



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, diagnosis, and treatment

Wilhelmus, S.

Citation

Wilhelmus, S. (2017, March 15). *Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/47854>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/47854>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/47854> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Wilhelmus, S.

Title: Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, diagnosis, and treatment

Issue Date: 2017-03-15

Nederlandse samenvatting

Systemische lupus erythematosus (SLE) is een auto-immuunziekte waarbij vele organen aangedaan kunnen zijn. SLE-patiënten kunnen zich dan ook, gedurende het beloop van hun ziekte, met veel verschillende symptomen presenteren. SLE-patiënten betreffen meestal vrouwen, waarbij de piekincidentie rond de vruchtbare leeftijd ligt. Aangezien SLE zich vaak op relatief jonge leeftijd presenteert en omdat er geen genezing mogelijk is, is het belangrijk een effectieve behandeling – met weinig bijwerkingen – te ontwikkelen, om langdurige remissie te bewerkstelligen. Behalve het stellen van de diagnose is het belangrijk om te bepalen welke organen in het ziekteproces zijn betrokken, zodat een juist behandelplan opgesteld kan worden. Verder inzicht in de pathogenese van SLE kan bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe behandelmogelijkheden voor deze ziekte.

Diagnose

Alle huidige richtlijnen voor de behandeling van SLE raden aan een nierbiopt te verrichten wanneer er verdenking is op nierbetrokkenheid (lupus nefritis). Het klinisch beeld en laboratoriumuitslagen zijn niet accuraat genoeg om de histologische klasse lupus nefritis te kunnen inschatten. Zoals hieronder toegelicht zal worden, is de klasse lupus nefritis leidend in het bepalen van de behandeling. De klasse lupus nefritis wordt bepaald door de afwijkingen zoals gezien in de glomeruli in het nierbiopt. Deze afwijkingen worden beschreven in het huidige classificatiesysteem, dat in 2004 gepubliceerd is.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift beschrijven we de resultaten van ons onderzoek naar de inter-beoordelaarsbetrouwbaarheid met betrekking tot de histopathologische laesies in klasse III en klasse IV lupus nefritis. We hebben ons gericht op klasse III en klasse IV, omdat dit de meest ernstige vormen van nierbetrokkenheid betreffen en behandeld worden met agressieve immunosuppressieve therapie. We hebben afbeeldingen van glomeruli, waarin een spectrum van afwijkingen zoals die gezien kunnen worden in lupus nefritis, gedistribueerd onder leden van de Renal Pathology Society. We hebben deelnemende pathologen gevraagd of er een glomerulaire laesie aanwezig was die het biopt als klasse III/IV zou categoriseren. Uit statistische analyse bleek dat er een slechte overeenkomst was tussen het oordeel van de verschillende pathologen. Wel bleek dat de overeenstemming tussen ervaren pathologen beter was dan de overeenstemming tussen minder ervaren pathologen. Dit suggereert dat verbetering mogelijk is door het trainen van pathologen. Ook andere factoren kunnen een rol hebben gespeeld, waaronder onduidelijke definities van laesies in de huidige classificatie



voor lupus nefritis en het zich niet houden aan de afgesproken definities. Eerstgenoemde speelt vooral een rol in de beoordeling van endocapillaire proliferatie/hypercellulariteit en de beoordeling of de glomerulus segmental of globaal is aangedaan. Ten aanzien van de laatste bleek, dat sommige pathologen zich niet leken te houden aan de definitie voor extracapillaire proliferatie, waarin staat dat dit aanwezig moet zijn in tenminste een kwart van de omtrek van de glomerulus.

Deze observaties hebben ons ertoe gebracht de classificatie voor lupus nefritis, zoals gepubliceerd in 2004, met een internationale groep van ervaren nefropathologen te herevalueren. In **hoofdstuk 3** geven we een kritische bespreking van veel aspecten van de huidige classificatie en doen we voorstellen hoe deze aspecten verbeterd zouden kunnen worden. Daarnaast geven we een overzicht van de geschiedenis van de classificatie om meer inzicht te geven in hoe deze in de loop der jaren tot stand is gekomen. In de huidige classificatie ontbreken op een aantal punten richtlijnen, bijvoorbeeld ten aanzien van het omgaan met kleine of incomplete glomeruli, hoe de classificatie toegepast moet worden als er meerdere niveaus beoordeeld worden en hoe extra-glomerulaire laesies gescoord moeten worden. Ook zijn de afkappunten van klasse II ten opzichte van klasse I en klasse III niet geheel duidelijk. Onze suggesties ter verbetering zijn deels gebaseerd op de ervaring van experts, deels op nieuw beschikbaar bewijs en deels op het toekomstig verkrijgen van bewijs.

