Examenvragen Systeemziekten Opgelost 2014

1. ***Bespreek de klinische presentatie (typisch en atypisch) van een patiënt met arteriitis temporalis. (bp 41 ev)***- Vnl in Noordelijke Westen (USA, Scandinavië)  
   - ouder dan 50j
   1. Typische kliniek  
      - *Hoofdpijn*: voornamelijk temporaal, frontaal of occipitaal kan ook. Bij 2/3 aanwezig. A. temporalis zichtbaar en gevoelig bij palpatie (pijnlijk is noodzakelijke voorwaarde, zichtbare arteria kan ook fysiologisch)  
      - *visusstoornissen*: gevolg van trombotische occlusie a. ciliares posterior, a. centralis retinae, a. ophtalmica. Meestal plots partieel visusverlies, soms voorafgegaan door transiënt verlies of diplopie. Kan tot permanente volledige of partiële blindheid leiden in 1 of beide ogen. Vroege manifestatie, vanaf start CS geen deterioratie meer (hoge doses geven, ter preventie ander oog). Totale blindheid is irreversibel.  
      Oogfundusonderzoek: AION (anterieure ischemische opticusneuropathie)  
      - *kaakclaudicatio*: niet frequent, maar indien aanwezig: zekerheidsdiagnose. Keelpijn kan ook.  
      - gerelateerd aan polymyalgia reumatica: ½ patiënten hebben dit  
      - sterk inflammatoir bloedbeeld
   2. Atypische:  
      - *Algemene symptomen* zoals koorts, vermagering, malaise kunnen ook op de voorgrond staan. Moeilijkere diagnose dan  
      - *Armclaudicatio* bij een minderheid, tgv vasculitis van a. subclaviae of a. axillares  
      - perifere artritis (18%)  
      - oedeem extremiteiten (14%)  
      - tenosynovitis (5%)  
      - Carpal tunnel (2%)  
      - 1/3 heeft storende hoest of dyspnoe  
      - laattijdig aorta-aneurysma’s met vergroot risico op ruptuur (RX thorax aangeraden tot 10j na diagnose)
2. ***Welke zijn de technische mogelijkheden om een vermoede diagnose van arteriitis temporalis te bevestigen ? (Welke technische onderzoeken voor diagnosestelling van arteriitis temporalis? (bp 45 ev)***
   1. *Bloedbeeld*  
      gestegen sedimentatiesnelheid & inflammatoir bloedbeeld (CRP, acute fase-eiwitten)  
      normochrome anemie & licht verhoogde bloedplaatjes
   2. *A. temporalisbiopsie (80% diagnostisch)*  
      - Biopsie van de ramus frontalis/parietalis, liefst uit pijnlijk of gezwollen fragment (eerst echo mogelijk om beste plaats te bepalen), indien mogelijk voor aanvang CS  
      - Multipele secties bekijken aangezien het een segmentaire aandoening is  
      - positieve biopsie grootste kans bij kaakclaudicatio of visusproblemen  
      - lymfohistiocytair (T-lymfo’s & macrofagen) infiltraat van tunica media telt als positieve biopsie, maar ook gefragmenteerde elastica interna en meerkernige reuscellen zijn suggestief (niet diagnostisch)
   3. *Duplexonderzoek*- kan inflammatie aantonen: hypoechogene zone rond lumen (= gezwollen intima)  
      - verhoogde flowsnelheid  
      - vereist ervaring, eerder gebruik als localisatie biopsiename
   4. *FDG-PET*- Bij niet alle patiënten is arteria temp aangetast. Soms ook grote intrathoracale vaten 🡪 geen eenvoudige biopsiename mogelijk.   
      - inflammatoire cellen verbruiken ook meer glucose: zichtbaar op de PET.   
      - bij ½ verhoogde FDG thv thoracale aorta/a. axillares/a. subclaviae/a. carotideae; kan zelfs ook in abdominale vaten. DD. Met Takayasu (ook ontsteking grote vaten)
3. ***Bespreek de kliniek van polymyalgia rheumatica. (bp 44)***- frequent geassocieerd aan arteritis temporalis (kunnen in elkaar overgaan)  
   - relatief frequente ziekte, gemiddeld 72j
   1. Symptomen:  
      - plots begin van klachten  
      - pijn en ochtendstijfheid (vnl schouders, bekken, nek), meestal symmetrisch, minstens 30 minuten durend  
      - soms malaise, vermoeidheid, lichte koorts, gewichtsverlies  
      - synovitis bij variabel percentage patiënten, vnl knieën, polsen, metacarpofalangeale gewrichten, beantwoordt goed aan CS  
      - soms: zwelling en oedeem van handen, polsen, voetruggen en enkels: RS3PE syndroom, tgv tenosynovitis  
      - carpal tunnel in 14%
   2. Biochemie  
      - idem arteritis temporalis (zie vraag 2)

* Moeilijke DD met oa periarthritis scapulohumeralis of coxofemoralis (meestal dominant aan 1 kant en zelden schouders en bekken tegelijk), reuma, polymyositis (hierbij gestegen spierenzymes),

1. ***Hoe kan vasculitis zich presenteren ? (bp 19)***
   1. *Aantasting van de huid*- palpabele purpura: rode verheven vlekjes. Meestal door invasie van de bloedvatwand door witte bloedcellen (leukocytoclastische vasculitis). Kleine bloedvaten dus.  
