

Interstitiële cystitis en gerelateerde aandoeningen

Joop P van de Merwe

Afdeling Immunologie en Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

Interstitiële cystitis

Interstitiële cystitis (IC) is een chronische blaasontsteking zonder dat er sprake is van een urineweg-infectie of andere herkenbare oorzaak. De klachten zijn vooral pijn in de blaasstreek, pijnlijke aandrang en vaak plassen, zowel overdag als 's nachts. De pijn neemt meestal toe als de blaas zich vult. Deze klachten hebben ernstige gevolgen voor het sociaal en persoonlijk functioneren van de patiënten. Bij het overgrote deel van de patiënten wordt de diagnose pas na een vertraging van vele jaren gesteld.

Al een aantal jaren is er discussie over de naam en definitie van IC. IC wordt nu vaak gezien als een vorm van het blaaspijnsyndroom (*painful bladder syndrome*, PBS) maar de begrippen worden verschillend gebruikt. De ICS^a heeft PBS gedefinieerd als de klacht suprapubische (boven de schaamstreek) pijn gerelateerd aan vulling van de blaas, samengaand met vaak plassen (overdag en 's nachts) zonder aantoonbare infectie of andere ziekte. IC is PBS met cystoscopische en histologische afwijkingen (zie verder).¹ De ESSIC^b hanteert dezelfde definitie voor PBS als de ICS maar beschouwt IC als PBS met cystoscopische en/of histologische afwijkingen. In publicaties wordt nu soms gesproken van PBS/IC of IC/PBS.

Cystoscopie is essentieel bij de diagnostiek van IC omdat de blaas er mee kan worden bekeken en bipten kunnen worden genomen. Hierdoor kunnen veel andere ziekten als oorzaak van de klachten worden uitgesloten, zoals bv. carcinoma *in situ*.

Een aantal bevindingen wordt als kenmerkend voor IC beschouwd zonder dat ze specifiek zijn. Dit zijn diffuse puntvormige bloedinkjes (*glomerulaties*) van de blaaswand bij vulling van de blaas met water, een blaascapaciteit van minder dan 350 ml en het zgn. *ulcus van Hunner*. Geen van deze kenmerken komen bij alle patiënten voor en beide laatste slechts bij een klein deel van de IC-patiënten.

Het ulcus van Hunner is geen echt ulcus maar een rode lesie van het blaasslijmvlies met bloedvaatjes die naar een centraal litteken lopen. De lesie is bedekt met een neerslag van fibrine of een stolsel en scheurt bij het oprekken van de blaas waardoor er bloed uit spuit. Na de oprekking ontstaat er oedeem.^c De ESSIC gebruikt de naam Hunner's lesie in plaats van Hunner's ulcus.

De karakteristieke histologische bevinding is oedeem van de submucosa, vasodilatatie en een ontstekingsinfiltraat van lymfocyten en mestcellen.² Het aantal mestcellen is vooral verhoogd in de spierlaag (*detrusor*) en in mindere mate in de mucosa en submucosa.³ Bij immunofluorescentie-onderzoek kan een sterke diffuse of focale aankleuring van IgA door het gehele urotheel worden gezien. IgE is soms bij mestcellen aantoonbaar.⁴ Soms is er fibrose van de blaas.

Prevalentie

IC komt 5-10x vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De prevalentie verschilt per studie, o.a. door gebruik van verschillende definities. De schatting voor Nederland is 8-16 per 100.000 vrouwen.⁵ In de VS werden recent veel hogere getallen gevonden: van 197 per 100.000 vrouwen en 41 per 100.000 mannen⁶ tot 10% van derdejaars vrouwelijke medische studenten.⁷ IC komt ook bij kinderen voor.⁸ Mede omdat de tot nu toe meest gebruikte (NIDDK^d) criteria de diagnose IC uitsluiten bij personen onder de 18 jaar, zijn er in de literatuur geen getallen over de prevalentie van IC bij kinderen bekend.

Pathogenese en etiologie

Er bestaan vele theorieën over de oorzaak van IC die geen van alle experimenteel zijn onderbouwd. Vaak wordt daarom gesuggereerd dat IC multicausaal is. Hieronder worden een aantal theorieën kort besproken.

