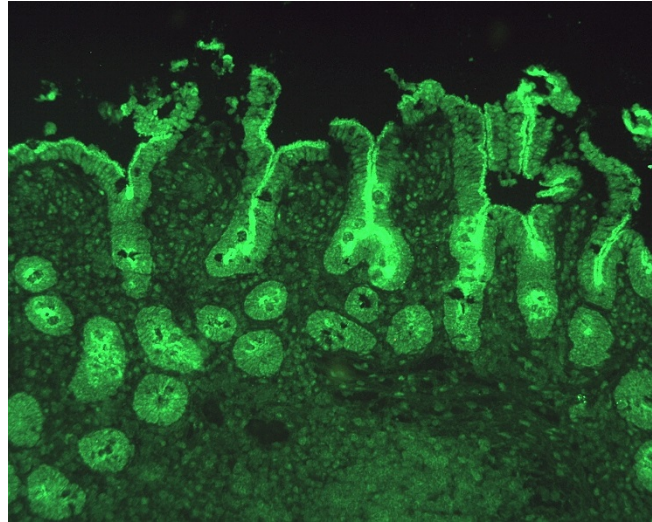




# Auto-immune enteropathie



Roy van Wanrooij, MDL-arts



# Disclosure belangen spreker

(potentiele) belangenverstremgeling	Geen
Voor deze bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk:</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•</li><li>•</li><li>•</li><li>•</li></ul>

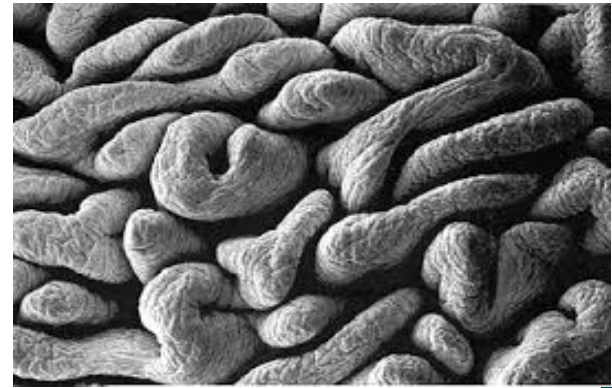
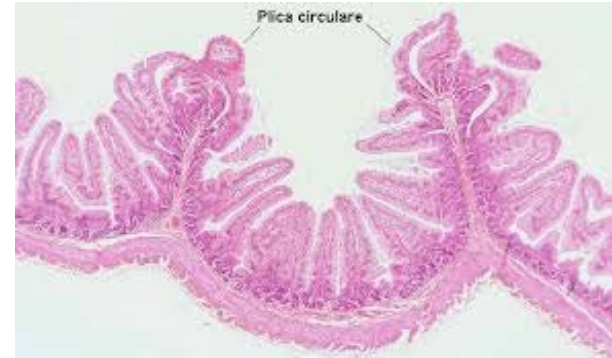
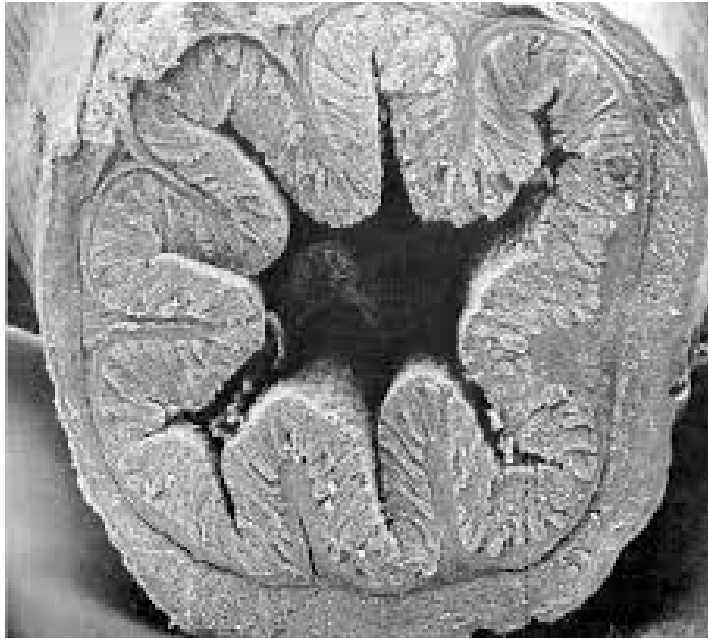


