worden een aantal aanbevelingen gedaan aangaande welk onderzoek moet worden gedaan naar de meest voorkomende oorzaken van polyneuropathieën. Genoemd worden de volgende bepalingen: glucose, gGT, MCV, ALAT, ASAT, bse, Hb, leukocyten, trombocyten, TSH, paraproteïne, vitamine B1 en B12, luesreacties. Welk laboratoriumonderzoek zinvol is bij de verdenking op een systemische vasculitis staat elders in deze richtlijn beschreven.

### Combinatie van onderzoeken

Een zenuwbiopsie is noodzakelijk om de diagnose polyneuropathische vasculitis met zekerheid te kunnen stellen. De morbiditeit van een biopt vereist echter een zo optimaal mogelijke selectie van patiënten alvorens ze een biopsie ondergaan. Om te beginnen kan een uitgebreid EMG helpen het type neuropathie vast te stellen en daarmee soms vasculitis zeer onwaarschijnlijk maken. Ook kan met behulp van het EMG worden vastgesteld welke biopteerbare zenuw is aangedaan om de kans op een diagnostisch biopt te verhogen [Kissel, 1992]. Op grond van bovenstaande is een stroomdiagram voor relevant onderzoek bij de verdenking polyneuropathische vasculitis opgesteld.

## Conclusies

<b>Niveau 4</b>	<p>Het aantonen van vasculitis in een zenuwbiopt is noodzakelijk voor het stellen van de diagnose geïsoleerde polyneuropathische vasculitis.</p> <p><i>D</i>      <i>Mening van de werkgroep</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	<p>Bij een klinische verdenking op een polyneuropathische vasculitis is er een redelijk grote kans dat een zenuwbiopsie de diagnose bevestigt.</p> <p><i>C Deprez, 1999</i></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Het gecombineerd biopteren van zenuw- en spierweefsel draagt waarschijnlijk maar weinig extra bij aan de diagnostische zekerheid vergeleken met alleen een zenuwbiopsie.</p> <p><i>B Kissel, 1992; Collins, 2000; Said, 1988; Collins, 2003; Seo, 2004</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Een belangrijk percentage patiënten houdt blijvende lokale pijnklachten na het verrichten van een zenuwbiopsie.</p> <p><i>C Gabriel, 2000; Hilton, 2007</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er lijkt geen verschil in restklachtfrequentie te bestaan tussen het biopteren van de N. peroneus superficialis en de N. suralis.</p> <p><i>C Hilton, 2007</i></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>Indien bij EMG-onderzoek zowel de N. suralis alsook de N. peroneus superficialis beiderzijds normaal zijn dient eerst een spierbiopsie te worden verricht, eventueel alsnog gevolgd door een zenuwbiopsie.</p> <p><i>D Mening van de werkgroep</i></p>

## Samenvatting literatuur

Histologische bevestiging van de vaatwandontsteking van de epineurale vaten wordt gezien als de gouden standaard voor het stellen van de diagnose polyneuropathische vasculitis. Praktisch gezien lenen twee zenuwen zich voor biopsie: de N. suralis en de N. peroneus superficialis. [Kissel, 1992] Na biopsie (eigenlijk het verwijderen van een stuk zenuw van 3 cm) houdt de patiënt dan een gebied met doofheid over maar zal gezien het zuiver sensibele karakter van deze 2 zenuwen geen motorische uitval door de biopsie ondervinden. Restklachten na een zenuwbiopsie komen regelmatig voor [Gabriel, 2000] maar lijken niet wezenlijk te verschillen tussen de N. peroneus en N. suralis [Hilton, 2007]. Dertig tot 50% van de patiënten ervaren na een zenuwbiopsie lokale hinderlijke pijn en/of paresthesie, die ze voor de biopsie nog niet hadden. Er is al geprobeerd de continuïteit van de N. suralis via microchirurgische technieken te herstellen direct na verwijdering van een kort (10 mm) fragment voor onderzoek. [Schoeller, 2004] Of dit inderdaad minder restklachten geeft zal nog uit vervolgonderzoek moeten blijken.

Over de opbrengst van een zenuwbiopsie voor de diagnose polyneuropathische vasculitis wordt verschillend gerapporteerd. In een retrospectieve serie suralisbiopten verzameld gedurende 20 jaar in een tertiair verwijzingscentrum kwamen er 43 met de diagnose vasculitis naar voren. [Prayson, 2003] In een

ongeselecteerde groep patiënten met de verdenking polyneuropathie is de kans op vasculitis als oorzaak dus klein. De kans op een diagnostisch zenuwbiopt neemt echter wel flink toe als de indicatie voor de biopsie de verdenking vasculitis is. [Deprez, 1999] Een biopt met zekere of waarschijnlijke tekenen van vasculitis maakt meestal wel deel uit van de criteria op grond waarvan de diagnose geïsoleerde polyneuropathische vasculitis (NSVN [non-systemic vasculitic neuropathy]) wordt gesteld. [Collins, 2004] De sensitiviteit van een zenuwbiopt is dan per definitie 100%. Over de specificiteit van een zenuwbiopt bestaan geen goede gegevens. Wel is door Said (2003) beschreven dat vasculitis van de peri- en endoneurale vaten voorkomt bij sommige patiënten met een ischemische diabetische plexopathie. Dit zou kunnen betekenen dat de specificiteit van het zenuwbiopt voor de diagnose polyneuropathische vasculitis niet 100% is.

Naast een biopsie van de N. suralis worden er ook gecombineerde zenuw-spierbiopsieën gedaan van de N. peroneus superficialis met een stukje m. peroneus brevis. [Kissel, 1992; Collins, 2000] Van de 70 geanalyseerde gecombineerde biopten waren 20 zenuwbiopten en 11 spierbiopten diagnostisch. [Collins, 2000] Bij 2 patiënten was echter alleen het spierbiopt afwijkend. Dat zou betekenen dat de opbrengst van een biopt met 10% kan toenemen als ook een stuk spier wordt verwijderd. In de studie was de berekende sensitiviteit van een gecombineerd biopt voor de diagnose neuropathische vasculitis slechts 60%. Dit omdat bij de patiënten met een non-diagnostisch biopt op grond van follow-up (met name therapierespons) alsnog de diagnose polyneuropathische vasculitis werd gesteld.

Een oudere studie van Said (1988) vindt in een groep patiënten met een polyneuropathische vasculitis van diverse origine een duidelijk hogere opbrengst van een spierbiopt (80%) vergeleken met een zenuwbiopt (55%). Latere studies vinden geen verschil tussen deze twee biopsie-technieken. [Collins, 2003; Seo, 2004]

Na uitgebreide discussie komt deze werkgroep tot de conclusie, op grond van bovenstaande gegevens en eigen ervaringen, dat indien bij EMG-onderzoek zowel de N. suralis alsook de N. peroneus superficialis beiderzijds normaal zijn er eerst een spierbiopsie dient te worden gedaan. Mocht dit geen diagnose opleveren dan kan alsnog een zenuwbiopsie worden verricht. Dit omdat de opbrengst van een zenuwbiopsie in deze situatie waarschijnlijk relatief laag is en zo een aantal patiënten een non-diagnostische zenuwbiopsie bespaard kan worden. Hetzelfde geldt voor patiënten met symptomen wijzend op een systemische vasculitis. Ook bij hen is de kans op een positief spierbiopt waarschijnlijk relatief groot en kan daarna de zenuwbiopsie achterwege blijven. Voor techniek en beoordeling zenuwbiopsie: zie box 1.

**Box 1. Techniek zenuwbiopsie:**

Een biopsie van de N. suralis bevat een stuk van ten minste 30 mm zenuw. Het weefsel wordt vers aangeleverd op de afdeling pathologie, waar het verdeeld wordt voor gedifferentieerd onderzoek aan de hand van vriescoupees, paraffinecoupees en EM.

Criteria voor diagnose vasculitis [Collins, 2000]: Voor de diagnose 'zekere polyneuropathische vasculitis' moet worden voldaan aan de volgende twee voorwaarden.

- Transmuraal ontstekingsinfiltraat in ten minste een bloedvat in het epineurium of perineurium;
- Tekenen van vaatwanddestructie zoals: fibrinoïde necrose, disruptie van het endotheel, fragmentatie van de lamina elastica interna, bloeding in de vaatwand.

Voor de diagnose 'mogelijke polyneuropathische vasculitis' moet er een transmuraal of perivasculair ontstekingsinfiltraat zijn, en moet er ten minste een van de volgende ondersteunende bevindingen zijn: vaatwandverdikking en sclerose, vaatlumen vernauwing of obliteratie, trombose met of zonder recanaliserende, capillaire proliferatie in het epineurium, hemosiderine depositie in het epineurium, asymmetrisch zenuwvezelverlies, Wallerse degeneratie.

Alleen een perivasculair ontstekingsinfiltraat is niet voldoende!

Een mogelijk toekomstige ontwikkeling is het verrichten van huidstansbiopsie, een veel minder belastende ingreep. Lee (2005) beschrijft een kleine serie patiënten waarbij zowel een suralisbiopsie als ook een huidbiopsie werd verricht. Ook in de huid werden perivasculaire afwijkingen gevonden passend bij vasculitis. Ook was de dichtheid van de huidzenuwtakjes duidelijk verminderd, wijzend op een dunnevezelneuropathie. Of een huidbiopt inderdaad gebruikt kan worden bij het stellen van de diagnose polyneuropathische vasculitis zal nog verder onderzocht moeten worden.

**Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

**Referenties**

- 1 - Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Gronseth GS, et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000; 55: 636-43.
- 2 - Collins MP, Periquet MI. Non-systemic vasculitic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 587-98.
- 3 - Collins MP, Periquet MI, Mendell JR, Sahenk Z, Nagaraja HN, Kissel JT. Nonsystemic vasculitic neuropathy: insights from a clinical cohort. *Neurology* 2003; 61: 623-30.
- 4 - Deprez M, de Groote CC, Gollogly L, Reznik M, Martin JJ. Clinical and neuropathological parameters affecting the diagnostic yield of nerve biopsy. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 92-8.
- 5 - Gabriel CM, Howard R, Kinsella N, Lucas S, McColl I, Saldanha G, et al. Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 442-6.

- 6 - Hilton DA, Jacob J, Househam L, Tengah C. Complications following sural and peroneal nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1271-2.
- 7 - Kararizou E, Davaki P, Karandreas N, Davou R, Vassilopoulos D. Nonsystemic vasculitic neuropathy: a clinicopathological study of 22 cases. *J Rheumatol* 2005; 32: 853-8.
- 8 - Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. *Neurol Clin* 1992; 10: 761-81.
- 9 - Kissel JT, Slivka AP, Warmolts JR, Mendell JR. The clinical spectrum of necrotizing angiopathy of the peripheral nervous system. *Ann Neurol* 1985; 18: 251-7.
- 10 - Lee JE, Shun CT, Hsieh SC, Hsieh ST. Skin denervation in vasculitic neuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1570-3.
- 11 - Prayson RA, Sedlock DJ. Clinicopathologic study of 43 patients with sural nerve vasculitis. *Hum Pathol* 2003; 34: 484-90.
- 12 - Said G, Lacroix C, Lozeron P, Ropert A, Plante V, Adams D. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* 2003; 126: 376-85.
- 13 - Said G, Lacroix-Ciaudo C, Fujimura H, Blas C, Faux N. The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 1988; 23: 461-5.
- 14 - Schoeller T, Huemer GM, Shafiqhi M, Gurunluoglu R, Wechselberger G, Piza-Katzer H. Microsurgical repair of the sural nerve after nerve biopsy to avoid associated sensory morbidity: a preliminary report. *Neurosurgery* 2004; 54: 897-900.
- 15 - Seo JH, Ryan HF, Claussen GC, Thomas TD, Oh SJ. Sensory neuropathy in vasculitis: a clinical, pathologic, and electrophysiologic study. *Neurology* 2004; 63: 874-8.
- 16 - Sugiura M, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, et al. Clinicopathologic features of nonsystemic vasculitic neuropathy and microscopic polyangiitis-associated neuropathy: a comparative study. *J Neurol Sci* 2006; 241: 31-7.

# Klachten en symptomen bij vasculitis van kleine vaten en polyarteriitis op de kinderleeftijd

## Uitgangsvraag

Welke klachten of symptomen kunnen passen bij een vasculitis van de kleine vaten en polyarteriitis op de kinderleeftijd? En hoe vaak?

## Aanbeveling

Gezien de lage incidentie van kleinevatenvasculitis is het aanbevolen om alle kinderen met een kleine vaten vasculitis te verwijzen naar een centrum met kindernefrologische en kinderimmunologische expertise.

Uitzondering op deze aanbeveling vormen kinderen met een ongecompliceerde Henoch Schönlein vasculitis, dat wil zeggen met kortdurende microscopische hematurie en minimale proteïnurie.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvragen werden geen overwegingen geformuleerd.

## Inleiding

De symptomatologie van vasculitis van de kleine vaten (*small vessel vasculitis* [SVV], primaire kleinevatenvasculitis) op de kinderleeftijd (i.e.  $\leq 18$  jaar bij debuut van de klachten) verschilt nauwelijks van die op de volwassen leeftijd.

Bij het stellen van de diagnose kleinevatenvasculitis op de kinderleeftijd dient vooral rekening te worden gehouden met verschillen in epidemiologische gegevens en differentiaaldiagnostische overwegingen ten opzichte van volwassenen. In dit hoofdstuk worden de meest in het oog springende verschillen in initiële klinische presentatie tussen volwassenen en kinderen besproken voor de verschillende vormen van vasculitis. Aangezien de symptomatologie van het specifieke orgaan bij het kind nauwelijks verschilt van die bij de volwassene, worden alleen bijzondere bevindingen van orgaangebonden symptomatologie besproken en worden vraag 10B en 10C niet afzonderlijk beantwoord. Voor specifieke orgaangebonden symptomatologie en diagnostiek wordt verwezen naar de desbetreffende hoofdstukken.