Verhoogde permeabiliteit van het blaasslijmvlies

De blaaswand is bekleed met een slijmlaag die o.a. bestaat uit glycosaminoglycanen (GAGs). GAGs zijn hydrofiel en zorgen voor een stabiele laag water tussen het urotheel en blaaslumen. De hypothese gaat uit van een defect in de GAG-laag waardoor het urotheel ontstoken raakt door contact met bacteriën en toxische stoffen in de urine. Deze hypothese is de rationele basis voor toepassing van geneesmiddelen die de GAG-laag zouden herstellen zoals pentosanpolysulfaat, heparine, hyaluronzuur en glucosaminen.

Mestcellen

Detrusormastocytose is gedefinieerd als meer dan 28 mestcellen per mm² weefsel, minder dan 20 wordt als normaal beschouwd.⁹ Het aantal mestcellen correleert niet met de ernst van de klachten maar wel met de mate van ontsteking in de submucosa en de aanwezigheid van Hunner's lesies.¹⁰ De meeste mestcellen zijn gedegegruleerd door binding van IgE of andere antistof-

^a ICS: International Continence Society

^b ESSIC: European Society for the Study of IC/PBS; ESSIC Meeting 16-18 juni 2005, Baden, Oostenrijk

^c definitie ESSIC Meeting 2005 (Magnus Fall)

^d NIDDK: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases of the National Institutes of Health, VS

fen aan hun Fc-receptoren. De hierdoor vrijgekomen vasoactieve en pro-inflammatoire mediators zoals histamine, prostaglandinen, leukotriënen en tryptasen spelen mogelijk een rol in de pathogenese. De urine kan verhoogde concentraties bevatten van methylhistamine en tryptase.

Mestcellen kunnen ook zonder degranulatie mediators uitscheiden onder invloed van anafylatoxinen, neuropeptiden en cytokines.¹¹ Bij patiënten met spina bifida en blaasfibrose is aangetoond dat mestcellen de collageensynthese, die tot fibrose leidt, stimuleren.¹²

Mestcellen komen ook, zij het meestal in lagere aantallen, voor in de blaaswand bij gezonden en bij personen met bacteriële cystitis en blaascarcinomen.^{13,14} Over de betekenis van de mestcellen in de blaas bij IC bestaat geen consensus.

Neurogene factoren

De aanwezigheid van gedegranuleerde mestcellen bij zenuweinden heeft geleid tot de hypothese van de neurogene ontsteking.¹⁵ Prikkeling van gevoelszenuwen zou leiden tot het vrijkomen van neuropeptiden en mediators uit mestcellen. Dit model kan een tot de blaas beperkte ontsteking zonder directe beschadiging of infectie van de blaas verklaren.¹⁶ Bij muizen is aangetoond dat mestcellen in de blaas alleen een antigeen-geïnduceerde ontsteking konden opwekken in aanwezigheid van het neurokinine-1.¹⁷

Infectie

Voorwaarde voor de diagnose IC is dat infectie als oorzaak van de blaasontsteking is uitgesloten. Bacteriën als *Ureaplasma urealyticum* en *Mycoplasma hominis* vereisen speciale kweektechnieken en worden gemakkelijk gemist. Er zijn publicaties over gunstige effecten van antibiotica bij een deel van de IC-patiënten.^{18,19} Een mogelijke rol van bacteriën bij het veroorzaken en onderhouden van IC is niet uitgesloten omdat de relatie tussen ziekten en micro-organismen complex is, o.a. omdat het gevolg van infectie afhangt van genetische eigenschappen van het individu.

Toxinen in de urine

Blaasklachten kunnen verbeteren na omleidingsoperaties waarbij de urine niet meer in de blaas komt. Dit heeft tot de theorie geleid dat de urine toxische stoffen bevat die ontstekingen opwekken. In dierproeven is voor deze hypothese steun gevonden.²⁰

In de urine van ongeveer 95% van de IC-patiënten is een peptide gevonden, de antiproliferatiefactor (APF). APF wordt gemaakt door het blaasepitheel en remt de proliferatie ervan en zou een rol in de pathogenese kunnen spelen.²¹

Erfelijke factoren

In een studie bij 8 monozygote en 26 dizygote tweelingen werd bij de monozygote tweelingen een concor-

