

Erasmus MC

University Medical Center Rotterdam



Extra-intestinale manifestaties van inflammatoire darmziekten: een vrouwenprobleem?

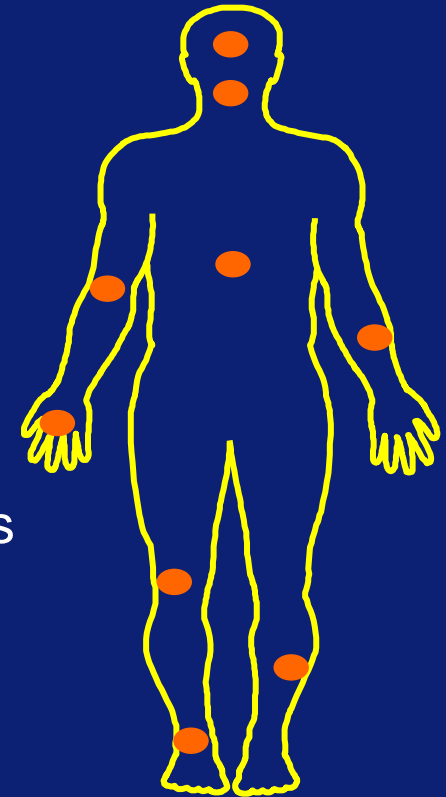
Symposium VNVA

18 maart 2017

Annemarie de Vries, MDL-arts

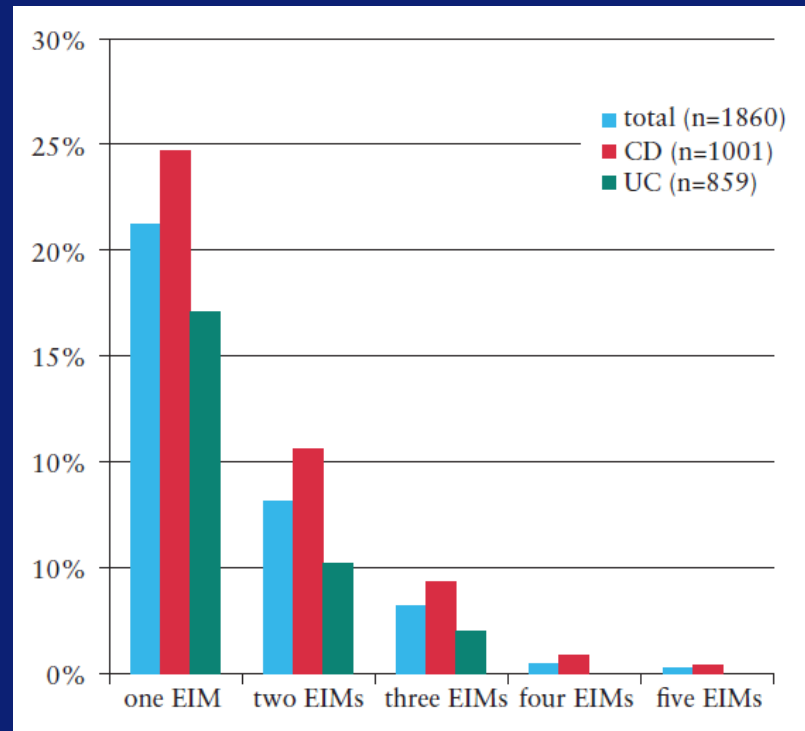
Extra-intestinale manifestaties van IBD

- Tot 50% van IBD patiënten hebben gedurende ziektebeloop 1 of meer extra-intestinale manifestaties
- Soms voorafgaand aan diagnose IBD
- Diverse manifestaties
- Vaak met grote impact op kwaliteit van leven, soms levensbedreigend



Risicofactoren extra-intestinale manifestaties (EIM)

- Aanwezigheid van 1 EIM
- M. Crohn > colitis ulcerosa: m.n. colon en penetrerende ziekte
- Vrouwelijk geslacht
- Roken
- EIM bij familieleden
- IBD chirurgie