Behandeling

Lupus nefritis is één van de ernstigste uitingen van SLE en komt voor in 20-60% van de patiënten met SLE. Om progressie tot nierfalen en de bijkomstige noodzaak tot dialyse of transplantatie te voorkomen, moet zowel snel als effectief behandeld worden. In **hoofdstuk 4** vergelijken we, vatten we samen en bediscussiëren we de huidige nationale en internationale richtlijnen voor de behandeling van lupus nefritis (alle gepubliceerd in 2012). De hoofdlijnen zijn vergelijkbaar in de verschillende richtlijnen. Bij lupus nefritis klasse II ligt de focus op het verminderen van de proteïnurie door middel van het remmen van het renine-angiotensine-aldosteron (RAAS) systeem. Sommige richtlijnen adviseren daarbij het gebruik van immunosuppressieve medicatie in geval van grote hoeveelheden proteïnurie. Voor lupus nefritis klasse III en klasse IV bestaat de behandeling om remissie te bereiken (inductiefase) uit intraveneus cyclofosfamide (ivCYC) of mycofenolaat mofetil (MMF),

in combinatie met orale glucocorticoïden, met of zonder gepulseerd intraveneus methylprednisolon aan het begin van de behandeling. De optimale doseringen voor de ivCYC en orale glucocorticoïden zijn niet geheel duidelijk. Sommige richtlijnen baseren de dosering op de ernst van de ziekte (bijv. de aanwezigheid van crescents in het biopt), ras (Kaukasisch of niet-Kaukasisch) of de specifieke combinatie van medicijnen. Sommige richtlijnen geven specifiek aan, dat alleen patiënten met actieve laesies in het nierbiopt behandeld moeten worden. Hoewel dit voor de hand liggend lijkt, is het wel belangrijk dat dit benadrukt wordt in de dialoog tussen nefroloog en patholoog. In de onderhoudsfase van de behandeling raden alle richtlijnen aan om azathioprine (AZA) of MMF te geven, hoewel sommige richtlijnen de voorkeur geven aan MMF boven AZA. Voor de behandeling van lupus nefritis klasse V is de wetenschappelijke onderbouwing minder sterk. Desondanks adviseren de meeste richtlijnen immunosuppressieve medicatie in het geval van nefrotische proteïnurie, maar welke immunosuppressieve medicatie dan gebruikt moet worden, verschilt per richtlijn. Naast de specifieke therapieën zoals hierboven beschreven, wordt geadviseerd de bloeddruk te reguleren, hyperlipidemie te behandelen met statines en proteïnurie te behandelen met remmers van het RAAS-systeem. Daarnaast wordt het gebruik van hydroxychloroquine geadviseerd, hoewel er geen gerandomiseerd klinisch onderzoek is dat dit ondersteunt in lupus nefritis. Voor refractaire lupus nefritis bestaat geen bewijs uit gerandomiseerd klinisch onderzoek. Desondanks wordt in alle richtlijnen geadviseerd om over te schakelen van MMF naar ivCYC – of van ivCYC naar MMF, indien van toepassing – als de inductiefase van de behandeling niet succesvol was. Als ook dit faalt, is één van aanbevelingen om rituximab, een gehumaniseerd antilichaam tegen het B-cel antigeen CD20, te geven. Echter, de LUNAR-studie, waarin rituximab gegeven is als toevoeging aan een MMF-steroïden combinatie therapie, heeft zijn studie eindpunten niet bereikt. Daarom is de effectiviteit van rituximab vooralsnog niet bewezen in deze context.

Pathogenese

Binnen ons onderzoek naar de pathogenese van SLE en lupus nefritis lag de focus op DNA. Ten eerste onderzochten we microchimerisme (Mc): de aanwezigheid van een klein aantal genetisch andere cellen (elk type cel, afkomstig van een andere zygote) in een individu. Foetaal Mc ontstaat, doordat tijdens de zwangerschap cellen van het kind, via de placenta, naar de circulatie van de moeder gaan. Ook gaan er cellen van de moeder naar het kind;

dit wordt maternaal Mc genoemd. Wij maakten gebruik van verschillen in genetische polymorfismen tussen individuen om Mc te detecteren. Daarnaast bestudeerden we onder andere de bijdrage van bekende lupus susceptibiliteitspolymorfismen in familiair en sporadisch voorkomende lupus nefritis. Beide benadering worden hieronder besproken.