Tabel 1. Voorbeelden van andere ziekten bij IC-patiënten en de gehele bevolking^{23,24,27}

diagnose	prevalentie (%)		
	IC	bevolking	RR ^a
allergie	40,6	22,5	2
prikkelbare darm syndroom	25,4	2,9	2-9
gevoelige huid	22,6	10,6	2
fibromyalgie	12,8	3,2	4
chronisch vermoeidheidssyndroom	7,7	8,5	1
migraine	18,8	18,0	1
astma	9,2	6,1	1,5
ziekte van Crohn of colitis ulcerosa	7,3	0,07	100
lupus erythematoses disseminatus	1,7	0,05	34
reumatoïde artritis	4-13	1,0	10
syndroom van Sjögren	8,0	0,5	15

^a RR: relatief risico, d.w.z. het risico op de betreffende ziekte in verhouding tot het risico in de normale bevolking

dantie gevonden van 37,5 % (zekere IC bij de ander) tot 62,5 % (waarschijnlijk IC bij de ander). Bij de dizygote tweelingen was de concordantie 0%.²² Erfelijke factoren hebben dus invloed op de kans om IC te krijgen.

Associatie van IC met andere ziekten

IC komt vaak samen voor met andere ziekten (zie Tabel 1). Dit betreft allergieën, prikkelbare darmsyndroom, fibromyalgie, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en auto-immuunziekten zoals lupus erythematoses disseminatus, reumatoïde artritis en het syndroom van Sjögren.

Allergie

In een enquête in de VS gaf 40,6 % van de IC-patiënten aan dat ze een allergie hadden en in een Zweeds onderzoek 41-47%.^{23,24} In een Japanse studie werden jonge (20-39 jr) IC-patiënten meer in detail onderzocht en vergeleken met een oudere (50-69 jr) IC-groep. Er werd gekeken naar het aantal allergieën, type IC-klacht ("pijn-type" of "vaak-plassen-met-aandring-type"), huidtesten, bloedtesten en het beloop van de IC na hydrodistensie.²⁵ Bij twee patiënten uit de jonge groep werd IC beschouwd als onderdeel van gegeneraliseerde allergische ziekten. Bij 25 patiënten werd een verband aangenomen tussen IC en allergie en bij 15 hiervan verliepen de symptomen van allergie en IC alternerende of parallel. Elf patiënten hadden multiële allergieën. Bij de jonge patiënten kwam bij 86% één of meer allergieën voor, bij de oudere patiënten was dit in 19% het geval.

Prikkelbare darmsyndroom

Prikkelbare darm syndroom (PDS) is geen ontsteking maar een functiestoornis van de darm. Verouderde namen zijn *spastische darm* of *spastische colitis*.

De afwijking van de dikke darm betreft vooral de bewegingen en een verhoogde gevoeligheid voor pijn. De verschijnselen zijn onregelmatige ontlasting en buikpijn. Er worden 4 vormen onderscheiden op basis van de belangrijkste klacht: 1. buikpijn 2. verstopping 3. afwisselend verstopping en diarree en 4. diarree.

Meestal gaat het om de vormen 1-3. PDS komt bij 3-15% van de bevolking voor. PDS begint meestal op volwassen leeftijd en wordt 4x vaker bij vrouwen dan bij mannen vastgesteld. In de eerdergenoemde enquête in de VS werd door een kwart van de IC-patiënten aangegeven dat ze PDS hadden.

De diarree komt alleen overdag voor en is vaak maar een beetje. Er is vaak slijm bij de ontlasting, bloed hoort er niet bij (tenzij de verstopping aanleiding heeft gegeven tot aambeien).

De plaats en ernst van de buikpijn kan variëren, soms zijn er perioden met heftige krampen. De buikpijn kan erger worden door eten of stress en verminderen door winden te laten (flatulentie) en naar het toilet te gaan (defecatie).

De diarree en buikpijn bij PDS zijn vaak 's morgens het ergste. Vaak moet men 's morgens een aantal keren achter elkaar naar het toilet. De buik is vaak opgezet door de lucht in de darmen met als gevolg pijn en flatulentie. 25-50% van de PDS-patiënten heeft ook maagklachten in de vorm van een zwaar, vervelend branderig gevoel (dyspepsie), misselijkheid en soms zelfs braken. Ook voelt men vaak een druk op de blaas.