De werkgroep heeft ervoor gekozen om de ziekte van Kawasaki niet op te nemen in deze richtlijn, omdat deze aandoening zich vrijwel uitsluitend op de kinderleeftijd manifesteert. [Kogulan, 2001] Daarnaast staat bij de ziekte van Kawasaki (*Kawasaki disease* of KD) een vasculitis van de huid – door de werkgroep als ingangscriterium genomen – niet op de voorgrond. Henoch-schönleinpurpura (HSP), eveneens met name op de kinderleeftijd voorkomend, wordt wel voornamelijk gekenmerkt door een huidvasculitis en wordt derhalve wel besproken.

Een juiste classificatie voor vasculitiden op de kinderleeftijd ontbreekt. Recent werd een consensusrichtlijn uitgebracht door EULAR/PreS, verkregen door op de Delphi-methode en *nominal group technique* gebaseerde vragenlijsten met aansluitend een consensusbijeenkomst. De werkgroep heeft zich geconformeerd aan de classificatiecriteria zoals uit deze consensusbijeenkomst naar voren zijn gekomen. [Ozen, 2006]



Uit de systematische search kwamen met name artikelen over Kawasaki en Behçet naar voren, alsmede vele casereports (totaal na eerste search 499 artikelen). Er bleven uiteindelijk 23 artikelen over, die mogelijk geschikt waren om de uitgangsvragen te beantwoorden. Deze werden aangevuld met artikelen, verschenen na de search, waarin nieuwe classificatiecriteria voor vasculitis op de kinderleeftijd werden besproken en artikelen die betrekking hebben op een voorstel voor nieuwe indeling voor de oorzaken van cerebrale arteriopathie. [Ozen, 2006; Sebire, 2006; Braun, 2007]

In het algemeen is kleinevatenvasculitis een zeldzame aandoening op de kinderleeftijd. HSP en KD zijn de meest frequent voorkomende vasculitiden op de kinderleeftijd. [Ozen, 2002]

Een Engelse studie toont een incidentie van 22,4 per 10<sup>5</sup> voor alle primaire vasculitiden op de kinderleeftijd inclusief KD. [Gardner-Medwin, 2002] Grote epidemiologische studies naar de incidentie van de verschillende vormen van vasculitis op de kinderleeftijd zijn beperkt en overwegend uitgevoerd in populaties met een zelfde etnische achtergrond. [Ozen, 2006] Aangezien de incidentie van bepaalde vormen van vasculitis voor verschillende genetische achtergronden anders is hebben deze studies een beperkte waarde.

Koorts, algemene malaise en gewichtsverlies, met daarbij een verhoogde bezinking (bse) en eventueel leukocytose en trombocytose zijn algemene kenmerken, die kunnen wijzen in de richting van een kleinevatenvasculitis. Virale en bacteriële infecties vormen, meer dan bij volwassenen, belangrijke differentiaaldiagnostische overwegingen. Op de kinderleeftijd is er vaak sprake van een infectieus agens als uitlokkende factor voor het ontwikkelen van systemische vasculitis. [Ozen, 2004]

## Conclusies

<b>Niveau 4</b>	<p>Progressieve cPACNS kent zowel focale als diffuse neurologische verschijnselen en gaat vaker gepaard met hoofdpijn.</p> <p><i>B Benseler, 2006; Braun, 2007</i></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>Transiënte cerebrale arteriopathie is een klinische beeld, waarbij varicella een belangrijke oorzaak is, dat initieel op het beeld van cPACNS kan lijken. Progressieve verslechtering bij beeldvormend onderzoek van de cerebrale vaten &gt; 6 maanden na debuut wijst op een progressieve arteriopathie en kan worden veroorzaakt door cPACNS.</p> <p><i>B Benseler, 2006; Braun, 2007</i></p>

## Samenvatting literatuur

### Verschil in symptomatologie per ziektebeeld

#### Henoch-schönleinpurpura

De diagnose Henoch-Schönlein purpura (HSP) wordt op de kinderleeftijd ongeveer 100-maal frequenter gesteld dan op de volwassen leeftijd. De incidentie wordt geschat op 135 per 10<sup>6</sup> [Ozen, 2002]. De Engelse studie van Gardner-Medwin et al laat een jaarlijkse incidentie zien van 20,4 per 10<sup>5</sup>, met een piek-leeftijd tussen 4 en 7 jaar [Gardner-Medwin, 2002]. De incidentie was hoger bij Kaukasische en Aziatische kinderen. De enige studie die de

Nederlandse situatie beschrijft [Aalberse, 2007] verscheen na afronding van de search voor deze richtlijn. Daarin werd een incidentie gevonden van 6.1 per 100.000 kinderen per jaar. Deze studie is gebaseerd op een maandelijks verzoek aan alle kinderartsen in Nederland om alle nieuwe patiënten met HSP te melden gedurende één jaar.

Er is een associatie met streptokokkeninfecties. Bij aanwezigheid van een positieve antistreptolysinetiter is de kans dat de diagnose HSP wordt gesteld tienvoudig verhoogd. [Trapani, 2005] De karakteristieke klinische symptomen bestaan uit: palpabele non-trombocytopenische purpura, buikpijn, artralgie en/of artritis en soms renale betrokkenheid. HSP bij kinderen jonger dan twee jaar toont met name symptomen van huid en gewrichten. [Trapani, 2005] Het klinisch beeld bij deze jonge kinderen wordt gekenmerkt door oedeem, koorts, grote medaillonachtige purpura op het gelaat, oorschelpen, extremiteiten en scrotum. Dit beeld van *acute hemorrhagic edema of infancy* (AHEI) wordt soms niet gezien als uiting van HSP op jonge leeftijd, maar wordt benoemd als een aparte ziekte-entiteit. [Legrain, 1991] Indien bij kinderen > 2 jaar een invaginatie optreedt, dient HSP overwogen te worden, zelfs zonder dat er huidverschijnselen zijn. De huidafwijkingen kunnen een aantal dagen later verschijnen. [Hu, 1991]

HSP-orchitis kan het beeld van een torsio testis nabootsen. Echografie is het onderzoek waarmee een torsio testis kan worden uitgesloten. [Hara, 2004; Ben-Sira, 2000] Perifere neuropathie kan ook een uiting zijn van HSP. [Bulun, 2001] Nefritis is frequenter en ernstiger bij kinderen ouder dan vier jaar en bij volwassenen. [Trapani, 2005; Scharer, 1999; White, 1994] In tegenstelling tot bij volwassenen is er nauwelijks associatie tussen HSP en maligniteit. [Sivak, 1995] De gereviseerde EULAR-/PreS-criteria worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Gereviseerde classificatiecriteria voor henoeh-schönleinpurpura [Ozen, 2006]

Palpabele purpura (obligaat aanwezig) en de aanwezigheid van ten minste één van de volgende vier criteria:	
-	Diffuse buikpijn
-	Biopsie met overwegend IgA-depositie
-	Artritis (acuut, elk gewricht), of artralgie
-	Betrokkenheid van de nieren (hematurie en/of proteïnurie)

### Juvenile polyarteriitis nodosa

De gemodificeerde classificatiecriteria voor polyarteriitis op de kinderleeftijd volgens EULAR/PreS staan vermeld in tabel 2.

Tabel 2. Gereviseerde classificatiecriteria voor polyarteriitis op de kinderleeftijd [Ozen, 2006]

Systemische ziekte gekarakteriseerd door de aanwezigheid van hetzij een biopsie met kleine en middelgrote arteriën met necrotiserende vasculitis OF angiografische afwijkingen (een van beide obliagaat aanwezig), met daarbij ten minste twee van de volgende criteria:

-	Huidsymptomen (livedo reticularis, pijnlijke subcutane noduli, andere vasculitislaesies)
-	Myalgie, of spierpijn
-	Systemische hypertensie, gerelateerd aan waarden voor de leeftijd, lengte en geslacht
-	Mononeuropathie, polyneuropathie
-	Sedimentsafwijkingen, of nierfunctiestoornissen
-	Testiculaire pijn of gevoeligheid
-	Symptomen passend bij vasculitis van een orgaan (bv. Gastro-intestinaal, cardiaal, pulmonaal of centraal zenuwstelsel)

De incidentie van juveniele PAN op de kinderleeftijd is laag. De mediane leeftijd bij debuut bedroeg 10,6 jaar in de Engelse studie van Garner-Medwin et al. (2002). Primaire systemische vasculitiden werden vaker gezien bij kinderen van Aziatische afkomst. Overall is de uitkomst van juveniele PAN gunstiger dan bij volwassenen. [Ozen, 2002]

In een studie van Ozen et al. werden 110 kinderen uit 21 centra geclassificeerd volgens de onderstaande categorieën:

1. Cutane PAN, waarbij de symptomen beperkt blijven tot de huid, en is er geen betrokkenheid van organen met uitzondering van myalgieën en artritiden/artralgieën (30%);
2. Microscopische polyangiitis, net als bij volwassenen MPO-ANCA-geassocieerd (8,1%);
3. Hepatitis B-geassocieerde PAN (4,6%);
4. Systemische PAN (57,2%).

Bij deze studie waren geen pediatrie nefrologieklinieken betrokken, waardoor er mogelijk een onderrapportage bestaat van kleinevatenvasculitis met overwegend niersymptomatologie (MPO-PAN en ziekte van Wegener).

Klachten van koorts, vermoeidheid en gewichtsverlies, evenals verhoogde bse en CRP kwam voor bij alle patiënten, met uitzondering van kinderen met cutane PAN, waar dit slechts bij tweederde van de patiënten werd gezien. [Ozen, 2002]

*Ad 1. Cutane polyarteriitis* komt relatief frequent voor op de kinderleeftijd, en de symptomatologie blijft beperkt tot huid en musculoskeletale systeem. Ontwikkeling van een cutane PAN in een systemische PAN is beschreven in ~ 6%. Er is een duidelijke associatie met infecties door *Streptococcus pneumoniae*. De gereviseerde kenmerken van dit ziektebeeld staan vermeld in tabel 3.

Tabel 3. Kenmerken van cutane polyarteriitis op de kinderleeftijd [Ozen, 2006]

-	Cutane polyarteriitis, gekarakteriseerd door de aanwezigheid van subcutane noduli, pijnlijke, niet-purporetische laesies met of zonder livedo reticularis, zonder systemische ziekte (met uitzondering van myalgie, artralgie, niet-erosieve artritis);
-	Een huidbiopt met necrotiserende, niet-granulomateuze vasculitis;
-	Negatieve ANCA;
-	Cutane polyarteriitis is geassocieerd met serologisch en/of microbiologisch bewijs voor de aanwezigheid van streptokokkeninfectie.

*Ad 2. Microscopische polyangiitis (MPO-PAN)* kent meestal een ernstig beloop met betrokkenheid van nieren en/of longen. In de serie van Ozen bestond er bij 44,4% ook een bovensteluchtweginfectie als trigger voor het ontstaan van de ziekte.

*Ad 3. In de groep met hepatitis B-geassocieerde vasculitis* hadden alle patiënten een hypertensie. Door de verbeterde vaccinatieprogramma's speelt hepatitis B-geassocieerde vasculitis een steeds minder belangrijke rol in de pathogenese van polyarteriitis nodosa. De aanwezigheid van Hepatitis B-surface-antigeen werd dan ook bij de gereviseerde criteria achterwege gelaten.

*Ad 4. Systemische juveniele PAN* kwam in deze studie in de hoogste frequentie voor. Er bestaat een klinische overlap tussen MPO-PAN en systemische PAN. In een latere studie naar systemische juveniele PAN wordt een overall betere overleving en een lagere recidiefrequentie gezien ten opzichte van volwassen patiënten. [Ozen, 2002]

### Ziekte van Wegener

De gereviseerde classificatiecriteria volgens EULAR/PreS voor ziekte van Wegener op de kinderleeftijd staan vermeld in tabel 4.

Tabel 4. Gereviseerde classificatie criteria voor ziekte van Wegener op de kinderleeftijd [Ozen, 2006]\*

Drie van de volgende zes criteria dienen aanwezig te zijn:	
-	Afwijkend urinesediment (hematurie, of proteïnurie);
-	Granulomateuze ontsteking in biopt;
-	Inflammatie van de nasale sinussen;
-	Subglottische, tracheale, of endobronchiale stenose;
-	Afwijkende X-thorax, of CT-thorax;
-	PR3-ANCA, of c-ANCA.

\* Opmerking: bij de gereviseerde criteria wordt vermeld dat wanneer een nierbiopsie wordt gedaan er meestal een necrotiserende pauci-immun glomerulonefritis wordt gezien (Laevitt et al, Arthritis & Rheumatism 1990;33:1101-7).

Belangrijke verschillen tussen volwassenen en kinderen met ziekte van Wegener zijn: een vijfmaal zo hoge incidentie beschreven van het voorkomen van een subglottische stenose en een tweemaal zo hoge incidentie van nasale deformiteiten. [Roberti, 1993; Rottern, 1993; Belostotsky, 2002] Betrokkenheid van de nieren kan ontbreken bij het debuut van de ziekte, maar alsnog optreden in de loop van de ziekte. [Rottern, 1993] Nefritis aan het begin

van de ziekte is vooral aanwezig bij kinderen met een debuutleeftijd > 6 jaar. [Belostotsky, 2002] De lagere incidentie van sinusitis is voor een deel waarschijnlijk toe te schrijven aan de onderontwikkeling van de sinussen bij jonge kinderen. [Belostotsky, 2002] Net als bij volwassenen is het raadzaam bij alle kinderen met een verdenking ziekte van Wegener een X-thorax te verrichten, daar in ~ 40% er radiografische afwijkingen worden gevonden, ook bij afwezigheid van pulmonale klachten (*zie ook de evidence tabel in bijlage 6*). [Rottern, 1993] Er waren geen studies die specifiek de klinische symptomatologie van microscopische polyangiïtis op de kinderleeftijd hebben onderzocht.

