

Een neus voor systeemziekten

A nose for systemic illnesses

L.J. Schot¹, dr. W.J. Fokkens¹

Samenvatting

De neus en neusbijholten zijn betrokken bij een aantal systeemziekten zoals vasculitiden, granulomateuze aandoeningen en verworven of aangeboren immuunstoornissen. De anamnese van neusklachten en het onderzoek van de neus en sinus helpen bij het kunnen stellen van de diagnose in een vroeg stadium en hebben een rol in de behandeling van de systeemziekte.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2015;15:9-14)

Summary

Systemic illnesses like vasculitis, granulomatous disorders and acquired and congenital immunodeficiencies, often have nasal manifestations. History and nasal endoscopy are important tools in (early) diagnoses and therapy.

Inleiding

Hoe systeemziekten te herkennen zijn in de neus, met welke neusklachten de patiënt komt en hoe de zichtbare afwijkingen in de neus een rol kunnen spelen in het beleid van de al bekende systeemziekten, zijn onderwerpen in dit artikel.

De neus speelt een rol zowel in de diagnostiek als in de behandeling van een aantal systeemziekten.

Klachten als recidiverende neusbloedingen en korstvorming, of bij onderzoek een zadelneus, zetten u op het spoor van een granulomatose met polyangiitis (GPA, voorheen de ziekte van Wegener). In de behandeling van een GPA geeft de verandering in neusklachten een aanwijzing of een behandeling aanslaat. Indien de GPA in remissie lijkt te zijn, opnieuw dezelfde neusklachten ontstaan en bij onderzoek afwijkend slijmvlies wordt gezien, is dit een aanduiding van een exacerbatie.

Het onderzoek, het kijken in de neus bij voorkeur met een endoscoop (nasendoscopie), geeft een goed beeld in welke mate het slijmvlies is aangedaan en ziekte aanwe-

zig is. In tegenstelling tot laboratoriumbepalingen geeft de nasendoscopie direct uitslag. Het is een eenvoudig uit te voeren onderzoek en weinig belastend voor de patiënt. Ook tijdens de behandeling van een al bekende GPA geeft de nasendoscopie waardevolle informatie, zoals bij een (verdenking op een) exacerbatie of bij een te snel afbouwen van de medicatie. De nasendoscopie kan afwijkingen laten zien nog voor de antineutrofielencytosplasma-antistoffen (ANCA's) veranderen. Bij een ANCA-negatieve GPA geeft de nasale endoscopie meer gericht informatie over de activiteit van de vasculitis dan een BSE of CRP.

Dit artikel beschrijft van een aantal systeemziekten de klachten en de bevindingen bij het onderzoek van de neus die duiden op een actief ziekteproces.

Granulomatose met polyangiitis

Granulomatose met polyangiitis (GPA) was tot 2011 bekend onder de naam ziekte van Wegener.¹ Het behoort

¹kno-artsen, afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. L.J. Schot, kno-arts, poli kno A-2, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam; e-mailadres: l.j.schot@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: churg-straussyndroom (EGPA), cystische fibrose, granulomen, polyposis nasi, rinosinusitis, sarcoïdose, systeemziekten, vasculitis, ziekte van Wegener (GPA)

Keywords: Churg-Strauss syndrome (EGPA), cystic fibrosis, granulomas, nasal polyps, rhinosinusitis, sarcoidosis, systemic illnesses, vasculitis, Wegener granulomatosis (GPA)

Ontvangen 16 juni 2014, geaccepteerd 17 oktober 2014.

tot de zogeheten kleinevatenvasculitiden; de kleine en middelgrote vaten zijn betrokken bij het ziekteproces. De oorzaak van het ontstaan is niet bekend, maar aanleg, cellulaire en humorale afweer en omgevingsfactoren lijken hierin een rol te spelen. Het is een ANCA-geassocieerde vasculitis waarbij juist de PR3-ANCA vaak positief wordt bevonden. Hoewel het op elke leeftijd kan optreden, is de gemiddelde leeftijd bij diagnose 45 jaar (35-55)² met een man-vrouwratio van 1,5:1. GPA bestaat in de systemische vorm en in de geïsoleerde vorm (voorheen 'limited Wegener') waarbij slechts één orgaan is aangedaan.³

De diagnose wordt gesteld op het klinisch beeld, laboratoriumonderzoek (c-ANCA, PR-3), röntgenonderzoek van longen, nierfunctieonderzoek en bipten van de aangedane organen (neus, nier).

