

University of Groningen

Antineutrophil cytoplasmic antibodies

Cohen Tervaert, Jan Willem

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1990

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Cohen Tervaert, J. W. (1990). *Antineutrophil cytoplasmic antibodies: A new class of autoantibodies in vasculitis and glomerulonephritis*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

ALGEMENE SAMENVATTING

Vasculitis is een ontsteking van bloedvaten waardoor organen, die door deze bloedvaten van bloed worden voorzien, geleidelijk afsterven. Als meerdere bloedvaten ontstoken zijn en verschillende organen daardoor worden aangetast, spreekt men van systeemvasculitis. Indien een systeemvasculitis niet (d.w.z. niet op tijd) herkend en behandeld wordt, leidt deze tot de dood of tot terminale nierinsufficiëntie, waarvoor kunstnierbehandeling noodzakelijk is. Met tijdige behandeling met medicamenten (corticosteroiden en cyclofosfamide) kan de ontsteking echter goed worden bestreden.

In 1984 werd in het bloed van patiënten met een speciale vorm van systeemvasculitis, de ziekte van Wegener, een autoantistof ontdekt. In tegenstelling tot beschermende antistoffen, die gericht zijn tegen lichaamsvreemde cellen of stoffen (zoals bijvoorbeeld bacteriën) zijn autoantistoffen antistoffen, die gericht zijn tegen een onderdeel van het eigen lichaam. Bij de ziekte van Wegener blijken deze antistoffen gericht te zijn tegen een onderdeel van het cytoplasma van bepaalde witte bloedcellen (neutrofiële granulocyten). Daarom wordt deze antistof ook wel ACPA (anti-cytoplasmatische antistof) of ANCA (antineutrofiële cytoplasmatische antistof) genoemd.

Het eerste gedeelte van het in dit proefschrift beschreven onderzoek had tot doel na te gaan bij hoeveel patiënten met de ziekte van Wegener deze ACPA/ANCA in het serum aangetoond kon worden (= sensitiviteit van ACPA/ANCA voor de ziekte van Wegener) en hoe specifiek deze autoantistof voor deze ziekte is. Het bleek dat zowel de sensitiviteit als de specificiteit van ACPA/ANCA voor de ziekte van Wegener in een actieve fase erg hoog was. Dit betekent dat als bij een patient in het serum ACPA/ANCA wordt aangetoond hij/zij vrijwel zeker de ziekte van Wegener heeft. Met de bepaling van ACPA/ANCA is het mogelijk geworden om de ziekte van Wegener in een vroeg stadium op te sporen. Bovendien bleek, dat wanneer de ziekte tijdens behandeling met corticosteroiden en cyclofosfamide tot rust kwam, dat de antistoffen dan niet (meer) in het serum aantoonbaar waren. De bevinding dat de antistoffen wel aantoonbaar waren als de ziekte actief was en niet meer aantoonbaar waren als deze tot rust gekomen was - ook als de medicijnen hierna geleidelijk verminderd c.q. gestopt werden - leidde tot de volgende vragen:

- *gaat een stijging van de hoeveelheid ACPA/ANCA vooraf aan het eventueel terugkomen (recidiveren) van de ziekte?*
- *is het mogelijk om recidieven van de ziekte te voorkomen als direct na een stijging van ACPA/ANCA gestart wordt met behandelen?*

Beide vragen konden bevestigend beantwoord worden.

In een studie waarbij 35 patiënten gedurende 16 maanden vervolgd werden traden bij 12 patiënten in totaal 17 recidieven van de ziekte van Wegener op. In alle gevallen werd een recidief vooraf gegaan door een stijging van ACPA/ANCA. In een volgende studie waarbij 58 patiënten gedurende 30 maanden vervolgd werden, werd, na loting, al of niet met een behandeling met corticosteroiden en cyclofosfamide gestart op het moment dat de hoeveelheid ACPA/ANCA significant gestegen was. Het bleek dat bij geen van de 9 patiënten, bij wie de behandeling gestart werd direct na de stijging van ACPA/ANCA, de ziekte terugkeerde, terwijl bij 9 van 11 patiënten, die niet behandeld werden, wel een

recidief van de ziekte van Wegener optrad. Deze studie toont aan dat met een behandeling waarbij de hoeveelheid ACPA/ANCA in het serum als leidraad wordt gebruikt recidieven van de ziekte van Wegener kunnen worden voorkomen.

Tijdens het onderzoek naar de sensitiviteit en specificiteit van ACPA/ANCA voor de ziekte van Wegener vonden we, dat er verschillende soorten ANCAs bestonden:

a. de klassieke ACPA/ANCA

De antistof die nauw geassocieerd is met de ziekte van Wegener blijkt gericht te zijn tegen een enzym (een zgn. serineprotease) uit bepaalde korrels van granulocyten (zgn. lysosomen) met een molecuulgewicht van 29 kilodalton, waarschijnlijk het zgn. proteinase-3. Deze antistoffen noemen we "29-kD serineprotease antistoffen".

b. nieuwe autoantistoffen

Deze antistoffen blijken gericht tegen andere enzymen uit de lysosomen van granulocyten: myeloperoxidase of elastase ("myeloperoxidase-antistoffen" (MPO-antistoffen) of "elastase-antistoffen" (HLE-antistoffen = humaan leukocyten elastase-antistoffen).

