

# Vasculitis

*Dr. E. de Jong, dr. H. Thio*

De richtlijn dateert uit 2009. Onderstaande samenvatting is herzien in 2014, zonder dat de essentie van de richtlijn is gewijzigd. Wel zijn enkele verouderde termen vervangen en is een nieuw stroomdiagram toegevoegd.

## Inleiding

---

De richtlijn Vasculitis is een multidisciplinaire richtlijn die betrekking heeft op de verschillende vormen van vasculitis bij volwassenen, waarbij primair de kleine vaten (volgens de Chapel Hill-consensus) betrokken zijn, veelal met huidmanifestaties. De vasculitisindeling volgens de Chapel Hill-classificatie is gestoeld op de grootte van het primair aangedane bloedvat. Bij takayasuarteriitis en giant cell-arteriitis zijn de grote vaten aangedaan. De middelgrote vaten zijn primair betrokken bij polyarteritis nodosa en de ziekte van Kawasaki. Granulomatose met polyangiitis (GPA), eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA), microscopische polyangiitis, Henochschönleinvasculitis en cryoglobulinemie behoren alle tot de groep van de kleinevatenvasculitis. Hierbij worden in de huid vaak de voor vasculitis karakteristieke purpura waargenomen. Daarom kan de dermatoloog een belangrijke rol spelen bij het stellen van de diagnose en het bepalen van de onderzoeksrichting. Vanwege de geheel eigen symptomatologie zijn de ziekte van Behçet, de ziekte van Bùrger en de ziekte van Cogan niet besproken. De orgaanspecifieke manifestaties bij vasculitis zijn weergegeven in onderstaande tabel 1.

Tabel 1. Orgaanspecifieke manifestaties bij vasculitis.

Ademhalingswegen	Recidiverende sinusitis
	Bloederige korstenneus
	Otitis media
	Acute doofheid
	Hemoptoë
	Pleuritis
	Interstitiële of nodulaire longafwijkingen
	Obstructief longlijden (COPD/CARA)
Gewrichten	Artralgieën
	Artritis
Hart/vaten	Pericarditis
	Hartritmestoornissen
	Hartgeleidingsstoornissen
Huid	Petechiae/purpura
	Urticae
	Ulcera/hemorragische bullae
	Gangreen/digitale infarcten
	Raynaud-fenomeen
	Exantheem ('rash')
Maagdarmkanaal	Angina abdominale
	Bloederige diarree
	Ischemische colitis
	Darminfarct
Ogen	(Epi)scleritis
	Conjunctivitis
	Uveïtis
	Acute blindheid
Urinewegen	Proteïnurie
	Erythrocyturie
	Nierfunctiestoornis
Zenuwstelsel	Polyneuropathie
	Mononeuritis (multiplex)
	CVA

## Diagnostiek

De symptomen die kunnen passen bij vasculitis van de huid en de frequentie daarvan, zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Frequenties van huidverschijnselen bij vasculitis.

Type huidafwijking	Frequentie	Aantal studies
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, petechiën, nod(ul)i, urticariële laesies en livedo vormen een midden-groep. 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 vooral de volgende verschijnselen te vinden: palpabele purpura, papels, vesikels, petechiën en splinterbloedingen, pustels en urticariële laesies. Bij middelgrotevaten vasculitis ziet men voornamelijk nod(ul)i, livedo, necrose en ulceratie. Wanneer wordt uitgegaan van een bepaald type vasculitis, worden huidafwijkingen gerapporteerd in zeer wisselende frequenties (tabel 3).

Tabel 3. Frequentie van huidafwijkingen bij verschillende types vasculitis, zoals gerapporteerd in diverse studies.

Type vasculitis	Frequentie
Granulomatose met polyangiitis (GPA) Wegener	14 % resp. 47%
ANCA pos. kleinevatenvasculitis	19 resp. 9%
Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA) (Churg-straussvasculitis)	40 resp. 49%
CSVV (cutaneous small vessel-vasculitis)	51 resp. 100%
Microscopische polyangiitis	62%
Cutane PAN	80%
Henoch-schönleinpurpura	100%

Het voorkomen van papabele purpura wordt dus zeer frequent gezien bij vasculitis. Echter, wanneer een patiënt palpabele purpura heeft, staat het niet vast dat het een vasculitis betreft. Bij patiënten met palpabele purpura blijkt dat circa 3% van de patiënten geen vasculitis heeft maar een bacteriëmie. 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. 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. Minder frequente huidafwijkingen bij vasculitis van de kleine vaten van de huid zijn bullae, pustels, vesikels en het raynaudfenomeen. De combinatie van nodi, livedo, eventueel met necrose en ulcera is zeer suggestief voor de diagnose cutane PAN. 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.

Verschijselen 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. De gevonden gegevens zijn samengevat in tabel 4.

*Tabel 4. Voorkomen van verschijnselen buiten de huid bij patiënten met geïsoleerde cutane kleinevatenvasculitis zonder onderliggende systeemaandoening.*

Verschijsel	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%

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 van het bestaan van een systemische aandoening.

De door de ACR geformuleerde criteria voor het classificeren van vasculitis als henoch-schönleinpurpura dan wel hypersensitivity vasculitis zijn onvoldoende specifiek voor gebruik bij de individuele patiënt met purpura.

Bij vasculitis van de huid dient altijd een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op de aanwezigheid van extra-cutane symptomen of verschijnselen te worden verricht, omdat bij

aanwezigheid van extracutane symptomen en/of verschijnselen de kans op de aanwezigheid van een andere onderliggende of systemische aandoening, zoals vasculitis, toeneemt.