### **Primaire angiïtis van het centrale zenuwstelsel (PACNS)**

De door Calabrese in 1987 geformuleerde diagnostische criteria voor PACNS worden tevens gebruikt voor PACNS op de kinderleeftijd (cPACNS). [Calabrese, 1992; Benseler, 2006]

#### **Criteria Calabrese**

Een verworven neurologische stoornis, plus angiografische of histopathologische kenmerken van een angiïtis in het centraal zenuwstelsel, in afwezigheid van systemische vasculitis, of een andere aandoening als oorzaak voor de angiografische of pathologische afwijkingen.

Benseler et al. (2006) keken in een *single-center*-studie bij 62 kinderen met de diagnose cPACNS, gekeken naar de meest frequent voorkomende symptomen bij het debuut. Daarbij werd onderscheid gemaakt tussen progressieve cPACNS (3 maanden na debuut bij angiografisch onderzoek toename van de stenose met ten minste 25% van de diameter, of nieuwe stenoserings elders, n=20) en niet-progressieve cPACNS (n=42). Kinderen met progressieve PACNS presenteerden zich in 75% van de gevallen met diffuse neurologische afwijkingen (concentratiestoornissen, cognitieve disfunctie en stemmingswisselingen) versus 20% van de kinderen met niet-progressieve cPACNS. Ook hoofdpijnklachten werden vaker gezien bij progressieve cPACNS (95% versus 38%). In deze studie is het onduidelijk in hoeverre kinderen met een transiënte cerebrale vasculitis (TCA), dan wel een postvaricella arteriopathie (PVA) werden gediagnosticeerd.

Sebire et al. beschrijven in een review de verschillende oorzaken van de cerebrale arteriopathiën op de kinderleeftijd en maken daarbij een indeling in arteriopathische en niet-arteriopathische oorzaken. [Sebire, 2004] Van de arteriopathische oorzaken wordt een belangrijk deel gevormd door de TCA, gedefinieerd als een self-limiting arteriopathie. Beeldvorming van de cerebrale vaten kan binnen 3-6 maanden na debuut nog verslechtering laten zien, maar beeldvorming 6-12 maanden na debuut moet stabilisatie, dan wel een verbetering tonen. Is er verdere verslechtering aantoonbaar, dan is er sprake van een progressieve vasculopathie en kan cPACNS de oorzaak zijn. De meest voorkomende oorzaak van TCA is een grote- en middelgrotevatenvasculitis, veroorzaakt door een virale infectie. Met name varicella zoster is een belangrijke verwekker. Wanneer er binnen 12 maanden voorafgaand aan het cerebrovasculaire incident sprake is geweest van een infectie met varicella zoster, wordt TCA postvaricella arteriopathie genoemd.

In een recente studie van Braun et al., waarin retrospectief werd gekeken naar kinderen met een arterieel ischemisch cerebraal infarct. [Braun, 2007]. Er werd onderscheid gemaakt tussen arteriopathische en niet-arteriopathische oorzaken. Van de 56 kinderen bleken 38 kinderen een arteriopathische oorzaak te hebben, daarvan was bij 30 kinderen sprake van een transiënte cerebrale arteriopathie (n=10) of een postvaricella arteriopathie (n=20). Overigens hadden de kinderen met een arteriopathische oorzaak een wat minder acuut beloop, dan de kinderen met een niet-arteriopathische oorzaak.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Pereira RR, Davin JC. Henoch Schonlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:1648-50.
- 2 - Askalan R, Laughlin S, Mayank S, Chan A, MacGregor D, Andrew M, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001; 32: 1257-62.
- 3 - Aviv RI, Benseler SM, Silverman ED, Tyrrell PN, Deveber G, Tsang LM, et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 192-9.
- 4 - Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ. Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 754-61.
- 5 - Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 442-9.
- 6 - Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1291-7.
- 7 - Ben-Sira L, Laor T. Severe scrotal pain in boys with Henoch-Schonlein purpura: incidence and sonography. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 125-8.
- 8 - Braun KP, Rafay MF, Uiterwaal CS, Pontigon AM, DeVeber G. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. *Stroke* 2007; 38: 298-302.
- 9 - Bulun A, Topaloglu R, Duzova A, Saatci I, Besbas N, Bakkaloglu A. Ataxia and peripheral neuropathy: rare manifestations in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1139-41.
- 10 - Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 293-306.
- 11 - Connolly B, Manson D, Eberhard A, Laxer RM, Smith C. CT appearance of pulmonary vasculitis in children. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 901-4.
- 12 - Danchavijitr N, Cox TC, Saunders DE, Ganesan V. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2006; 59: 620-6.
- 13 - Fullmer JJ, Langston C, Dishop MK, Fan LL. Pulmonary capillaritis in children: a review of eight cases with comparison to other alveolar hemorrhage syndromes. *J Pediatr* 2005; 146: 376-81.
- 14 - Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-202.
- 15 - Hara Y, Tajiri T, Matsuura K, Hasegawa A. Acute scrotum caused by Henoch-Schonlein purpura. *Int J Urol* 2004; 11: 578-80.
- 16 - Hu SC, Feeney MS, McNicholas M, O'Halpin D, Fitzgerald RJ. Ultrasonography to diagnose and exclude intussusception in Henoch-Schonlein purpura. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1065-7.
- 17 - Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998; 53: 1755-9.
- 18 - Kogulan P, Mbualungu E, Villanueva E, Coe MD, Lucey DR. Kawasaki syndrome in an adult: case report and review of the literature in adolescents and adults. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 194-8.
- 19 - Legrain V, Lejean S, Taieb A, Guillard JM, Battin J, Maleville J. Infantile acute hemorrhagic edema of the skin: study of ten cases. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 17-22.
- 20 - Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 411-25.
- 21 - Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936-41.

- 22 - Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2006.
- 23 - Ozen S, Anton J, Arisoy N, Bakkaloglu A, Besbas N, Brogan P, et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr* 2004; 145: 517-22.
- 24 - Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int* 2005; 25: 45-8.
- 25 - Roberti I, Reisman L, Churg J. Vasculitis in childhood. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 479-89.
- 26 - Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW, Kerr GS, Lebovics R, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 1993; 122: 26-31.
- 27 - Scharer K, Krmar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schonlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 816-23.
- 28 - Sebire G. Transient cerebral arteriopathy in childhood. *Lancet* 2006; 368: 8-10.
- 29 - Sebire G, Fullerton H, Riou E, deVeber G. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 617-22.
- 30 - Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 56-60.
- 31 - Sivak LE, Virshup DM. Occurrence of Henoch-Schonlein purpura in a child with Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 213-4.
- 32 - Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 143-53.
- 33 - White RH. Henoch-Schonlein nephritis. A disease with significant late sequelae. *Nephron* 1994; 68: 1-9.

# Diagnostiek vasculitis van kleine vaten en polyarteriitis op de kinderleeftijd

## Uitgangsvraag

Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van een vasculitis van de kleine vaten en polyarteriitis op de kinderleeftijd?

## Aanbeveling

Bij kinderen met een subglottische stenose dient de diagnose ziekte van Wegener te worden overwogen.

Diagnostiek naar varicella en andere virale oorzaken is van belang bij een verdenking op cerebrale arteriopathie veroorzaakt door cPACNS, omdat er sprake kan zijn van een transiënte cerebrale arteriopathie.

## Overwegingen

Bij deze uitgangsvragen werden geen overwegingen geformuleerd.

## Inleiding

De symptomatologie van vasculitis van de kleine vaten (*small vessel vasculitis* [SVV], primaire kleinevatenvasculitis) op de kinderleeftijd (i.e.  $\leq 18$  jaar bij debuut van de klachten) verschilt nauwelijks van die op de volwassen leeftijd.

Bij het stellen van de diagnose kleinevatenvasculitis op de kinderleeftijd dient vooral rekening te worden gehouden met verschillen in epidemiologische gegevens en differentiaaldiagnostische overwegingen ten opzichte van volwassenen. In dit hoofdstuk worden de meest in het oog springende verschillen in initiële klinische presentatie tussen volwassenen en kinderen besproken voor de verschillende vormen van vasculitis. Aangezien de symptomatologie van het specifieke orgaan bij het kind nauwelijks verschilt van die bij de volwassene, worden alleen bijzondere bevindingen van orgaangebonden symptomatologie besproken en worden vraag 10B en 10C niet afzonderlijk beantwoord. Voor specifieke orgaangebonden symptomatologie en diagnostiek wordt verwezen naar de desbetreffende hoofdstukken.

De werkgroep heeft ervoor gekozen om de ziekte van Kawasaki niet op te nemen in deze richtlijn, omdat deze aandoening zich vrijwel uitsluitend op de kinderleeftijd manifesteert. [Kogulan, 2001] Daarnaast staat bij de ziekte van Kawasaki (*Kawasaki disease* of KD) een vasculitis van de huid – door de werkgroep als ingangscriterium genomen – niet op de voorgrond. Henoch-schönleinpurpura (HSP), eveneens met name op de kinderleeftijd voorkomend, wordt wel voornamelijk gekenmerkt door een huidvasculitis en wordt derhalve wel besproken.

Een juiste classificatie voor vasculitiden op de kinderleeftijd ontbreekt. Recent werd een consensusrichtlijn uitgebracht door EULAR/PreS, verkregen door op de Delphi-methode en *nominal group technique* gebaseerde vragenlijsten met aansluitend een consensusbijeenkomst. De werkgroep heeft zich geconformeerd aan de classificatiecriteria zoals uit deze consensusbijeenkomst naar voren zijn gekomen. [Ozen, 2006]



Uit de systematische search kwamen met name artikelen over Kawasaki en Behçet naar voren, alsmede vele casereports (totaal na eerste search 499 artikelen). Er bleven uiteindelijk 23 artikelen over, die mogelijk geschikt waren om de uitgangsvragen te beantwoorden. Deze werden aangevuld met artikelen, verschenen na de search, waarin nieuwe classificatiecriteria voor vasculitis op de kinderleeftijd werden besproken en artikelen die betrekking hebben op een voorstel voor nieuwe indeling voor de oorzaken van cerebrale arteriopathie. [Ozen, 2006; Sebire, 2006; Braun, 2007]

In het algemeen is kleinevatenvasculitis een zeldzame aandoening op de kinderleeftijd. HSP en KD zijn de meest frequent voorkomende vasculitiden op de kinderleeftijd. [Ozen, 2002]

Een Engelse studie toont een incidentie van 22,4 per 10<sup>5</sup> voor alle primaire vasculitiden op de kinderleeftijd inclusief KD. [Gardner-Medwin, 2002] Grote epidemiologische studies naar de incidentie van de verschillende vormen van vasculitis op de kinderleeftijd zijn beperkt en overwegend uitgevoerd in populaties met een zelfde etnische achtergrond. [Ozen, 2006] Aangezien de incidentie van bepaalde vormen van vasculitis voor verschillende genetische achtergronden anders is hebben deze studies een beperkte waarde.

Koorts, algemene malaise en gewichtsverlies, met daarbij een verhoogde bezinking (bse) en eventueel leukocytose en trombocytose zijn algemene kenmerken, die kunnen wijzen in de richting van een kleinevatenvasculitis. Virale en bacteriële infecties vormen, meer dan bij volwassenen, belangrijke differentiaaldiagnostische overwegingen. Op de kinderleeftijd is er vaak sprake van een infectieus agens als uitlokkende factor voor het ontwikkelen van systemische vasculitis. [Ozen, 2004]

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	<p>Kleinevatenvasculitis komt op de kinderleeftijd zelden voor, maar dient zeker overwogen te worden bij kinderen met onbegrepen koorts, malaise en gewichtsverlies, in combinatie met hoge ontstekingsparameters.</p> <p>De symptomatologie verschilt in enige mate van die op de volwassen leeftijd.</p> <p>Recent zijn de classificatiecriteria voor systemische vasculitis op de kinderleeftijd gereviseerd. De werkgroep heeft zich geconformeerd aan deze criteria.</p> <p><i>B Ozen, 2006</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Diagnostiek voor systemische vasculitis bij kinderen verloopt in grote lijnen zoals bij volwassenen.</p> <p><i>B Ozen, 2002</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Klachten van koorts, vermoeidheid en gewichtsverlies, evenals verhoogde bse en CRP komt voor bij alle kinderen met vasculitis, met uitzondering van kinderen met cutane PAN, waar dit slechts bij twee derde van de patiënten wordt gezien.</p> <p><i>B Ozen, 2002</i></p>

<b>Niveau 3</b>	Henoch-Schönlein komt bij kinderen heel veel vaker voor dan bij volwassenen.  <i>B Ozen, 2002; Gardner-Medwin, 2002</i>
-----------------	---

## Samenvatting literatuur

Diagnostiek voor het vaststellen van een vasculitis van de kleine vaten op de kinderleeftijd komt overeen met de diagnostiek, die verricht wordt bij volwassenen. Enkele opvallende bevindingen worden kort besproken.

### Pulmonaal

In een studie van Connolly et al. werd een centrilobulaire, perivasculaire verdichting van de kleine vaten gezien bij kinderen met een (biopsiebewezen) vasculitis ten tijde van actieve ziekte. [Connolly, 1996] De auteurs stellen, dat een dergelijk patroon op een HR-CT suggestief is voor pulmonale betrokkenheid bij een systemische vasculitis. In een andere studie kwam naar voren dat het optreden van diffuse intrapulmonale bloeding niet specifiek is voor een pulmonaire capillairitis op basis van een systemische vasculitis. Bij patiënten met een pulmonale capillairitis is de bse vaak wel hoger, serologie (m.n. ANCA) kan negatief zijn (*zie ook evidence tabel in bijlage 6*). [Fullmer, 2005]

### Centraal zenuwstelsel

Bij cPACNS kunnen bse en CRP normaal zijn. Liquoronderzoek toont meestal een verhoogde openingsdruk en een verhoogd eiwitgehalte en pleiocytose. Liquoronderzoek is ook belangrijk voor het uitsluiten van een virale verwekker (zie boven). In een studie bij 45 pediatrie patiënten met een klinische verdenking op een cPACNS bleek de initiële MRI steeds afwijkend. De sensitiviteit voor met name de periventriculaire en subcorticale leasies kon worden verhoogd door FLAIR en *diffusion weight imaging* opnames. Bij deze patiënten was een initiële MR-angiografie in 28,6% normaal. [Aviv, 2006] De MRI-afwijkingen bevonden zich met name proximaal, unilateraal en waren multifocaal; er waren geen infratentoriële leasies zonder supratentoriële leasies. [Benseler, 2006; Aviv, 2006]

Angiografiepositieve niet-progressieve cPACNS wordt in recent verschenen artikelen geduid als een transiënte arteriopathie van het centraal zenuwstelsel, die veelal geassocieerd is met een doorgemaakte varicella-infectie (postvaricella vasculopathie) of andere neurotrope virussen. [Askalan, 2001; Danchaijitr, 2006] Om die reden is het aanbevolen om bij cPACNS diagnostiek in te zetten naar virale verwekkers.