      DD: hypersensitiviteitsvasculitis, GPA (Wegener), relapsing polychondritis ea.   
      - andere huidmanifestaties: urticaria, noduli, vesikels, ulcera, necrose, gangreen.  
      DD: biopteren aan de rand vh letsel
   2. *Algemene symptomen*  
      - chronische koorts van onbekende oorsprong  
      - zwakte en vermagering  
      - malaise  
      - aantasting van meerdere organen tegelijkertijd
   3. *Oogklachten*  
      - uveitis (ant of post) (vb Behçet)  
      - (epi)scleritis   
      - neuritis optica (arteritis temporalis)
   4. *NKO*- etterige of bloederige rhinorree  
      - recidiverende sinusitis/middenoorontsteking  
      🡪 vnl bij vasculitis van kleine bloedvaten (GPA), vaak eerste teken  
      - neuspoliepen: soms teken van churg-strauss (eosinofiele GPA)
   5. *Neurologische symptomen*- mononeuritis multiplex bij vasculitis van de vasa nervorum (ver verspreide zenuwen gelijktijdig aangetast)  
      - polyneuropathie  
      - wanneer vreemde oorzaken een bekend fenomeen lijken te veroorzaken (het plaatje klopt niet: leeftijd, eigenaardige locaties) er ook aan denken
2. ***Welke vasculitiden kent u van respectievelijk de grote, de middelgrote en de kleine bloedvaten? (bp 21 ev)***
   1. Grote bloedvaten  
      - **arteriitis temporalis en polymyalgia reumatica** (zie vraag 1)  
      - Takayasu (jonge vrouwen met claudicatioklachten bovenste ledematen en subclavian steal, vasculitis van de aorta-aftakkingen, verwante patho aan art temp)
   2. Middelgrote bloedvaten  
      - **Polyarteriitis Nodosa** (immuuncomplexen, hepatitis B antigen, huidletsels en algemene symptomen met vernauwingen en aneurysmata, systeemaantasting en neuropathie)  
      - Kawasaki (“mucocutaan lymfekliersyndroom”, jonge kinderen, koorts, huidrash, conjunctivitis, rode lippen en mondmucosa plus halsadenopathieën, later oedeem handen/voeten en erytheem)
   3. Kleine bloedvaten
      1. ANCA-geassocieerd   
         - **GPA** (wegener) (zie vraag 7)  
         - Microscopische polyangiitis (longbloedingen en neuropathieën, longfibrose, ~ GPA)  
         - EGPA (churg-strauss) (allergische granulomatose en angiitis: allergische prodromen, eosinofiele fase, vasculitisfase met koorts, vermoeidheid en gewichtsverlies + evt hart/zenuwaantasting)
      2. Immuuncomplex-geassocieerd  
         - **IgA-vasculitis** (henoch schönlein) (vraag 8)  
         - cryoglobulinemische vasculitis (bp 107)  
         - anti-GBM-antistofziekte (goodpasture) (bp 111)  
         - HUV (hypocomplementemische urticariële vasculitis) (bp 123)
      3. Oorzaak-gebonden  
         - hypersensitiviteitsvasculitis (tgv een geneesmiddel of viraal syndroom)
   4. Variabele afmetingen  
      - Behçet (bo 119)  
      - Cogan (zeer zeldzaam) (bp 129)
3. ***Welke aandoeningen kunnen een vasculitis nabootsen? (bp 28)***- subacute *bacteriële endocarditis*: hemoculturen nemen  
   - *Waterhouse-Friedrichsen*: meningococcensepsis, fulminant beeld en bijnierschorsinsuf 🡪 snel ontstaan van purpura   
   - *Antifosfolipidensyndroom* (tromboseneiging verhoogd , bij infecties transiënt en bij SLE of reuma soms aanwezig) en syndroom van Sneddon (ideopatische livedo reticularis, CVA’s en hypertensie)  
   - *cardiale embolen, atriaal myxoom* (= tumor hart, vnl in Li atrium)  
   - *fibromusculaire dysplasie*: vnl bij jonge vrouwen aan nierarteries en carotisarteries. Kan dissectie van carotis geven  
   - *ergotamine-intoxicatie*: behandeling migraine , maar kunnen ernstige vasoconstrictie geven  
   - *lymfomatoide granulomatose*: nodulaire longletsels met lymfocytaire invasie bloedvatwand, ~EBV, lymfoproliferatief
4. ***Bespreek de kliniek van een patiënt met ‘granulomatosis met polyangiitis’ (Wegener) (bp 79 ev)***
   1. Klassieke triade (hoeft niet steeds alle 3 aanwezig te zijn):  
      - necrotiserende granulomen in de luchtwegen (bovenste en/of onderste)  
