



Systemische lupus erythematosus op de kinderleeftijd en het verschil met volwassenen

Trefwoorden

- systemische lupus erythematosus
- SLE
- auto-immuniteit

Samenvatting

Systemische lupus erythematosus is een ernstige ziekte, waarvan de voornaamste verschijnselen koorts, artritis, huidafwijkingen en nefritis zijn. Bij laboratoriumonderzoek zijn bij het merendeel van de patiënten antistoffen tegen dsDNA aantoonbaar. De ziekte verloopt bij kinderen ernstiger dan bij volwassenen. De neurologische en nefrologische complicaties bepalen de prognose. De 5-jaars overleving is gestegen van 60% in de zestiger jaren naar ongeveer 90% in de negentiger jaren dankzij de toepassing van immuunsuppressieve medicatie.

(Ned Tijdschr Allergie 2002;2:64-67)

Auteur

R. ten Cate

Inleiding

Systemische lupus erythematosus (SLE) kan worden gedefinieerd als een klinisch syndroom met een complexe, multifactoriële etiologie. Deze wordt gekenmerkt door ontsteking waarbij het merendeel van de organen en systemen in het lichaam betrokken is. Het is een aandoening die veel andere ziektebeelden kan imiteren.

De incidentie op de kinderleeftijd ligt lager dan die van juveniele idiopathische artritis. De incidentie bij kinderen ligt (in de VS) rond de 0,6 per 100.000. SLE kan op zeer jeugdige leeftijd beginnen, maar gebruikelijker is een debuut na de puberteit. De ziekte komt vaker voor bij meisjes dan bij jongens.¹

De diagnose SLE mag worden gesteld bij het aanwezig zijn van tenminste 4 criteria volgens het American College of Rheumatology (ACR), tegelijkertijd of opeenvolgend aanwezig gedurende enig moment in de ziekte (zie Tabel 1). Deze criteria, oorspronkelijk opgesteld in 1971 en gerevisieerd in 1982, waren als classificerend bedoeld, maar ze zijn in de loop van de tijd meer en meer als diagnostische criteria in gebruik.

Klinische verschijnselen van SLE

Meestal begint SLE geleidelijk met algemene klachten als moeheid, koorts of gewichtsverlies. Huidafwijkingen, zoals een rode vlinderfiguur in het gezicht en artritis komen veel voor. Er kan een bont klinisch beeld ontstaan, waarbij het stellen van de diagnose moeilijk is, zeker als het beeld onvolledig in presentatie is.²

Het ziektebeeld kan ook acuut beginnen met convulsies of nierinsufficiëntie. De symptomen bij het begin van de ziekte en de frequentie van voorkomen worden genoemd in Tabel 2, op pagina 66.

Bij kinderen met de volgende symptoomcomplexen en (sterk) positieve antinucleaire antistoffen (ANA) moet men denken aan de diagnose SLE:

- ernstige malaise/moeheid
- ernstige haaruitval
- chronische artritis
- onduidelijke systeemziekte (koorts, huidafwijkingen, lymfadenopathie)
- Evan's syndroom (trombopenie, hemolytische anemie)
- recidiverende idiopathische trombopenie
- persisterende hematurie/albuminurie

Verskil tussen juveniele SLE en volwassen SLE

Bij presentatie is er bij kinderen vaker sprake van vlinderexantheem, proteïnurie en een actief sediment, anemie, leukopenie, insulsten en de aanwezigheid van antistoffen tegen dsDNA, terwijl discoïde laesies minder vaak worden gezien.

Onderzoekers die het klinisch beloop bij kinderen en volwassenen met SLE vergeleken hebben, rapporteren dat de ziekte bij kinderen ernstiger verloopt. Bij kinderen zijn er met name meer nierproblemen, huidlaesies, hematologische manifestaties, hepatosplenomegalie en lymfadenopathie dan bij volwassenen.