Uitgangswaarden voor MRI/MRA tonen meestal een unilaterale stenose van de bifurcatie van de carotiden. Herhalen van de beeldvorming toont meestal een initiële verslechtering na drie maanden, echter na zes maanden is er meestal sprake van een stabilisatie of een verbetering. [Danchaijitr, 2006]

### Nieren

In een retrospectieve studie naar de voorspellende factoren voor het ontstaan van nierfunctieproblemen bij 206 kinderen met Henoch-Schönlein, waren risicofactoren: ontstaan van de ziekte op een leeftijd > 10 jaar, persisterende purpura, ernstige buikklachten en recidieven. [Shin, 2006] Een oudere studie toonde ook een verhoogd risico op nierschade bij persisterende purpura, debuutleeftijd > 7 jaar, ernstige buikpijn en een verminderde plasmafactor-XIII-activiteit. [Kaku, 1998] In een derde studie werd na *multiple logistic regression*-techniek alleen een persisterende rash > 1 maand aangetoond als risicofactor. [Rigante, 2005].

Een hogere *relapse rate* van de ziekteactiviteit trad op bij kinderen, die behandeld waren met corticosteroïden. Echter de indicatie voor corticosteroïden was ernstige gastro-intestinale betrokkenheid of ernstige nefropathie. Derhalve is hogere relapse rate eerder een uiting van een ernstiger ziektebeloop. [Trapani, 2005]

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Pereira RR, Davin JC. Henoch Schonlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:1648-50.
- 2 - Askalan R, Laughlin S, Mayank S, Chan A, MacGregor D, Andrew M, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001; 32: 1257-62.
- 3 - Aviv RI, Benseler SM, Silverman ED, Tyrrell PN, Deveber G, Tsang LM, et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 192-9.
- 4 - Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ. Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 754-61.
- 5 - Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 442-9.
- 6 - Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1291-7.
- 7 - Ben-Sira L, Laor T. Severe scrotal pain in boys with Henoch-Schonlein purpura: incidence and sonography. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 125-8.
- 8 - Braun KP, Rafay MF, Uiterwaal CS, Pontigon AM, DeVeber G. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. *Stroke* 2007; 38: 298-302.
- 9 - Bulun A, Topaloglu R, Duzova A, Saatci I, Besbas N, Bakkaloglu A. Ataxia and peripheral neuropathy: rare manifestations in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1139-41.
- 10 - Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 293-306.
- 11 - Connolly B, Manson D, Eberhard A, Laxer RM, Smith C. CT appearance of pulmonary vasculitis in children. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 901-4.
- 12 - Danchavijitr N, Cox TC, Saunders DE, Ganesan V. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2006; 59: 620-6.
- 13 - Fullmer JJ, Langston C, Dishop MK, Fan LL. Pulmonary capillaritis in children: a review of eight cases with comparison to other alveolar hemorrhage syndromes. *J Pediatr* 2005; 146: 376-81.
- 14 - Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-202.
- 15 - Hara Y, Tajiri T, Matsuura K, Hasegawa A. Acute scrotum caused by Henoch-Schonlein purpura. *Int J Urol* 2004; 11: 578-80.
- 16 - Hu SC, Feeney MS, McNicholas M, O'Halpin D, Fitzgerald RJ. Ultrasonography to diagnose and exclude intussusception in Henoch-Schonlein purpura. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1065-7.
- 17 - Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998; 53: 1755-9.
- 18 - Kogulan P, Mbualungu E, Villanueva E, Coe MD, Lucey DR. Kawasaki syndrome in an adult: case report and review of the literature in adolescents and adults. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 194-8.

- 19 - Legrain V, Lejean S, Taieb A, Guillard JM, Battin J, Maleville J. Infantile acute hemorrhagic edema of the skin: study of ten cases. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 17-22.
- 20 - Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 411-25.
- 21 - Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936-41.
- 22 - Ozen S, Bakaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2006.
- 23 - Ozen S, Anton J, Arisoy N, Bakaloglu A, Besbas N, Brogan P, et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr* 2004; 145: 517-22.
- 24 - Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int* 2005; 25: 45-8.
- 25 - Roberti I, Reisman L, Churg J. Vasculitis in childhood. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 479-89.
- 26 - Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW, Kerr GS, Lebovics R, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 1993; 122: 26-31.
- 27 - Scharer K, Krmar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schonlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 816-23.
- 28 - Sebire G. Transient cerebral arteriopathy in childhood. *Lancet* 2006; 368: 8-10.
- 29 - Sebire G, Fullerton H, Riou E, deVeber G. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 617-22.
- 30 - Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 56-60.
- 31 - Sivak LE, Virshup DM. Occurrence of Henoch-Schonlein purpura in a child with Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 213-4.
- 32 - Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 143-53.
- 33 - White RH. Henoch-Schonlein nephritis. A disease with significant late sequelae. *Nephron* 1994; 68: 1-9.

## Histologische diagnostiek bij vasculitis

### Uitgangsvraag

Histologische diagnostiek bij vasculitis.

### Aanbeveling

Vaatlumen	Vaatwand	Rond vaatjes
<b>Acuut</b>		
Trombose	Fibrine	Erytrocytenextravasatie
Leukoadhesie	Infiltraat	Interstitiële/alveolaire bloeding
Endotheelzwellling	Necrose	Infiltraat, leukocytoclasie
Endotheel	Granuloom	Granuloom/ necrose/ infarctjes
Endotheel	Ig en complement (IF)	Extracapillaire proliferatie (nier)
<b>Latere fase</b>		
Rekanalisatie	Elastineonderbeking	IJzerdeposities/opruimreactie
Stenose/obliteratie	Elastineduplicatie	Granuloom/fibrose
Aneurysma	Fibrose	

Zie voor additionele orgaanspecifieke aanbevelingen onderstaande onderdelen van deze richtlijn:

- huidbiopt en huidbiopt immunofluorescentie
- kno-biopt
- longbiopt
- nierbiopt
- oogbiopt
- zenuwbiopt
- spierbiopt
- hersenbiopt

Aard biopt	Tijdstip afname	Plaats	Methode	Doorsnede/grootte	Aantal biopten	Aantal coupes
------------	-----------------	--------	---------	-------------------	----------------	---------------

Huid	Huidlaesie 24-48 uur. Immu- nofluorescen- tieonderzoek: 12-48 uur	Niet uit ulcerabodem of digitale infarcten. Bij livedo racemosa: uit wit centrum van laesie	Kleine vaten: diep punchbiopt (met wat subcutaan vet). Middelgrote vaten: excisie- of wigbiopt (met voldoende subcutaan vet)	3 tot 4 mm bij punchbiopt		3-5 linten van 10-20 coupes op serie
Spier		Kan zowel uit asymptomatische als symptomatische spier. Bij geïsoleerde kuitpijn uit m. gastrocnemicus	Open chirurgisch (huid-spier- fascie- biopsie). Gecombineerd met zenuwbiopsie (m. peroneus brevis/n.peroneus superficialis), conchotoomtang, naaldbioptie	Minimaal 1 cm <sup>3</sup> verkregen middels open chirurgie. 3 tot 5 mm bij conchotoomtang. 8 tot 12 mm bij naaldbiopt	Enkel biopt bij open chirurgische techniek. Meerdere bij conchotoom- tang/naaldbiopt	Min. 20 coupes (4 sprong- series met 5 coupes/ serie)
Nier		Onderpool rechter- of linkernier	Percutane naaldbiopsie, echogeleid. Meestal 16- of 18G-naald	Biopt voor lichtmicroscopie dient ten minste 10 glomeruli te bevatten	Ten minste 2 bruikbare stukjes: ten minste 1 voor lichtmicroscopie en 1 voor IF.	Standaard- reeks voor HE-, PAS- en MZ- kleuring. Aanvullende kleuringen indien nodig.
Long		Midden uit afwijking gezien op HRCT of peroperief te bepalen. Overgangsgebied normaal- afwijkend longparenchym. Niet uit lingula linkerbovenkwab. Bij voorkeur niet uit middenkwab	VATS ( <i>video assisted thoracal surgery</i> ) voorkeur boven thoracotomie. Afgeladen worden: transbronchiale longbiopsie en naaldbiopsie	Minstens 3 cm	Meerdere biopten (zie plaats)	

Maag- darm			Standaard mucosale biopten bereiken slecht oppervlakkige lagen; vaak geen vasculitis aantoonbaar. Transmuraal biopt of onderzoek resectiepreparaat noodzakelijk			
Herse- nen		Aankleurende (gadolinium) MRI-afwijking. Vaak cortex met stukje leptomeninx	Open biopsie			
Zenuw	Vers aangeleverd	N. suralis, N. peroneus superficialis		Minstens 3 cm zenuw		
Kno	Bij primaire diagnostiek Wegener: geen steroid-medicatie tevoren, m.a.w. zo nodig 'spoedbiopt'. Afhankelijk van het verwerkende laboratorium vers of niet.	Bij verdenking Wegener : op overgang van laesie – gezond weefsel. Geen laesie te zien: biopt ad random zinloos. Bij verdenking Churg-Strauss: één van de poliepen, inclusief basis. Bij verdenking andere vasculitiden: nooit kno-manifestaties gezien. Alleen bij zichtbare afwijkingen: als bij Wegener.	Open biopt met biopsietang met liefst gevensterde bekjes (minder compressie-artefacten biopt)	4 mm doorsnede is doorgaans voldoende	Vrijwel steeds is één biopt voldoende	

## Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

## Inleiding

Om het weefsel goed te kunnen beoordelen moet bij het aanleveren aan een aantal voorwaarden worden voldaan. Het is essentieel om over klinische gegevens te beschikken zoals duur van de klachten of afwijkingen, maar ook over de bevindingen bij afbeeldend onderzoek en mogelijk ingestelde behandeling. De histopathologische bevindingen worden sterk beïnvloed door de ingestelde behandeling, want de verdeling, de intensiteit, de activiteit en de samenstelling van het ontstekingsinfiltraat veranderen onder invloed van medicamenteuze therapie.

De pathologieaanvraagbrief bevat ten minste de volgende gegevens: personalia, klinische motivatie verdenking vasculitis, plaats van het biopt, relatie met macroscopische afwijking, medicatie.

Vanzelfsprekend is het voor adequate PA-diagnostiek noodzakelijk om te beschikken over goed weefsel. Voor wat betreft de huid en slijmvlies, indien mogelijk uit de purpura of uit de rand van ulcera of aften en niet van ulcusbodem. Bij voorkeur moeten de biopten diep genoeg zijn om kleine arteriën te bevatten. Voor minder toegankelijke lokalisaties in de interne organen zie de betreffende hoofdstukken. Direct na afname moeten de biopten per lokalisatie in aparte, met formaline gevulde, containers worden aangeleverd, waarbij het essentieel is om aan te geven waar de biopten afgenomen zijn. Voor immunofluorescentieonderzoek dienen tevens verse, ongefixeerd (eventueel op uitgeknepen, eerst in NaCl gedrenkt gaas) aangeleverde biopten lege artis ingevroren te worden.

Bewerking van het weefsel

Volgens standaard lokaal protocol.

Beoordeling door de patholoog

### Algemeen

Microscopie:

- Wat is het patroon van de ontsteking (oppervlakkig of diep, diffuus (of continue), vlekkelig, wisselend dicht, focaal (of discontinue) of segmentaal);
- Wat is de samenstelling van het ontstekingsinfiltraat (lymfocyten, plasmacellen, neutrofiële granulocyten, eosinofielen, histiocyten, reuscellen, lymfoïde aggregaten). Wordt leukocytoclasie gezien?;
- Wat is de lokalisatie van de aangedane vaten/vaatsegmenten? Kunnen secundaire veranderingen door aangrenzende ontsteking als verklaring worden uitgesloten?;
- Wat is de lokalisatie van het ontstekingsinfiltraat rond vaten, in de vaatwand, transmuraal? Is er fibrinoïde necrose? Associatie met necrose?

## Conclusies

In de conclusietekst dienen, in geval van vasculitis, ten minste de volgende gegevens vermeld te staan:

- De anatomische lokalisatie, inclusief positie ten opzichte van macroscopische afwijking;
- Aard van de ingreep (stans, incisiebiopsie, resectie);
- Diagnose vasculitis, eventueel met vermelding vermoede classificatie (Chappel Hill).



Bij twijfel over de diagnose vasculitis dient de casus te worden voorgelegd aan een collega- patholoog met speciale expertise in de diagnostiek van vasculitiden.

## Samenvatting literatuur

Microscopie:

- Wat is het patroon van de ontsteking (oppervlakkig of diep, diffuus (of continue), vlekkelig, wisselend dicht, focaal (of discontinue) of segmentaal);
- Wat is de samenstelling van het ontstekingsinfiltraat (lymfocyten, plasmacellen, neutrofiele granulocyten, eosinofielen, histiocyten, reuscellen, lymfoïde aggregaten). Wordt leukocytoclasie gezien?;
- Wat is de lokalisatie van de aangedane vaten/vaatsegmenten? Kunnen secundaire veranderingen door aangrenzende ontsteking als verklaring worden uitgesloten?;
- Wat is de lokalisatie van het ontstekingsinfiltraat rond vaten, in de vaatwand, transmuraal? Is er fibrinoïde necrose? Associatie met necrose?