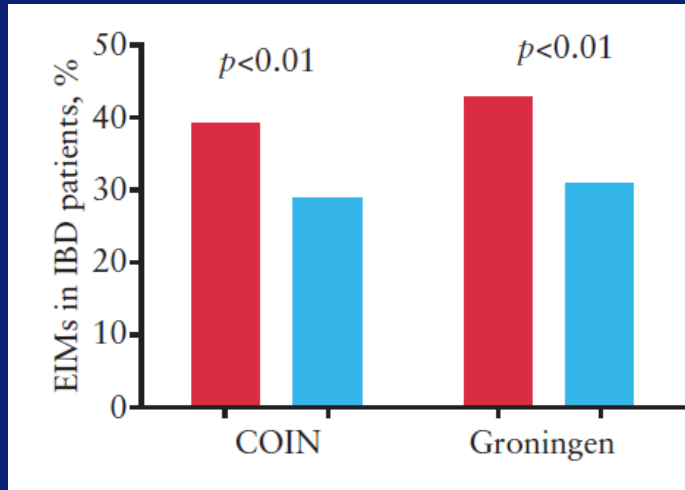
Extra-intestinale manifestaties vaker bij vrouwen

Table 3. Extraintestinal Manifestations of the Patients With Crohn's Disease in This Study

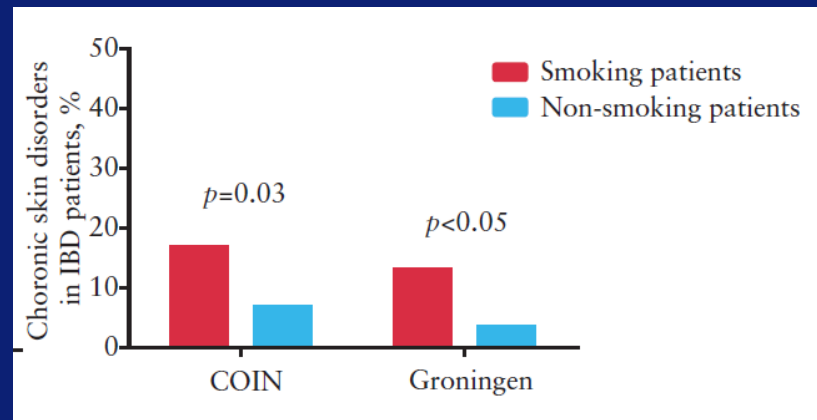
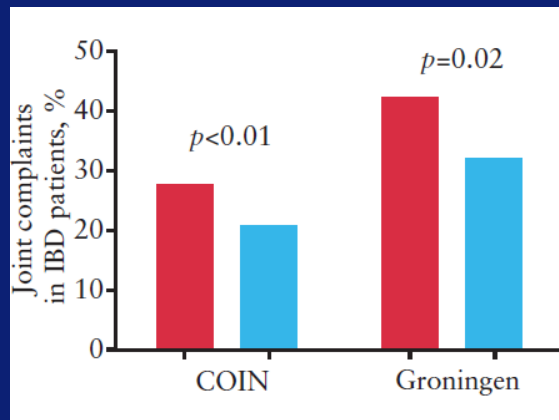
	Women (n = 275) Number (%)	Men (n = 266) Number (%)	<i>p</i> Value*
Arthritis	47 (17)	30 (11)	0.05
Erythema nodosum	32 (12)	7 (2.6)	<0.0001
Stomatitis	19 (6.9)	9 (3.4)	NS
Ocular manifestations†	19 (6.9)	7 (2.6)	0.04
Pyoderma gangrenosum	8 (2.9)	2 (0.8)	NS
Liver disturbances	5 (1.8)	9 (3.4)	NS
Ankylosing spondylitis	7 (2.5)	13 (4.9)	NS
Sacro-iliitis	8 (2.9)	15 (5.6)	NS

- Verschillen man/ vrouw:
 - ♀: vaker oogmanifestaties (iritis/ uveitis), arthritis/ arthralgie
 - ♂: vaker PSC, ankyloserende spondylitis

Roken geassocieerd met extra-intestinale manifestaties



- Roken sterkste associatie met EIM bij M. Crohn, relatie met exposure
- Gewrichten: m.n. arthralgie
- Ex-rokers: na staken sterke afname prevalentie EIM



Casus 1

♂ 61 jaar

- Lang bestaande M. Bechterew met bamboospine

- Perifere gewrichtsartritis bij morbus Bechterew, waarvoor sulfasalazine

2012: M. Crohn terminale ileum.

