

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25918>

Please be advised that this information was generated on 2020-10-30 and may be subject to change.

Glomerulonefritis door acute serumziekte

M.B. ANDRÉSDÓTTIR, K.J.M. ASSMANN EN J.F.M. WETZELS

Dames en Heren,

Wij willen u een patiënt voorstellen met een ziektegeschiedenis die exemplarisch is voor de acute serumziekte, een ziektebeeld dat optreedt als reactie op de toediening van een lichaamsvreemd eiwit. Het ziektebeeld werd in het begin van deze eeuw beschreven door Von Pirquet en Schick.¹ Zij behandelden difteriepatiënten door toediening van paardenserum gericht tegen het difterietoxoïd. Een aantal patiënten kreeg 7-14 dagen na de injectie koorts, gewrichtsklachten, lymfadenopathie, huiduitslag (passend bij een vasculitis) en proteïnurie met een afwijkend urinesediment als gevolg van de daarbij optredende glomerulonefritis.

De pathofysiologie van deze reactie werd pas later opgehelderd. Als reactie op de toediening van een vreemd antigeen, in dit geval lichaamsvreemd serumewit, ontstaan na 5 tot 7 dagen antistoffen (figuur 1). Deze antistoffen binden zich aan het nog circulerende antigeen en vormen immunocomplexen, dat wil zeggen aggregaten van antigenen en specifieke antilichamen in verschillende verhoudingen en grootte. Bij een relatieve overmaat aan circulerend antigeen ontstaan kleinere, oplosbare immunocomplexen in de circulatie, die neerslaan in de bloedvaten en door activering van complement en aantrekking van ontstekingscellen een ontstekingsreactie induceren. De ziekteverschijnselen treden op in de fase dat de immunocomplexen in de circulatie aantoonbaar zijn, ongeveer 7-14 dagen na toediening van het antigeen.

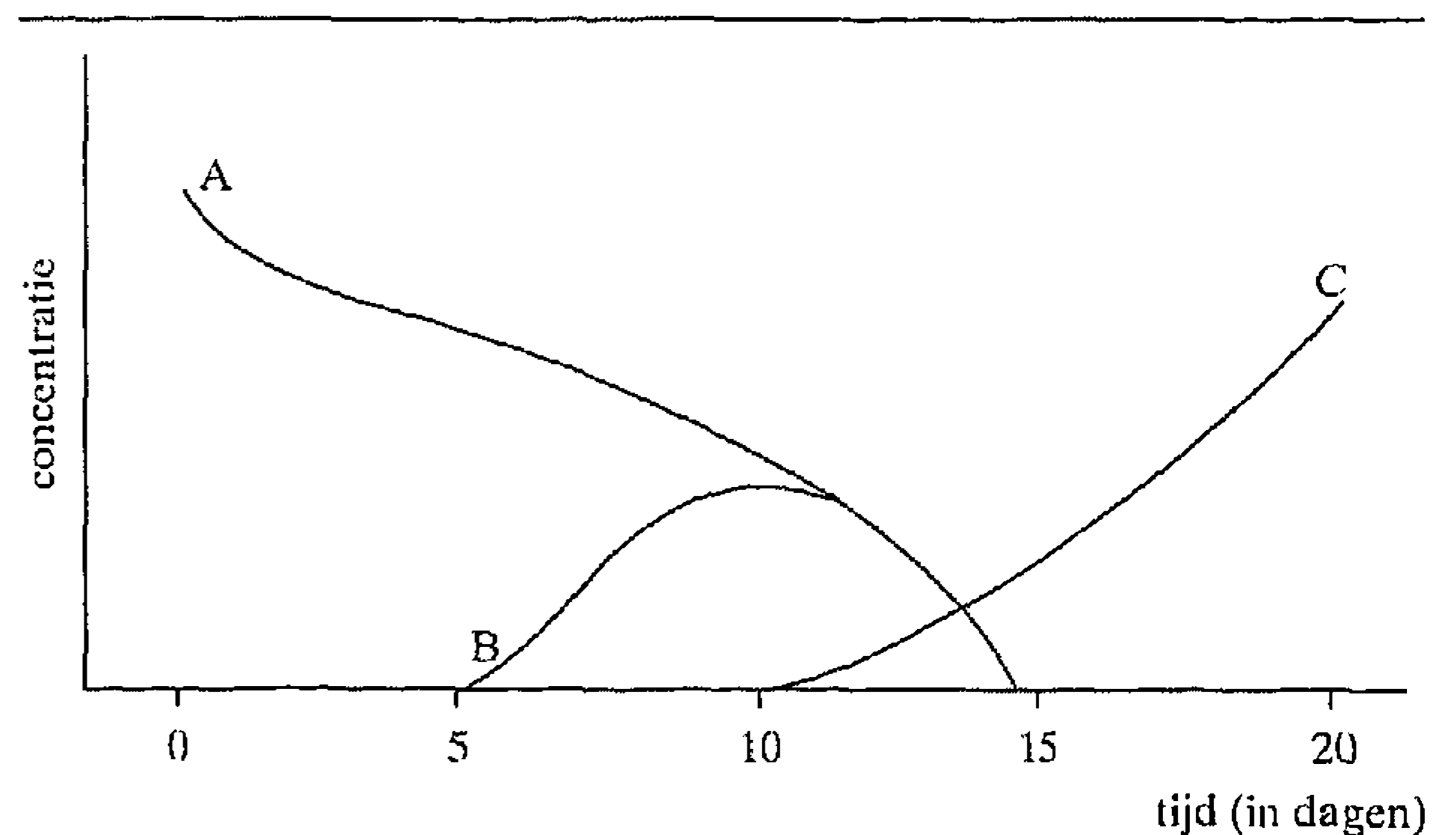
In de kliniek is acute glomerulonefritis door serumziekte weliswaar zeer zeldzaam geworden, maar kennis van het beeld is van belang, omdat het sterke gelijkenis toont met de frequenter voorkomende acute postinfectieuze glomerulonefritis en omdat vergelijking van deze aandoeningen ons bovendien veel kan leren over het ontstaansmechanisme van acute glomerulonefritis.