      - necrotiserende/granulomateuze vasculitis van kleine bloedvaten, longen ea organen  
      - pauci-immune (weinig IgM en complement bij IF onderzoek) necrotiserende glomerulonefritis met sikkelvorming
   2. Kliniek  
      - begint meestal met NKO-symptomen: sinusitis en bloederige, korstvormende rhinorree voornamelijk, middenoorontsteking en gehoorverlies kan erop volgen. Vroeger: zadelneusmisvorming door necrose kraakbeen.  
      - Subglottis- of tracheastenose door granuloomvorming (kortademigheid/stridor)  
      - Longaantasting: kan zowel asymptomatisch als met longbloedingen verlopen. Op foto zie je nodulaire longinfiltraten en pleurauitstorting  
      - zeer snelle nierinsufficiëntie, binnen dagen tot weken terminaal indien onbehandeld: nierfunctie nauw opvolgen (glomerulonefritis: dysmorfe RBC in urine en sediment)  
      - oogaantasting bij ½: scleritis of unilaterale proöptose (di. Uitpuilen van het oog thv opvullen van retro-orbitale ruimte met inflammatoir fibrotisch weefsel)  
      - myalgieën en artralgieën bij 2/3: kan alle vormen aannemen (cave DD!). Niet permanent.   
      - algemene sympt: koorts en gewichtsverlies mogelijk (1/2)   
      - huidaantasting onder vorm van purpura of slecht genezende ulcera.   
      - minder frequent: neurologische aantasting (sensorimotorische polyneuropathie of mononeuritis multiplex)  
      - zeer zeldzaam hartaantasting of granuloomvorming op andere locaties (retroperitoneaal, hersenen, baarmoeder, prostaat, borstklier)  
      - licht verhoogde tromboseneiging
   3. Diagnose: (vanaf hier bijkomende info, niet gevraagd)  
      - Zoals altijd bij vasculitis: biopsie  
      - 2 of meer criteria: nasale/orale ontsteking, radiologisch persisterende afwijkingen (vb noduli), urinaire afwijkingen of granulomateuze ontsteking rond arterie of arteriool  
      - nierbiopsie (redelijk invasief al) of neusslijmvlies/sinusbiopsie (geen vasculitis)  
      - ANCA’s tegen proteinase 3 of myeloperoxidase en inflammatiemerkers (CRP, sedimentatie)  
      - nierfunctie: hematurie en lichte proteïnurie
   4. R/: (zie ookv raag 10)  
      - cyclofosfamide (3 tot 6 maand) of azathioprine (vanaf remissie), alternatief voor zwangerschapswens: mycofenolzuur  
      - CS hoge doses (1,5 tot 3 jaar)  
      - IV mogelijk  
      - longbloeding/nierfunctiebep: plasmaferese  
      - toekomst: rituximab (cf B-cellymfomen)
5. ***Bespreek IgA vasculitis (vroeger Henoch-Schönlein genoemd) (bp 103 ev)***
   1. Epidemio:  
      frequentst bij kinderen tussen 3 en 15j  
      Meestal zelflimiterend bij kinderen  
      iets meer bij mannen, minder in de zomer  
      Ernstiger bij volwassenen
   2. Klinisch:  
      - bij 1/2 voorafgegaan door luchtweginfectie  
      - klassiek:
      1. Palpabele purpura zonder trombopenie: meestal eerste manifestaties, soms omgeven door oedeem
      2. Artralgieën/artritis: max 4 gewrichten en niet deformerend: meestal eerste manifestaties
      3. Abdominale pijn: koliekpijn of GI bloedverlies. Darminvaginatie mogelijk, vnl bij kinderen
      4. Nierlijden: meer bij volwassenen: dysmorfe hematurie en proteïnurie

- opstoten van weken/maanden, afnemende ernst telkens  
- meestal discrete tekenen van longaantasting zoals gedaalde diffusiecapaciteit, zeldzaam ernstige longbloedingen

* 1. Diagnose  
     - klassieke triade aanwezig bij kind: geen biopsie nodig  
     - volwassenen of atypisch: wel biopsie: IF onderzoek voor IgA-deposities:  
     🡪 huidbiopsie bij huidletsels  
     🡪 nierbiopsie vaak ook nodig om ernst ervan in te schatten (mesangiale neerzetting IgA)  
     - serum IgA bij 50 à 70%, plaatjes normaal of niet sterk verlaagd
  2. Behandeling  
     - meestal niks bij milde vormen tenzij paracetamol (voorzichtig met NSAID’s)  
     - ernstige buik/nierklachten: hospitalisatie  
     - Abdominale pijn/bloedverlies: CS (prednisone)  
     - ACE-I voor proteïnurie (drukverlaging in glomeruli), eventueel aanvullen met sartaan.   