Gestart met Adalimumab.

Diagnose:

M. Bechterew/ ankyloserende spondylitis

Bewegingsapparaat: meest voorkomende manifestatie

- Diverse manifestaties: articulair, periarticulair, musculair, osteoporose, en gerelateerd fractures, fibromyalgie
- Vaak gewrichtspijnen, zonder tekenen van ontsteking
- Gewrichtspijn: mogelijk na start medicatie (thiopurine, anti-TNF), of na afbouwen steroïden. Behandeling met eenvoudige pijnmedicatie.

Arthritis of Arthralgie

- Inflammatoir:
 - Pijn, zwelling, warm
 - Ochtendstijfheid > 1 uur
 - Nachtelijke klachten
 - Verbetering na beweging
 - Systemische verschijnselen

- Non-inflammatoir:
 - Pijn bij bewegen
 - Verergering door beweging
 - Geen systemische verschijnselen
 - Leeftijd vaak > 40 jaar
 - Asymmetrisch kraakbeen verlies

Spondylarthropathie: verzamelnaam perifeer en axiaal

- Axiaal: gelijk tussen sexen en colitis ulcerosa/ M. Crohn
 - Sacroiliitis 20-50%; Ankyloserende spondylitis 1-10%
 - Diagnostiek: MRI
 - Behandeling: Vroegtijdig starten met anti-TNF
- Perifeer: vaker bij M. Crohn (m.n. colon) en vrouwen
 - Non-erosieve arthritis
 - Type I arthritis: acuut, zelflimiterend, pauciarticulair (<5 gewrichten), mn grote gewrichten, geassocieerd met actieve IBD
 - Type II arthritis: polyarticulair (>5) , mn bovenste extremiteiten, vaak onafhankelijk van IBD activiteit