Patiënt A, een 51-jarige man, was bekend wegens een nierinsufficiëntie op basis van medullaire cystenieren. Dit is een erfelijke aandoening die gekenmerkt wordt door cysten in het niermerg en een chronische tubulointerstitiële nefritis, leidend tot een chronische nierinsufficiëntie.

In 1987 moest worden gestart met nierfunctievervangende therapie, waarbij gekozen werd voor continue

ambulante peritoneale dialyse (CAPD). Patiënt kwam in aanmerking voor een niertransplantatie. In juli 1990 werd de eerste niertransplantatie verricht. De nierfunctie kwam snel op gang, maar 4 weken na de transplantatie trad er een ernstige afstotingsreactie op. Cellulaire immunoreacties, met name geïnduceerd door T-lymfocyten, zijn in het algemeen de oorzaak van dergelijke acute afstotingsreacties. Voor de behandeling van deze afstotingsreacties wordt dan ook steeds vaker gebruik gemaakt van antilichamen die gericht zijn tegen T-lymfocyten, antithymocytenglobuline (ATG).³ De meest gebruikte antistoffen worden bereid door het immuniseren van paard of konijn met humane lymfocyten. Onze patiënt werd in eerste instantie behandeld met konijnen-ATG. Het effect van deze behandeling was onvoldoende en ook een poging tot behandeling van de afstotingsreactie met hoge doses prednison faalde. Vanaf augustus 1991 was patiënt weer aangewezen op behandeling met CAPD.

In mei 1994 volgde de tweede niertransplantatie. Direct na de operatie was er een vlot herstel van de nierfunctie, maar al op de 10e postoperatieve dag trad een milde afstotingsreactie op, waarvoor patiënt werd behandeld met pulsen van 1000 mg methylprednisolon op 3 achtereenvolgende dagen. De nierfunctie was hierna een tijdlang stabiel met een serumcreatinineconcentratie van 230 $\mu\text{mol/l}$ (geschatte endogene creatinineklaring



FIGUUR 1. Het model van de acute serumziekte. Na toediening van heteroloog serum (op dag 0) wordt de eerste fase gekenmerkt door uitsluitend vrij circulerend antigeen. Nadat de antistofproductie op gang komt, zullen bij overmaat van vrij antigeen kleinere complexen gevormd worden die pathogeen kunnen zijn (serumziekte). Bij een overmaat van antistof gedurende de latere fase zullen grote complexen worden gevormd die in het algemeen goed door het mononucleaire fagocyterende systeem geklaard kunnen worden;² (A) vrij antigeen, (B) immunocomplexen, (C) vrije antistof.