De oorzaak van PDS is waarschijnlijk een afwijking in de aansturing van de darmen door de zenuwen. Onderzoek van de darmen en het bloed laat geen afwijkingen zien. De diagnose kan alleen worden gesteld op basis van typische klachten en uitsluiting van andere darmziekten.

De behandeling bestaat uit aanpassen van het dieet en gewoonten. De klachten kunnen per periode wisselen maar PDS zelf leidt niet tot complicaties. De verstopping geeft waarschijnlijk wel meer kans op *divertikels* (uitstulpingen) in het laatste deel van de dikke darm, het zgn. *sigmoid*. Deze kunnen problemen geven als ze gaan ontsteken (*diverticulitis*).

Fibromyalgie

Fibromyalgie komt bij 3% van de bevolking voor en vaker bij vrouwen dan bij mannen. De hoofdklacht is dat alles pijn doet, gevolgd door moeheid, ochtendstijfheid en slaapproblemen.

Voor een diagnose moet bij onderzoek op minstens 11 van 18 punten bij een bepaalde druk pijn worden aangegeven.

Opmerkelijk is dat er geen tekenen zijn van ontsteking. Dat de pijn anders is dan "normale" pijn door andere oorzaken blijkt o.a. uit het feit dat pijnstillers, ook hele sterke, niet of nauwelijks de pijn doen verminderen. De oorzaak van fibromyalgie is niet bekend maar een belangrijke rol wordt aangenomen van het neuro-endocriene systeem.

Darmontstekingen

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn darmziekten waarvan de oorzaak onbekend is. Mogelijk zijn het auto-immuunziekten. Vaak worden

ze samen aangeduid als *inflammatory bowel disease* (ontstekingsziekte van de darm). Ook in de enquête uit de VS²³ zijn ze samengevoegd en 7,3% van de IC-patiënten had opgegeven dat ze een van beide ziekten hadden. Dit is ruim 100x vaker dan in de bevolking.

Ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een chronische ontsteking van de darmen. Als deze alleen in het laatste deel van de dunne darm voorkomt, het zgn. terminale ileum, wordt ze ook *ileïtis terminalis* genoemd en als ze in de dikke darm (colon) voorkomt, spreekt men van *Crohn'se colitis*. Normale darmgedeelten worden vaak afgewisseld door zieke gedeelten, zgn. *skip lesions*. De ziekte kan ook in dunne en dikke darm voorkomen en soms in andere darmgedeelten. Daarnaast hebben veel patiënten fistels, fissuren of abscessen, vaak bij de anus. Fistels zijn gangetjes in het weefsel tussen holten van twee organen, bv. darm-darm, darm-blaas, darm-vagina of darm-buitenwereld. Fissuren zijn scheurtjes in het slijmvlies en abscessen met pus gevulde gaten in het weefsel. De ontsteking kan leiden tot bindweefselvorming (fibrose) en vernauwing (stenose) van gedeelten van de darm.

Het ontstoken darmweefsel bevat veel lymfocyten en vaak granulomen. Granulomen zijn ophopingen van bepaalde cellen die normaal niet in het weefsel voorkomen, omgeven door lymfocyten. Lymfocyten zijn bepaalde witte bloedcellen. De ontsteking is aanwezig in alle lagen van de darm. Het slijmvlies is vaak gezwollen (oedeem) en gestuwd door verwijde bloedvaatjes en er kunnen zweren voorkomen.

De ziekte begint nogal eens sluipend en de tijd tussen de eerste symptomen en de diagnose is vaak 4 jaar. Als de ziekte alleen in de dunne darm aanwezig is, bestaan de symptomen vaak uit buikkampen (vooral na het eten), vermagering en brijachtige ontlasting. Als de ziekte in de dikke darm zit, is er vaak bloed bij de ontlasting. Patiënten met de ziekte van Crohn hebben vaak, om verschillende redenen, bloedarmoede, bv. door chronisch bloedverlies, de ontsteking zelf of door vitamine B₁₂-tekort als het laatste stuk van de dunne darm is aangetast. Er kunnen ook verschijnselen voorkomen buiten de darmen, zgn. *extra-intestinale* verschijnselen. Dit zijn vooral *pyoderma gangraenosum* (een zwerende huidontsteking die niet wordt veroorzaakt door bacteriën), *erythema nodosum* (een rode verheven en pijnlijke ontsteking van onderhuids weefsel, meestal aan de voorzijde van de onderbenen; komt ook voor bij andere ziekten zoals tuberculose, sarcoïdose, infecties en als reactie op bepaalde geneesmiddelen), oogontstekingen van het hoornvlies (*conjunctivitis*), iris (*iridocyclitis* of *uveïtis anterior*) of van de oogbol (*scleritis*) en *arthritis* (gewrichtsontsteking). Arthritis wordt vooral gezien bij betrokkenheid van de dikke darm en betreft vooral grote gewrichten zoals de enkel of knie, meestal éézijdig. *Spondylitis ankylopoietica*