     - sikkelvorming in biopsie: hoge dosis CS gevolgd door prednisone  
     - volwassenen: 10% eindigen in hemodialyse of evt niertransplantatie

1. ***Bespreek de rol van de ANCA’s bij de diagnose van vasculitis (p 83, p 25)***
   1. ANCA = antineutrofiele cytoplasmatische antistoffen, verband met granulomatose en polyangiitis aangetoond
   2. Opsporing  
      - mbv immunofluorescentie op neutrofielen (gefixeerd op formol)  
      - 2 patronen mogelijk:   
      🡪 c-ANCA’s: kleuren van het cytoplasma  
      🡪 p-ANCA’s: perinucleair aankleuren  
      - dan kijken waartegen ze gericht zijn mbv ELISA:  
      🡪 GPA: voornamelijk c-ANCA’s gericht tegen proteinase 3 (azurofiele granules), zo goed als altijd (80 à 90%) positief bij systemische vormen waarin de nieren meedoen, minder bij beperkte vormen waarin enkel NKO-klachten (50 à 60% pos)  
      Hierbij: 10% p-ANCA-positief, veel frequenter bij microscopische vpolyangiitis  
      🡪 p-ANCA’s zijn gericht tegen myeloperoxidase: 50% positief bij EGPA, alsook bij renal-limited vasculitis  
      🡪 c- en p-ANCA’s komen nooit samen voor in 1 (GPA)patiënt!
   3. Rol in diagnostiek  
      - kunnen vaak de diagnose bevestigen in de klassieke vormen van GPA of MPA, waardoor weefselbiopsie niet meer strikt noodzakelijk is. In GPA zijn ze zeer specifiek hiervoor.   
      - c-ANCA’s gericht tegen andere stof: aspecifieke merker bv in polyclonale gammopathie, geen vasculitisdiagnose  
      - p-ANCA’s tegen andere stoffen ook geen vasculitismerkers (colitis ulcerosa of scleros. Cholangitis)
2. ***Geef enkele algemene principes van de behandeling van systeemvasculitis.(bp 35)***
   1. *Corticosteroiden*- bijna steeds CS gebruikt, zowel als monotherapie als als combinatietherapie met een ander immunomodulerend middel  
      - Starten met hoge dosis en dan afbouwen  
      - zeer hoge doses bij: dreigend gezichtsverlies (art temp), ernstige nierbeschadiging of longbloeding (ANCA-vasculitis): Solu-Medrol IV (1 tot 3 dagen max), nadien overschakelen op peroraal prednisone (of methylprednisolone: iets sterker (5mg p = 4mg m)  
      - heeft snel effect (enkele uren)  
      - NW: osteoporose, diabetes, cataract, cushing bij langdurig gebruik hoge doses, spierzwakte bij lang gebruik, verhoogde infectiegevoeligheid (hypogammaglob) zeker in combinatie met andere immunomodulatoren (vnl cyclofosfamide: dan associëren cotrimoxazole tegen pneumocystis jiroveci pneumonie)
   2. Immunomodulerende middelen- bij ANCA-vasculitiden: onvoldoende effect van enkel CS bij aanvallen
      1. *Cyclofosfamide*  
         - frequent cyclofosfamide: peroraal of intermittent IV.  