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Nierziekten: mw.M.B.Andrésdóttir, internist; dr.J.F.M.Wetzels, internist-nefroloog.

Afd. Pathologie: dr.K.J.M.Assmann, patholoog.

Correspondentieadres: mw.M.B.Andrésdóttir.

30 ml/min). Ter voorkoming van verdere afstotingsreacties werd patiënt behandeld met prednison, ciclosporine en azathioprine. In juli 1994 werd echter een verslechtering van de nierfunctie geconstateerd met een serumcreatinineconcentratie die steeg tot 270 $\mu\text{mol/l}$. Er werd een nierbiopsie verricht. Histologisch onderzoek toonde het beeld van een acute afstotingsreactie, gekenmerkt door de aanwezigheid van grote aantallen lymfocyten en macrofagen in het interstitium en de niertubuli. Er werd gekozen voor behandeling met ATG. Omdat bij de patiënt na de eerste transplantatie circulerende antistoffen tegen konijnen-ATG waren ontstaan, werd gekozen voor paarden-ATG. Gedurende 10 dagen werd dit antiserum zonder noemenswaardige problemen toegediend. De nierfunctie werd weer normaal. Twee dagen na de laatste toediening van ATG, dat wil zeggen 12 dagen na het begin van de ATG-behandeling, kreeg patiënt plotseling hoge koorts. Hij klaagde over pijn in de knieën, enkels en kaken, en had diarree. Er ontstonden verheven purpura, een gevolg van vasculitis in de huid, op de onderbenen en de linker arm. Deze huidafwijkingen breidden zich uit over het hele lichaam. Opvallend was de aanwezigheid van huiduitslag op de voetzolen, met een erythemateuze rand op de overgang van de voetzool naar de voetrug (figuur 2). Dit klinische beeld is karakteristiek voor de acute serumziekte.⁴ Er ontstond daarbij ook een ernstige acute nierinsufficiëntie. De diuresis nam af tot 200 ml/dag, de serumcreatinineconcentratie steeg tot 700 $\mu\text{mol/l}$ en in het urinesediment werden meer dan 100 dysmorphe erythrocyten per gezichtsveld gezien en erythrocytencilinders.

Klinisch paste het beeld het beste bij dat van een acute glomerulonefritis. Een acute, heftig verlopende afstoting behoorde weliswaar ook tot de mogelijkheden, maar dit leek zo kort na de antirejectiekuur minder waarschijnlijk. Bovendien paste de sterke, microscopische hematurie met vele typische erythrocytencilinders beter bij een acute glomerulonefritis. Omdat de nierfunctie niet snel verbeterde, werd een biopsie uit de transplantaatnier genomen. Histologisch onderzoek toonde inderdaad het karakteristieke beeld van een acute endocapillaire glomerulonefritis met neutrofiële granulo-