Spondylarthropathie

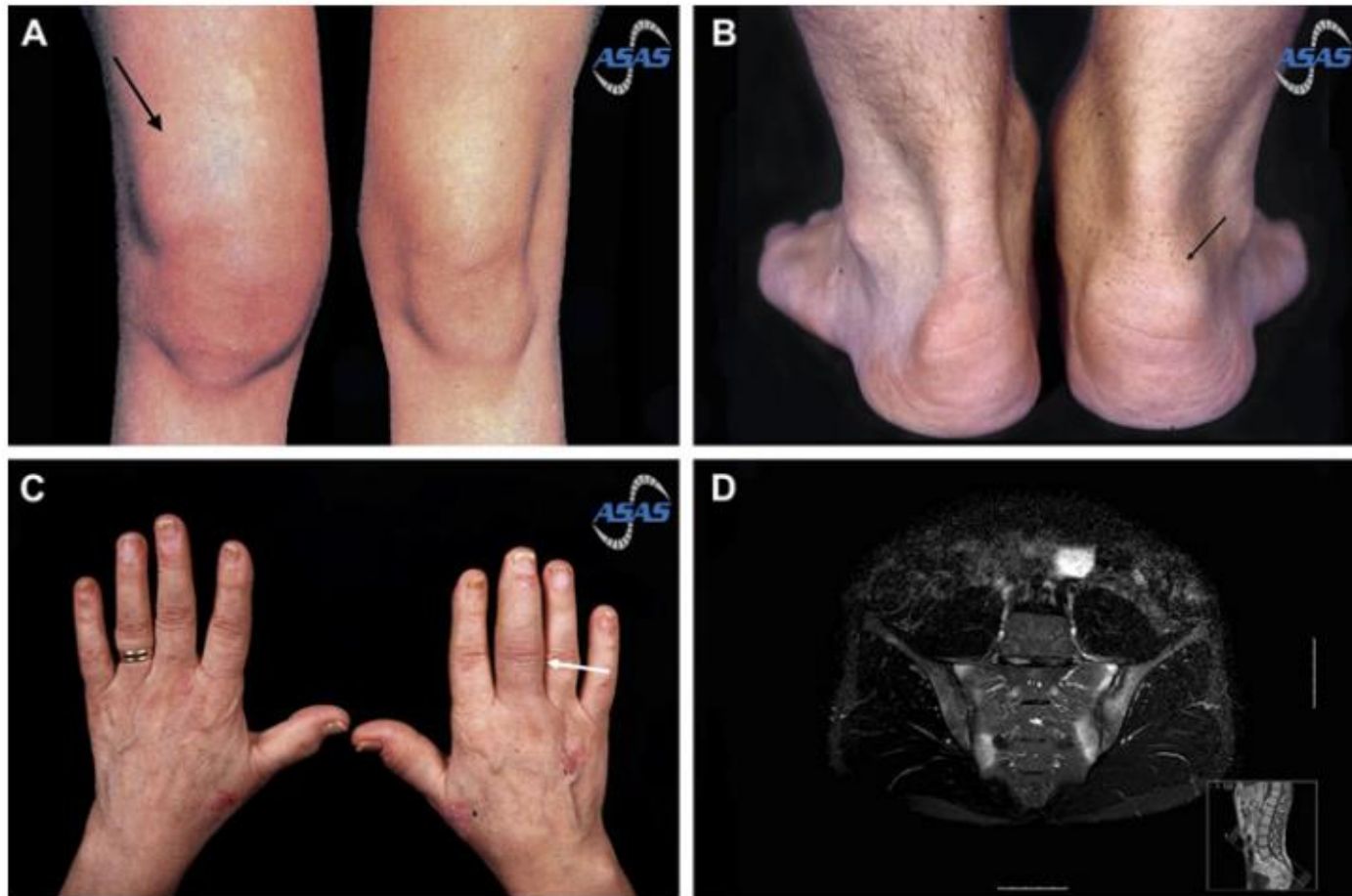


Figure 2 Compilation of figures from the ASAS slide kit.⁴⁴ (A) Arthritis of the right knee (arrow). (B) Enthesitis of the right Achilles tendon (arrow). (C) Dactylitis of digit III of the right hand (arrow). (D) Active sacroiliitis on MRI (short tau inversion recovery (STIR) sequence): periarticular bone marrow oedema. ASAS, The Assessment of SpondyloArthritis international Society.

Osteoporose: verhoogd risico bij IBD patiënten

- Osteopenie bij ca. 45% van IBD patiënten tussen 20 en 40 jaar
- Oorzakelijke factoren: chronische inflammatie, corticosteroïden, uitgebreide dunne darmziekte/ resectie, leeftijd, roken, weinig lichamelijke activiteit, voedingsdeficiënties
- DEXA scan
- Behandeling:
 - IBD behandelen
 - Lichaamsbeweging
 - Roken staken
 - Ca Vit D inname

Casus 2

♀ 50 jaar

2003 Colitis ulcerosa behandeling met mesalazine

2010 Sinds 6 weken meer diarree, en sinds 1 week pijnlijke bulten onderbenen.

Coloscopie: matig ernstige pancolitis ulcerosa

Diagnose: Erythema nodosum

Behandeling: Prednison po, opstarten thiopurine

Casus 3

♀ 54 jaar

2006 IBD-U, behandeling met mesalazine

2013 Sinds 1 week pijnlijke bulten onderbenen. (ook oogklachten)

Coloscopie: Beeld van ernstige segmentele colitis met ulceraties, vernauwingen en cobblestone vorming.

Diagnose:

Pyoderma gangrenosum

Behandeling: Prednison iv, Infliximab

Casus 4

♀ 89 jaar

1968: M. Crohn

1992: Ileumresectie en beperkte sigmoïd resectie met colostoma. Rectumstomp.

1996: Verplaatsen colostoma van links naar rechts i.v.m. parastomale hernia

2009: Huidafwijkingen rond stoma, zeer pijnlijk, ulceratief met als gevolg lekkage van het stoma.

Coloscopie: geen inflammatie.