         - Peroraal: minder hervallen vs. IV: minder nevenwerkingen  
         - NW: hemorragische cystitis, blaaskanker, andere secundaire maligniteiten (leukemie ea), verhoogd infectierisico, amenorroe en infertiliteit  
         - altijd associatie aan cotrimoxazole (vrouwen met zwangerschapswens: vermijden)  
         - zo kort mogelijk gebruiken, vaak overschakelen van zodra remissie optreedt
      2. *Azathioprine*- overschakelen hierop van zodra remissie bij cyclofosf  
         - ook verminderde afweer: opvolgen CD40+ lymfocyten  
         - monitoren dmv complet formule: macrocytose van de rode reeks: leukopenie vermijden  
         - S-methyl-transferase bepalen op voorhand: hematotoxiciteit bij deficiëntie  
         - soms koortsreactie: dan stoppen aza  
         - NOOIT combineren met allopurinol
      3. *Methotrexaat*  
         - Gebruik als remissie-inductiemiddel bij minder fulminante ANCA-vasc met minimale nieraantasting ook mogelijk  
         - afweer verminderd idem aza  
         - cave methotrexaatlong: interstitiële longaandoening met progressieve dyspnoe
      4. *Mycofenolzuur*- remissiebehandeling
   3. *Plasmaferese*voor verwijderen van immuuncomplexen en verlagen ANCA-titers
   4. *IV IG*- eerstekeuze behandeling bij Kawasaki  
      - nu ook in behandeling van ANCA-vasc
   5. *ATG*- controle van T-celfunctie  
      - anti-thymocytenglobuline  
      - vroeger bij niertransplant rejectie en aplastische anemie
   6. *Rituximab*  
      - controle B-celfunctie: anti CD20-monoclonale antistoffen  
      - bij ANCA-vasc  
      - belimumab ook optie (b-lymfocytenstimulatie remmer)
3. ***Bespreek de klinische manifestaties van systeemsclerose. (bp 161 ev)***
   1. Systeemsclerose: onderdelen
      1. Huid  
         - sclerodermie: ‘verdikte huid’  
         - morfea: gelokaliseerde sclerodermie. Verschillende vormen: coup de sabre, plaque, lineair, gegeneraliseerd  
         - in principe geen andere klachten hierbij, sparen van handen en gelaat, geen afwijkende nagelriemcapillairoscopie
      2. Interne organen  
         - huid + orgaanaantasting = systeemsclerose  
         - diffuse vorm: alle proximale en distale delen alsook romp en aangezicht kunnen aangetast worden (bij 1/3)  
         - limited vorm: beperkt zich tot de distale delen v ledematen (bij 2/3)  
         - CREST-syndroom zie vraag 14  
         - zonder sclerodermie kan ook: systeemsclerose sine scleroderma
   2. Klinisch verloop  
      - meestal is Raynaud eerste teken (secundair Raynaudfenomeen: gevolg van systeemziekte hier: behalve systscl ook: MCTD en systeemlupus. Kan ook bij niet-systeemziekten)  
      - (secundaire) Raynaud kan gepaard gaan met trofische stoornissen en wondjes aan vingers)  
      - volgende fase is opzwellen van vingers, dan hand , kan ook uitbreiden tot voorarmen, voeten, onderbenen en gelaat. Oedeem dat gepaard gaat met jeuk en hyperpigmentatie.   
      - vervolgens verhardt huid en komt ze vast te zitten aan onderliggende structuren: sclerodactylie. Kan flexiecontracturen elleboog/vingers veroorzaken. Ook kloofjes en pijnlijke ulcera op vingertoppen/beenderige uitsteeksels.   
      - CREST-syndroom (calcificaties, raynaud, oesofagale aantasting, sclerodactylie en teleangiëctasieën): calcificaties kunnen nog erbij komen, resorbtie terminale falangen (acro-osteolyse). Jaren later kan huid terug verdunnen en atrofisch worden: misvormde handen met functiebeperking  
      - gelaat (meestal betrokken): maskerfacies: oedemateus (minder rimpels) en microstomie (kleine tuitmond); frequent teleangiëctasieën hier  
      - gewrichten: symmetrische polyartritis mogelijk met crepitaties bij plooien en evt carpal tunnel ook.  
      - tot 90% GI-aantasting (niet allemaal symptomatisch:   
      slokdarm: volheidsgevoel, spasmen, pyrosis, dysfagie en peptische oesofagitis   
      dundarm: opgezet abdomen, diarree, obstipatie, subobstructie; faecale incontinentie  
      - longen: interstitieel longlijden, eventueel met longfibrose als resultaat. Inspanningsdyspnoe, droge hoest, progressief uitbreidende crepitaties. In combinatie met slokdarm: aspiratiepneumonierisico.  
      Bij beperktere vorm: risico ontwikkeling primaire pulmonale hypertensie (hoge mortaliteit!)  