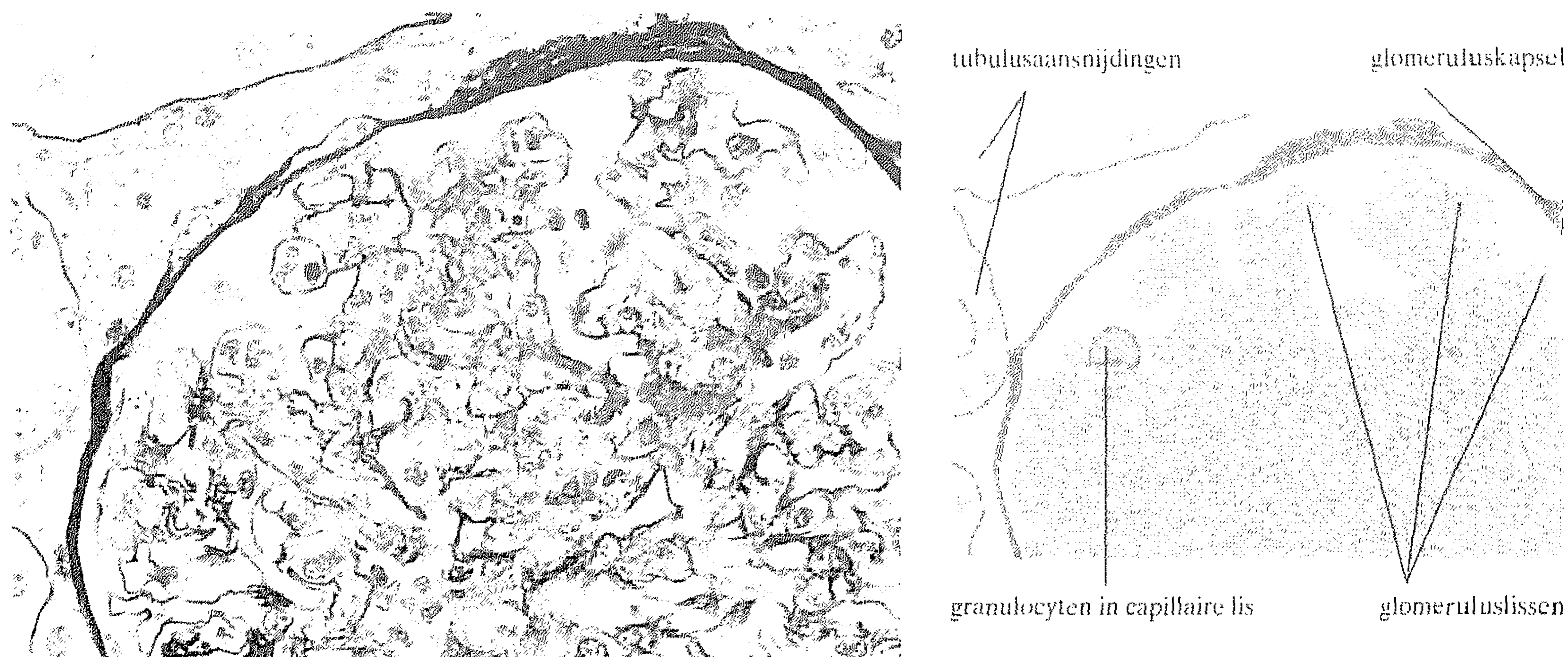


FIGUUR 2. Huidafwijkingen bij serumziekte: karakteristieke purpura en een erythemateuze rand op de overgang van de voetzool naar de voetrug.

cyten en mononucleaire cellen in de capillaire lussen van een groot aantal glomeruli (figuur 3). Helaas werd geen glomerulus gevonden in het materiaal dat bewerkt werd voor immunofluorescentieonderzoek. Dit onderzoek toont bij serumziekte karakteristieke afwijkingen met granulaire deposities van immunoglobulinen en complementfactoren. Bij onze patiënt werd het bestaan van serumziekte, behalve door de karakteristieke klinische tekenen, gesteund door in het serum aangetoonde antistoffen tegen het toegediende paardenimmunoglobuline, de aanwezigheid van circulerende immuuncomplexen (C1q-bindingsreactie maximaal 38%), en het verbruik van complementfactoren met een verlaagd C3 van 52 mg/l (normaal: 750-1250) en C4 van 76 mg/l (normaal: 180-400).

Patiënt werd behandeld met hoge doses prednison. Na een dag verdween de koorts, de gewrichtspijn werd minder en de huiduitslag vervaagde. Vooral op grond van het histologische beeld verwachtten wij dat ook de ernstige nierinsufficiëntie zich zou herstellen. Ons geduld werd beloond, want na 6 weken behandeling met CAPD keerde de nierfunctie weer vrijwel terug naar het oorspronkelijke niveau (serumcreatinineconcentratie 250 $\mu\text{mol/l}$). Het verdere beloop werd nog gecompliceerd door het ontstaan van een stenose van de ureterblaasovergang, die werd opgeheven door het aansluiten van de eigen ureter op het pyelum van de transplantaatnier. Voor deze operatie werd nogmaals een nierbiopsie verricht. Het biopsie, genomen 5 maanden na het begin van de serumziekte, toonde tekenen van een chronische vasculaire afstoting, maar geen tekenen meer van de endocapillaire glomerulonefritis.

