

## Auto-immuunziekten

G.T. RIJKERS<sup>1,2</sup>, M.R. BATSTRA<sup>3</sup>, W. ALLEBES<sup>4</sup> en P.M.W. JANSSENS<sup>5</sup>

Het immuunsysteem heeft als primaire functie om het lichaam te beschermen tegen infecties met bacteriën, virussen of andere micro-organismen. Ruim 100 jaar geleden werd al aangetoond dat het inspuiten van bacteriën in proefdieren leidt tot productie van antistoffen. Ook het inspuiten van rode bloedcellen van een andere diersoort wekt antistoffen op die, in aanwezigheid van serumcomplement, de rode bloedcel kunnen laten lyseren. Aldus probeerden Paul Ehrlich, en zijn assistent Julius Morgenroth in Frankfurt proefdieren te immuniseren met bloed van soortgenoten of met bloed van het dier zelf. Soms lukte het om iso-antistoffen op te wekken (gericht tegen rode bloedcellen van een ander individu van dezelfde soort), maar ondanks vele pogingen, lukte het nooit om autoantistoffen te induceren. Op grond van deze experimenten postuleerde Ehrlich het begrip 'horror autotoxicus', de aversie van een organisme om zichzelf in gevaar te brengen door het produceren van toxische autoantistoffen (1). Niet dat een organisme niet in staat zou zijn om autoantistoffen te produceren. Maar ingenieuze mechanismen, die hij niet nader definieerde, verhinderen het proces van zelfdestructie. Ehrlich kan zodoende beschouwd worden als de grondlegger van de immuunregulatie, daarentegen zeker niet als die van de auto-immuniteit. Ehrlich en zijn wetenschappelijke discipelen waren zelfs zodanig overtuigd van hun gelijk, dat de 'horror autotoxicus' als een 'wet' werd beschouwd en alle experimenten en bevindingen die wezen op het bestaan van autoantistoffen werden ontkend. De eerste beschrijving van autoantistoffen tegen erythrocyten bij paroxysmale koude hemoglobininurie door Donath en Landsteiner (2), nader beschreven door Novotny en Overbeek in dit themanummer (3), werd dan ook fel aangevochten. Uiteindelijk bleek het concept van de 'horror autotoxicus' niet houdbaar en werd het geleidelijk duidelijke

lijkt dat de mens wel degelijk in staat is om antistoffen te produceren tegen eigen antigenen (autoantigenen). Onder normale fysiologische omstandigheden echter wordt een respons tegen lichaamseigen bestanddelen grotendeels voorkomen (zelfs actief onderdrukt) door een aantal regulatoire mechanismen. Dit wordt tezamen genomen immunologische tolerantie genoemd (4). Wanneer de regulatoire mechanismen tekort schieten en er toch autoantistoffen ontstaan, of T-lymfocyten die reageren met autoantigenen, wordt gesproken van auto-immuniteit.

In ieder individu komt in meer of mindere mate auto-immuniteit voor. Bij toenemende leeftijd wordt een toename van de frequentie van autoantistoffen gevonden, zoals ANA (anti-nucleaire antistoffen), ook bij volledig gezonde mensen (5). Het hebben van autoantistoffen is dus niet synoniem aan het hebben van een auto-immuunziekte. We spreken pas van een auto-immuunziekte wanneer de auto-immuniteit resulteert in pathologie. Formeel mag zelfs pas worden gesproken van een auto-immuunziekte wanneer wordt voldaan aan de postulaten opgesteld door Witebsky (6): de auto-immuunrespons moet duidelijk zijn in de vorm van autoantistoffen of cellulaire immuniteit, het corresponderende autoantigeen moet gedefinieerd zijn, een vergelijkbare auto-immuunrespons moet kunnen worden opgewekt in een proefdier en het proefdier moet een vergelijkbare ziekte ontwikkelen. Deze postulaten, hoe mooi ook, zijn echter wel erg strikt. Eigenlijk heeft alleen Harrington op deze wijze laten zien dat idiopathische trombocytopenie een auto-immuunziekte is gebaseerd op autoantistoffen tegen bloedplaatjes: toen hij zichzelf inspoot met plasma van een patiënt met deze ziekte ontwikkelde hij een ernstige trombopenie met sterke bloedingsneiging (7). In 1993 zijn Witebsky's postulaten gereviseerd door Rose en Bona en sindsdien wordt een onderverdeling gemaakt tussen auto-immuunziekten waarvoor direct bewijs is en die waarvoor het bewijs indirect is (8).

