

Verbeterde test voor C3 glomerulopathie



In samenspraak met kinderartsen van het AMC heeft Sanquin een verbeterde test ontwikkeld voor C3 glomerulopathie, een zeer zeldzame nierziekte die vooral bij kinderen voorkomt.

Michiel Oosterveld en Tonny Bouts, kinderartsen in het AMC, werden enkele jaren geleden in korte tijd geconfronteerd met maar liefst vijf kinderen met Dense Deposit Disease (DDD). DDD en C3 glomerulonefritis zijn speciale vormen van glomerulonefritis, een zeldzame aandoening bij kinderen die plotseling zeer ernstig nierlijden vertonen. Oosterveld: "Een ontsteking van de nierfilters, de glomeruli, is bij kinderen meestal het gevolg van een infectie. Met de juiste zorg, waarbij soms dialyse nodig is om de nierfunctie te ondersteunen, herstelt de nierfunctie doorgaans wel vanzelf. In uitzonderlijke gevallen gebeurt dat niet en zien we ondanks alle zorg en ondersteuning geen verbetering. Als arts word je dan onrustig. Kennelijk is er iets anders aan de hand. Dan wil je zo snel mogelijk de juiste diagnose voor de verdere behandeling."



Vroeg onderscheid maken

Al komt DDD maar zelden voor, toch houden beide kinderartsen die optie ook in een vroeg stadium open. "Het probleem is", zegt Bouts, "dat we in die eerste fase van de ziekte klinisch geen goed onderscheid kunnen maken tussen een voorbijgaande postinfectieuze glomerulonefritis en een chronische vorm zoals C3 glomerulonefritis of DDD. Kinderen komen hier omdat ze colakleurige urine hebben of niet meer kunnen plassen, maar dan neem je niet onmiddellijk een nierbiopt. Dat doe je pas bij het vermoeden dat er iets anders aan de hand is omdat de situatie niet verbetert. Bekijk je zo'n biopt onder de elektronenmicroscopie en zie je in de nierfilters dichte deposits, dichte eiwitneerslagen, en aankleuring van complementfactor C3, dan heb je te maken met Dense Deposit Disease."

Kinderartsen willen het verschil tussen die tijdelijke, voorbijgaande en de chronische glomerulopathie liefst zo snel mogelijk bepalen. Dat is in principe ook mogelijk. De chronische C3 glomerulopathie (inclusief DDD) wordt veroorzaakt door een (verworven

of aangeboren) probleem in het complement-systeem, een deel van het 'aangeboren' afweersysteem. Kyra Gelderman doet bij Sanquin diagnostisch onderzoek naar het complementsysteem. "De kracht van het complementsysteem ten opzichte van het adaptieve immuunsysteem is de enorm snelle respons", zegt Gelderman. "Herkent het complementsysteem een bacterie, dan reageert het onmiddellijk met een hele sterke afweerrespons. Waar het adaptieve afweersysteem al gauw een week nodig heeft om de afweer goed in stelling te brengen, komt het complementsysteem al binnen enkele seconden in actie. Maar zo'n snelle en massale reactie moet ook weer tijdig worden afgebouwd om schade aan het eigen weefsel te voorkomen. Dat afbouwen is precies waar het misgaat bij C3 glomerulopathie."

Antistof blokkeert afbraak

Complement kan geactiveerd worden via drie verschillende routes: de klassieke, de alternatieve en de lectineroute. Vooral de alternatieve route is bij C3 glomerulopathie belangrijk. Gelderman: "In die route wordt via enkele tussenstappen het eiwit C3 geactiveerd als onderdeel van de afweerreactie. C3 vormt samen met andere geactiveerde alternatieve-route eiwitten het alternatieve-route C3-converterase (C3bBbP). Dit enzymcomplex knipt en activeert het volgende eiwit in de route. Om massale activatie te voorkomen, vervalt dit C3-converterase vrij snel. Kinderen met DDD of C3 glomerulonefritis hebben echter vaak een antistof in hun bloed – C3 nephritic factor – dat de afbraak van dat converterase blokkeert. Daardoor blijft het actief, wat leidt tot overmatige complement-activatie die vooral in de nier tot veel complement-activatie en schade leidt."

Met de wetenschap dat de antistof C3 nephritic factor een goede marker is voor DDD kan in principe al in een heel vroeg stadium een bloedtest worden uitgevoerd, zonder een invasief biopt. Tot voor kort kon Sanquin met de bestaande test de antistof vaak niet aantonen, ook al moest die er volgens de artsen vrijwel zeker zijn. Oosterveld: "Bij onze vijf patiënten was de test viermaal negatief en eenmaal twijfelachtig. Ook toen we in het



Michiel Oosterveld
Antonia Bouts
Kyra Gelderman

Diagnostiek

buitenland de test lieten uitvoeren was de uitslag in de meeste gevallen negatief. Met Sanquin, een van de leidende laboratoria in Nederland op het gebied van complementonderzoek, zijn we gaan bespreken hoe dat mogelijk was. Lagen de afkappunten van de test te hoog, waren de onderliggende principes wel juist? Onze twijfels en vragen zijn opgepikt door Kyra Gelderman van Sanquin, die in samenspraak met ons naar een betere test is gaan zoeken.”

Complementdeskundigen

Dat C3 echt de oorzaak is, valt bijvoorbeeld af te leiden aan patiënten met een aangeboren complementdeficiëntie bij wie de C3 route niet kan worden geactiveerd. Hebben deze patiënten de antistof tegen het C3 convertase in hun bloed, dan krijgen ze de nierziekte niet. Aan de andere kant is nog altijd niet bekend wat er precies misgaat in het complementsysteem en hoe de ziekte exact wordt veroorzaakt. Er valt nog veel te ontdekken aan het complementsysteem.