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## De plaats van ANCA in de diagnostiek van vasculitis

### Uitgangsvraag

Wat is de plaats van ANCA in de diagnostiek?

### Aanbeveling

Voor het bepalen van ANCA wordt als standaard beschouwd dat er gebruik gemaakt wordt van een combinatie van de indirecte immunofluorescentietest en antigeenspecifieke (MPO en PR3) assays (dit zijn vaak ELISA's).

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvragen werden geen overwegingen geformuleerd.

### Inleiding

De initiële laboratoriumdiagnostiek bij verdenking vasculitis is gebaseerd op drie pijlers (Tabel 1). [Cohen Tervaert, 1993]

Tabel 1. Laboratoriumdiagnostiek bij verdenking vasculitis (naar Cohen Tervaert, 1993)

Systemische ontsteking	Orgaanbetrokkenheid	Typering vasculitis
Bezinkingssnelheid erythrocyten	Transaminases	ANCA
C-reactive proteïne (CRP)	Creatinine	Hepatitis B/C-serologie
Leucocytentelling	Urineanalyse (incl. proteïnurie, sediment)	Hiv-serologie
Leucocytendifferentiatie	Liquor (eiwit, pleiocytose)	Cryoglobulines
Totaal eosinofielen		Complement (C3 en C4)
		IgM reumafactor en anti-CCP
		Anti-nucleaire antistoffen
		Anti-GBM antistoffen

Allereerst wordt bekeken of er sprake is van systemische ontsteking. Bij verdenking op systemische vasculitis wordt altijd een marker voor de acutefaserespons (bij voorkeur CRP) bepaald. Voor verdere typering van de vasculitis is de leukocytentelling, leukocytendifferentiatie en totaal aantal eosinofiele granulocyten van belang. Daarnaast worden ook altijd transaminasen en creatinine bepaald en wordt de urine onderzocht, in verband met mogelijke betrokkenheid van lever en nier. Het liquoronderzoek wordt alleen verricht bij verdenking op cerebrale manifestatie en is daarom slechts incidenteel geïndiceerd. Voor verdere typering van de vasculitis zijn ANCA, cryoglobulinen, complement, ANA, reumafactor c.q. anti-CCP van belang, alsmede hepatitis- en hiv-serologie (vooral in verband met de eventueel te starten immunosuppressieve therapie). De antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA) spelen in de typering een belangrijke rol en de waarde van deze bepaling zal hieronder verder toegelicht worden. De uitslag van de laboratoriumbepaling(en) kan verder richting geven aan het diagnostisch proces, c.q. aanvullend onderzoek, biopsie en/of diagnosestelling. Zie ook de *Samenvatting/diagnostisch stroomdiagram*.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>Het testen voor ANCA, mits in de juiste context (tabel 2) en op de juiste wijze (screening met de indirecte immunofluorescentietest en bij C-ANCA- of P-ANCA-patroon specifieke testen voor zowel MPO- als PR3-ANCA) uitgevoerd, is een waardevol hulpmiddel voor het diagnosticeren van ANCA-geassocieerde vasculitis.</p> <p><i>B Choi, 2001; B: Hagen, 1998</i></p>
-----------------	---

## Samenvatting literatuur

Antineutrofiele cytoplasmatische antistoffen (ANCA) worden gevonden in patiënten met vasculitis van de kleine bloedvaten. Het serologisch aantonen van deze antistoffen is met name bruikbaar bij het diagnosticeren van de zogeheten ANCA-geassocieerde vasculitiden: de ziekte van Wegener (wegenergranulomatose), microscopische polyangiitis, churg-straussyndroom, en de lokale varianten van deze ziektebeelden, te weten pauci-immun necrotiserende, crescentische glomerulonefritis en pulmonaire capillaritis. De klinische definities van deze ziektebeelden omvatten overigens niet het aantonen van ANCA, maar berusten op karakteristieke klinische manifestaties en histopathologische bevindingen in biopsiemateriaal verkregen uit door vasculitis aangetaste weefsels. [Leavitt, 1990; Jennette, 1997]

Voor ANCA-geassocieerde vasculitis zijn antistoffen gericht tegen myeloperoxidase (MPO-ANCA) en proteïnase-3 (PR3-ANCA) klinisch relevant. De meest gebruikte screeningstechniek voor het aantonen van ANCA is de indirecte immunofluorescentietest. Indien gebruik gemaakt wordt van in ethanol gefixeerde neutrofiele granulocyten, resulteert een MPO-ANCA in een perinucleaire aankleuring met nucleaire extensie (P-ANCA), en een PR3-ANCA in een granulaire, cytoplasmatische aankleuring geconcentreerd tussen de kernlobben (C-ANCA). Behoudens het subjectieve karakter van de beoordeling van indirecte immunofluorescentietest, zelfs door goed geschoolde analisten, is echter niet iedere C-ANCA gelijk aan PR3-ANCA, en is zeker niet iedere P-ANCA gelijk aan MPO-ANCA. De internationale consensus stelt dan ook dat alle met indirecte immunofluorescentietest gevonden ANCA, onafhankelijk van de typering, vervolgens getest dienen te worden voor aanwezigheid van MPO- en PR3-ANCA. [Savige, 1999] De literatuur is daarom onderzocht op basis van dit uitgangspunt.

De internationale consensus voor het testen van ANCA is tot stand gekomen vanuit een concept zoals geformuleerd door immunologen van 8 Australische laboratoria, het concept is vervolgens uitvoerig bediscussieerd door 120 deelnemers uit 21 landen tijdens een *ANCA and Vasculitis symposium*, en na aanpassing tenslotte gedistribueerd naar de oorspronkelijke opstellers en 11 internationale experts voor ratificatie. [Savige, 1999] In deze internationale consensus is een lijst van klinische indicaties opgesteld waarbij het testen van ANCA het meest aangewezen is (tabel 2). Deze klinische indicaties gelden alleen indien er geen duidelijke andere oorzaak is voor de betreffende manifestatie en beperken zich tot die welke geassocieerd zijn met kleine vaten vasculitiden. Andere ziektebeelden waarbij ANCA (niet MPO- of PR3-ANCA) beschreven zijn, zijn hier dus buiten beschouwing gelaten. [Savige, 2003]

Tabel 2. Klinische indicatie voor aanvragen ANCA test (naar Savige, 1999)

Glomerulonefritis, vooral snel-progressieve glomerulonefritis
Pulmonale hemorragie, vooral pulmonaal-renaal syndroom
Cutane vasculitis met systemische kenmerken zoals koorts, gewichtsverlies, myalgia, artralgieën of artritis
Multipale longnoduli
Chronische, destructieve ziekte van de bovenste luchtwegen gekenmerkt door neusbloedingen of erosieve veranderingen van de nasale mucosa
Subglottis tracheale stenose
Multipale mononeuropathie of andere perifere neuropathie
Retro-orbitale massa, perifere ulceratieve keratitis of necrotiserende scleritis

Het effect van deze internationale richtlijn, zoals oorspronkelijk beschreven door Savige et al., 1999], voor het aanvragen van ANCA-testen is gevalideerd in een retrospectieve studie waarin 497 opeenvolgende 'nieuwe' patiënten geïncludeerd werden waarvoor ANCA-testen aangevraagd waren. [Mandl, 2002] Exclusiecriteria waren: het niet beschikbaar zijn van de status (n=21), een reeds gestelde diagnose ANCA-geassocieerde vasculitis (n=50), systemische maligniteit (n=26), en reeds uitgevoerde ANCA-testen voor de inclusieperiode (n=21). Belangrijkste bevinding van deze studie is dat de ANCA-aanvragen met 23% gereduceerd hadden kunnen worden indien de richtlijn gehanteerd was. Dit effect zou niet ten koste zijn gegaan van het missen van ANCA-geassocieerde vasculitispatiënten, maar door de retrospectieve aanpak van deze studie kan het verdere beleid bepaald zijn door de ANCA-uitslag en de arts weerhouden hebben van het nemen van een weefselbiopt, resulterend in een misclassificatiebias in deze studie. Echter, alle patiënten die negatief bevonden werden voor ANCA-geassocieerde vasculitis, bleken geen ANCA-geassocieerde vasculitis te ontwikkelen bij het vervolgen tijdens 8 tot 12 maanden.

Indien de aanvraag voor ANCA-testen op klinische gronden aangewezen is, dient dit volgens de consensus te gebeuren op basis van screening met behulp van indirecte immunofluorescentietest idem waarbij positieve bevindingen gevolgd worden door bij voorkeur kwantitatieve, antigeenspecifieke testen voor het aantonen van MPO- en PR3-ANCA. [Savige, 1999] Een systematische review van de literatuur over de rol van ANCA bij ANCA-geassocieerde vasculitis wordt echter bemoeilijkt door de volgende aspecten:

- Er bestaat voornamelijk geen geaccepteerde standaard voor ANCA waardoor, veelal commerciële, testen onderling moeilijk vergelijkbaar zijn; in een kleine studie is gebleken dat optimalisering van de afkapwaarde op basis van ROC-curves sterk bijdraagt aan standaardisatie [Holle, 2005];
- Startverduunningen van serum-ANCA-testen zijn variabel (gevoeligheid van een test is overigens niet alleen afhankelijk van de serumverduunning, maar ook van bijvoorbeeld het antigeensubstraat, het conjugaat, en de afleesapparatuur);
- Testkarakteristieken worden uitgedrukt ten opzichte van ANCA-geassocieerde vasculitis als geheel of ten opzichte van de afzonderlijke ziektebeelden;
- De afzonderlijke ziektebeelden vertonen een verschillende prevalentie van MPO- en PR3-ANCA [Wiik, 2002];
- Binnen Europa blijkt er sprake van een geografische distributie in de incidentie van de verschillende ziektebeelden met vaker de ziekte van Wegener in de Scandinavische landen en meer microscopische angiitis in het Middellandse Zeegebied [Watts, 2005].

De studies waarop de hier beschreven diagnostische waarde van ANCA-testen gebaseerd is, zijn gerangschikt naar mate van bewijskracht in de *evidence tabel*.

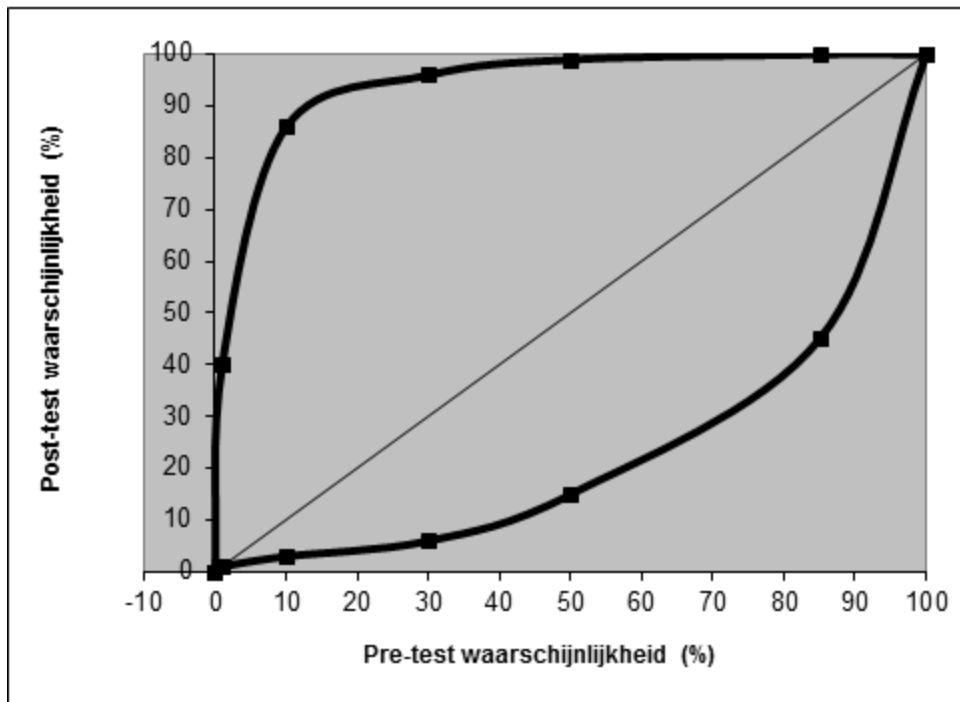
Er is één meta-analyse beschikbaar die de testkarakteristieken van ANCA, gemeten volgens de consensus (C-ANCA/PR3-ANCA of P-ANCA/MPO-ANCA), in het totale spectrum van ANCA-geassocieerde vasculitis beschrijft (Evidence niveau B). [Choi, 2001] Op basis van inclusiecriteria (opeenvolgende/randomverzameling, Chapel-Hill-/biopsiecriteria voor diagnose, inclusie van controles en de mogelijkheid om een 2x2 contingentietabel te reproduceren) bleken er slechts 5 originele onderzoeksartikelen geschikt. Resultaten van de testkarakteristieken, berekend op basis van 444 ANCA-geassocieerde vasculitispatiënten en 1076 ziektecontroles, zijn weergegeven in tabel 3. De testkarakteristieken in tabel 3 laten zien dat, indien ANCA gemeten worden volgens de consensus, er sprake is van een goede specificiteit en redelijke sensitiviteit. Echter, gegeven de zeer lage prevalentie van ANCA-geassocieerde vasculitis [Mohammad, 2007; zie ook referenties in dit artikel] is de kans op een fout-positieve uitslag in de doorsneepopulatie zeer groot; vanwege dezelfde reden is de kans op een fout-negatieve uitslag in de doorsneepopulatie zeer klein. Dit resulteert dan ook in een zeer lage voorspellende waarde bij een positieve testuitslag en een zeer hoge voorspellende waarde bij een negatieve testuitslag (niet opgenomen in tabel 12.3). Vanzelfsprekend is voor het interpreteren van een positieve testuitslag de klinische manifestatie van groot belang en daarbij is eigenlijk de likelihood ratio (LR) het meest relevant. Deze factor geeft namelijk aan in welke mate de kans op de betreffende diagnose is verhoogd bij een positieve testuitslag, en is verlaagd bij een negatieve testuitslag. In de meta-analyse van Choi (2001) is uitvoerig, en met voorbeelden, beschreven wat het effect is van klinische manifestatie op interpretatie van de resultaten. Een en ander is als voorbeeld geïllustreerd in figuur 1.