Diagnose: parastomaal pyoderma gangrenosum

Behandeling: Prednison iv, Tacrolimus zalf

Huidafwijkingen: erythema nodosum en pyoderma gangrenosum

- Erythema nodosum:
 - m.n. strekzijde van extremiteiten
 - vaak makkelijk te herkennen: gevoelige, rood-paars verkleurde nodules met diameter 1– 5cm
 - vaak actieve IBD

- Pyoderma gangrenosum:
 - vaak schenen en rond stoma
 - enkel of multipele erythemateuze papels/ pustels, necrose van dermis leidt tot diepe ulceraties met purulent materiaal
 - soms onafhankelijk van activiteit IBD

Casus 5

♀ 41 jaar

1988: excisie melanoom schouder

1990: morbus Crohn

1991: ileocoecaal resectie. Start
onderhoudsbehandeling prednison/
azathioprine

2012: keratotische papel diameter
1 cm t.p.v. dig III rechter hand

Diagnose: Plaveiselcelcarcinoom

Behandeling: excisie

Casus 6

♀ 47 jaar

1990: M. Crohn

1991: Subtotale colectomie

1992: Ileorectale anastomose

1992- 2005: Peri-anale fisteling, abcessen

2005- 2009: Infliximab, Azathioprine

2009- 2015: Switch Adalimumab

2015: Huiddefect naast de anus, op positie van eerder fistelgang. Diameter neemt toe.

Diagnose: Plaveiselcelcarcinoom

Behandeling: chemoradiatie

Casus 7

♀ 35 jaar

Colitis ulcerosa

Huiduitslag Infliximab. Erytheem en zwelling van het gelaat na start na switch naar Adalimumab.

Laboratoriumonderzoek:

ANA 80, anti-dsDNA neg, anti-SSA pos,

Diagnose:

Drug-induced lupus erythematosus

Erasmus MC



Huidafwijkingen als bijwerking van IBD medicatie

Drug	Adverse events
Thiopurines	Skin and soft tissue infection Non-melanoma skin cancer Drug hypersensitivity Shingles
Anti TNF	Skin reactions Drug-induced lupus erythematosus [DILE] Skin and soft-tissue infection Melanoma Paradoxical skin reactions: eczema-like, psoriasis-like
Sulfasalazine	Exfoliative dermatitis, StevensJohnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis
Methotrexate	Alopecia Generalised skin rash Oral and intertriginous lesions
Vedolizumab	Infusion-related and hypersensitivity reactions Rash, pruritus, eczema, acne

Casus 8

♀ 33 jaar

1995: M. Crohn, colitis

Rectovaginale fisteling

2002: Infliximab, allergische reactie

2012: poli dermatologie, “steenpuisten billen”

Lichamelijk onderzoek: Rondom de anus een drietal pussende subcutane nodi. In de liezen: een oud litteken. In de linker oksel wordt een subcutane nodus gepalpeerd die gevoelig is.

Diagnose: Hidradenitis suppurativa

Behandeling: aanvankelijk expectatief.

2016: Adalimumab

Hidradenitis suppurativa

- Pijnlijke subcutane noduli en pustels, na ruptuur ontstaan diepe abcessen, fistels en fibrotische littekens
- Okselfs, genitaal/ inguinaal, anogenitaal
- Risicofactoren: M. Crohn, vrouwen, negroïde
- Behandeling: stadium 1: locale medicatie; 2: locale en systemische medicatie, locale chirurgie, 3: chirurgie



Figure 1. Hidradenitis suppurativa severity in the axilla: (A) Hurley stage 1 disease, (B) Hurley stage 2 disease, and (C) Hurley stage 3 disease.

Casus 9

♀ 54 jaar

2006 IBD-U, behandeling met mesalazine

2013 Sinds 1 week pijnlijke bulten onderbenen en rode ogen.

Coloscopie: Beeld van ernstige segmentele colitis met ulceraties, vernauwingen en cobblestone vorming.