(ziekte van Bechterew) is een ontsteking van de gewrichten van het bekken en de wervelkolom. De heupen en schouders kunnen er ook bij zijn betrokken, andere gewrichten zijn minder gebruikelijk. Mensen met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa hebben meer kans op deze ziekte.

De oorzaak van de ziekte van Crohn is niet bekend. De ziekte komt bij ongeveer 1 op 10.000 mensen voor, even vaak mannen als vrouwen. Regelmatig komt er meer dan één patiënt in een familie voor. Er is geen aanwijzing dat de ziekte besmettelijk is.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa (CU) is een darmziekte die lijkt op de ziekte van Crohn. CU komt echter alleen in de dikke darm of in het rectum voor en nooit in andere darmgedeelten. De ziekte begint vaak plotseling en leidt niet tot vernauwingen of fistels.

De belangrijkste verschijnselen zijn rectaal bloedverlies, diarree, koorts, buikpijn en vermagering. Er kunnen wisselend perioden zijn met ziekte-verschijnselen en perioden zonder klachten.

De ontsteking zit vnl. in de slijmvliezen en niet door de gehele darmwand zoals bij de ziekte van Crohn. Fistels en granulomen zijn zeldzaam. Ook bij CU kunnen de genoemde extra-intestinale verschijnselen voorkomen. De oorzaak van CU is niet bekend.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis (RA) is een systeemziekte met als belangrijkste kenmerk de wijze waarop de gewrichten door chronische ontsteking worden aangetast. De ziekte is geassocieerd met lupus erythematosus disseminatus en vooral met het syndroom van Sjögren.

RA komt bij 1-2% van de bevolking voor. Pecker *e.a.* vonden RA bij 13% van hun klassieke IC-patiënten (met "ulcus") en 4% van de IC-patiënten zonder ulcus.²⁴

Lupus erythematosus disseminatus

Lupus erythematosus disseminatus (LED, in het Engels systemic lupus erythematosus of SLE) is de auto-immuunziekte waarvan de relatie met IC al heel lang bekend is. Interstitiële cystitis bij een LED-patiënt werd daarom vaak *lupus cystitis* genoemd.

LED is een gegeneraliseerde auto-immuunziekte die vaker bij vrouwen en niet-blanken voorkomt. De meest voorkomende verschijnselen zijn gewrichtsontsteking, huidafwijkingen na blootstelling aan zonlicht zoals een rode vlinderfiguur in het gezicht, ontsteking van het hartvlies (pericarditis) of longvlies (pleuritis), nierfilterontsteking (glomerulonefritis) en versterkte afbraak van rode bloedcellen (hemolytische anemie), witte bloedcellen (leukopenie) of bloedplaatjes (trombopenie).

In het bloed zijn altijd antinucleaire antistoffen (ANA) aantoonbaar en vaak ook één of meer andere auto-antistoffen (bv. anti-DNA, anti-Sm) of auto-anti-

Tabel 2. Criteria voor de diagnose lupus erythematosus disseminatus (American College of Rheumatology 1997)

1. rode vlinderfiguur
2. zgn. discoïde huidafwijkingen
3. "overgevoeligheid" voor zonlicht
4. zweertjes in de mond of keel
5. gewrichtsontsteking
6. ontsteking van hart- of longvlies
7. teveel eiwit (> 0,5 gr/dag) of cellen in de urine
8. bepaalde neurologische of psychiatrische verschijnselen
9. afbraak van bloedcellen (rode, witte en plaatjes)
10. anti-DNA, anti-Sm of antifosfolipiden antistoffen
11. ANA (antinucleaire antistoffen)

stoffen (antifosfolipiden antistoffen) die de oorzaak kunnen zijn van o.a. trombose in aders en/of slagaders en diverse zwangerschapsproblemen.