      - Hartaantasting: pericarditis, tamponade, AV-blok, arritmieën, cardiomyopathie tgv myocardfibrose 🡪 hartfalen  
      - scleroderma renal crisis: gevreesde verwikkeling. Arteriële hypertensie, nierinsufficiëntie, trombocytopenie en microangiopathische hemolyse
4. ***Bespreek mogelijke etiologieën en pathogenese van systeemsclerose***
   1. Etiologieën
      1. Genetische voorbeschiktheid  
         relatie met haplotypes DQ7, DR2, DRB1\*1602
      2. Omgevingsfactoren  
         - Monovinyl (arbeiders)  
         - Stoffige omgevingen waar bouwvakkers vaak mee te maken krijgen (silica)  
         - Organische solventen (vb trichloorethyleen)  
         - Molecular mimicry met een virus
      3. GVHD  
         🡪 graft versus host disease: grote overeenkomst tussen de afwijkingen van sclerodermie en die van GVHD anatomopathologisch.
   2. Pathogenese  
      🡪 overproductie van (normaal) collageen, gevolg van afwezige controle van fibroblastencelgroei.  
      🡪 waarschijnlijk zowel vasculaire als immunologische factoren
      1. - ANF positief in 95%  
         - hoge specificiteit voor centromeer-antistoffen bij de gelimiteerde vorm  
         - hoge specificiteit voor anti-Scl-70 antistoffen (topo-I) bij de diffuse vorm
      2. Vasculair:  
         - vasoconstrictie bloedvaatjes nog voor de fibrose, gevolg van onevenwicht endotheline en NO  
         - dit leidt tot endotheelschade waardoor de intima zal verdikken, het lumen vernauwen en bloedstroom belemmerd worden. Overige vaatjes zetten uit & teleangiëctaseren. Gevolg is vWF vrijzetting, alsook aanhechting bloedplaatjes en activatie. PDGF afscheiding veroorzaakt gladde spiercellen en fibroplasten proliferatie.
5. ***Hoe behandelen we een patiënt met systeemsclerose (sclerodermie) ?***- Geen eenduidige behandeling die zeker progressieve fibrosering zal afremmen.  
   - minstens jaarlijks opvolgen met KO, biochemie, longfunctie, RX thorax en transthoracale echo. Plus eventueel scopie/slokdarmmanometrie etc als er aanwijzingen zijn.   
   - koudeprotectie: handschoenen  
   - Ca-antagonisten bij storende Raynaud (vb nifedipine)  
   - dreigende weefselschade en onvoldoende reactie, ook bij wondjes: IV prostaglandine E1 gedurende 7 dagen  
   - hardnekkige ulcera: eventueel sympathectomie  
   - >1j digitale ulcera: terugbetaling endotheline-antagonist Bosentan  
   - geen goede behandeling voor calcificaties  
   - renale crisis of hoge BD: ACE-I in eerste instantie (captopril). Niet preventief werkzaam. Toenemende doses, eventueel later associatie met nitroprusside. 20% eindigt aan dialyse.   
   - pyrosis: PPI’s in hoge doses (vb pantoprazole) en antirefluxmaatregelen  
   - GI-motiliteitsproblemen: prokinetica zoals erythromycine  
   - malabsorptie: rotatie van antibiotica (10 dagen AB1, 10 dagen AB 2, 10 dagen AB 3 etc)  
   - interstitieel longlijden: CS en cyclofosfamide, cave uitlokken van een renale crisis: mycofenolzuur geven ipv cyclofosf.   
   - pulmonale hypertensie: specialistisch: zuurstof, bosentan, prostanoiden, PDE type 5 inhibitoren (sildenafil ea)…
6. ***Bespreek het CREST syndroom. (bp 159)***= calcificaties, raynaudfenomeen, oesofagale aantasting, sclerodactylie en teleangiëctasieën  
   - treedt op bij een aantal patiënten met de beperkte vorm van systeemsclerose.   
   - details zie vraag 11
7. ***Bespreek de klinische presentatie van systeemlupus. (bp 136 ev)***
   1. Systeemlupus  
      - vrouwen 20 à 30j  
      - kan zo goed als alle organen aantasten: huid, nieren, longen, beenmerg, zenuwstelsel  
      - chronische ontsteking, wisselend verloop  
      - bijna altijd ANF +   
      - ook cutane lupus: enkel huidaantasting, geen voorstadium van systeemlupus
   2. Kliniek  
      - bijna altijd algemene symptomen: uitgesproken vermoeidheid, spierpijnen, koorts en gewichtsverlies (gewichtstoename: vochtopstapeling vb nefrotisch syndroom)  
      - artritis: meestal enkele gewrichten thv handen, asymmetrisch (geen misvormingen). Minstens 2 perifere gewrichten met pijn en zwelling.   