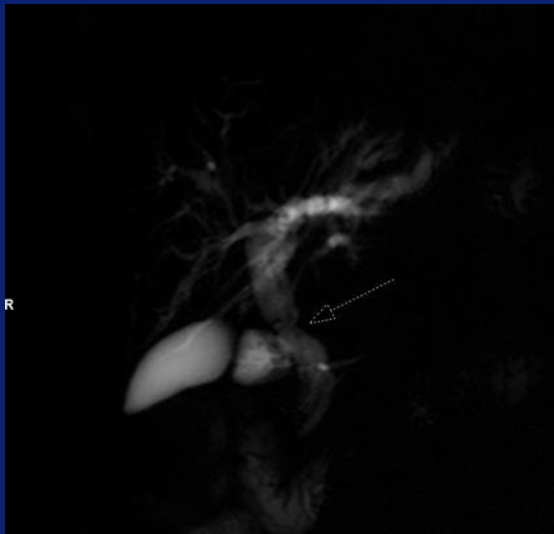
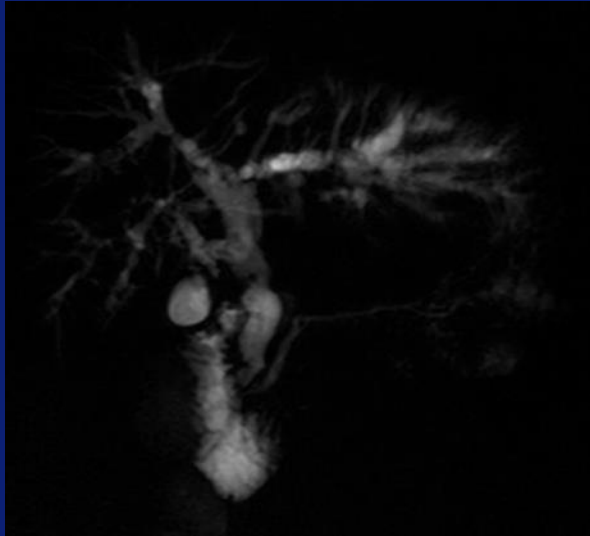
Diagnose: Nodulaire episcleritis

Behandeling: Prednison iv, Infliximab, Tobradex oogdruppels

Oogafwijkingen

- Droge ogen, blepharitis, anterior uveitis en episcleritis meest voorkomend
- Episcleritis is gecorreleerd aan activiteit IBD, uveitis vaak onafhankelijk en kan voorafgaan aan diagnose IBD
- Episcleritis: relatief pijnloos, hyperemie sclera en conjunctiva, jeuk en brandend gevoel. Behandeling: zelf-limiterend
- Uveitis: pijn, troebel zicht, photofobie, hoofdpijn. Behandeling: oogarts
- Scleritis: pijn, verstoring zicht, photofobie. Behandeling: oogarts

Casus 10



♂ 34 jaar

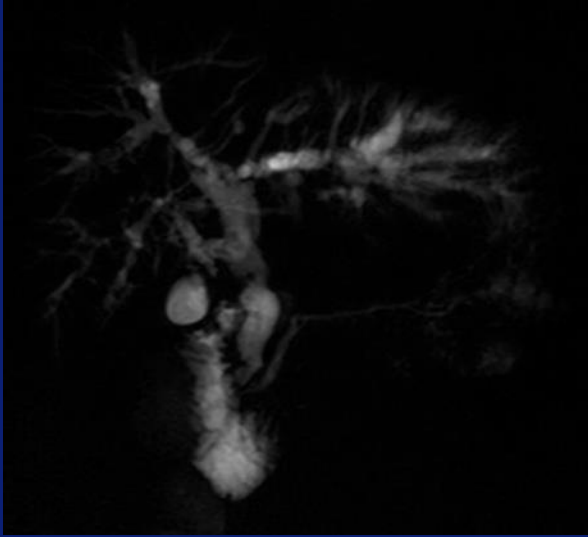
2005: Colitis ulcerosa

Cholestatische leverenzymstoornis

Laboratory results

Hb	6.1 mmol/L (8.6- 10.5)
MCV	63 fL (80-100)
Ferritin	5 ug/L (30-240)
ASAT	274 U/L (0-36)
ALAT	290 U/L (0-40)
gGT	211 U/L (0-49)
AF	128 U/L (0-119)
Bilirubin	26 umol/L (0-16)