SLE

Mc wordt genoemd als mogelijke speler in de pathogenese van SLE. Hoewel deze eventuele pathogenetische rol nog onduidelijk is, zijn er wel verschillende hypothesen: *i*) de chimere cellen lokken een graft-versus-host reactie uit; *ii*) de chimere cellen lokken een host-versus-graft reactie uit en *iii*) de chimere cellen spelen een positieve rol in het herstellen van schade. Nader onderzoek naar de rol van Mc in SLE wordt beschreven in **hoofdstuk 5** en **hoofdstuk 6**. In **hoofdstuk 5** beschrijven we het voorkomen van chimere cellen in het perifere bloed van vrouwen met SLE en in het perifere bloed van controlepersonen. Ons onderzoek wees uit dat vrouwen met SLE een significant hogere prevalentie van chimere cellen in hun bloed hebben dan controlepersonen (respectievelijk 54,5% versus 12,6%; $P=0,03$). Daarnaast was, wanneer alleen patiënten en controlepersonen met Mc geanalyseerd werden, het mediane aantal chimere cellen significant hoger in patiënten met SLE dan in controlepersonen (respectievelijk 5 en 2,5 chimere cellen per 10^6 cellen; $P=0,046$). Eerdere studies naar het voorkomen van Mc in SLE maakten gebruik van de detectie van het Y-chromosoom. Zodoende kon alleen mannelijk Mc onderzocht worden. In dit onderzoek hebben we, naast het Y-chromosoom, gebruik gemaakt van insertie-deletie polymorfismen en nul-allelen, waardoor we in staat waren om Mc van verschillende bronnen te detecteren en te onderscheiden. We constateerden dat, in personen met Mc, dit Mc meestal foetaal in origine was, in zowel patiënten als controlepersonen. Wat ook opviel is, dat in de helft van de gevallen dat Mc werd gedetecteerd in patiënten met SLE, dit afkomstig was van meerdere familieleden. Dit in tegenstelling tot controlepersonen waarbij de chimere cellen afkomstig waren van één familielid in alle gevallen. We vonden geen relatie tussen Mc en klinische parameters of laboratoriumuitslagen. Omdat de chimere cellen tijdens de zwangerschap overgaan van het kind naar de moeder, beredeneerden we dat de toename van Mc in patiënten met SLE zou kunnen ontstaan, doordat er óf meer chimere cellen van het kind naar de moeder gaan tijdens de zwangerschap, óf de chimere cellen na de zwangerschap minder goed geklaard worden in patiënten met SLE. Om deze twee mogelijkheden te onderzoeken, hebben we zwangere patiënten met SLE vergeleken met zwangere controlepersonen (**hoofdstuk 6**). We hebben de hoeveelheid

foetaal Mc in perifeer bloed bepaald bij 30 weken amenorroeduur, direct na de bevalling, en 1 week, 6 weken, 3 maanden en 6 maanden postpartum. Vergeleken met controlepersonen hadden de patiënten met SLE direct na de bevalling een significant hoger aantal chimere cellen in de granulocytenfractie dan de controlepersonen; bij alle andere tijdstippen werd geen verschil aangetoond. Bij 3 en 6 maanden postpartum werden zelfs in zowel SLE-patiënten als controlepersonen geen chimere cellen meer aangetoond. Dit resultaat staat in contrast met het Mc, dat vele jaren na de laatste zwangerschap gedetecteerd werd in zowel SLE-patiënten als controlepersonen (**hoofdstuk 5**), hetgeen nieuwe inzichten geeft in de dynamiek van het foetale Mc. Dit resultaat pleit ook tegen ons idee, dat de toegenomen prevalentie van Mc in SLE-patiënten het gevolg is van het verkrijgen van meer Mc tijdens de zwangerschap of het verminderd klaren van Mc na de zwangerschap. Deze resultaten pleiten ervoor dat chimere cellen snel na de zwangerschap geklaard worden uit het perifere bloed en jaren later opnieuw verschijnen; mogelijk afkomstig van niet-circulerende foetale chimere stamcellen. Hoewel de prikkel die hiertoe zou leiden onbekend is, is het mogelijk gerelateerd aan ziekteactiviteit en/of weefselschade.

Lupus nefritis

Er wordt gedacht dat genetische factoren een belangrijke rol spelen in de etiologie van SLE. In **hoofdstuk 7** vergelijken we familiair en sporadisch voorkomende lupus nefritis, ten aanzien van klinische parameters, serologie, histologische klasse, activiteits- en chroniciteitsindices, het aantal glomerulaire macrofagen/monocyten en de bijdrage van bekende lupus susceptibiliteitspolymorfismen. Onze resultaten lieten zien dat familiale lupus nefritis vaker op kinderleeftijd (t/m 18 jaar) gediagnosticeerd werd in vergelijking met sporadisch voorkomende lupus nefritis (respectievelijk 50% versus 22%; $P=0,03$). Daarnaast was 44% van de patiënten met familiale lupus nefritis man, in vergelijking met 12% van de patiënten met sporadisch voorkomende lupus nefritis ($P=0,004$). Voorts hadden de familiale patiënten een hoger risico op progressie naar vergevorderde nierziekte (25% versus 7% voor sporadisch; $P=0,03$). We vonden echter in geen van de histologische variabelen een verschil tussen familiair en sporadisch voorkomende lupus nefritis, die het geobserveerde verschil in uitkomst van de nierziekte kan verklaren. Om een composietscore voor genetische gevoeligheid te geven, werd een genetisch risico score (GRS) berekend. Deze score bleek niet verschillend tussen beide groepen. Daarnaast zagen we dat, in families met clustering van lupus nefritis, de GRS vergelijkbaar was tussen de patiënt en de onaangedane familieleden van de patiënt. Samen suggereert dit dat een ophoping



van deze susceptibiliteitspolymorfismen niet verantwoordelijk is voor het ontstaan van familiair voorkomende lupus nefritis. Wel is het mogelijk, dat andere risicoallelen dan die hier bestudeerd zijn, een rol spelen. Verder onderzoek, bijvoorbeeld door middel van 'whole exome sequencing' in families met meerdere aangedane familieleden, kan mogelijk zeldzame genetische varianten identificeren.