Tabel 3. Testkarakteristieken van ANCA-diagnostiek\* voor AAV\*\*

	AAV (Choi, 2001)	AAV (Hagen, 1998)	WG (Hagen, 1998)	MPA (Hagen, 1998)
Sensitiviteit	84,7%	71,7%	73,2%	68,2%
Specificiteit	98,6%	98,4%	98,4%	98,4%
Prevalentie	15/100.000	15/100.000	9/100.000	5/100.000
LR+	60,5	44,0	44,9	41,8
LR-	0,16	0,29	0,27	0,32

\* Testkarakteristieken zijn berekend uitsluitend op basis van ziektecontroles; prevalentiegegevens zijn afgeleid uit Mohammad, 2007 (en referenties in dit artikel)

\*\* Afkortingen: AAV, ANCA-geassocieerde vasculitis; ANCA, anti-neutrofiele cytoplasmatische antistof; LR+, likelihood ratio bij positieve test; LR-, likelihood ratio bij negatieve test; MPA, microscopische polyangiitis; WG, Wegenergranulomatose (ziekte van Wegener).



Figuur 1. Diagnostische waarschijnlijkheid afhankelijk van klinische presentatie en het al dan niet positief zijn van de ANCA-serologie (aangepast van Choi et al, 2001). Van 5 klinische manifestaties van ANCA-geassocieerde vasculitis (A, sinusbetrokkenheid; B, sinus- en longbetrokkenheid; C, sinusbetrokkenheid en glomerulonefritis; D, snel progressieve glomerulonefritis; E, sinus- en longbetrokkenheid en glomerulonefritis) is de pretestwaarschijnlijkheid aangegeven op de X-as. De gegeven waarden zijn schattingen op basis van literatuurgegevens. De bovenste en onderste grafiekcurves tonen de posttestwaarschijnlijkheid nadat ANCA-testen respectievelijk positief of negatief zijn gebleken. De gegeven waarden zijn berekend aan de hand van de testkarakteristieken zoals beschreven in tabel 3 (Bayes' theorema).

Bij presentatie met snel-progressieve glomerulonefritis stijgt de kans op vasculitis van ~ 50% naar bijna 100% bij een positieve ANCA-test (P-ANCA/MPO-ANCA of C-ANCA/PR3-ANCA). Indien er slechts sprake is van sinusbetrokkenheid stijgt de kans van ~ 1% naar iets minder dan 40%. Hoewel dit nog een aanzienlijke stijging betreft, blijft deze kans te laag om de patiënt aan langdurige, zware immunosuppressie te onderwerpen. In deze situatie is er dus additioneel bewijs van de vasculitis nodig.

Nadeel van de meta-analyse van Choi (2001) is enerzijds het feit dat de verschillende ziektebeelden van ANCA-geassocieerde vasculitis niet worden onderscheiden en anderzijds dat er patiënten geïnccludeerd zijn die reeds langer bekend waren met ANCA-geassocieerde vasculitis. Deze onderscheiden worden echter wel gemaakt in één van de 5 originele onderzoeksartikelen waarop de meta-analyse is gebaseerd (Evidence niveau B). [Hagen, 1998] De 159 nieuwe patiënten worden onderscheiden naar ziektebeeld. Slechts een klein deel van de ANCA-geassocieerde vasculitispatiënten (< 15%) had op het moment van monsternamen reeds langere tijd immunosuppressie (> 21 dagen); 45% van de ziektecontroles had eveneens enige vorm van immunosuppressieve therapie. Resultaten van de testkarakteristieken, berekend op basis van 159 nieuwe ANCA-geassocieerde vasculitispatiënten (97 met ziekte van Wegener, 44 met microscopische polyangiïtis, 12 met idiopathische snel-progressieve glomerulonefritis en 6 met churg-straussyndroom) en 184 ziektecontroles, zijn weergegeven in tabel 3.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Bird AG. Is there life in the formalin fixed neutrophil for ANCA testing? no! J Clin Pathol 1999; 52: 403-4.
- 2 - Boomsma MM, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Kallenberg CG, Moguilevsky N, Limburg PC, et al. Native and recombinant proteins to analyze auto-antibodies to myeloperoxidase in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. J Immunol Methods 2001; 254: 47-58.
- 3 - Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. J Rheumatol 2001; 28: 1584-90.
- 4 - Cohen Tervaert JW, Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. Rheum Dis Clin North Am 1993; 19: 913-40.
- 5 - Cohen Tervaert JW, Mulder L, Stegeman CA, Elema J, Huitema M, The H, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. Ann Rheum Dis 1993; 52: 115-20.
- 6 - Cohen Tervaert JW, Paassen P van, Damoiseaux JG. Type II cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C infection. The Dutch experience. Ann N Y Acad Sci 2007; 1107: 251.
- 7 - Csernok E, Holle J, Hellmich B, Willem J, Tervaert C, Kallenberg CG, et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a multicentre study. Rheumatology 2004; 43: 174-80.
- 8 - Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 54-63.
- 9 - Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. Semin Arthritis Rheum 2004; 33: 355-74.
- 10 - Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. Kidney Int 1998; 53: 743-53.
- 11 - Holle, JU, Hellmich B, Backes M, Gross WL, Csernok E. Variations in performance characteristics of commercial enzyme immunoassay kits for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies: what is the optimal cut off? Ann Rheum Dis 2005; 64: 1773-9.
- 12 - Jennette JC, Falk RJ. 1997. Small-vessel vasculitis. N Engl J Med 337: 1512-23.
- 13 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-92.
- 14 - Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1101-7.
- 15 - Lee SS, Lawton JW, Chak W. Distinction between antinuclear antibody and P-ANCA. J Clin Pathol 1991; 44: 962-3.
- 16 - Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? Arch Intern Med 2002; 162: 1509-14.
- 17 - Merkel PA. Drug-induced vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27: 849-62.
- 18 - Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegeners granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology 2007; 46: 1329-37.
- 19 - Rutgers A, Damoiseaux JG, Roozendaal C, Limburg PC, Stegeman CA, Cohen Tervaert JW. ANCA-GBM dot-blot: evaluation of an assay in the differential diagnosis of patients presenting with rapidly progressive glomerulonephritis. J Clin Immunol 2004; 24: 435-40.
- 20 - Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. Lancet

Infect Dis 2005; 5: 227-36.

21 - Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the international consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-8.

22 - Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.

23 - Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine* 2001; 80: 391-404.

24 - Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008; 54: 39-43.

25 - Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 191-207.

26 - Westman KW, Bygren PG, Eilert I, Wiik A, Wieslander J. Rapid screening assay for anti-GBM antibody and ANCAs; an important tool for the differential diagnosis of pulmonary renal syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1863-8.

27 - Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2954-65.

28 - Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology* 2002; 41: 481-3.



## De beste volgorde van testen (indirecte immunofluorescentietest en antigeenspecifieke testen) bij vasculitis

### Uitgangsvraag

Wat is de beste volgorde van testen (indirecte immunofluorescentietest en antigeenspecifieke testen)?

### Aanbeveling

Voor het bepalen van ANCA wordt geadviseerd om alle sera te screenen met de indirecte immunofluorescentietest; het verdient geen aanbeveling om te screenen met antigeen-specifieke ELISA's (of gelijksoortige antigeenspecifieke testen).

Het kan zinvol zijn om, in geval van storende ANA reactiviteit in de indirecte immunofluorescentietest, een ANCA-test op formalinegefixeerde neutrofiële granulocyten uit te voeren om een P-ANCA te kunnen identificeren.

### Overwegingen

Uitgaande van het feit dat twee testen (indirecte immunofluorescentietest en antigeenspecifieke testen) positief dienen te zijn voor optimaal gebruik in het kader van vasculitis, maakt het niet uit welke test eerst uitgevoerd wordt om de positieve sera voor de tweede test te selecteren. Echter, omdat er sprake is van twee antigeenspecifieke testen (MPO en PR3) is het kosteneffectiever om te screenen met behulp van de indirecte immunofluorescentietest. Een tweede belangrijke reden om te screenen met de indirecte immunofluorescentietest is het feit dat deze test ook relevant is in het kader van andere ziektebeelden zoals inflammatoir darmlijden en auto-immuun hepatitis. Ook volgens de internationale consensus dienen alle sera van nieuwe patiënten getest te worden met de indirecte immunofluorescentietest. De opgegeven reden is overigens dat in 10% van de patiënten met de ziekte van Wegener of microscopische polyangiïtis de ANCA alleen aantoonbaar zijn met de indirecte immunofluorescentietest. [Savige, 1999] Deze reden is erg discutabel aangezien de verkregen hoge specificiteit en hoge voorspellende waarde van een positieve test op basis van C-ANCA/PR3-ANCA en P-ANCA/MPO-ANCA positiviteit, verloren gaat indien toch in de indirecte immunofluorescentietest verkregen enkel-positieve resultaten meegewogen worden (zie ook de submodule over capture en directe ELISA's).

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	<p>Volgens de internationale consensus dienen sera van patiënten verdacht van ANCA-geassocieerde vasculitis getest te worden met de indirecte immunofluorescentie test. Aangezien voor optimale testkarakteristieken zowel de indirecte immunofluorescentietest als de antigeenspecifieke test positief dient te zijn, is in het kader van ANCA-geassocieerde vasculitis de volgorde van testen niet belangrijk. Echter, de indirecte immunofluorescentie test is ook relevant voor andere ziektebeelden.</p> <p><i>D Savige, 1999; Savige, 2003</i></p>
-----------------	--

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Bird AG. Is there life in the formalin fixed neutrophil for ANCA testing? no! *J Clin Pathol* 1999; 52: 403-4.
- 2 - Boomsma MM, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Kallenberg CG, Moguilevsky N, Limburg PC, et al. Native and recombinant proteins to analyze auto-antibodies to myeloperoxidase in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Immunol Methods* 2001; 254: 47-58.
- 3 - Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol* 2001; 28: 1584-90.
- 4 - Cohen Tervaert JW, Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 913-40.
- 5 - Cohen Tervaert JW, Mulder L, Stegeman CA, Elema J, Huitema M, The H, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 115-20.
- 6 - Cohen Tervaert JW, Paassen P van, Damoiseaux JG. Type II cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C infection. The Dutch experience. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 251.
- 7 - Csernok E, Holle J, Hellmich B, Willem J, Tervaert C, Kallenberg CG, et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a multicentre study. *Rheumatology* 2004; 43: 174-80.
- 8 - Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.
- 9 - Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-74.
- 10 - Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
- 11 - Holle JU, Hellmich B, Backes M, Gross WL, Csernok E. Variations in performance characteristics of commercial enzyme immunoassay kits for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies: what is the optimal cut off? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1773-9.
- 12 - Jennette JC, Falk RJ. 1997. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337: 1512-23.
- 13 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- 14 - Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
- 15 - Lee SS, Lawton JW, Chak W. Distinction between antinuclear antibody and P-ANCA. *J Clin Pathol* 1991; 44: 962-3.
- 16 - Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med* 2002; 162: 1509-14.
- 17 - Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 849-62.
- 18 - Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegeners granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.
- 19 - Rutgers A, Damoiseaux JG, Roozendaal C, Limburg PC, Stegeman CA, Cohen Tervaert JW. ANCA-GBM dot-blot: evaluation of an assay in the differential diagnosis of patients presenting with rapidly progressive glomerulonephritis. *J Clin Immunol* 2004; 24: 435-40.
- 20 - Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 227-36.
- 21 - Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the international consensus

- statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-8.
- 22 - Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.
- 23 - Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine* 2001; 80: 391-404.
- 24 - Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egnér W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008; 54: 39-43.
- 25 - Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 191-207.
- 26 - Westman KW, Bygren PG, Eilert I, Wiik A, Wieslander J. Rapid screening assay for anti-GBM antibody and ANCA; an important tool for the differential diagnosis of pulmonary renal syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1863-8.
- 27 - Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2954-65.
- 28 - Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology* 2002; 41: 481-3.

# Beoordeling ANCA met de indirecte immunofluorescentietest in sera met antinucleaire antistoffen

## Uitgangsvraag

Hoe worden ANCA met de indirecte immunofluorescentietest beoordeeld in sera met antinucleaire antistoffen?

## Aanbeveling

Het verdient aanbeveling om voor de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis capture ELISA's te gebruiken in plaats van directe ELISA's (of gelijksoortige antigeenspecifieke testen) voor het aantonen van MPO- en PR3-ANCA.

## Overwegingen

Indien antinucleaire antistoffen (ANA) aanwezig zijn in het patiëntenserum kan het aflezen van een P-ANCA-patroon verhinderd worden. Hierdoor wordt dus ook voorkomen dat er een P-ANCA-/MPO-ANCA-resultaat volgt. Het P-ANCA-patroon is echter een artefact als gevolg van de gebruikelijke ethanolfixatie van de neutrofiële granulocyten waardoor een aantal eiwitten uit de granula op basis van lading binden aan de celkern. In geval van een formalinefixatie zullen de betreffende eiwitten cytoplasmatisch blijven. Hoewel de literatuur hierover verdeeld is [Lee,1991; Bird, 1999], kan de combinatie van ethanol- en formalinegefixeerde neutrofiële granulocyten in geval van storende ANA mogelijk een oplossing bieden om een P-ANCA te identificeren.