Ons inzicht in het ontstaan van de veelal voorbijgaande glomerulaire afwijkingen bij acute serumziekte is sterk vergroot door het experimentele onderzoek van Germuth et al. en Dixon et al.^{5,6} Deze onderzoekers konden de klinische en histologische verschijnselen van glomerulonefritis nabootsen in konijnen door een eenmalige intraveneuze toediening van runderalbumine. Het ontstaan van ziekteverschijnselen en glomerulonefritis bleek afhankelijk van de mate van antistofvorming. Bij een lage antistofrespons worden geen of kleine immuuncomplexen gevormd die niet leiden tot complementfixatie, terwijl bij een sterke antistofrespons alleen grote, slecht oplosbare immuuncomplexen worden gevormd die effectief worden verwijderd door het fagocyterende systeem. Het ontstaan van glomerulaire afwijkingen wordt alleen gezien wanneer er een matige immuunrespons is, waarbij kleine, oplosbare immuuncomplexen in de circulatie verschijnen. De aard van de glomerulaire afwijkingen bleek bepaald te worden door de plaats van de immuuncomplexen in de glomerulus. De plaats waar deze complexen neerslaan, wordt weer bepaald door hun fysisch-chemische eigenschappen, zoals grootte, lading en samenstelling. Bij de acute serumziekte worden immuundeposities veelal gevonden in het mesangium en langs de glomerulaire basaalmembraan onder het endotheel. Deze immuuncomplexen zijn gemakkelijk bereikbaar voor circulerende ontstekingscel-



FIGUUR 3. Lichtmicroscopisch beeld van de glomerulaire afwijkingen bij serumziekte. Het beeld is kenmerkend voor een endocapillaire glomerulonefritis, met neutrofiële en mononucleaire cellen in de capillaire lissen (kleuring met methenaminezilver; 240 × vergroot).

len. hetgeen verklaart dat bij de acute serumziekte een proliferatieve glomerulonefritis wordt gezien die beperkt blijft tot de glomerulaire capillaire lumina en het mesangium. Deze glomerulonefritis is van voorbijgaande aard, omdat bij de acute serumziekte de antigene stimulatie verdwijnt.

Naar analogie van de bevindingen in het serumziektemodel is men er lange tijd van uitgegaan dat het neerslaan van immunocomplexen in de glomerulus het onderliggende pathogenetische mechanisme was voor de glomerulusbeschadiging, zoals gezien wordt bij postinfectieuze glomerulonefritis (poststreptokokken-glomerulonefritis, endocarditis lenta et cetera), systemische lupus erythematoses, membraneuze glomerulonefritis, type I mesangiocapillaire glomerulonefritis en Henoch-Schönlein-purpura. Bij al deze vormen van glomerulonefritis worden in de glomerulus immunodeposities gevonden.

Recent onderzoek heeft een ander mechanisme van de vorming van immunocomplexen in de glomerulus aangetoond. Hierbij gaat het niet om een passief neerslaan van circulerende immunocomplexen in de glomerulus, maar om een lokale vorming ervan (in situ) door binding van een antistof aan een reeds in de glomerulus aanwezig antigeen. Het kan dan gaan om een vreemd antigeen, dat gebonden is aan glomerulaire structuren (men spreekt wel van een zogenaamd 'planted antigen'), of om een antigeen dat structureel voorkomt in de glomerulus, bijvoorbeeld op het glomerulaire epitheel of in de glomerulaire basaalmembraan.