Behalve voor idiopathische trombopenie is voor slechts een beperkt aantal auto-immuunziekten direct bewijs. De ziekte van Graves (9) en myasthenia gravis kunnen, als gevolg van transplacentair transport van autoantistoffen van de moeder, voorbijgaan bij het kind voorkomen. Dit geldt eveneens voor de ziekte SLE, waarbij SS-A antistoffen van de moeder neonatale lupus en congenitaal hartblok kunnen veroorzaken (5). Pemphigus vulgaris (een auto-immuunhuidziekte die in dit themanummer niet nader wordt besproken) kan worden overgedragen op proefdieren

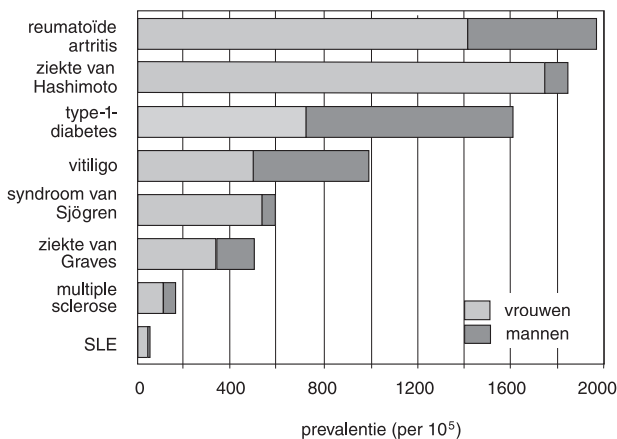
---

*Afdeling Pediatrische Immunologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum, Utrecht<sup>1</sup>, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, St. Antoniusziekenhuis, Nieuwegein<sup>2</sup>, Laboratorium Medische Immunologie, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft<sup>3</sup>, Afdeling Bloedtransfusie en Transplantatieimmunologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen<sup>4</sup>, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem<sup>5</sup>.*

Correspondentie: dr. G.T. Rijkers, Sint Antonius Ziekenhuis, Afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, Koekoekslaan 1, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein  
E-mail: g.rijkers@antoniushuis.net

door autoantistoffen tegen desmogleïne, een adhesiemolecuul van plaveiselepitheelcellen. Direct bewijs voor een pathologische rol van autoantistoffen kan ook in vitro worden geleverd. Zo kan de binding van vitamine B12 aan intrinsic factor worden geremd door autoantistoffen van patiënten met perniciëuze anemie en productie van thyroïdhormoon worden versterkt door autoantistoffen van patiënten met de ziekte van Graves (9). Een indirecte manier om aan te tonen dat een ziekte een auto-immuunziekte is kan door gebruik te maken van proefdiermodellen. De meeste auto-immuunziekten vallen in deze categorie. Diermodellen blijven echter modellen omdat ze vaak niet meer dan een analogie van de humane ziekte zijn en geen exacte kopie. Zo wordt in deze bijdrage het rattenmodel voor (reumatoïde) artritis beschreven (tevens gebruikt om therapeutische strategieën in te testen) (4).

Er zijn, alle typen tezamen genomen, momenteel circa 80 auto-immuunziekten bekend. Auto-immuunziekten kunnen vrijwel ieder orgaan treffen en de symptomen van een auto-immuunziekte kunnen dan ook ver uiteenlopen. Het brede spectrum van auto-immuunziekten omvat ook ziekten waarbij meerdere organen zijn aangedaan en de ziekte een systemisch karakter heeft. Sommige auto-immuunziekten, zoals SLE en pemphigus, verlopen (regelmatig) zeer ernstig en zelfs fataal, zeker indien niet tijdig een diagnose wordt gesteld en behandeling gestart. Chronisch verloopende auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis kunnen leiden tot misvorming van het lichaam en invaliditeit. Ze vormen een zware ziektelast voor de patiënt en zijn omgeving. Andere auto-immuunziekten zoals de ziekte van Graves kunnen goed worden behandeld, mits althans de diagnose tijdig wordt gesteld (9). Het is niet precies bekend hoeveel mensen in Nederland lijden aan een auto-immuunziekte; schattingen lopen uiteen van 500.000 tot 1 miljoen. Reumatoïde artritis (5), de ziekte van Hashimoto (9) en type-1-diabetes (10) zijn hiervan de meest voorkomende. Bij al deze ziekten, maar ook bij de overige auto-immuunziekten, is het tijdig stellen van de diagnose cruciaal voor het succes van de behandeling. Vaak echter is het stellen van de juiste diagnose in een vroeg stadium moeilijk.