Het biopt uit de neus wordt bij de ulceratieve vorm genomen uit de overgang van gezond weefsel naar aangedaan weefsel en bij de granulomateuze vorm ter plaatse van de granuloomvorming. Een biopt is alleen zinvol indien afwijkingen in de neus zichtbaar zijn en een eventuele behandeling met systemische corticosteroïden nog niet gestart is.

Zowel bij de systemische vorm als de geïsoleerde vorm is zeer frequent de neus betrokken; GPA presenteert zich meestal als eerste in de neus en ook het vaakst in de neus.³

Naast de algemene symptomen bij GPA als algemene malaise, febris e.c.i., gewichtsverlies, vermoeidheid, verminderde eetlust en nachtzweeten, kunnen ook meer specifieke klachten van neus en neusbijholten aanwezig zijn.

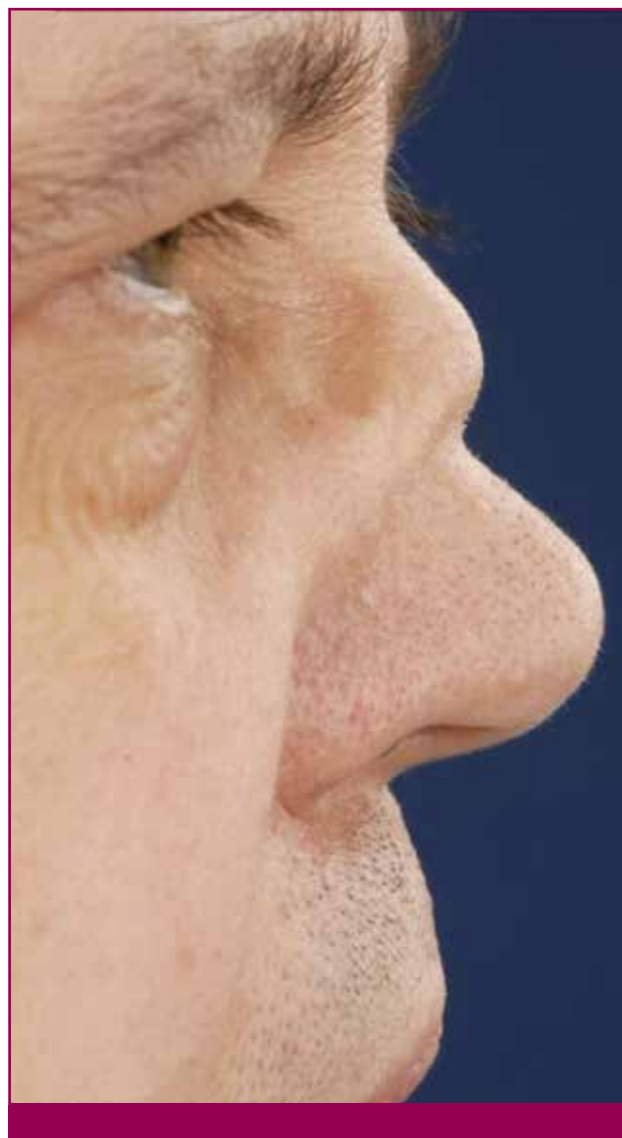
Mits geen andere verklaring voor de klachten aanwezig is, kunnen de volgende klachten wijzen op GPA in de neus:³

- een verstopte, pijnlijke, soms rood gezwollen neus;
- chronische, vaak bloederige korstvorming, bloederig neussecreet;
- vormverandering van de neus als zadelneus.

Overige keel-, neus-, en oorklachten bij GPA vallen buiten het bestek van dit artikel; het betreft klachten als hobbelig rood tandvlees, subacuut ontstaan (eenzijdig) gehoorverlies, al dan niet pijnlijke ulcera in de mond, chronische otitis media en heesheid met inspiratoire stridor.