## Conclusies

<b>Niveau 4</b>	<p>Het testen van ANCA op formalinegefixeerde neutrofielen, naast ethanolgefixeerde neutrofielen, biedt misschien de mogelijkheid om de voor ANCA-geassocieerde vasculitis relevante P-ANCA patronen te onderscheiden van irrelevante P-ANCA patronen. Hierover bestaat geen consensus.</p> <p><i>D Savage, 2003</i></p>
-----------------	--

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Referenties

- 1 - Bird AG. Is there life in the formalin fixed neutrophil for ANCA testing? no! J Clin Pathol 1999; 52: 403-4.
- 2 - Boomsma MM, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Kallenberg CG, Moguilevsky N, Limburg PC, et al. Native and recombinant proteins to analyze auto-antibodies to myeloperoxidase in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. J Immunol Methods 2001; 254: 47-58.
- 3 - Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. J Rheumatol 2001; 28: 1584-90.

- 4 - Cohen Tervaert JW, Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 913-40.
- 5 - Cohen Tervaert JW, Mulder L, Stegeman CA, Elema J, Huitema M, The H, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 115-20.
- 6 - Cohen Tervaert JW, Paassen P van, Damoiseaux JG. Type II cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C infection. The Dutch experience. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 251.
- 7 - Csernok E, Holle J, Hellmich B, Willem J, Tervaert C, Kallenberg CG, et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a multicentre study. *Rheumatology* 2004; 43: 174-80.
- 8 - Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.
- 9 - Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-74.
- 10 - Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
- 11 - Holle JU, Hellmich B, Backes M, Gross WL, Csernok E. Variations in performance characteristics of commercial enzyme immunoassay kits for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies: what is the optimal cut off? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1773-9.
- 12 - Jennette JC, Falk RJ. 1997. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337: 1512-23.
- 13 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- 14 - Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
- 15 - Lee SS, Lawton JW, Chak W. Distinction between antinuclear antibody and P-ANCA. *J Clin Pathol* 1991; 44: 962-3.
- 16 - Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med* 2002; 162: 1509-14.
- 17 - Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 849-62.
- 18 - Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegeners granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.
- 19 - Rutgers A, Damoiseaux JG, Roozendaal C, Limburg PC, Stegeman CA, Cohen Tervaert JW. ANCA-GBM dot-blot: evaluation of an assay in the differential diagnosis of patients presenting with rapidly progressive glomerulonephritis. *J Clin Immunol* 2004; 24: 435-40.
- 20 - Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 227-36.
- 21 - Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the international consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-8.
- 22 - Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.
- 23 - Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine* 2001; 80: 391-404.
- 24 - Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008; 54: 39-43.
- 25 - Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 191-207.
- 26 - Westman KW, Bygren PG, Eilert I, Wiik A, Wieslander J. Rapid screening assay for anti-GBM antibody and ANCA; an important tool for the differential diagnosis of pulmonary renal syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1863-8.
- 27 - Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not

autoimmune vasculitis. Arthritis Rheum 2004; 50: 2954-65.

28 - Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. Rheumatology 2002; 41: 481-3.

## Captures versus directe ELISA's bij de diagnostiek van vasculitis

### Uitgangsvraag

Zijn capture ELISA's beter dan directe ELISA's?

### Aanbeveling

Indien in het serum van een patiënt zowel MPO- als PR3-ANCA aangetoond worden verdient het aanbeveling om een drug-induced vasculitis te overwegen; het kan zinvol zijn om in deze gevallen een HLE-ANCA te bepalen.

### Overwegingen

Vergelijkende studies hebben laten zien dat de specificiteit van *capture* ELISA's voor het aantonen van zowel MPO- als PR3-ANCA specifiekere zijn dan directe ELISA's. [Boomsma, 2001; Csernok, 2004] Dit is ook te verwachten op basis van het verschil in techniek waarbij in de capture ELISA als het ware een extra zuivering van het antigeen toegepast wordt. Belangrijk is echter ook dat in geval van PR3-ANCA, maar dus niet van MPO-ANCA, de capture ELISA sensitiever is. [Csernok, 2004]

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	<p>Voor het aantonen van MPO- en PR3-ANCA hebben capture ELISA's betere testkarakteristieken dan directe ELISA's (of gelijksoortige antigeenspecifieke testen).</p> <p><i>B</i>     <i>Boomsma, 2001; Csernok, 2004</i></p>
-----------------	---

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

### Referenties

- 1 - Bird AG. Is there life in the formalin fixed neutrophil for ANCA testing? no! J Clin Pathol 1999; 52: 403-4.
- 2 - Boomsma MM, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Kallenberg CG, Moguelevsky N, Limburg PC, et al. Native and recombinant proteins to analyze auto-antibodies to myeloperoxidase in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. J Immunol Methods 2001; 254: 47-58.
- 3 - Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. J Rheumatol 2001; 28: 1584-90.
- 4 - Cohen Tervaert JW, Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. Rheum Dis Clin North Am 1993; 19: 913-40.
- 5 - Cohen Tervaert JW, Mulder L, Stegeman CA, Elema J, Huitema M, The H, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. Ann Rheum Dis 1993; 52: 115-20.
- 6 - Cohen Tervaert JW, Paassen P van, Damoiseaux JG. Type II cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C infection.

The Dutch experience. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 251.

7 - Csernok E, Holle J, Hellmich B, Willem J, Tervaert C, Kallenberg CG, et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a multicentre study. *Rheumatology* 2004; 43: 174-80.

8 - Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.

9 - Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-74.

10 - Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.

11 - Holle JU, Hellmich B, Backes M, Gross WL, Csernok E. Variations in performance characteristics of commercial enzyme immunoassay kits for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies: what is the optimal cut off? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1773-9.

12 - Jennette JC, Falk RJ. 1997. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337: 1512-23.

13 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.

14 - Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.

15 - Lee SS, Lawton JW, Chak W. Distinction between antinuclear antibody and P-ANCA. *J Clin Pathol* 1991; 44: 962-3.

16 - Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med* 2002; 162: 1509-14.

17 - Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 849-62.

18 - Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.

19 - Rutgers A, Damoiseaux JG, Roozendaal C, Limburg PC, Stegeman CA, Cohen Tervaert JW. ANCA-GBM dot-blot: evaluation of an assay in the differential diagnosis of patients presenting with rapidly progressive glomerulonephritis. *J Clin Immunol* 2004; 24: 435-40.

20 - Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 227-36.

21 - Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the international consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-8.

22 - Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.

23 - Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener's granulomatosis. *Medicine* 2001; 80: 391-404.

24 - Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008; 54: 39-43.

25 - Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 191-207.

26 - Westman KW, Bygren PG, Eilert I, Wiik A, Wieslander J. Rapid screening assay for anti-GBM antibody and ANCA; an important tool for the differential diagnosis of pulmonary renal syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1863-8.

27 - Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2954-65.

28 - Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology* 2002; 41: 481-3.



# Rol van Elastase-ANCA-bepaling bij diagnostiek van vasculitis

## Uitgangsvraag

Is er een rol voor Elastase-ANCA-bepaling?

## Aanbeveling

Terughoudendheid is geboden voor de toepassing HLE-ANCA om bij destructieve laesies van het neustussenschot het onderscheid te maken tussen de ziekte van Wegener en cocaïne misbruik.

## Overwegingen

Een derde type ANCA, de Elastase-ANCA of HLE-ANCA, lijkt relevant in het kader van drug-induced vasculitis [Merkel, 2001]. De meeste vormen van drug-induced ANCA-geassocieerde vasculitis zijn geassocieerd met schildkliermedicatie zoals propylthiouracil. In deze gevallen zijn ANCA vaak gericht tegen meerdere specificiteiten. Enerzijds is er vaak sprake van zowel MPO- als PR3-ANCA, een combinatie die normaliter zeer uitzonderlijk is, en anderzijds zijn er tevens HLE-ANCA aantoonbaar. Daarnaast kunnen HLE-ANCA mogelijk bij destructieve laesies van het neustussenschot het onderscheid maken tussen de ziekte van Wegener en cocaïnemisbruik (HLE-ANCA positief). [Trimarchi, 2001] Echter, deze resultaten zijn sterk afhankelijk van de gebruikte testmethode en bovendien zijn ze in dezelfde patiëntenpopulatie slecht reproduceerbaar. [Wiesner, 2004] Belangrijk is overigens dat HLE-ANCA vrijwel niet voorkomen bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis. [Cohen Tervaert, 1993]

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	<p>De toegevoegde waarde van het testen voor HLE-ANCA is beperkt bij verdenking op drug-induced vasculitis en/of het onderscheiden van de ziekte van Wegener en cocaïnemisbruik bij destructieve laesies van het neustussenschot. Hierover bestaat geen consensus.</p> <p><i>B</i>     <i>Merkerl, 2001; Trimarchi, 2001</i></p>
-----------------	--

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Bird AG. Is there life in the formalin fixed neutrophil for ANCA testing? no! J Clin Pathol 1999; 52: 403-4.
- 2 - Boomsma MM, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Kallenberg CG, Moguilevsky N, Limburg PC, et al. Native and recombinant proteins to analyze auto-antibodies to myeloperoxidase in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. J Immunol Methods 2001; 254: 47-58.
- 3 - Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for

- idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antityeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol* 2001; 28: 1584-90.
- 4 - Cohen Tervaert JW, Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 913-40.
- 5 - Cohen Tervaert JW, Mulder L, Stegeman CA, Elema J, Huitema M, The H, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 115-20.
- 6 - Cohen Tervaert JW, Paassen P van, Damoiseaux JG. Type II cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C infection. The Dutch experience. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 251.
- 7 - Csernok E, Holle J, Hellmich B, Willem J, Tervaert C, Kallenberg CG, et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a multicentre study. *Rheumatology* 2004; 43: 174-80.
- 8 - Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.
- 9 - Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-74.
- 10 - Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
- 11 - Holle JU, Hellmich B, Backes M, Gross WL, Csernok E. Variations in performance characteristics of commercial enzyme immunoassay kits for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies: what is the optimal cut off? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1773-9.
- 12 - Jennette JC, Falk RJ. 1997. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337: 1512-23.
- 13 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- 14 - Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
- 15 - Lee SS, Lawton JW, Chak W. Distinction between antinuclear antibody and P-ANCA. *J Clin Pathol* 1991; 44: 962-3.
- 16 - Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med* 2002; 162: 1509-14.
- 17 - Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 849-62.
- 18 - Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegeners granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.
- 19 - Rutgers A, Damoiseaux JG, Roozendaal C, Limburg PC, Stegeman CA, Cohen Tervaert JW. ANCA-GBM dot-blot: evaluation of an assay in the differential diagnosis of patients presenting with rapidly progressive glomerulonephritis. *J Clin Immunol* 2004; 24: 435-40.
- 20 - Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 227-36.
- 21 - Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the international consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-8.
- 22 - Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.
- 23 - Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine* 2001; 80: 391-404.
- 24 - Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008; 54: 39-43.
- 25 - Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 191-207.
- 26 - Westman KW, Bygren PG, Eilert I, Wiik A, Wieslander J. Rapid screening assay for anti-GBM antibody and ANCA; an important tool for the differential diagnosis of pulmonary renal syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1863-8.
- 27 - Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies

reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2954-65.

28 - Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology* 2002; 41: 481-3.

# Effect incidentie en klinische manifestatie op interpretatie van ANCA resultatie bij diagnostiek vasculitis

## Uitgangsvraag

Wat is het effect van incidentie en klinische manifestatie op interpretatie van resultaten?

## Aanbeveling

Gegeven de incidentie van ANCA-geassocieerde vasculitis is het sterk te ontraden dat in de huisartsenpraktijk ANCA-testen aangevraagd worden. Indien er in die omgeving sprake is van snel-progressief nierlijden en/of pulmonale hemorragie is het vanzelfsprekend aangewezen dat de patiënt met spoed doorverwezen wordt.

## Overwegingen

De jaarlijkse incidentie van ANCA-geassocieerde vasculitis ligt tussen de 10-20/miljoen. [Watts, 2005] In een situatie waarin de incidentie van de ziekte laag zal zijn, bijvoorbeeld in de huisartsenpraktijk, is de kans op een vals-positieve test vele malen groter dan op een terecht-positieve test (vide supra). Zelfs als door de klinische presentatie de pretestkans 0,1% wordt, betekent dat dat er per terecht-positieve test ~ 15 vals-positieve testen volgen.

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Op basis van de lage incidentie van ANCA-geassocieerde vasculitis zijn ANCA-testen niet geschikt voor de huisartsenpraktijk.  <i>B</i> <i>Mohammad, 2007</i>
-----------------	--

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Bird AG. Is there life in the formalin fixed neutrophil for ANCA testing? no! J Clin Pathol 1999; 52: 403-4.
- 2 - Boomsma MM, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Kallenberg CG, Moguilevsky N, Limburg PC, et al. Native and recombinant proteins to analyze auto-antibodies to myeloperoxidase in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. J Immunol Methods 2001; 254: 47-58.
- 3 - Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. J Rheumatol 2001; 28: 1584-90.
- 4 - Cohen Tervaert JW, Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. Rheum Dis Clin North Am 1993; 19: 913-40.
- 5 - Cohen Tervaert JW, Mulder L, Stegeman CA, Elema J, Huitema M, The H, et al. Occurrence of autoantibodies to human

- leucocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 115-20.
- 6 - Cohen Tervaert JW, Paassen P van, Damoiseaux JG. Type II cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C infection. The Dutch experience. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 251.
- 7 - Csernok E, Holle J, Hellmich B, Willem J, Tervaert C, Kallenberg CG, et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a multicentre study. *Rheumatology* 2004; 43: 174-80.
- 8 - Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.
- 9 - Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-74.
- 10 - Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
- 11 - Holle JU, Hellmich B, Backes M, Gross WL, Csernok E. Variations in performance characteristics of commercial enzyme immunoassay kits for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies: what is the optimal cut off? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1773-9.
- 12 - Jennette JC, Falk RJ. 1997. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337: 1512-23.
- 13 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- 14 - Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
- 15 - Lee SS, Lawton JW, Chak W. Distinction between antinuclear antibody and P-ANCA. *J Clin Pathol* 1991; 44: 962-3.
- 16 - Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med* 2002; 162: 1509-14.
- 17 - Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 849-62.
- 18 - Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.
- 19 - Rutgers A, Damoiseaux JG, Roozendaal C, Limburg PC, Stegeman CA, Cohen Tervaert JW. ANCA-GBM dot-blot: evaluation of an assay in the differential diagnosis of patients presenting with rapidly progressive glomerulonephritis. *J Clin Immunol* 2004; 24: 435-40.
- 20 - Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 227-36.
- 21 - Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the international consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-8.
- 22 - Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.
- 23 - Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener's granulomatosis. *Medicine* 2001; 80: 391-404.
- 24 - Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008; 54: 39-43.
- 25 - Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 191-207.
- 26 - Westman KW, Bygren PG, Eilert I, Wiik A, Wieslander J. Rapid screening assay for anti-GBM antibody and ANCA; an important tool for the differential diagnosis of pulmonary renal syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1863-8.
- 27 - Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2954-65.
- 28 - Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology* 2002; 41: 481-3.