**Figuur 1.** Prevalentie van auto-immuunziekten in Nederland. De balken tonen de totale ziektelast; de lichte en donkere arcering daarbinnen geeft de verhouding tussen vrouwen en mannen weer.

Het vereist onder meer een goede samenspraak tussen kliniek en laboratorium.

Laboratoriumdiagnostiek voor auto-immuunziekten vindt zowel plaats binnen algemeen klinisch-chemische laboratoria als gespecialiseerde immunologische laboratoria. De laatste zijn vaak verbonden aan universitaire centra. Traditioneel wordt ook binnen medisch-microbiologische laboratoria een beperkt pakket auto-immuunserologie uitgevoerd (reumafactoren en ANA). Vóór de totstandkoming van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML) bestonden er zodoende drie organisaties die ieder een eigen rondzending auto-immuunserologie verzorgden. Thans zijn door de sectie Humorale Immunitet van de SKML deze verschillende rondzendingen samengebracht en geharmoniseerd. Regelmatig worden vanuit deze sectie ook workshops georganiseerd waarop de resultaten van de rondzendingen en nieuwe ontwikkelingen worden besproken.

Binnen de laboratoriumdiagnostiek neemt de auto-immuundiagnostiek in kwantitatieve zin een bescheiden plaats in (0,64% van de totale markt volgens gegevens van Diagned). Alhoewel er de laatste tijd een jaarlijkse groei van 25% wordt gerealiseerd, is en blijft het marktaandeel van deze diagnostiek klein. Het werk bevindt zich feitelijk in een niche.

De laboratoriumdiagnostiek behelst overigens meer dan uitsluitend auto-immuunserologie. Dit is echter moeilijk uit te drukken in omzetcijfers. Zo is een gedeelte van het werk voor auto-immuniteit 'verborgen' in algemeen klinisch-chemisch onderzoek en ander immunologisch onderzoek dat aan deze patiënten wordt verricht. Een deel van het diagnostisch werk bevindt zich ook op het grensvlak van diagnostiek en research. Dit laat zich illustreren door de ontwikkeling van de diagnostiek van regulatorische T-cellen. In zijn eenvoudigste vorm betreft dit flowcytometrische bepaling van mononucleaire cellen in perifere bloed met een dubbelkeuring van CD4 en CD25, een bepaling die in veel diagnostische laboratoria kan worden uitgevoerd. Het fenotype van regulatorische T-cellen is echter complexer en volledige analyse omvat ook de bepaling van FOXP3 in deze cellen en bepaling van de functionele capaciteit van cellen (3). Deze analyses zijn in slechts enkele gespecialiseerde immunologische (research)laboratoria voorhanden. De klinische relevantie zal uiteindelijk bepalen of deze bepalingen een plaats krijgen in het diagnostisch traject.

Het inzicht in ontstaan en beloop van auto-immuunziekten neemt toe. Parallel hiermee groeien ook de mogelijkheden voor laboratoriumdiagnostiek en behandeling. Als voorbeeld kan dienen het ingrijpen in chronische ziekteprocessen met zogenaamde biologics, dat de laatste jaren een grote vlucht heeft genomen. Zo is sinds kort de anti-TNF-therapie bij reumatoïde artritis en psoriasis uitermate succesvol (4). Deze vormen van immunotherapie hebben hun weerslag op het functioneren van het immuunsysteem van de patiënt en zijn in bepaald opzicht niet ongevaarlijk. Ze vergen daarom nauwkeurige monitoring van de immunusstatus.

De ontwikkelingen gaan snel. We hopen dat dit themanummer een impressie geeft van dit zich snel

ontwikkende deelgebied, een indruk van de vraagstukken en complexiteit, maar niet minder van de thans gebruikte benaderingen en voorhanden zijnde oplossingen. Het nummer biedt aldus een caleidoscoop die kan boeien voor zowel de algemeen klinisch chemicus als de immunologische specialist, en die van nut kan zijn bij diagnostiek en behandeling van auto-immuunziekten.