Bij een verdenking van GPA in de neus, is een nasendoscopie geïndiceerd.

Tenzij er een andere verklaring aanwezig is, kunnen de volgende bevindingen bij onderzoek wijzen op GPA in de neus:³



Figuur 1. Zadelneus bij een patient met GPA.

- ulcera, granulatiweefsel in de neus;
- neuseptumperforatie, defecten in de laterale neuswand ook bij het ostiomeatale complex, synechie;
- zadelneus;
- bloederig neussecreet, bloederige nasale korstvorming, therapieresistente chronische korstvorming;
- bleek, hobbelig slijmvlies, met submuceus gelegen granulomen (minder vaak voorkomend dan de ulceratieve vorm).

De zadelneus bij GPA-patiënten heeft meestal een kenmerkende vorm: direct ventraal van de benige neuspiramide zakt de kraakbenige piramide in (*Figuur 1*).

Ook zonder endoscoop is het mogelijk om iets verder te kunnen kijken dan het vestibulum nasi: hetzij met een otoscoop, hetzij door de neuspunt met de ene hand op te lichten en met een lampje erin te schijnen.⁴

Afwijkingen als slijmvliesafwijking, korstvorming in het cavum nasi of een anterieur gelegen septumperforatie, kunnen dan al zichtbaar zijn. Bij enige verdenking op afwijkingen is echter een nasale endoscopie essentieel om de gehele neus te kunnen beoordelen tot in de nasofarynx.

In de differentiaaldiagnose staan cocaïnemisbruik en nieuwvormingen als (T-cel)lymfoom; deze kunnen ook laesies geven in de huid, zowel van het vestibulum nasi als van de huid van de uitwendige neus. Cocaïnemisbruik kan een positieve ANCA veroorzaken; bij twijfel kan cocaïnegebruik door bepaling van cocaïnemetaboliëten in de urine of met een haartest worden vastgesteld.⁵

Als aanvullend onderzoek kan de CT-scan van de sinus paranasalis of orbita van waarde zijn bij het onderzoek naar de uitbreiding van de ziekte. De behandeling van het onderliggend lijden met corticosteroiden en cytostatica wordt aangevuld met de lokale behandeling van de neus en eventueel aangedane sinus met neusspoelingen, intranasale corticosteroiden en antibiotica. Antibiotica als cotrimoxazol en azitromycine kunnen langdurig worden voorgeschreven. Wegens slechte resultaten en zelfs mogelijke toename van afwijkingen in de neus, is er geen indicatie voor bijholtechirurgie.

Goede samenwerking tussen de vakgroepen betrokken bij de behandeling van de patiënt met GPA is belangrijk. Het verdient aanbeveling de patiënt meerdere controleafspraken op één dag te laten maken, zodat de bevindingen bij nasendoscopie gebruikt kunnen worden in het vast te stellen beleid.

Churg-Strauss-syndroom, eosinofiele granulomatose met polyangiitis

Churg-Strauss-syndroom of tegenwoordig genoemd eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA), behoort tot de kleinevatenvasculitiden, waarbij de kleine en middelgrote vaten betrokken zijn.³ De oorzaak van het ontstaan van EGPA is niet bekend, maar aanleg en een auto-immuunstoornis lijken hierin een rol te spelen.^{6,7} EGPA kan op elke leeftijd vanaf tienerleeftijd voorkomen met een voorkeur voor de middelbare leeftijd tussen 40 en 65 jaar;⁸ het komt bij mannen en vrouwen nagenoeg even vaak voor, met een lichte voorkeur voor vrouwen.

Verskillende criteria en definities voor de diagnose EGPA worden gehanteerd:^{9,10}

Lanham's criteria:¹¹

- astma bronchiale;
- eosinofilie $> 1,5 \times 10^9/l$;

- systemische vasculitis in minstens twee extrapulmonair gelegen organen.