Het tweede gedeelte van het in dit proefschrift beschreven onderzoek had tot doel na te gaan bij welke patienten MPO-antistoffen en/of HLE-antistoffen in het serum kunnen worden aangetoond. Het bleek dat MPO-antistoffen vooral bij patienten met de ziekte van Churg Strauss - ook een vorm van systeemvasculitis - en bij tot de nier beperkte vasculitis (zgn. idiopathische crescentic glomerulonefritis) gevonden werden. MPO-antistoffen werden echter ook bij patienten met andere vormen van systeemvasculitis, zoals polyarteritis nodosa (PAN) en de ziekte van Wegener, gevonden. HLE-antistoffen bleken slechts bij enkele patienten met vasculitis voor te komen. Zowel de specificiteit van MPO-antistoffen als van HLE-antistoffen voor vasculitis bleek echter hoog. Dit betekent, dat, als bij een patient MPO-antistoffen of HLE-antistoffen in het serum aangetoond kunnen worden, dat hij/zij vrijwel zeker een vorm van vasculitis heeft. Welke vorm kan niet direct hieruit worden afgeleid.

Tenslotte werd gekeken bij hoeveel patienten met een bepaalde vorm van nierontsteking (CGN = crescentic glomerulonefritis) of een ontsteking van slagaderen (necrotiserende arteritis) een van de 3 ANCAs (29-kD serineprotease antistoffen, MPO-antistoffen of HLE-antistoffen) in het serum kon worden aangetoond en wat de waarde voor de differentiële diagnostiek van de bepaling van deze antistoffen was. Het bleek dat bij patienten met CGN in het kader van vasculitis en/of bij patienten met een idiopathische CGN altijd één van de ANCAs in het serum aangetoond kon worden, terwijl bij de patienten bij wie de nierontsteking was opgetreden in het kader van een infectie of bij patienten met andere nierontstekingen deze antistoffen nooit in het serum aangetoond werden.

Wanneer in een biopsie een necrotiserende arteritis gevonden werd en in het serum 29-kD serineprotease antistoffen werden aangetoond, dan bleek er sprake te zijn van de ziekte van Wegener of van een onvolledig ontwikkelde vorm van deze ziekte. Als daarentegen in een biopsie necrotiserende arteritis gevonden werd en in het serum MPO-antistoffen dan bleek er sprake te zijn van de ziekte van Churg Strauss of van een onvolledig ontwikkelde vorm van deze ziekte. Werd tenslotte in een biopsie necrotise-

rende arteritis gevonden en werden in het serum geen ANCAs aangetoond dan bleek er sprake te zijn van een minder ernstige vorm van vasculitis waarbij de afwijkingen tot de gewrichten, spieren en huid beperkt bleven.

Deze studies tonen aan dat de bepaling van de verschillende ANCAs een grote aanwinst is voor het opsporen van verschillende vormen van vasculitis.

SAMENVATTING VAN DE VERSCHILLENDE HOOFDSTUKKEN.

In *hoofdstuk 1* worden de verschillende vormen van vasculitis besproken en de uitgangspunten van de studie geformuleerd.

In *hoofdstuk 2* wordt de betekenis van ANCA bij patienten met de ziekte van Wegener (WG) onderzocht. Bij 42 van 45 Groningse patienten met actieve ziekte konden antistoffen in het serum worden aangetoond. Deze antistoffen reageerden met neutrofiel granulocyten, die met alcohol gefixeerd zijn, zodanig dat met (fluorescentie) microscopie een korrelige aankleuring van het cytoplasma werd gezien. Vanwege deze specifieke korrelige cytoplasmatische aankleuring wordt deze antistof tegenwoordig ook wel c-ANCA genoemd ("classic" of "cytoplasmatische" ANCA). De sensitiviteit van c-ANCA voor actieve WG in deze studie was dus hoog: 93%.

De specificiteit van c-ANCA voor WG werd onderzocht door 75 sera van patienten met ziekten die sterk lijken op WG te testen op aanwezigheid van c-ANCA. De sera waren afkomstig van patienten uit de Verenigde Staten van Amerika. De diagnoses waren gesteld door internationaal erkende deskundigen op het gebied van vasculitis. De bepaling van c-ANCA werd in Groningen gedaan waarbij wij (nog) niet op de hoogte waren van de elders gestelde diagnoses. De specificiteit van c-ANCA voor WG bleek hoog: 97%.

Tijdens een vervolgstudie van 16 maanden bij 35 patienten met WG werd gevonden dat bij 13 patienten de hoeveelheid c-ANCA minimaal één keer aanzienlijk toenam. Bij 12 van deze 13 patienten traden in totaal 17 recidieven van WG op binnen drie maanden na een stijging van het gehalte van de antistof. Bij de 22 patienten bij wie het gehalte van de antistof geen stijging vertoonde, bleef de ziekte echter inactief.

In *hoofdstuk 3* wordt een studie beschreven naar de waarde van het meten van het gehalte van ANCA bij de behandeling van de ziekte van Wegener. Achtenvijftig patienten werden gedurende 2,5 jaar vervolgd waarbij maandelijks bloed werd afgenomen voor de bepaling van ANCA. Indien een significante (viervoudige) stijging van het gehalte van ANCA optrad, werd geloot voor al dan niet behandelen met corticosteroiden en cyclofosfamide. Gedurende de studieperiode werd bij 20 patienten een stijging van het gehalte van ANCA waargenomen. Negen patienten werden direct behandeld en bij 11 patienten werd afgewacht met behandeling tot eventueel een recidief van de ziekte zou optreden. Bij 6 van deze 11 patienten (die dus aanvankelijk niet behandeld werden) trad binnen 3 maanden na de stijging van het gehalte van ANCA een recidief van de ziekte op. Bij 3 van de overige 5 trad uiteindelijk na langere tijd ook een recidief op. Slechts 2 patienten kregen dus geen recidief. De 9 patienten, die direct na de stijging van het gehalte van ANCA behandeld werden, waren daarentegen gedurende de studieperiode vrij van ziekteactiviteit. Het verschil in optreden van recidieven tussen beide groepen