Op dit moment neemt men algemeen aan dat subepitheliale complexen zoals die worden gezien bij een membraneuze glomerulonefritis ontstaan via een in-situ-mechanisme. In alle andere gevallen waar immunocomplexen binnen de capillaire kluwen ontstaan, is niet duidelijk of ze in situ ontstaan, gepreformeerd uit de circulatie neerslaan, of dat beide mogelijkheden van toepassing zijn.^{7 8}

Dames en Heren, omdat toediening van lichaamsvreemd eiwit nog slechts weinig plaatsvindt, is acute serumziekte een weinig frequent ziektebeeld in de dagelijkse praktijk. Serumziekte ontstaat bij ongeveer 30% van de patiënten die worden behandeld met ATG na een niertransplantatie,^{9 10} en tot 85% bij patiënten behandeld met ATG wegens beenmergaandoeningen.⁴ Mildere vormen van acute serumziekte worden tegenwoordig vaker gezien als gevolg van gebruik van bepaalde medicijnen (bijvoorbeeld penicilline, cefalosporinen, sulfonamide en streptokinase).¹¹ Ook kan acute serumziekte voorkomen in de prodromale fase van virale infecties, zoals virale hepatitis. Het klinische beloop is meestal mild en beperkt zich tot koorts, gewrichtsklachten en huiduitslag met serologische tekenen van circulerende immunocomplexen en complementverbruik. Vasculitis en glomerulonefritis worden veel minder frequent beschreven. Serumziekte is een voorbijgaande aandoening en spontaan herstel is regel. Het wisselende en meestal milde beloop hangt waarschijnlijk samen met de immunosuppressieve therapie die deze patiënten krijgen en de daardoor veranderde immunrespons.

ABSTRACT

Glomerulonephritis due to acute serum sickness. – A 51-year-old male patient was treated for a rejection episode after kidney transplantation with horse antithymocyte globulin (ATG). Twelve days after the start of the ATG treatment he developed fever, arthralgia, purpura and acute renal failure. This clinical picture is characteristic of serum sickness, resulting from formation of antibodies to a foreign protein and development of immune complexes. Kidney biopsy revealed an endocapillary glomerulonephritis. Immune complexes probably develop in the mesangium and along the glomerular basal membrane through local formation and precipitation from the circulation. Spontaneous recovery is the rule.

LITERATUUR

- ¹ Von Pirquet C, Schick B. Serum sickness. Baltimore: Williams & Wilkins, 1951.
- ² Kallenberg CGM. Auto-immuniteit en gesystematiseerde auto-immuunziekten. In: The TH, Kallenberg CGM, Leij L de, redacteurs. Klinische immunologie. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1995.
- ³ Hoitsma AJ, Reekers P, Kreeftenberg JG, Lier HJJ van, Capel PJA, Koene RAP. Treatment of acute rejection of cadaveric renal allografts with rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation* 1982; 33:12-6.
- ⁴ Bielory L, Gascon P, Lawley TJ, Young NS, Frank MM. Human serum sickness: a prospective analysis of 35 patients treated with equine anti-thymocyte globulin for bone marrow failure. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:40-57.
- ⁵ Germuth jr FG, Senterfit LB, Pollack AD. Immune complex disease. I. Experimental acute and chronic glomerulonephritis. *Johns Hopkins Med J* 1967;120:225-51.
- ⁶ Dixon FJ, Feldman JD, Vazquez JJ. Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1961;113:899-920.
- ⁷ Gouser WG. Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney Int* 1985;28:569-83.
- ⁸ Hoedemacker PJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Weening JJ. In situ formation of immune complexes in renal disease. *Neth J Med* 1984; 27:380-4.
- ⁹ Tatum AH, Bollinger RR, Sanfilippo F. Rapid serologic diagnosis of serum sickness from antithymocyte globulin therapy using enzyme immunoassay. *Transplantation* 1984;38:582-6.
- ¹⁰ Cantarovich D, Le Mauff B, Hourmant M, Giral M, Denis M, Jacques Y, et al. Anti-IL2 receptor monoclonal antibody (33B3.1) in prophylaxis of early kidney rejection in humans: a randomized trial versus rabbit antithymocyte globulin. *Transplant Proc* 1989;21(1 Pt 2):1769-71.
- ¹¹ Heckbert SR, Stryker WS, Coltin KL, Manson JE, Platt R. Serum sickness in children after antibiotic exposure: estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population. *Am J Epidemiol* 1990;132:336-42.