American College of Rheumatology:¹²

Minstens vier van de volgende criteria:

- astma bronchiale;
- eosinofilie als $> 10\%$ van de leukocytdifferentiatie;
- perifere neuropathie ten gevolge van een systemische vasculitis;
- verspringende longinfiltraten op de X-thorax;
- afwijkingen in neusbijholten;
- biopt met bloedvaten met extravasculair gelegen eosinofielen.

Chapel Hill Consensus Conference:¹³

- astma bronchiale;
- eosinofilie;
- eosinofielrijke, granulomateuze inflammatie in tractus respiratorius;
- necrotiserende vasculitis van de kleine tot middelgrote vaten.

EGPA is een ANCA-geassocieerde vasculitis, waarbij juist de myeloperoxidase-ANCA (MPO) frequent (40-70%) positief wordt getest. De aandoening start, dan wel wordt voorafgegaan door een fase waarin astma bronchiale voorkomt, frequent met bovensteluchtwegaandoeningen als chronische rinosinusitis met en zonder poliepen. De volgende fase wordt gekenmerkt door een eosinofilie in het perifere bloed en als infiltratie van eosinofielen in organen. In de laatste fase staat de vasculitis op de voorgrond.⁸ Klachten van algehele malaise met koorts, vermoeidheid en gewichtsverlies zijn veelal aanwezig. Naast longen en neus kunnen ook andere organen door eosinofiele infiltraties en vasculitis betrokken raken in het ziekteproces, zoals huid, zenuwen, gewrichten, hart en maag-darmkanaal.¹⁰

Bij EGPA wordt bij nasendoscopie het beeld gezien van een rinosinusitis met of zonder poliepen.

Op grond van de aard van de klachten of nasendoscopie is geen onderscheid te maken tussen polyposis nasi en chronische rinosinusitis veroorzaakt door EGPA of zonder onderliggend lijden. Echter, indien de polyposis nasi snel recideert ondanks adequate therapie en de patiënt aan astma bronchiale lijdt, dient de diagnose EGPA overwogen te worden en is nader bloedonderzoek (totaal eosinofielen of leukocytdifferentiatie) gewenst om EGPA in een vroeg stadium te kunnen onderkennen.

Behandeling is primair gericht op de behandeling van het onderliggend lijden met corticosteroiden, eventueel



Figuur 2. Neusendoscopie bij patient met sarcoidose.

met cytostatica. Daarnaast is de behandeling van neus en sinus van belang, met neusspoelingen, intranasale corticosteroiden, antibiotica of bijholtechirurgie.

Sarcoïdose

Sarcoïdose is een systemische aandoening waarbij een CD4+-T-lymfocyten gemedieerde reactie met secundair vorming van niet-verkazende granulomen centraal staat.¹⁴ De ziekte lijkt zich te presenteren bij genetisch gepredisponeerde personen die in contact zijn gekomen met een nog onbekend agens.

Sarcoïdose komt vooral voor bij mensen tussen de 25 en 35 jaar, met een man-vrouwratio van 2:1. Bij de negroïde populatie komt sarcoïdose vaker voor, is het beloop vaker chronisch en het sterftecijfer hoger.¹⁴

De diagnose wordt gesteld op een combinatie van klinische, radiologische, pathologische en laboratoriumbevindingen en bij afwezigheid van een andere verklaring voor de bevindingen.¹⁴

Het klinisch beeld is zeer wisselend, zowel in ernst als in betrokken organen. Mogelijk betrokken organen zijn onder andere: longen, lymfeklieren, hart, ogen, speekselklieren, huid, gewrichten, botten, lever, milt, beenmerg, centraal en perifeer zenuwstelsel en de neus.

Neusklachten bestaan vooral uit neusobstructie en korstvorming; tevens zijn klachten mogelijk als overmatig secreet, reukverlies, epistaxis en hoofdpijn. Ook de huid van de neus kan worden aangedaan door de sarcoïdose: lupus pernio.