Criteria voor de diagnose systemische lupus erythematosus (SLE):

- Vlinderexantheem
- Discoïde laesies (huidafwijkingen met littekenvorming)
- Fotosensitiviteit
- Orale ulcera
- Artritis
- Serositis (pleuritis, pericarditis)
- Nierafwijkingen (proteïnurie, actief sediment)
- Neurologische afwijkingen (psychose, insulten)
- Hematologische afwijkingen (hemolytische anemie, leukopenie, trombopenie)
- Antinucleaire antilichamen (ANA)
- Immunologische afwijkingen (antilichamen tegen dsDNA, anti-Sm antilichamen)

De diagnose SLE mag worden gesteld bij het aanwezig zijn van tenminste 4 criteria tegelijkertijd of opeenvolgend aanwezig gedurende enig moment tijdens de ziekte.

Tabel 1. Criteria voor de diagnose systemische lupus erythematosus volgens het American College of Rheumatology.

Discoïde LE

Discoïde LE is de meest milde vorm van lupus. De klinische verschijnselen zijn beperkt tot huidafwijkingen. Deze bestaan uit lokaal erytheem met schilfering en folliculaire pluggen, teleangiëctasieën, waarna witte littekens achterblijven. Voorkeurslokalisaties zijn het gezicht, het behaarde hoofd, de borst en de armen en eventueel de muceuze oppervlakken. Bij histologisch onderzoek zijn dezelfde deposities als bij SLE te vinden. De discoïde huidlaesies kunnen een eerste manifestatie van SLE zijn. Bij sommige patiënten kunnen ANA worden aangetoond. Naast lokale behandeling valt het voorschrijven van hydroxychloroquine te overwegen.

Geneesmiddel geïnduceerde lupus

Van veel geneesmiddelen is beschreven dat zij het ontstaan van antinucleaire antistoffen kunnen induceren en zelfs het volledig klinisch beeld van SLE. Soms kan er verwarring ontstaan over de rol van het geneesmiddel, bijvoorbeeld anticonvulsiva kunnen 'drug-induced' lupus veroorzaken, maar de convulsies kunnen evengoed het eerste symptoom van SLE zijn. Het optreden van geneesmiddel geïnduceerde lupus treedt vaker op bij zogenaamde langzame acetylerders. De meeste patiënten vertonen een mild klinisch beeld, dat goed reageert op de gebruikelijke medicatie.

Immuunpathologische achtergrond van SLE

SLE is een multifactorieel bepaalde aandoening, waarbij iedere factor het relatieve risico op het krijgen van de ziekte verhoogt. Een aanzienlijke bijdrage wordt geleverd door *genetische componenten*, zoals genen die

coderen voor het major histocompatibility complex (MHC), complementfactoren, celreceptoren, cytokines en hun receptoren. Accumulatie van meerdere genen vergroot het risico. Naast genetische componenten spelen *omgevingselementen*, zoals geneesmiddelen, toxines, voeding en infectieuze agentia een duidelijke rol. De genetische predispositie kan zo sterk zijn dat een relatief geringe omgevingsfactor voldoende is om de ziekte te luxeren, terwijl omgekeerd bij een geringe genetische gevoeligheid een sterke omgevingsprikkel, zoals een bepaald geneesmiddel tot de ziekte kan leiden.

De rol van apoptosis in de pathogenese van SLE

De laatste jaren zijn er veel publicaties verschenen die een belangrijke rol toekennen aan een verstoorde apoptosis bij het ontstaan van auto-immuniteit.³ Apoptosis oftewel geprogrammeerde celdood is een fysiologisch mechanisme, dat voortdurend plaatsvindt. Dagelijks worden bijvoorbeeld 2×10^9 neutrofielen per kg lichaamsgewicht opgeruimd. Apoptosis wordt in gang gezet als specifieke receptoren op de celmembraan (celdoodreceptoren) met elkaar verbonden raken. Een cascade van enzymatische reacties wordt in gang gezet, waarbij de celinhoud desintegreert, de kern fragmenteert en de plasmamembraan naar buiten stulpt. Binnen de cel gelegen antigenen worden in partikels blootgesteld aan de omgeving. De apoptotische cellen worden daarna opgeruimd door middel van fagocytose.