# Sneltesten in ANCA-geassocieerde vasculitisdiagnostiek

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van snel-testen in de ANCA-geassocieerde vasculitisdiagnostiek?

## Aanbeveling

De beschikbaarheid van sneltesten verdient aanbeveling om, in geval van presentatie met snel-progressief nierlijden en/of pulmonale hemorragie, ten alle tijden ANCA diagnostiek mogelijk te maken. Bij voorkeur omvat de sneltest ook de bepaling van anti-GBM antistoffen.

Voor een juiste klinische interpretatie is het sterk aan te bevelen dat sneltesten, c.q. combinatietesten, in combinatie met de indirecte immunofluorescentietest worden uitgevoerd. In ieder geval dienen resultaten verkregen uit een sneltest uiteindelijk in de reguliere diagnostiek bevestigd te worden.

## Overwegingen

Er zijn testen voorhanden die in relatief korte tijd gelijktijdig resultaten genereren voor MPO-ANCA, PR3-ANCA en anti-GBM-antistoffen. [Westman, 1997; Rutgers, 2004] Hoewel deze testen niet geëvalueerd zijn in combinatie met indirecte immunofluorescentietestresultaten, bieden deze testen de mogelijkheid om, in geval van presentatie met snel-progressief nierlijden en/of pulmonale hemorragie, ook 's avonds of in de weekeinden ANCA-testen, bij voorkeur in combinatie met anti-GBM-testen, uit te voeren.

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	<p>Betrouwbare sneltesten vormen een belangrijk onderdeel van de ANCA-geassocieerde vasculitis diagnostiek in geval van snel-progressief nierlijden en/of pulmonale hemorragie.</p> <p><i>B Westman, 1997; Rutgers, 2004</i></p>
-----------------	--

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Bird AG. Is there life in the formalin fixed neutrophil for ANCA testing? no! J Clin Pathol 1999; 52: 403-4.
- 2 - Boomsma MM, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Kallenberg CG, Moguelevsky N, Limburg PC, et al. Native and recombinant proteins to analyze auto-antibodies to myeloperoxidase in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. J Immunol Methods 2001; 254: 47-58.
- 3 - Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. J Rheumatol 2001; 28: 1584-90.
- 4 - Cohen Tervaert JW, Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. Rheum Dis Clin North Am 1993;

19: 913-40.

- 5 - Cohen Tervaert JW, Mulder L, Stegeman CA, Elema J, Huitema M, The H, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 115-20.
- 6 - Cohen Tervaert JW, Paassen P van, Damoiseaux JG. Type II cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C infection. The Dutch experience. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 251.
- 7 - Csernok E, Holle J, Hellmich B, Willem J, Tervaert C, Kallenberg CG, et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a multicentre study. *Rheumatology* 2004; 43: 174-80.
- 8 - Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.
- 9 - Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-74.
- 10 - Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
- 11 - Holle JU, Hellmich B, Backes M, Gross WL, Csernok E. Variations in performance characteristics of commercial enzyme immunoassay kits for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies: what is the optimal cut off? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1773-9.
- 12 - Jennette JC, Falk RJ. 1997. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337: 1512-23.
- 13 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- 14 - Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
- 15 - Lee SS, Lawton JW, Chak W. Distinction between antinuclear antibody and P-ANCA. *J Clin Pathol* 1991; 44: 962-3.
- 16 - Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med* 2002; 162: 1509-14.
- 17 - Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 849-62.
- 18 - Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegeners granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.
- 19 - Rutgers A, Damoiseaux JG, Roozendaal C, Limburg PC, Stegeman CA, Cohen Tervaert JW. ANCA-GBM dot-blot: evaluation of an assay in the differential diagnosis of patients presenting with rapidly progressive glomerulonephritis. *J Clin Immunol* 2004; 24: 435-40.
- 20 - Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 227-36.
- 21 - Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the international consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-8.
- 22 - Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.
- 23 - Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine* 2001; 80: 391-404.
- 24 - Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008; 54: 39-43.
- 25 - Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 191-207.
- 26 - Westman KW, Bygren PG, Eilert I, Wiik A, Wieslander J. Rapid screening assay for anti-GBM antibody and ANCA; an important tool for the differential diagnosis of pulmonary renal syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1863-8.
- 27 - Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2954-65.

28 - Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. Rheumatology 2002; 41: 481-3.



## Plaats van cryoglobulines in de diagnostiek van vasculitis

### Uitgangsvraag

Wat is de plaats van cryoglobulines in de diagnostiek?

### Aanbeveling

Bepaling van cryoglobulines verdient aanbeveling bij verdenking van vasculitis van de kleine vaten nadat andere vormen van vasculitis zijn uitgesloten. Advies is om deze aanvraag te combineren met bepaling van complementactivatie (C4) en IgM-reumafactor.

Met name in geval van een sterk verhoogde IgM-reumafactor in combinatie met een verlaging van complementfactor C4, maar een negatieve cryoglobulinetest, is het raadzaam om de afnamecondities van het cryoglobulineserum te controleren.

### Overwegingen

Bij deze uitgangsvragen werden geen overwegingen geformuleerd.

### Inleiding

Cryoglobulines zijn immunoglobulines die reversibel precipiteren bij lage temperaturen. Ze worden geclassificeerd op basis van hun samenstelling:

- Type I: enkel monoklonale immunoglobulines;
- Type II: een mengsel van mono- en polyklonale immunoglobulines;
- Type III: een mengsel van enkel polyklonale immunoglobulines.

Type- I-cryoglobulines zijn meestal van het IgM-isotype en gaan gepaard met lymfoproliferatieve aandoeningen en geven in de regel geen aanleiding tot vasculitis-achtige manifestaties. Type-II- en type-III-cryoglobulines bevatten reumafactor activiteit, respectievelijk monoklonaal en polyklonaal, waardoor immuuncomplexen gevormd worden. De gemengde cryoglobulines (type II en III) veroorzaken een immuuncomplex gemedieerde vasculitis van de kleine bloedvaten en kunnen geclassificeerd worden als essentieel of secundair. De secundaire vormen komen voor in combinatie met auto-immuunziekten van het bindweefsel, lymfoproliferatieve aandoeningen en bepaalde infecties. Zoals in tabel 12.1 aangegeven, is het aantonen en typeren van cryoglobulines van belang voor het bepalen met welk type vasculitis men te maken heeft. Zie ook de *Samenvatting/diagnostisch stroomdiagram*.

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	<p>Bij een vasculitis van de kleine vaten is er een plaats voor de bepaling van cryoglobulines (mits de juiste condities gewaarborgd zijn) nadat andere vormen van vasculitis, zoals onder andere ANCA-geassocieerde vasculitis, zijn uitgesloten. Bij deze aanvraag hoort ook complementactivatie (C4) en IgM-reumafactor.</p> <p><i>D      Ferri 2006</i></p>
-----------------	---

## Samenvatting literatuur

Op basis van de vooralsnog preliminaire classificatiecriteria voor gemengde cryoglobulinemie is purpura de belangrijkste klinische manifestatie, maar daarnaast kan er ook sprake zijn van chronische hepatitis, membranoproliferatieve glomerulonefritis, perifere neuropathie en ulcera van de huid. [Ferri, 2004] Vanzelfsprekend is het aantonen van type-II- of type-III-cryoglobulines in de circulatie essentieel binnen deze criteria. De afnamecondities zijn hierbij echter een zeer kritische factor. [Vermeersch, 2008] Immers, het bloed mag tijdens afname, transport, uitstollen en scheiden van serum niet afkoelen omdat dit tot vroegtijdig verlies van een eventueel cryoprecipitaat kan leiden. Het is dus belangrijk het bloed af te nemen in voorverwarmde buizen (37° C), tijdens transport deze temperatuur te waarborgen en te laten stollen bij eveneens 37 °C gedurende ten minste een uur. In het zo verkregen serum kan vervolgens de aanwezigheid van cryoglobulines gedetecteerd worden door het serum in twee porties bij koude (4 °C) te incuberen gedurende twee tot zeven dagen. Indien op basis van visuele beoordeling een precipitaat zichtbaar is (een afkapwaarde is hierbij niet vastgesteld), wordt een portie wederom bij 37 °C geplaatst om te zien of de precipitatie daadwerkelijk reversibel is. Als dit het geval is, wordt de andere portie uitgewassen voor typering met behulp van immuunfixatie en mogelijk voor kwantificering. Kwantificering gebeurt doorgaans op basis van een schatting, cryocritbuizen, totaaleiwit of immunoglobulines in het precipitaat, of verschil totaal eiwit of immuunglobulines in het serum voor en na precipitatie. Al deze methodes zijn echter in hoge mate onnauwkeurig. Het moge duidelijk zijn dat de bovenbeschreven analyse niet eenvoudig is te standaardiseren en te objectiveren. Hierdoor zijn er ook geen betrouwbare gegevens met betrekking tot de testkarakteristieken voorhanden. Aangezien verkeerde afnamecondities kunnen resulteren in fout-negatieve uitslagen, is het raadzaam om bij een hoge verdenking op cryoglobulinegeïnduceerde vasculitis een negatieve test te herhalen met extra aandacht voor de afnamecondities. Van hoge verdenking is sprake indien de patiënt zich presenteert met vasculitis van de kleine vaten in combinatie met complementactivatie via de klassieke route. In verband met deze complementactivatie is er in de preliminaire classificatiecriteria ook een belangrijke plaats voor bepaling van complementfactor C4: de vorming van immuuncomplexen zal immers leiden tot complementactivatie via de klassieke route resulterend in een verlaagd tot afwezig C4-gehalte. Aangezien de mate van complementactivatie slechts matig correleert met ziekteactiviteit, is C4 geen betrouwbare marker om ziekteactiviteit te vervolgen. [Ferri, 2004] Minder zwaarwichtige criteria zijn de aanwezigheid van IgM-reumafactor (bij voorkeur bepaald in warmafgenomen serum) en hepatitis B-/C-erologie. In de literatuur is er veel aandacht voor de relatie tussen HCV en gemengde cryoglobulinemie. [Sansonno, 2005; Ferri, 2006] De associatie met HCV lijkt echter met name op te gaan voor Zuid-Europa en lijkt niet relevant voor Noord-Europa, inclusief Nederland. [Cohen Tervaert, 2007] Hierdoor zijn testkarakteristieken zoals gevonden in gebieden met een hoge HCV-prevalentie niet geldig voor gebieden waar HCV weinig voorkomt.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2010

Laatst geautoriseerd : 01-07-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Bird AG. Is there life in the formalin fixed neutrophil for ANCA testing? no! *J Clin Pathol* 1999; 52: 403-4.
- 2 - Boomsma MM, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Kallenberg CG, Moguilevsky N, Limburg PC, et al. Native and recombinant proteins to analyze auto-antibodies to myeloperoxidase in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Immunol Methods* 2001; 254: 47-58.
- 3 - Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol* 2001; 28: 1584-90.
- 4 - Cohen Tervaert JW, Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 913-40.
- 5 - Cohen Tervaert JW, Mulder L, Stegeman CA, Elema J, Huitema M, The H, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 115-20.
- 6 - Cohen Tervaert JW, Paassen P van, Damoiseaux JG. Type II cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C infection. The Dutch experience. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 251.
- 7 - Csernok E, Holle J, Hellmich B, Willem J, Tervaert C, Kallenberg CG, et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a multicentre study. *Rheumatology* 2004; 43: 174-80.
- 8 - Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.
- 9 - Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-74.
- 10 - Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
- 11 - Holle JU, Hellmich B, Backes M, Gross WL, Csernok E. Variations in performance characteristics of commercial enzyme immunoassay kits for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies: what is the optimal cut off? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1773-9.
- 12 - Jennette JC, Falk RJ. 1997. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337: 1512-23.
- 13 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- 14 - Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
- 15 - Lee SS, Lawton JW, Chak W. Distinction between antinuclear antibody and P-ANCA. *J Clin Pathol* 1991; 44: 962-3.
- 16 - Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med* 2002; 162: 1509-14.
- 17 - Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 849-62.
- 18 - Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegeners granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.
- 19 - Rutgers A, Damoiseaux JG, Roozendaal C, Limburg PC, Stegeman CA, Cohen Tervaert JW. ANCA-GBM dot-blot: evaluation of an assay in the differential diagnosis of patients presenting with rapidly progressive glomerulonephritis. *J Clin Immunol* 2004; 24: 435-40.
- 20 - Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 227-36.
- 21 - Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the international consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-8.
- 22 - Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.
- 23 - Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine* 2001; 80: 391-404.
- 24 - Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egnér W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008; 54: 39-43.

- 25 - Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 191-207.
- 26 - Westman KW, Bygren PG, Eilert I, Wiik A, Wieslander J. Rapid screening assay for anti-GBM antibody and ANCA; an important tool for the differential diagnosis of pulmonary renal syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1863-8.
- 27 - Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2954-65.
- 28 - Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology* 2002; 41: 481-3.