      - huidaantasting bij >80%: fotosensitiviteit, vlindererytheem, subacute letsels (annulair of papulosquameus) symmetrisch verspreid (DD: psoriasis, eczeem, tinea) of chronische letsels (discoid (hoofdhals vnl) of alopecia areata). Bij subacute geen verlittekening, chronische wel. Livedo reticularis (antifosfolip en anti lupus anticoag +) en urticaria ook mogelijk.  
      - mond: pijnloze ulcera soms  
      - Raynaudfenomeen (geen diagnostisch criterium)  
      - Nieraantasting: meestal immuuncomplex-glomerulonefritis met proteïnurie en microscopische dysmorfe hematurie (6 klassen van ernst). Ook mogelijk: tubulo-interstitiële nefritis: ook nierafwijkingen maar zonder urinesedimentafwijkingen; of vasculaire nieraantasting: trombotische microangiopathie, fibrinoïde necrose of venatrombose.   
      - GI-aantasting: pancreatitis, peritonitis, colitis, protein losing enteropathy  
      - longaantasting: pleuritis, interstitieel longlijden, pulmonale hypertensie of shrinking lungs (restrictief longlijden)  
      - cardiovasculair: pericarditis, Libman-Sacks-endocarditis (= aseptisch!), verhoogd risico op atherosclerose  
      - neurologisch: gevolg van vasculopathie: meer CVA, epilepsie, cognitieve dysfunctie, perifere neuropathie, migraine/spanningshoofdpijn en psychiatrische symptomen (vb delirium)  
      - oogaantasting: keratoconjunctivitis sicca (~Sjogren), retinale vasculitis, scleritis, ant uveitis  
      - hematologisch: leukopenie en lymfopenie, milde anemie, trombocytopenie. Verhoogd risico om trombo-embolie, splenomegalie en lymfadenopathieën
8. ***Met welke biochemische afwijkingen/markers gaat systeemlupus vaak gepaard ? (Bespreek de verschillende auto-antilichamen die voorkomen bij systeemlupus.)(bp 134 ev)***
   1. Bloedwaarden  
      - lichte hemolytische anemie met reticulocytose  
      - trombocytopenie  
      - lymfopenie en leukopenie
   2. Immunologie  
      - bij bijna 100% positieve ANF (homogeen aankleuren celkern op IF). Verder onderverdeeld:
      1. *Anti-dsDNA*: bij 70-80%, meer bij nierlijden en huidaantasting
      2. *Anti-Ro-SSA*: bij 30-40%, gespikkeld aankleuren: meer bij huid, nier en foetale hartblok/neonatale lupus bij Ro-SSA+ moeder (AS gaan transplacentair)
      3. *Anti-Sm*: bij 10-30%, maar zeer specifiek. Voorbeschikking tot nierlijden
      4. *Anti-NMDA-R:* centraal zenuwstelselaantasting
      5. *Anti-fosfolipiden*: hoger risico op trombose en laattijdige miskraam. Komt ook voor buiten lupus. Risico extra groot als er ook lupus-anticoagulans is, preventief aspirine hiervoor geven en bij trombose: langdurige/levenslange antistolling (vitK-I of trombine-I)
      6. *Anti-alfa-actine* (20%) en *anti-C1q*: verhoogde kans op nierlijden
9. ***Bespreek de actuele therapie bij systeemlupus (geen experimentele therapie). (bp 145 ev)*** 
   1. Eerst inschatten wat de ernst is obv biochemie (ANF, complement, sedimentatie en proteïnurie/hematurie) en scorelijsten voor opvolging
   2. Algemene principes:  
      - teveel zonlicht vermijden: zonnecrème en lange kledij  
      - hyperlipidemie bestrijden: lagere drempel voor start statines (>200mg%)  
      - rookstop (risico atherosclerose nog hoger anders)  
      - goede fysieke conditie onderhouden, inactiviteit vermijden  
      - zwangerschap vermijden bij actieve ziekte (liefst minstens 6 maand remissie alvorens conceptie: zo niet verhoogd risico opstoot bij moeder, spontane abortus, intra-uteriene sterfte of premature geboorte.
   3. Medicamenteus:  
      - basis = *hydroxychloroquine* (antimalaria): hervalkans verlaagd, effectief bij huid en gewrichten. Oftalmologisch onderzoek jaarlijks aangewezen vanaf 5j gebruik (kleurenzicht aantasting). Myopathie zeldzaam.   