De criteria voor LED zijn samengevat in Tabel 2. De diagnose LED kan worden gesteld als er vier van de elf onderdelen aanwezig zijn.

Syndroom van Sjögren

Het syndroom van Sjögren is een gegeneraliseerde auto-immuunziekte met als kenmerken een verminderde functie van traan- en speekselklieren.²⁶ De ziekte kan evenwel in vrijwel elk orgaan afwijkingen veroorzaken, reden waarom wordt gesproken van een gegeneraliseerde (systemische) auto-immuunziekte.

Vaak staan afzonderlijke orgaanafwijkingen ook bekend als een aparte ziekte, dit geldt zelfs voor de genoemde kenmerkende afwijkingen in traanklieren (keratoconjunctivitis sicca, KCS) en speekselklieren (focale lymfocyttaire sialoadenitis, FLS).

Het syndroom van Sjögren komt voor bij 0,6% van de volwassen bevolking en, evenals IC, 10x vaker bij vrouwen dan bij mannen. Dat betekent dus dat 1 op 100 volwassen vrouwen en 1 op 1000 volwassen mannen het syndroom van Sjögren heeft.

In Tabel 3 staan een aantal verschijnselen en bloedafwijkingen vermeld en hoe vaak ze voorkomen (prevalentie). In Tabel 4 zijn een aantal immunologische feiten over het syndroom van Sjögren vermeld waarbij de overeenkomst met IC opmerkelijk is.

Relatie tussen IC en het syndroom van Sjögren

Op grond van de genoemde overeenkomsten tussen IC en het syndroom van Sjögren zijn we in 1992 een klinische studie begonnen. Hierbij hebben we bij IC-patiënten gekeken of er een tweede auto-immuunziekte kon worden aangetoond.^{27,28}

Onlangs hebben we resultaten gepresenteerd van 100 achtereenvolgende patiënten die we hadden onderzocht op het syndroom van Sjögren.²⁹ De IC-patiënten hadden kenmerkende klachten bij het plassen, geen tekenen van blaasontsteking door bacteriën, geen andere blaasziekte, een typisch beeld bij cystoscopie met maximale blaasvulling en blaasbipten die geen andere ziekten maar wel ontsteking in het slijmvlies en onderliggend weefsel met infiltratie van lymfocyten

Tabel 3. Voorbeelden van frequenties van verschijnselen en bloedafwijkingen bij het syndroom van Sjögren

ziekteverschijnsel	%	bloedafwijking	%
oogirritatie	>95	bloedarmoede	25
droge mond	>95	te laag aantal	
vermoeidheid	80	- witte bloedcellen	23
gewrichtspijn	80	- bloedplaatjes	11
fenomeen van Raynaud	33	monoklonale antistoffen	67
polyneuropathie	23	reumafactor	45
vaatontsteking	25	antinucleaire antistoffen	50
schilddierziekte	15	antistoffen tegen	
glutengevoelige spruw	12	- SS-A/Ro	60
non-Hodgkin lymfoom	5	- SS-B/La	45
		- RNP	15
		- schildklier	40
		- mitochondriën	10
		- parietale cellen	30

en toename van het aantal mestcellen lieten zien.

Diagnose syndroom van Sjögren

De diagnose syndroom van Sjögren werd gesteld volgens de Europese criteria.³⁰ Deze bestaan uit 6 gedefinieerde onderdelen, kortweg zijn dit:

1. kenmerkende oogklachten
2. kenmerkende mondklachten of speekselklier-zwelling
3. oogtesten (Schirmertest, bengaalroodkleuring)
4. focusscore van 1 of meer in het lipbiopt
5. röntgenfoto of scan van grote speekselklier of meting van de speekselflow
6. antistoffen tegen SS-A/Ro en/of SS-B/La

Volgens deze criteria kan de diagnose syndroom van Sjögren worden gesteld als er 4 onderdelen aanwezig zijn of 3 van onderdelen 3-6. Dit laatste kwam in de onderzochte groep niet voor omdat we niet verder op het syndroom van Sjögren onderzoeken als zowel oog- als mondklachten ontbreken. Verder werden alleen oogtesten gedaan bij oogklachten en een lipbiopt alleen bij mondklachten. Onderdeel 5 werd nooit getest i.v.m. de slechte reproduceerbaarheid, belasting voor de patiënt of ongevoeligheid van de techniek.