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%.

### Huidbiopt

In alle literatuur over 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: Welke verschijnselen moeten in een biopt van de huid worden gezien om de diagnose vasculitis te stellen? Welke technische aspecten zijn van belang bij het nemen van de biopsie (grootte, plaats, tijdstip)? En wat is de plaats van immunofluorescentieonderzoek van de huid?

Een neutrofiel infiltraat rond en in de bloedvatwand in combinatie met fibrinoïde necrose en/of leukocytoclasie en erythrocytenextravasatie, kan als meest kenmerkende bevinding worden beschouwd voor de diagnose leukocytoclastische vasculitis van de huid. Trombi en necrose komen minder vaak voor. Een neutrofiel infiltraat alleen rond de bloedvaten en in de bloedvatwand, maar zonder fibrine en/of leukocytoclasie en erythrocytenextravasatie is niet specifiek, en dus onvoldoende voor de diagnose vasculitis.

De aanwezigheid van granulomen met eosinofielen bij vasculitis in het huidbiopt is sterk suggestief voor EGPA of GPA, maar kan ook voorkomen bij andere granulomateuze aandoeningen. De aanwezigheid van granulomen zonder eosinofielen bij vasculitis wordt als sterk suggestief beschouwd voor GPA.

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 erythrocytenextravasatie ondersteunen de diagnose vasculitis. Een neutrofiel infiltraat in en rond het bloedvat alleen is niet voldoende voor de diagnose vasculitis. Aangezien bij GPA en/of het EGPA een granulomateuze 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 GPA en/of EGPA.

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. Bij vasculitis van de middelgrote vaten is een excisiebiopsie of wigexcisie nodig. Dit om te garanderen dat er een middelgroot bloedvat gevonden kan worden ter beoordeling, en deze bevinden zich in het subcutane vet. 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.

De opbrengst van het biopt wordt in de literatuur aangegeven als volgt: diepe punchbiopsie en wigexcisie geven de diagnose bij > 95% van nodi bij vasculitis, 50% bij een ulcus (afgenomen van de rand), en 25% bij livedo racemosa (afgenomen van het witte centrum). 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 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 (honderd biopten) zijn biopten genomen van laesies van een tot zeven dagen oud. Daarbij werd in de hele groep een positieve directe immunofluorescentietest gezien bij 75%. Een andere studie (veertig biopten) liet eveneens positieve bevindingen zien bij zowel vroege, als bij volledig ontwikkelde en late laesies. 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.

*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. Direct na afname moeten de bipten per lokalisatie in aparte, voor lichtmicroscopie met formaline gevulde, potjes worden aangeleverd. Voor immunofluorescentieonderzoek van het biopt dient het weefsel te worden 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 (bijvoorbeeld kwikbevattende) fixatieven zijn niet nodig.

*Beoordeling door de patholoog:* Macroscopie: eventuele verkleuringen in het biopt moeten beschreven worden. Microscopie: gezocht moet worden naar hiervoor 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, C<sub>3</sub>.

*Verslag van de patholoog:* Het verslag van de patholoog dient een conclusietekst te bevatten waarin tenminste de volgende gegevens vermeld dienen te staan:

- 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, erythrocytenextravasatie, 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, C<sub>3</sub>.

*Immunofluorescentieonderzoek:* Immunofluorescentieonderzoek van de huid is gericht op het verder onderbouwen van de diagnose en het opsporen van een oorzakelijk agens. Ook niet-laesionale huid kan positief zijn, met name voor IgA, fibrinogeen en C<sub>3</sub>.

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

Bij IgA-neerslagen bij IF-onderzoek van de huid moet niet alleen aan de ziekte van Henoch Schönlein gedacht worden, maar ook aan GPA en/of EGPA.

Orgaan	Laboratorium	Aanvullend onderzoek	Biopsie
Huid	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline		Huid (HE, IF)
Longen	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline	Bronchoscopie, (HR-) CT-thorax, BAL, (CT-) Angiografie	Long (HE) m.b.v. VATS
Kno	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANCA	Scopie kno, X-sinus, CT-sinus	Neusslijmvlies (HE)
Nier	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline	Angiografie	Nier (HE, IF)*
Neurologie	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline	CZS: MRI hersenen met contrast toediening Liquor (cellen, eiwit, glucose, IgG), Cerebrale (MR)angiografie (zie hoofdstuk 9!)	Parenchym en leptomeningen
		PZS: EMG	Suralis (HE, IF)†

Oog	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, ANCA	Spleetlamp, oogdrukmeting, fluorescentie, ICG angiografie, ultrasonografie, CT-scan/MRI orbita	Biopsie
Koorts/gewichtsverlies/malaise†	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment		
Artritis/artralgie/myopathie	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline		Spierbiopsie
Darm (infarct, rec. bloedingen, rec. ulcera)	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline	Scopie, angiografie*	Biopsie (HE)
Tractus circulatorius	bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline	Angiografie, MRI/MRA	

Figuur 1. Diagnostiek vasculitisyndromen.

\* geen nierbiopsie bij verdenking Polyarteriitis nodosa (PAN)

† N. suralis biopsie alleen indien EMG afwijkend

‡ verder onderzoek alleen geïndiceerd als afwijkende aanvullende kliniek of bij afwijkende laboratorium screening zoals gemeld o spierbiopsie bij myopathie of als blind biopsie bij sterke verdenking vasculitis (i.h.b. zie hoofdstuk myopathie/myalgieën) & angiografie md alleen bij verdenking polyarteriitis nodosa (PAN)