De hoeveelheid cellen die in apoptose gaat, is evenredig aan de hoeveelheid apoptotische cellen dat door middel van fagocytose wordt opgeruimd. Die evenredigheid wordt verstoord als er teveel cellen in apoptosis raken (bijvoorbeeld bij infectie) of als

Tabel 2. Klinische symptomen bij het begin van de ziekte (n=31).²

Klinische symptomen	Patiënten met deze symptomen (% van totaal)
Moeheid/malaise	80
Koorts	65
Artritis	80
Myopathie	40
Huid/slijmvlieslaesies	90
Niersymptomen	45
Longproblemen	45
Cardiale afwijkingen	25
Hematologische afwijkingen	60
Neurologische beelden	43

de eliminatie (fagocytose) van gedode cellen tekortschiet of bij een combinatie hiervan.

Fagocytose van de apoptotische cel is een complex gebeuren. Snelle eliminatie van apoptotische cellen is nodig om het vrijkomen van beschadigende enzymen te voorkomen. Ook zou langdurige blootstelling van auto-antigenen kunnen leiden tot auto-immuniteit.

Allerlei receptoren op de fagocyterende cellen (monocyten en macrofagen) zijn van belang bij de eliminatie van apoptotische cellen, maar ook serumfactoren, zoals complement en C-reactieve proteïne (CRP) spelen een rol als opsoniserende eiwitten.

In de fysiologische situatie leidt apoptose van cellen tot secretie van anti-inflammatoire cytokines door macrofagen. Bepaalde defecten, zoals bijvoorbeeld een complementdeficiëntie kan leiden tot een verstoring van het proces, zodat de fagocytose wel tot inflammatie leidt. Bij onderzoek van SLE patiënten blijkt een verminderde *in vitro* fagocytose van apoptotische cellen door macrofagen, waarbij de fagocytose toeneemt als complement wordt toegevoegd.

Een ander voorbeeld is dat bij verminderde activiteit van het enzym DNase I de afbraak van het op de celmembranen blootgestelde nucleoproteïne-complex tijdens apoptose belemmerd wordt.

Immunologisch onderzoek

SLE wordt gekenmerkt door een abnormale immuunfunctie. Verhoogde aantallen hyperactieve B-cellen leiden tot hypergammaglobulinemie en de vorming van IgG antilichamen, gericht tegen zowel lichaamseigen als niet-lichaamseigen antigenen.

Belangrijke auto-antistoffen bij SLE zijn de antinucleaire antilichamen (ANA) en antilichamen tegen dubbelstrengs DNA (anti-dsDNA).⁴ ANA zijn aanwezig en meestal sterk positief bij vrijwel alle patiën-

ten. De bepaling is sensitief, maar de aanwezigheid van ANA is weinig specifiek, aangezien deze antistoffen bij vrijwel alle auto-immuunziekten worden aangetroffen. Ook kunnen bij infecties, bijvoorbeeld door streptokokken, tijdelijk ANA worden geproduceerd.

De bepaling van anti-dsDNA antilichamen is daarentegen zowel sensitief als ook specifiek. Bij vrijwel alle patiënten met SLE zijn deze auto-antistoffen aanwezig.

Bij sommige patiënten is één van de reumafactoren aantoonbaar, meestal de IgM reumafactor. Bij vrijwel alle patiënten bestaat er een aspecifiek verhoogd IgG. Het dalen ervan wijst op een verbetering van het auto-immuunproces.

Congenitale deficiënties van complementfactoren leiden tot klinische verschijnselen van SLE. Een normaal CH-50 sluit een dergelijke deficiëntie vrijwel volledig uit. Verlaging van C3 en C4 (complementverbruik) is geassocieerd met glomerulonefritis.

Andere belangrijke auto-antilichamen zijn gericht tegen erythrocyten (positieve Coombs bij hemolyse), leukocyten en trombocyten. Minder frequent worden antilichamen tegen fosfolipiden aangetoond. Het voorkomen van deze antistoffen is geassocieerd met tromboseneiging en habituele abortus bij jonge vrouwen. Bij orgaan disfunctie/schade passend bij infarcering, bijvoorbeeld in de hersenen, is het zinvol het lupus anticoagulans te bepalen, omdat de aanwezigheid van deze factor therapeutische consequenties qua ontstolling heeft.