Casus 10



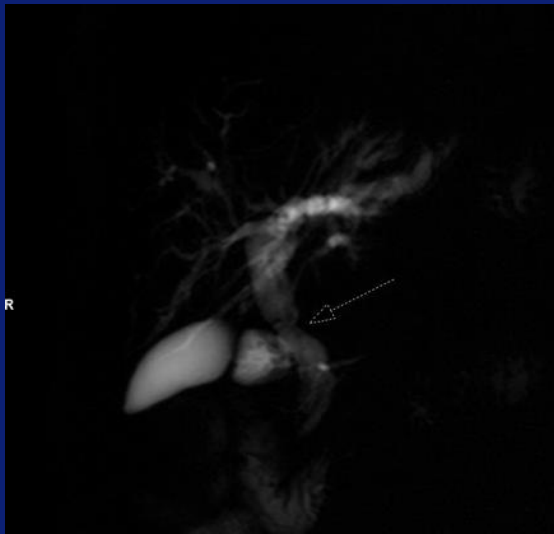
♂ 34 jaar

2005: Colitis ulcerosa

Cholestatische leverenzymstoornis

Diagnose:

Primair scleroserende cholangitis



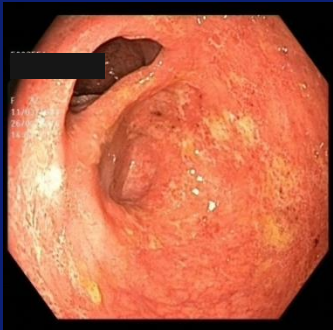
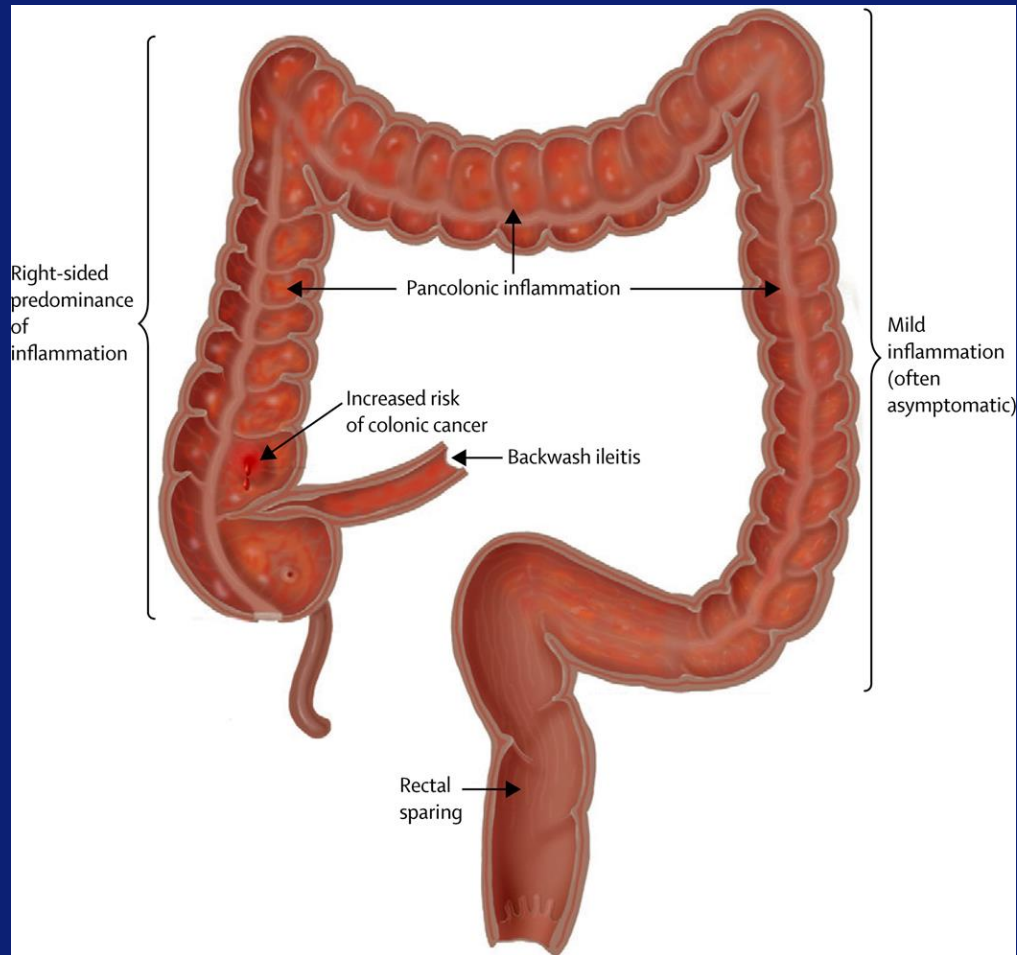
“Behandeling”:

- UDCA
- Surveillance

Leveraandoeningen

- Tot 30% van IBD patiënten hebben gestoorde leverwaarden
- DD: medicatie, PSC, steatose, v. porta trombose, etc
- PSC is meest voorkomende IBD specifieke leverziekte: ca. 5%
- Mortaliteit verhoogd, oorzaken: galwegkanker, darmkanker, leverfalen en gerelateerd aan levertransplantatie

PSC-IBD phenotype



Prevalentie PSC wordt onderschat, m.n. bij vrouwen

- Prospectief onderzoek MRI bij 322 nieuwe IBD patiënten:
 - PSC-like galwegafwijkingen: >8%
 - Female predominance bij nieuwe casus

Variable/group ^a	Non-PSC group (n = 296)	PSC-group (n = 26)	P value
Sex			
Female	139 (47.0)	14 (53.8)	
Male	157 (53.0)	12 (46.2)	.54
Age, y, mean (SD)	53.0 (11.1)	55.1 (12.5)	.36
IBD type			
UC	207 (69.9)	15 (57.7)	
CD	89 (30.1)	11 (42.3)	.27
UC location			
Proctitis and left-sided	107 (51.7)	3 (20.0)	
Extensive	100 (48.3)	12 (80.0)	.029 ^b
CD location			
L1, terminal ileum	16 (18.0)	1 (9.1)	
L2, isolated colon	26 (29.2)	5 (45.5)	
L3, ileocolon	47 (52.8)	5 (45.5)	.57
Patterns of IBD disease			.012 ^b
Remission	198 (68.0)	13 (50.0)	
Increase in severity	8 (2.7)	2 (7.7)	
Chronic continuous symptoms	24 (8.2)	7 (26.9) ^b	
Chronic intermittent symptoms	61 (21.0)	4 (15.4)	
Current smoker	54 (18.7)	6 (23.1)	.60
Prevalence of colectomy	23 (7.8)	8 (30.8)	.001 ^b
Colectomized due to malignancy	1 (4.3)	3 (37.5)	.016 ^b
History of cholecystectomy	8 (2.7)	1 (3.8)	.73
Positive pANCA at 10 y	68 (25.6)	12 (57.1)	.013 ^b
Use of steroids 0–5 y	144 (49.0)	18 (75.0)	.018 ^b

Casus 11

♀ 48 jaar

1991 M. Crohn

Subtotale colectomie en reresecties ileum

Verslechtering nierfunctie, DD dehydratie en NSAIDs

2011 → hemodialyse en NTx

Opnieuw verslechtering nierfunctie

Nierbiopt: oxalaat kristallen, geen rejectie

Gestart met dieet laag oxaalzuur

2014 → hemodialyse en 2^e NTx

Diagnose:

Secundaire hyperoxalurie

Nierfunctiestoornis en nierstenen

- Secundaire hyperoxalurie:
 - Frequentie onbekend
 - Oorzaak: vet malabsorptie.
 - Mechanisme:

Vrije vetzuren complex met Ca. Verhinderen vorming onoplosbaar Ca-oxalaat. Oxaalzuur wordt opgenomen in mn colon.
Oxalaatkristallen deposities nier.

- Urolithiasis: urinezuur en calcium-oxalaat stenen. Ook bij ileostoma.
- Behandeling: dieet

Verscheidenheid aan manifestaties nog niet genoemd

- Pancreatitis (acuut, chronisch)
- Neurologische afwijkingen (m.n. bijwerkingen medicatie)
- Longen
- Coagulopathie

Conclusie

- Extra-intestinale manifestaties komen vaak voor bij IBD patiënten
- Demografische man/ vrouw verschillen bestaan, echter op individueel niveau niet bepalend bij diagnostiek of behandeling
- Behandeling hangt af van associatie met IBD activiteit en is vaak multidisciplinair
- Gezien belangrijke invloed op kwaliteit van leven is tijdige herkenning van extra-intestinale manifestaties aangewezen