De meest voorkomende bevindingen bij nasendoscopie zijn hypertrofische conchae, soms door congestie veelal door de granuloomvorming, wat het beeld kan vertonen alsof witgele rijstekorrels net onder het oppervlak van het slijmvlies van concha inferior en septum liggen (Figuur 2). Tevens kunnen korstvorming, kwetsbaar

slijmvlies, een septumperforatie of in een enkel geval zelfs een zadelneus voorkomen.¹⁵

De behandeling van sarcoïdose is afhankelijk van welke organen en in welke mate deze zijn aangedaan en varieert van geen behandeling tot NSAID's, corticosteroiden, cytostatica, biologicals of orgaantransplantatie. Waar systemisch toegediende corticosteroiden veelal een gunstig effect hebben op de neusobstructieklachten, hebben intranasale corticosteroiden dit meestal niet of weinig. De plaats van bijholtechirurgie in de behandeling van neusklachten bij sarcoïdose is zeer beperkt; het kan bij geselecteerde patiënten met ernstige klachten van neusobstructie en rinosinitis voor een symptomatische verbetering zorgen, maar kan ook ernstige verlittekening intranasaal geven.^{16,17}

Cystische fibrose

Cystische fibrose (CF) is een erfelijke aandoening, met een autosomaal-recessief overervingpatroon. Hoewel bij 70% van de patiënten eenzelfde defect in het CF-allel aanwezig is, zijn bij 30% meer dan duizend andere defecten te vinden. Niet alleen het genotype, maar ook het fenotype kent vele variaties.¹⁸

De diagnose wordt gesteld op de zweetest en DNA-analyse.

Kenmerkend voor CF is het verstoorde transport van chloorionen, waardoor een toegenomen viscositeit van de mucus in de respiratoire en gastro-intestinale tracti ontstaat. De klinische gevolgen voor de bovenste en onderste luchtweg zijn recidiverende infecties.

De verhoogde viscositeit en de zoute mucus in de bovenste luchtweg leiden tot afname van de mucociliaire klaring en een chronische ontstekingsreactie met verdere indikking van de mucus.

Neusklachten zijn vooral neusobstructie, maar ook reukverlies. Ook hoofdpijklachten kunnen aanwezig zijn.

Bij nasendoscopie wordt ingedikte mucus gezien en zeer frequent poliepen. Op een CT-scan van de bijholten wordt regelmatig een afwijkende grootte gezien van de bijholten (kleine of afwezige sinus frontalis of sphenoidalis)¹⁹ of de vorming van mucocelen.²⁰

De behandeling van CF is gericht op behandeling van de luchtweginfecties met mucolytica, antibiotica en fysiotherapie, op de behandeling van malabsorptie met enzymsuppletie en het verbeteren van de conditie en voedingstoestand.¹⁸

Voor de neus- en sinusproblematiek is, naast de behandeling met neusspoelingen en antibiotica, bijholtechirurgie mogelijk. Indicaties zijn: de klachten van de patiënt, recidiverende longinfecties of complicaties als mucocelen. Bij de CF-patiënt komen de bacteriën in de

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Denk aan een systeemziekte bij klachten als aanhoudende korstvorming in de neus, epistaxis en neusobstructie waarvoor geen andere verklaring aanwezig is, bij niet op adequate therapie reagerende rinosinitiden en polyposis nasi en bij neuspoliepen op de kinderleeftijd.
2. Het kijken in de neus, al dan niet met een endoscoop, is van het belang bij het stellen van de diagnose, bij het herkennen van een exacerbatie en bij het vaststellen van het beleid bij een aantal systeemziekten.
3. Bij het vermoeden van afwijkingen in de neus dient een nasale endoscopie plaats te vinden. De nasale endoscopie is weinig belastend voor de patiënt en geeft direct informatie.
4. Indien een biopsie van het neusslijmvlies nodig is voor het stellen van de diagnose ziekte van Wegener (GPA), dient dit genomen te worden voorafgaande aan de start van een behandeling met corticosteroiden. Het biopsie moet worden afgenomen op de overgang van afwijkende en normale mucosa.

sinus in hoge mate overeen met de bacteriën in de longen en kunnen als bron dienen voor infecties van de longen. Bijholtechirurgie met goede nazorg kan de pathogene bacteriën als *P. aeruginosa* voor lange tijd eradiceren uit de bijholten en met name bij de intermitterende longinfecties een duidelijke afname van longinfecties met *P. aeruginosa* geven en een toename van de kwaliteit van leven.²¹