Aanvaard op 21 april 1997

Commentaren

'De jacht op het poliovirus is geopend' (vervolg)

A.M.VAN LOON EN H.G.A.M.VAN DER AVOORT

Het uitroeien van de verwekker is de ultieme vorm van bestrijding van een infectieziekte. Eenmaal is het tot op heden gelukt om door menselijk handelen een infectieziekte wereldwijd uit te roeien: in 1980 konden pokken definitief tot het verleden worden gerekend.¹ In mei 1988 accepteerde de World Health Assembly (WHA) een resolutie om ook poliomyelitis uit te roeien. Kapsenberg wijdde in dit tijdschrift een commentaar aan dit prachtige initiatief.² Nu, bijna 8 jaar later, is het nuttig de stand van zaken nader te beschouwen. De meest gestelde vragen over polio-eradicatie zijn: (a) 'Kan het eigenlijk wel?', (b) 'Hoe moet het dan?', en recenter (c) 'Gaat het lukken in het jaar 2000?'. In dit artikel willen wij trachten deze vragen te beantwoorden.

KAN POLIO WORDEN UITGEROEID?

Eradicatie mag dan met pokken zijn gelukt, de vraag is of dat met polio ook mogelijk is. De verschillen zijn groot.² De meeste poliovirusinfecties ($\geq 90\%$) hebben een subklinisch beloop en leiden slechts zelden tot de kenmerkende verlamningsverschijnselen (0,1-1,0%). Het virus verspreidt zich in de bevolking veel gemakkelijker en sneller dan met pokken het geval was en na infectie of vaccinatie blijft geen litteken achter, zodat de

status van een persoon in dat opzicht niet makkelijk is vast te stellen.

Toch zijn er voldoende argumenten om te veronderstellen dat polio(virus) wel degelijk kan worden uitgeroeid: het virus heeft alleen de mens als natuurlijke gastheer en er bestaat geen chronisch of latent dragerschap.³ Ook in de vrije natuur overleeft het virus niet langer dan enkele maanden en dat alleen onder condities van lage temperatuur en hoge luchtvochtigheid.⁴ Van groot belang is dat het virus immunologisch stabiel is en dat er twee uitstekende vaccins bestaan, het geïnactiveerde poliovirusvaccin (IPV, ook wel Salk-vaccin) en het levende, verzwakte poliovirusvaccin (OPV, Sabin-vaccin). OPV wordt oraal toegediend; IPV parenteraal, meestal als quadrupel vaccin, samen met de vaccins tegen difterie, tetanus en kinkhoest (DKTP).

Afgezien van deze meer theoretische overwegingen zijn er ook praktische aanwijzingen dat polio-eradicatie mogelijk is. Een groot aantal landen is reeds in staat gebleken de ziekte te elimineren.⁵ Dat is niet alleen het geval in rijke, geïndustrialiseerde landen zoals die in West-Europa, Noord-Amerika, Australië en Japan, maar ook in minder ontwikkelde landen, zoals in Latijns-Amerika, waar al meer dan vijf jaar (23 augustus 1991) geen polio meer is gezien.⁶

Tenslotte zijn ook de politieke randvoorwaarden aanwezig. Na aanvaarding van de doelstelling in 1988 door de WHA werd het belang van het polio-eradicatieprogramma door de hoogste politieke leiders bij diverse gelegenheden (her)bevestigd. Ook de rekenmeesters kunnen tevreden zijn: uit kosten-effectiviteitanalysen is gebleken dat polio-eradicatie vanaf het jaar 2007 aanzien-

Academisch Ziekenhuis, Eijkman-Winkler Instituut voor Microbiologie, Infectieziekten en Ontsteking, afd. Virologie, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.

Dr.A.M.van Loon, viroloog.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Laboratorium voor Infectieziektenonderzoek, Bilthoven.

Dr.H.G.A.M.van der Avoort, moleculair bioloog.

Correspondentieadres: dr.A.M.van Loon,