# 'Vergroot je mogelijkheden'





# 1) Plicae (circulaire vouwen)



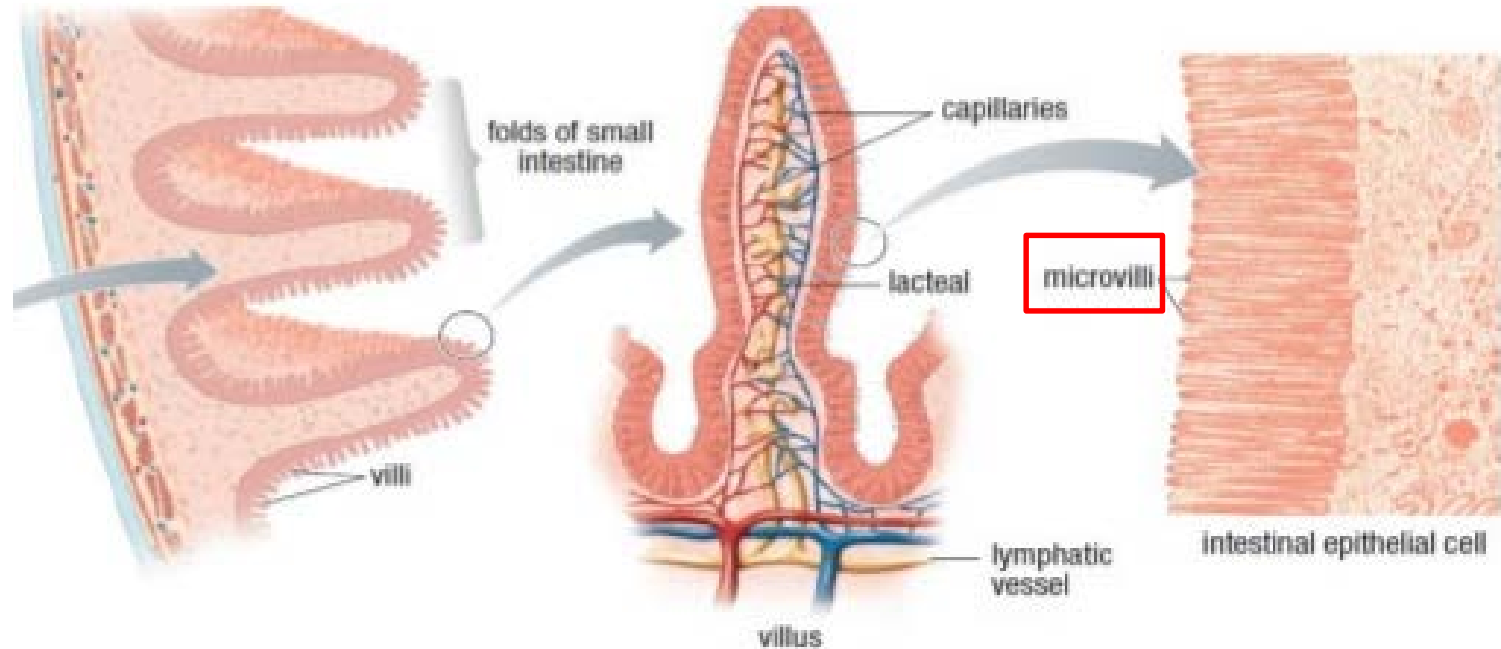


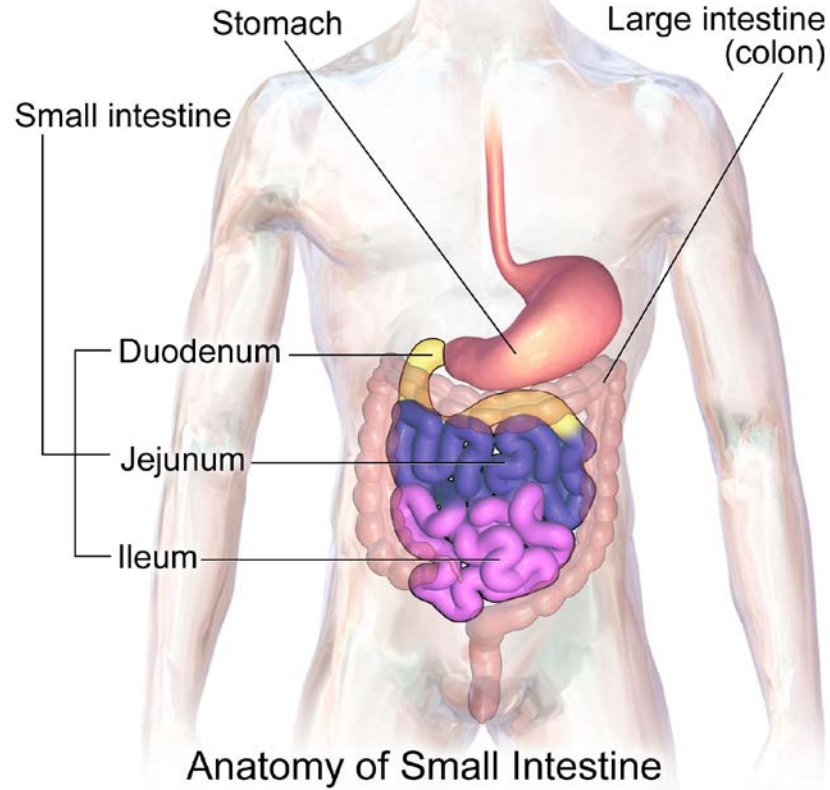
## 2) Darmvlokken (vili)





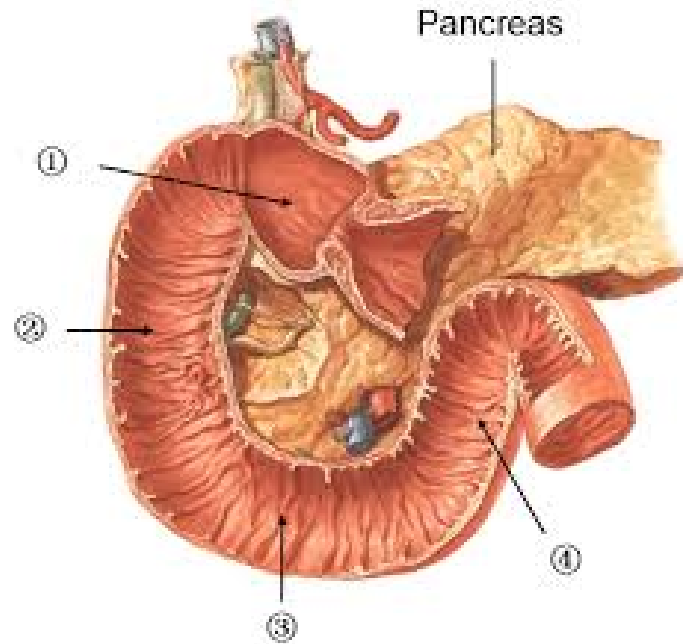
### 3) Brush border (microvilli)







# Duodenum







# Functies van het duodenum

- Neutraliseren maagzuur door uitscheiding bicarbonaat door Brunnerse klieren
- Menging met spijsverteringsenzymen (gal, alvleeskliersappen)
- Reguleren hormonen t.b.v. spijsvertering (secretine, cholecystokinine, GLP)
- Absorptie (o.a. ijzer, foliumzuur)



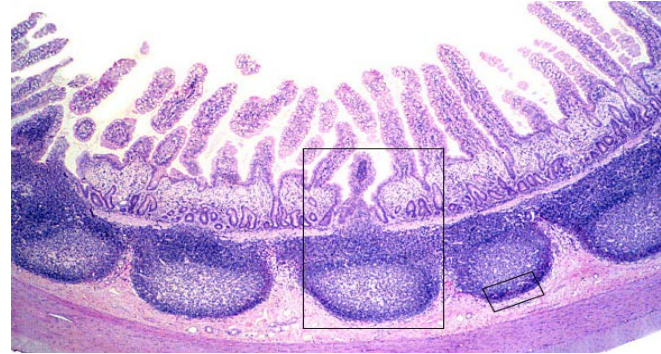
# Jejunum (nuchtere darm)