Een van de redenen waarom de test zo complex is, heeft te maken met de antistof zelf, de C3 nephritic factor. Gelderman: “De C3 nephritic factor is niet één type antistof, maar eigenlijk een verzamelnaam voor meerdere, verschillende antistoffen. Al die antistoffen blokkeren het convertase, maar ze doen dat door op verschillende epitopen, op verschillende stukjes van het convertase te gaan zitten.” Vergelijk het met een fiets die onbruikbaar wordt gemaakt door de band met een priem lek te prikken, met een stuk hout tussen de spaken te steken of met een steeksleutel het stuur eraf te schroeven. Het effect van priem, hout en steeksleutel is hetzelfde, maar als ‘antistoffen’ tegen het fietsen verschillen ze behoorlijk. “Dat maakt een C3 nephritic factor test niet helemaal sluitend”, zegt Gelderman, die haar licht daarover opstak bij vooraanstaande complementdeskundigen. “Met meer verschillende testen, vang je de meeste positieven, maar dit is ook arbeidsintensief en kostbaar; een selectie van twee testen heeft dan de voorkeur, luidde het devies.”

Combinatietest

Met een combinatie van twee verschillende testen is volgens dezelfde deskundigen

vooral nog het beste resultaat te bereiken. Gelderman: “Allereerst test je of er antistoffen aanwezig zijn. Daarna doe je een functionele test, die vaststelt of de antistof inderdaad het convertase blokkeert en er een blijvende complementactivatie optreedt. Deze combinatie is beter dan de oude test, waarmee afbraakproducten van complementactivatie werden gemeten in een mix van serum van een patiënt en een gezonde persoon. Om het testen optimaal in de vingers te krijgen willen we in het begin graag direct contact met de artsen/aanvragers om de uitkomsten te vergelijken met het klinisch beeld dat zij zien. Op die manier kunnen we bij Sanquin de testen verder ‘finetunen’, terwijl artsen en andere aanvragers van de test een beter gevoel kunnen ontwikkelen voor wat de test precies meet en wanneer een aanvraag voor deze complementtest zinnig is.”

Bouts en Oosterveld stellen die terugkoppeling op prijs. Hoe eerder met een test een betrouwbare diagnose is te stellen, hoe sneller kinderen met C3 glomerulonefritis en DDD op de juiste manier behandeld kunnen worden. Hoewel een optimale behandeling helaas nog niet is gevonden. Bouts: “De antistoffen wegvangen met plasmaferese werkt tijdelijk, is vervelend voor de patiënt en werkt niet bij iedereen. Rituximab, corticosteroiden en diverse andere middelen lijken nauwelijks te werken. Bij onze vijf patiënten behaalden we hele goede resultaten met eculizumab, een antistof die terminale complementactivatie blokkeert, en dat hebben we beschreven in een artikel in *the Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. Met de oproep om in internationaal verband deze behandeling verder te onderzoeken, omdat je alleen in Nederland nooit voldoende patiënten voor zo'n onderzoek bij elkaar krijgt.”

www.sanquin.nl/producten-diensten/diagnostiek/relatie-beheer/nieuwsbrieven/februari-2016-item3/

Michiel Oosterveld (Barcelona, 1971), werd opgeleid tot kinderarts in het VUmc te Amsterdam na zijn studie geneeskunde in Groningen. Hij promoveerde in 2008 op (het meten van het) eiwitmetabolisme bij op de Intensive Care opgenomen kinderen. Vervolgens volgde hij de opleiding tot kinderarts-nefroloog in Londen en Utrecht. Sinds 2009 is hij staflid bij het Emma Kinderziekenhuis/AMC. Hij is medisch hoofd van de afdeling dialyse kinderen bij Dianet. Zijn aandachtsgebieden zijn C3-glomerulopathie, dialyse bij kinderen en primaire hyperoxalurie.
www.linkedin.com/in/michiel-oosterveld-143a871bm.oosterveld@amc.uva.nl

Antonia Bouts (Venlo, 1964), is opgeleid als kinderarts in Maastricht en Amsterdam. Tijdens haar fellowship kindernefrologie in het AMC is zij gepromoveerd aan de UVA op onderzoek naar immunologische veranderingen en infectie risico bij kinderen met een chronische nierinsufficiëntie. Van 2000 tot 2004 was zij werkzaam als kinderarts en nefroloog in het LUMC Leiden en sedert 2004 in het AMC. Ze is plaatsvervangend opleider Kindernefrologie. Haar aandachtsgebieden zijn niertransplantaties, nefrotisch syndroom/glomerulonefritis, hemolytisch uremisch syndroom en antenatale nieraandoeningen.
a.h.bouts@amc.uva.nl

Kyra Gelderman (Enschede, 1976), studeerde medische biologie in Leiden. Zij promoveerde daarna in Leiden op gebied van het complementsysteem en heeft vervolgens als postdoc onderzoek gedaan aan autoimmuunziekten en transplantatie in respectievelijk Zweden en Leiden. Hierna heeft zij de opleiding tot medisch immunoloog gevolgd aan het VUmc in Amsterdam, waarna zij is gaan werken als medisch immunoloog/onderzoeker bij de divisie Diagnostiek van Sanquin.
www.linkedin.com/pub/kyra-gelderman/3/51a/682k.gelderman@sanquin.nl