      - *NSAID’s* bij artralgieën of serositis  
      - *CS* bij orgaanaantasting of duidelijke artritis; alsook bij CZS aantasting in combinatie met *cyclofosfamide*.   
      - resistente huidaantasting: *thalidomide* (strikte voorwaarden!)  
      - lupusnefritis: ACE-I en sartanen voor klasse 2, vanaf klasse 3 (proliferatief) CS en cyclofosfamide (klassiek hoge doses, maar lage doses IV gevolgd door azathio even efficiënt). Klasse 5: alle vorige medicatie. Stadium 6: behandeling te laat , dialyse en transplantatie dan.   
      - Rituximab: tegenstrijdige resultaten. Mogelijks enkel bij ernstigste vormen gunstig effect.   
      - belimumab: voor refractaire systeemlupus zonder nefropathie (monoclonale AS tegen B-lymfocytenstimulator BLyS), bij onvoldoende responsieve patiënten.   
      - zeer therapieresistent: autologe stamceltransplantatie
10. ***Bespreek in het kort : syndroom van Sjögren, polymyositis en dermatomyositis en mixed connective tissue disease(MCTD niet te kennen?)***
    1. *Syndroom v Sjögren*  
       - kenmerkend = ontstoken speeksel- en traanklieren: xerostomie en keratoconjunctivitis sicca  
       - primair: op zichzelfstaand vs secundair: in combinatie met andere systeemziekte (RA, SLE, sclerodermie)  
       - vnl oudere vrouwen
       1. Kliniek:  
          - zeer variabel: amper last tot ernstige neurologische verwikkelingen en vasculitis  
          - door monddroogte: meer orale infecties, gewichtsverlies  
          - bij ¼ extraglandulaire aantasting: niet-specifieke interstitiële pneumonitis, droge hoest, interstitiële nefritis, distale tubulaire acidose, cystitis, gewrichtspijnen en/of artritis, myopathie of myositis  
          - cryoglobulinevorming: dan palpabele purpura of polyneuropathie  
          - vaginale droogte met dyspareunie  
          - op lange termijn: tot 5% ontwikkeling lymfoom
       2. Diagnose  
          - speekselklierbiopsie: lymfocytaire ontsteking  
          - 75%: positieve ANF (Ro-SSA en/of La-SSB)  
          - polyclonale gammopathie: sedimentatiesnelheid gestegen, CRP normaal  
          - droge ogen getest door Schirmertest   
          - speekselproductie meten (vb saliografie of scinti)
       3. Behandeling  
          - bij weinig klachten geen behandeling starten: oogdruppels en veel drinken  
          - pilocarpine (cholinergicum): speekselproductie vnl. Dosis opdrijven.   
          - artralgie of myalgie: hydroxychloroquine (plaqeunil)  
          - renale problemen: peroraal natriumbicarbonaat of CS zo ernstig  
          - longfunctie: eerst opvolgen, zo verslechtering prednisone in afbouw  
          - cryoglobulineklachten: hoge doses CS en cyclofosf.
    2. *Polymyositis en dermatomyositis*
       1. Kliniek  
          - Belangrijkste klacht is krachtvermindering en spierpijn, kan zeer extreem  
          - vnl proximale spieren, geleidelijk of subacuut ontstaan  
          - ademhalingsspieren en slokdarmspieren kunnen aangetast zijn  
          - Gottronse papels bij dermatomyositis: metacarpofalangeaal en PIP’s, lilakleurig erytheem thv bovenste oogleden. Huidletsels kunnen ook zonder myopathie.   
          - juveniele vorm: calcinosis cutti (kan zeer ernstig!)  
          - dermatomyositis: nakijken op maligniteiten, kan paraneoplastisch zijn  
          - voorkomen van interstitieel longlijden, polyartritis, raynaud
       2. Diagnose  
          - klinisch  
          - spierenzymen verhoogd en anti-Jo-1-antistoffen, plus ontstekingsmerkers  
          - EMG toont myogeen lijden  
          - nagelriemcapillaroscopie: bij DM: megacapillairen en reuzecapillairen, niet bij PM meestal
       3. Behandeling  
          - CS: prednisone aan afbouwschema, indien zwaar ziek IV  
          - bij resistentie: associatie azathio, mycofeolzuur of methotrexaat  
          - IV IG aangetoond effectief bij refractaire ptn maar kleine studies  
          - rituximab lijkt veelbelovend  
          - kinesitherapie heel belangrijk (fysieke reconditionering)  
          - verwijderen tumor lost ook paraneoplastische DM op. Recidief DM = recidief tumor