In tabel 5 is aangegeven hoe vaak de afzonderlijke onderdelen op deze manier voorkwamen bij de IC-patiënten. Figuur 1 laat zien hoeveel onderdelen bij afzonderlijke IC-patiënten voorkwamen.

Tabel 4. Enkele immunologische feiten die het syndroom van Sjögren gemeen heeft met IC

- komt 10x vaker voor bij vrouwen dan bij mannen
- komt vaker voor bij lupus erythematoses en reumatoïde artritis
- vaak gewrichtspijn en overgevoeligheid voor medicijnen
- vaak afwijkingen bij bloedonderzoek zoals verhoging van IgG, verlaging van C4, antinucleaire antistoffen (ANA) en antistoffen tegen mitochondriën en parietale cellen
- veel CD4⁺ T-lymfocyten in de ontstoken weefsels

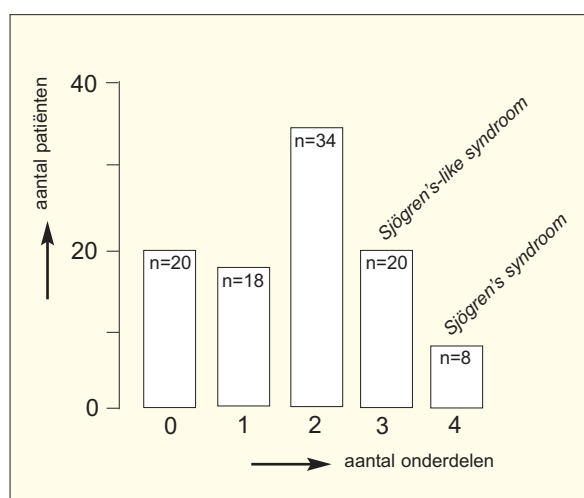
Tabel 5. Aantal aanwezige onderdelen van de Europese criteria voor de diagnose van het syndroom van Sjögren bij 100 patiënten met interstitiële cystitis

onderdeel	prevalentie (%)
kenmerkende oogklachten	68
kenmerkende mondklachten	60
afwijkende oogtest	16
afwijkend lipbiopt	16
antistoffen tegen SS-A/Ro en/of SS-B/La	12

De conclusie is dat bij 8% van onze patiënten met IC de diagnose syndroom van Sjögren volgens de Europese criteria kon worden gesteld. Daarnaast waren er bij 20 patiënten 3 onderdelen aanwezig en omdat andere oorzaken hiervan werden uitgesloten is bij hen het syndroom van Sjögren aannemelijk.^{27,29}

Deze associatie tussen IC en het syndroom van Sjögren heeft geleid tot een hypothese waarin antistoffen tegen de muscarine M₃-receptor, welke op exocriene cellen en op de detrusor voorkomen, een rol spelen in zowel het ontstaan van de klachten als later in de lokalisatie van de ontsteking.³¹ Het reproduceerbaar aantonen van stimulerende of blokkerende antistoffen tegen M₃-receptoren is tot nu toe niet mogelijk. In enkele andere studies is daarna ook de relatie tussen IC en het syndroom van onderzocht. Peeker e.a. bestudeerden de klinische gegevens van 222 patiënten met IC op diagnoses van auto-immuunziekten. 43% van de IC-patiënten hadden een overgevoeligheid of allergie. Bij 10% kwam reumatoïde artritis voor en bij 1% de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. Diagnosen van het syndroom van Sjögren kwamen ze niet tegen.²⁴ Leppilahti e.a. vonden met vragenlijsten IC-achtige klachten bij 5% van 870 patiënten met het syndroom van Sjögren.³²

De betekenis van de genoemde bevindingen is dat er bewust aan het syndroom van Sjögren moet worden



Figuur 1. Frequentieverdeling van het aantal aanwezige onderdelen van de Europese criteria voor het syndroom van Sjögren bij 100 patiënten met interstitiële cystitis

gedacht bij patiënten met IC en omgekeerd. De resultaten steunen ook de mogelijkheid van overeenkomsten in het ontstaan van beide ziekten zoals eerder is voorgesteld.³¹