Behandeling van het kind met SLE

Gezien de zeldzaamheid van het beeld verdient het aanbeveling de grote lijnen van de behandeling van een kind met SLE af te stemmen met een expertisecentrum.

Bij kinderen met de volgende symptomen en (sterk) positieve ANA moet men denken aan de diagnose SLE:

- ernstige malaise/moeheid, ernstige haaruitval, chronische artritis, onduidelijke systeemziekte (koorts, huidafwijkingen, lymfadenopathie)
- Evan's syndroom (trombopenie, hemolytische anemie), recidiverende idiopathische trombopenie, persisterende hematurie/albuminurie

Gezien de zeldzaamheid en de ernst van SLE bij kinderen dient de behandeling te worden afgestemd met een gespecialiseerd centrum.

Het medicamenteuze beleid wordt bepaald door de klinische symptomen.⁵ Kinderen met huidafwijkingen, artritis en/of malaise reageren meestal goed op een combinatie van een niet-steroid anti-inflammatoir geneesmiddel en een antimalaria-preparaat.

Het voorschrijven van corticosteroiden dient beperkt te worden tot kinderen die levensbedreigende verschijnselen hebben, zoals serositis, ernstige anemie, lever-, nier- of centraal zenuwstelselaantasting. Voordat gestart wordt met immuunsuppressie verdient het aanbeveling eerst de belangrijkste orgaan-systemen te evalueren, omdat interpretatie onder immuunsuppressie moeilijk is.

Intensieve immuunsuppressie, dat wil zeggen een combinatie van corticosteroiden met azathioprine of cyclofosfamide, wordt toegepast bij WHO-klasse IV nefritis en cerebrale SLE.

Inmiddels zijn ook bij patiënten met therapie-resistente vormen van SLE autologe stamceltransplantaties verricht.⁶ Volgens de internationale registratie zijn ongeveer 35 patiënten (vrijwel allen volwassenen) op deze wijze behandeld. Hematopoietische stamcellen werden gemobiliseerd met cyclofosfamide en G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor). Immuno-ablatie is bij de meeste patiënten gebeurd met behulp van cyclofosfamide en ATG (antithymocyte globulin). Ook bij deze indicatie voor autologe stamceltransplantatie is mortaliteit opgetreden, tijdens mobilisatie van de stamcellen, door infectie en progressieve ziekte-activiteit. Het merendeel van de patiënten is verbeterd. Bij een aantal werden lichte tot matig ernstige relapsen gezien. Eén van de zorgen bij autologe stamceltransplantatie is de mogelijke reïfusie van autoreactieve cellen. Engraftment kan bovendien worden bemoeilijkt door serumfactoren.

De heterogeniteit van het klinisch beeld van de tot nu toe getransplanteerde patiënten en de variëteit in de toegepaste transplantatieprotocollen staan een gerandomiseerde studie op korte termijn in de

weg. Verdere datacollectie uit fase I en II studies is nodig ter voorbereiding van een optimaal transplantatieprotocol.

Referenties

1. Arkachaisri T, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus and related disorders of childhood. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:384-92.
2. Rood MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LWA, den Ouden PJ, Ouwerkerk FE, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: clinical presentation and prognosis in 31 patients. *Scand J Rheumatol* 1999;28:222-6.
3. Bijl M, Limburg PC, Kallenberg CG. New insights in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE): the role of apoptosis. *Neth J Med* 2001;59:66-75.
4. Wouters CHP. Circulerende autoantistoffen en auto-immuunziekten op de kinderleeftijd. *Tijdschr Kindergeneeskd* 2001;69:122-7.
5. Silverman ED, Lang B. An overview of the treatment of childhood SLE. *Scand J Rheumatol.* 1997;26:241-6.
6. Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, Stefka J, Mujais S, Baker S, Burt RK. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* 2000;356:701-7.

Correspondentie-adres auteur:

Mw. Dr. R. ten Cate, kinderarts/reumatologe

Leids Universitair Medisch Centrum
 Willem-Alexander Kinder- en Jeugdcentrum
 Postbus 9600
 2300 RC Leiden
 Tel.: 071-5264131
 Fax: 071-5248198
 E-mail: R.ten_Cate@LUMC.NL