- Dikke spierlaag en vasculatuur
- Merendeel van absorptie



# Ileum (kronkelige darm)

Peyerse platen



De darm is het grootste immunologische orgaan



# Samenvatting fysiologie

- Enorm darmoppervlak (plooien, villi, microvilli)
- Grootste immunologische orgaan
- Duodenum: 'voedselbrij', hormonale regulatie, ijzer opname
- Jejunum: grootste deel absorptie
- Ileum: immunologisch actief, vitamine B12 en galzuren opname



# Vlokatrofie = malabsorptie

- Diarree, m.n. vettig
- Gewichtsverlies
- Deficiëntie van o.a. ijzer en vetoplosbare vitamines (A, D, E, K)



# Oorzaken vlokatrofie

## chronisch inflammatoire ziekten

auto-immuunziekten

coeliakie

refractaire coeliakie type I

auto-immune enteropathie

ziekte van Crohn

inflammatoire ziekten

collageneuze enteritis

eosinofiele enteritis

allergieën

proteïne-intolerantie

## lymfoproliferatieve oorzaken

refractaire coeliakie type II

alfazwareketenziekte ("immunoproliferative small intestinal disease")

## immunodeficiënties

primaire immunodeficiëntie

## infecties

parasieten

*Giardia lamblia*

bacteriën

*Tropheryma whipplei*

*Mycobacterium tuberculosis*

virussen

aidsenteropathie

## vasculair

dunnedarmischemie

## iatrogeen

NSAID-gebruik

radiatie-enteritis

chemotherapie



# Auto-immune enteropathie

1982 dr. Unsworth en dr. Walker-Smith, London.

## Criteria:

- 1) Vlokatrofie, niet reagerend op dieet aanpassingen
- 2) Afwezigheid van immuundeficiëntie
- 3) 'Darm' auto-antistoffen en/of bijpassende auto-immune aandoening



- Kinderleeftijd:

- IPEX (75%)

- IPEX-achtig (20%)

- Gastro-intestinale vorm ( 5%)

- Volwassen leeftijd

- idiopathisch

- medicatie geïnduceerd (olmesartan)





# IPEX-syndroom

IPEX:     -immuun dysregulatie, polyendocrinopathie,  
          -auto-immune enteropathie  
          -X-gebonden

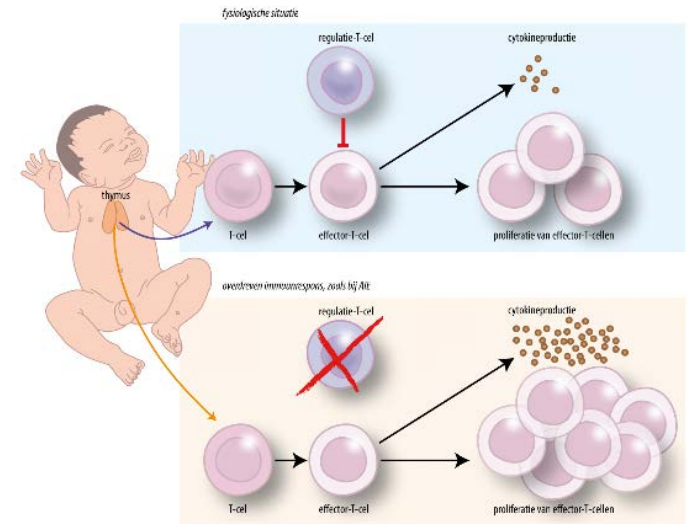
Trias:     AIE, diabetes mellitus, hematologische problematiek

Alleen bij jongens beschreven (gelegen op X-chromosoom)