Op kinderleeftijd zijn poliepen zeldzaam. Indien bij onderzoek op kinderleeftijd poliepen gezien worden, is dit een indicatie voor onderzoek naar CF; in de helft van deze gevallen wordt CF gediagnosticeerd. Ook voor de kinderen met polyposis nasi geldt dat de langetermijnresultaten van bijholtechirurgie goed zijn en de kwaliteit van leven verbetert door deze ingreep.²²

Overige aandoeningen

Patiënten met een systeemziekte kunnen een rinosinitis of polyposis nasi ontwikkelen, waarbij de systeemziekte een meer of mindere bijdrage levert aan het ontstaan of beloop ervan. Patiënten met systeemziekten als aangeboren of verworven immuunstoornis (lymfopenie, hypogammaglobulinemie), transplantatiepatiënten, patiënten met een lage afweer door een hiv-infectie, patiënten met een inflammatoire aandoening als de ziekte van Crohn, kunnen een rinosinitis ontwikkelen die bij nasendoscopie geen specifieke kenmerken laten zien anders dan de rinosinitiskenmerken als congestief slijmvlies met overmatig secreet.

In de behandeling van de rinosinitiden staat de behandeling van het onderliggend lijden voorop; daar-

naast is het spoelen van de neus, corticosteroiden intranasaal of systemisch, het gebruik van neuszalven of bijholtechirurgie van belang. Opvallend is vaak de slechte respons op adequate lokale therapie.

Indien nog geen systeemziekte bij de patiënt bekend is en de rinosinitis of polyposis nasi slecht op de adequate therapie reageert, als postoperatief op korte termijn recidieklachten of afwijkingen ontstaan, of als bijzondere verwekkers of pathologische afwijkingen gevonden worden, is dit een reden voor nader onderzoek naar een eventueel onderliggend lijden.

Referenties

1. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's Granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63:863-4.
2. Kallenberg CGM. The last classification of vasculitis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008;35:5-10.
3. NVDV/NVR/CBO. Richtlijn diagnostiek kleinevatenvasculitis. Utrecht; 2010. pp. 57-64.
4. Jones NS. Nasal manifestations of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1999;58:589-90.
5. Poel NA van der, Schot LJ, Menger DJ. Lokale complicaties van intranasaal cocaïnegebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;24:1135-9.
6. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss Syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:3159-66.
7. Kallenberg CGM. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. *J Autoimmunity* 2008;30:29-36.
8. Verheijen NM, Smeenk FWJM. Churg-strauss-syndroom

- als oorzaak van instabiel astma. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2012;2:57-62.
9. Keogh KA, Specks U. Churg-strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003;115:284-90.
10. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003;361:587-94.
11. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984;63:65-81.
12. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
13. Jennette JC, Falk RJ. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis & Rheumatism* 1994;37:187-92.
14. Oswald LMA, Jonkers RE. Sarcoïdose. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2013;4:144-53.
15. Krespi YP, Kuriloff DB, Aner M. Sarcoidosis of the sinonasal tract: A new staging system. *Otolaryngology Head Neck Surg* 1995;112:221-7.
16. Sachse F, Stoll W. Nasal surgery in patients with systemic disorders. *GMS current Topics in Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery* 2010;9:Doc02.
17. Marks SC, Goodman RS. Surgical management of nasal and sinus sarcoidosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:856-8.
18. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *The Lancet* 2003;361:681-9.
19. Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, et al. CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in Cystic Fibrosis. *Acta Radiologica* 2001;42:482-93.
20. Solares CA, Citardi MJ, Budev M, et al. Management of frontal sinus mucoceles with posterior table erosion in the pretransplant cystic fibrosis population. *Am J Otolaryngology – Head Neck Medicine Surgery* 2007;28:110-4.
21. Aanaes K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2013;12:S1-S20
22. Cornet ME, Georgalas C, Reinartz SM, et al. Long-term result of functional endoscopic sinus surgery in children with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2013;51:328-34.