#### Literatuur

1. Ehrlich P. Die Schutzstoffe des Blutes. 73 Verh Ges Dtsch Naturforsch Aertze 1902; 1: 250-275.
2. Donath J, Landsteiner K. Über paroxysmale Hämoglobulinurie. Münch Med wochenschr 1904; 51: 1590-1593.
3. Novotny VMJ, Overbeeke MAM. Auto-immuun hemolytische anemie: klinisch een laboratoriumaspecten. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 269-274.
4. Rijkers GT, Prakken BJ. Verstoorde immuunregulatie bij auto-immuniteit. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 248-256.
5. Hooijkaas H, Smeenk R, Gmelig Meyeling F. Systemische auto-immuunziekten: passende serologische diagnostiek. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 257-268.
6. Witebsky E, Rose NR, Terplan K, Paine JR, Egan RW. Chronic thyroiditis and autoimmunization. J Am Med Assoc 1957; 164: 1439-1447.
7. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura (reprinted from 1951). J Lab Clin Med 1990; 115: 636-45.
8. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunology Today 1991; 14: 426-430.
9. Batstra MR, Drexhage HA. Auto-immuunziekten van endocriene organen. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 275-281.
10. Bakker-Jonges LE, van Buuren HR. Auto-immuunziekten van de lever. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 281-289.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 248-256

## Verstoorde immuunregulatie bij auto-immuniteit

G.T. RIJKERS<sup>1,2,3</sup> en B.J. PRAKKEN<sup>1,3</sup>

Tijdens de vorming van T-lymfocyten in de thymus worden de cellen met reactiviteit tegen lichaamseigen autoantigenen verwijderd of onschadelijk gemaakt (centrale tolerantie). Omdat dit systeem niet perfect is, bestaan er in de periferie daarnaast aanvullende regelmechanismen die voorkómen dat ongewenste reactiviteit tegen autoantigenen kan ontstaan. Regulatorische T-lymfocyten (Tregs), met het fenotype CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> en die de FOXP3-transcriptiefactor tot expressie brengen, hebben een belangrijke functie bij deze regulatie. Tregs produceren onder andere IL-10, waardoor mede de balans in cytokineproductie wordt gehandhaafd en daarmee de hoogte, de duur en de richting van de immuunrespons gereguleerd. Defecten in deze regulatiemechanismen kunnen leiden tot orgaanspecifieke of systemische auto-immuunziekten. Hierbij wordt een verstoord cytokinenpatroon gevonden, met verhoogde pro-inflammatoire cytokinen en vaak verminderde Treg-functie. De primaire (mole-

culaire of omgeving) oorzaak van systemische auto-immuunziekten, alsmede de betrokken autoantigenen zijn onbekend, maar een belangrijke rol kan worden toebedacht aan 'heat shock'-eiwitten (HSP's). De HSP's komen voor bij zowel bacteriën als de mens en de sequentie is zeer sterk geconserveerd tijdens de evolutie. Een respons van T-lymfocyten tegen bacterie-specifieke sequenties induceert artritis, terwijl een respons van Tregs tegen geconserveerde sequenties juist beschermend werken. Algemeen ingrijpen in de verstoorde immuunregulatie bij auto-immuunziekten door middel van TNF-blokkade is klinisch zeer effectief, maar kent bijwerkingen. Bijsturing van antigeenspecifieke immuunregulatie (bijvoorbeeld tegen HSP's) biedt voor de toekomst wellicht een alternatieve therapeutische strategie.

*Trefwoorden: auto-immuniteit; tolerantie; regulatorische T-cellen; cytokinebalans; 'heat shock'-eiwitten*

---

*Afdeling Pediatrische Immunologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht<sup>1</sup>, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, St. Antoniusziekenhuis, Nieuwegein<sup>2</sup> en IACOPO Institute for Translational Medicine, San Diego en Utrecht<sup>3</sup>*

Correspondentieadres: dr. G.T. Rijkers, Sint Antonius Ziekenhuis, Afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, Koekoekslaan 1, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein  
E-mail: g.rijkers@antonius.net

Het immuunsysteem heeft het vermogen om op een ogenschijnlijk oneindig aantal antigenen te reageren en kan dit doen omdat het een zeer groot repertoire aan T- en B-lymfocyten (klonen) omvat, ieder met een unieke antigeenreceptor. Het is onvermijdelijk dat binnen het repertoire van T-lymfocyten zich ook cellen bevinden met antigeenreceptoren specifiek voor lichaamseigen eiwitten, de zogenaamde autoreactieve T-lymfocyten, en dat die kunnen leiden tot schadelijke auto-immuniteit. Het is daarom belangrijk om