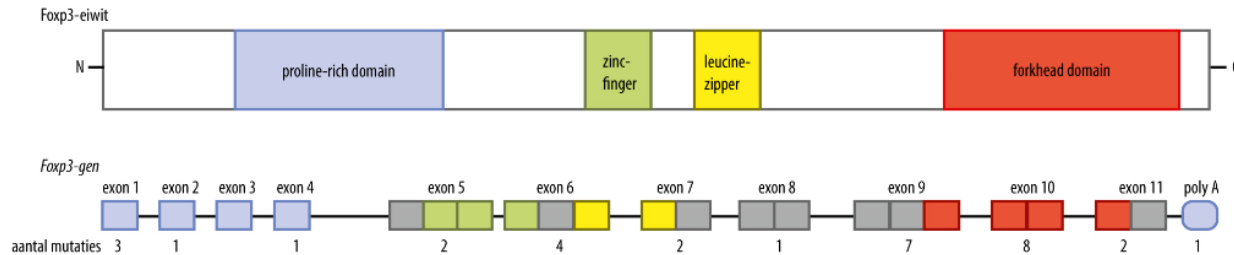
# Pathogenese bij kinderen

- Regulerende T-cellen aanwezig, echter ↓ expressie Foxp3
- Functioneel defect regulerende T-cellen





- Foxp3 gen heeft 11 exonen
- Multipele mutaties gevonden: correleren echter niet met fenotype
- 300 genen die Foxp3 reguleren





# Behandeling IPEX syndroom

- Ondersteunend
- Immuunsuppressiva
- Stamceltransplantatie
- Immunotherapie

Mortaliteit > 50% voor 10<sup>e</sup> levensjaar

# Auto-immune enteropathie bij volwassenen



# Prevalentie

- Vooral case-reports en case-series
- Grootste serie 30 patiënten
- Amsterdam UMC 13 patiënten bekend





# Klinische presentatie

- iets meer ♀ dan ♂
- 52 jaar (23-73 jaar)



# Klinische presentatie

- Ontlasting 850 gram / 24 uur
- 15kg gewichtsverlies
- 69% klinische opname met intraveneuze vocht en kalium suppletie
- 54% parenterale voeding (TPV)





# Histologie

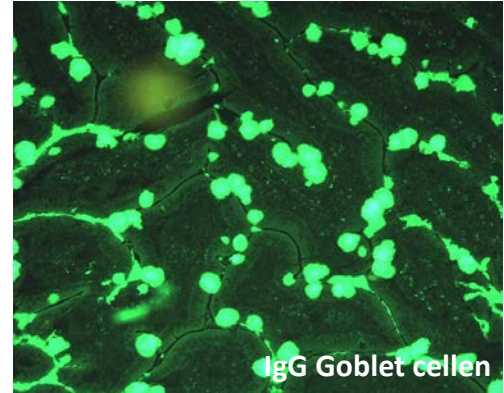
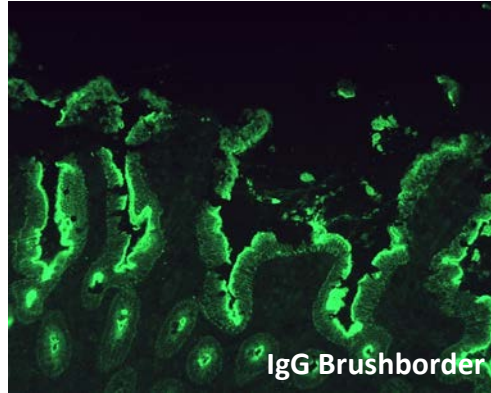
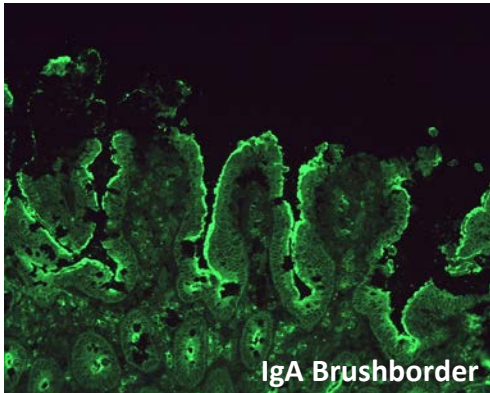
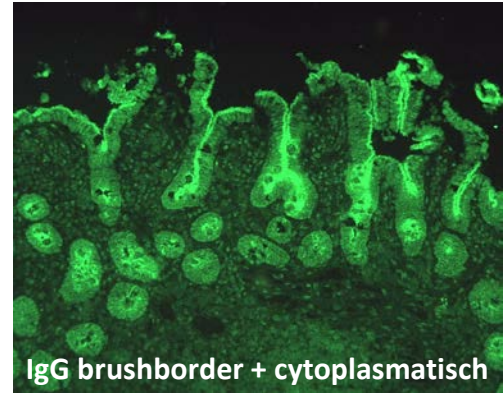
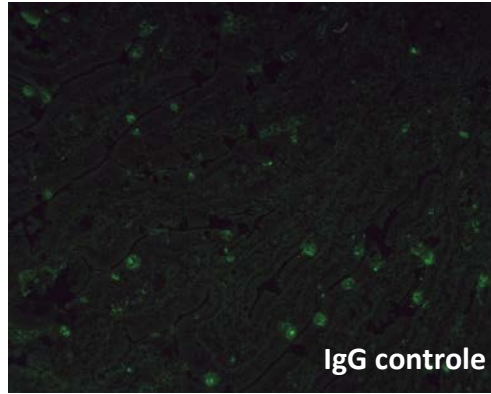
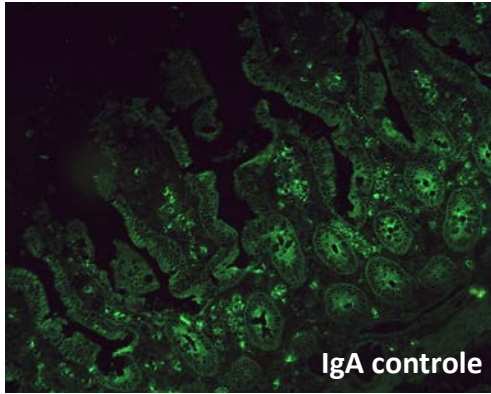
Wisselend histologisch beeld:

- Actieve chronische enteritis
- Coeliakie-like
- Graft-versus-host-like
- (mixed type)



# Serologie

- 10 / 13 (77%) hadden anti-enterocyt antistoffen
  - 4 patiënten IgA+ en IgG+
  - 4 patienten IgA+
  - 2 patienten IgG+
  - 9 patiënten IgA+ en 6 patiënten IgG+
- 2 patiënten anti-goblet cel antistoffen
- 1 patiënt had geen antistoffen





# Serologie

- AE 75 (kDa) is een (auto)antigeen voor anti-enterocyte antistoffen
- AE-75 in gehele wand dunne darm gelegen
- AE-75 participeert in behoud van tight-junction integriteit
- Anti-enterocyt antistoffen interfereren hiermee, en leiden vermoedelijk tot schade aan de integriteit, wat kan bijdragen aan een inflammatoire respons (enteropathie)



## Rol in pathogenese of secundair fenomeen?

- Titer antistoffen correleert niet met ernst histologische afwijkingen
- Antistoffen verdwijnen meestal na immunosuppressieve behandeling



## Rol in pathogenese of secundair fenomeen?

- Controles: 0 / 30 (0%)
- Coeliakie: 4 / 52 (7,7%)
- Refractore coeliakie type 2: 3 / 18 (16.7%)
- Enteropathie geassocieerd T-cel lymfoom: 2 / 10 (20%)

Anti-enterocyte antistoffen komen het vaakst voor bij autoimmune enteropathie, maar ook bij (ernstige) enteropathien



# Fenotype intra-epitheliale lymfocyten (IEL)

- Vaker vergrote CD4<sup>+</sup> T-cel populatie (in vergelijking met CD8<sup>+</sup>)
- 'Normale' gamma-delta IEL populatie
- Geen vergrote populatie van IELs met een aberrant fenotype



# Associatie met auto-immuniteit

- 46% heeft andere autoimmuun ziekte
- In 86% systemische auto-antistoffen gevonden
- Tevens frequent afwijkingen in maag en colon
- Associatie met HLA-DQ2.5





# Behandeling

- Stap 1: budesonide / prednisolon i.c.m. thiopurines
  - Stap 2: rituximab, cladribine, infliximab
  - Stap 3: autologe stamcell transplantatie?
- 
- Opvallend: 4 / 13 zijn uiteindelijk in klinische remissie zonder onderhoudsmedicatie



# Conclusie

- Auto-immune enteropathie is een zeldzame, maar ernstige aandoening
- Anti-enterocyt antistoffen helpen in het identificeren van deze patiënten
- De ziekte is redelijk te behandelen, en er is soms geen onderhoudsbehandeling meer nodig.



Vragen?