Literatuur

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M *et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
2. Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology* 1978;12:381-92.
3. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology* 2001;57:47-55.
4. Said JW, Van de Velde R, Gillespie L. Immunopathology of interstitial cystitis. *Mod Pathol* 1989;2:593-602.
5. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol* 1995;154:2035-2037; discussion 2037-8.
6. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol* 2005;173:98-102; discussion 102.
7. Parsons CL, Tatsis V. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology* 2004;64:866-70.
8. Mattox TF. Interstitial cystitis in adolescents and children: a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:7-11.
9. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol* 2005;173:98-102; discussion 102.
10. Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD *et al.* Mast cell involvement in interstitial cystitis. *J Urol* 1987;138:746-52.
11. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004;146:1-12.
12. Howard PS, Renfrow D, Schechter NM, Kucich U. Mast cell chymase is a possible mediator of neurogenic bladder fibrosis. *Neurourol Urodyn* 2004;23:374-82.
13. Christmas TJ, Rode J. Characteristics of mast cells in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1991;68:473-78.
14. Serel TA, Soyupek S, Candir O. Association between mast cells and bladder carcinoma. *Urol Int* 2004;72:299-302.
15. Elbadawi A. Interstitial cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. *Urology* 1997;49:14-40.
16. Jasmin L, Janni G. Experimental neurogenic cystitis. *Adv Exp Med Biol* 2003;539:319-35.
17. Saban R, Saban MR, Nguyen NB *et al.* Neurokinin-1 (NK-1) receptor is required in antigen-induced cystitis. *Am J Pathol* 2000;156:775-80.
18. Haarala M, Kiilholma P, Lehtonen OP. Urinary bacterial flora of women with urethral syndrome and interstitial cystitis. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:42-4.
19. Warren JW, Keay SK. Interstitial cystitis. *Curr Opin Urol* 2002;12:69-74.
20. Ruggieri MR, Hanno PM, Whitmore KE, Balagani RK. Effect of repeated instillation of interstitial cystitis urine on the rabbit urinary bladder. *Urology* 1993;42:646-52.
21. Rashid HH, Reeder JE, O'Connell MJ, Zhang CO, Messing EM, Keay SK. Interstitial cystitis antiproliferative factor (APF) as a cell-cycle modulator. *BMC Urol* 2004;4:3.
22. Warren JW, Keay SK, Meyers D, Xu J. Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Urology* 2001;57:22-5.
23. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, Slade D, Hanno PM. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology* 1997;49:52-7.
24. Peeker R, Atanasiu L, Logadottir Y. Intercurrent autoimmune conditions in classic and non-ulcer interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:60-3.
25. Yamada T. Significance of complications of allergic diseases in young patients with interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003;10 Suppl:S56-58.
26. van de Merwe JP. Syndroom van Sjögren. *Ned Tijdschr Allergie* 2001;1:120-5.
27. van de Merwe JP, Kamerling R, Arendsen HJ, Mulder AH, Hooijkaas H. Sjögren's syndrome in patients with interstitial cystitis. *J Rheumatol* 1993;20:962-6.
28. van de Merwe JP, Kamerling R, Arendsen HJ, Mulder AH, Hooijkaas H. Het syndroom van Sjögren bij patiënten met interstitiële cystitis. *N Tijdschr Geneesk* 1994;21:1065-9.
29. van de Merwe JP. Sjögren's syndrome in patients with interstitial cystitis. Preliminary results in 100 patients. *Int J Urol* 2003; 10 (Suppl):S69.
30. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R *et al.* Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
31. Van de Merwe JP, Arendsen HJ. Interstitial cystitis: a review of immunological aspects of the aetiology and pathogenesis, with a hypothesis. *BJU Int* 2000;85:995-9.
32. Leppilähti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilähti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med* 2003;115:62-5.

Dr. J.P. van de Merwe, internist-immunoloog
Erasmus MC
Afdelingen Immunologie en Interne Geneeskunde
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
e-mail: j.vandemerwe@erasmusmc.nl
© 2006 J.P. van de Merwe. *Alle rechten voorbehouden.*

Het is aan personen toegestaan dit bestand te printen voor eigen gebruik. Voor elk ander gebruik of vermenigvuldiging moet eerst door de auteur toestemming worden verleend.