

Baby met waterdunne diarree en failure to thrive

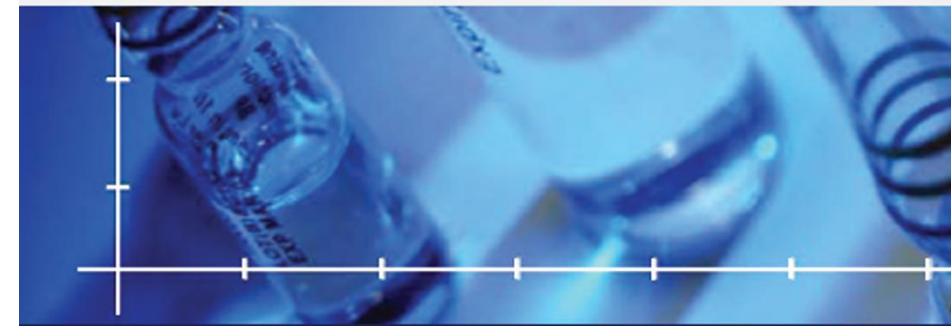
Een multidisciplinaire benadering

Hetty Bontkes (Medisch Immunoloog, Amsterdam UMC)

Renate van der Molen (Medisch Immunoloog, Radboudumc)

Bert Mulder (Arts microbioloog, CWZ)

Selma Waaijers (Klinisch Chemicus in opleiding, Radboudumc)

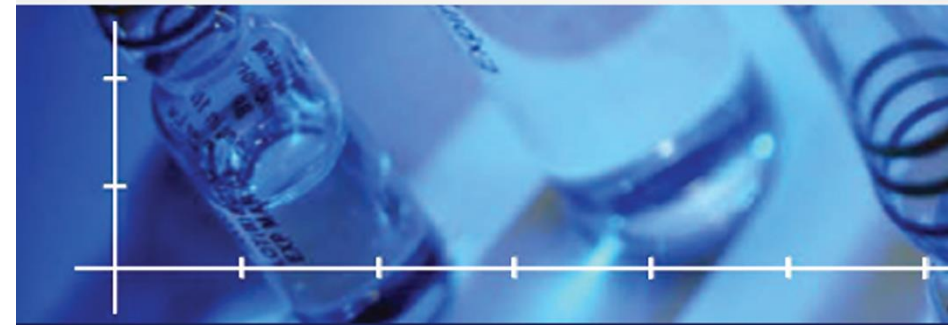


Casus, jongetje 4,5 maand

- Kind wordt geboren, gezond en wel
- 37+4 wkn
- 3300g
- APGAR 10
- Geen placentale afwijkingen
- Fles voeding en goede gewichtstoename

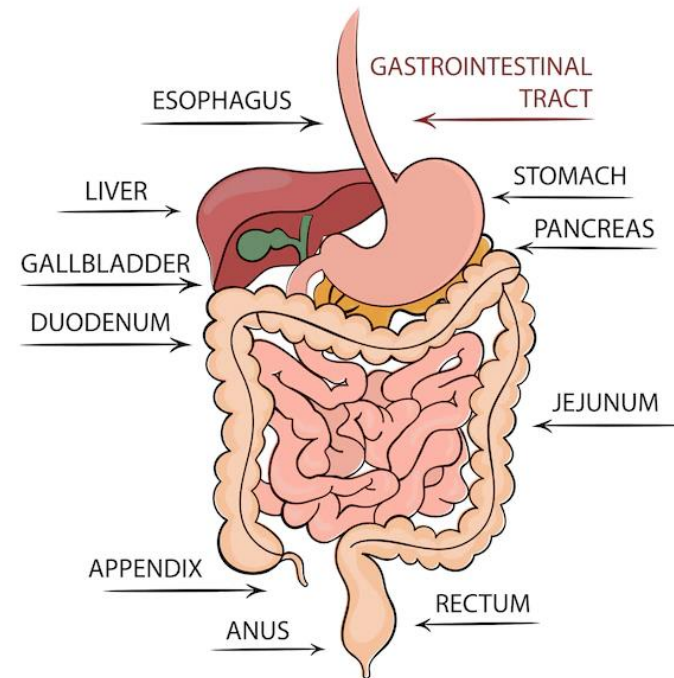
Na 4 maanden:

- Waterige diaree
- Gewichtverlies
- Overgeven



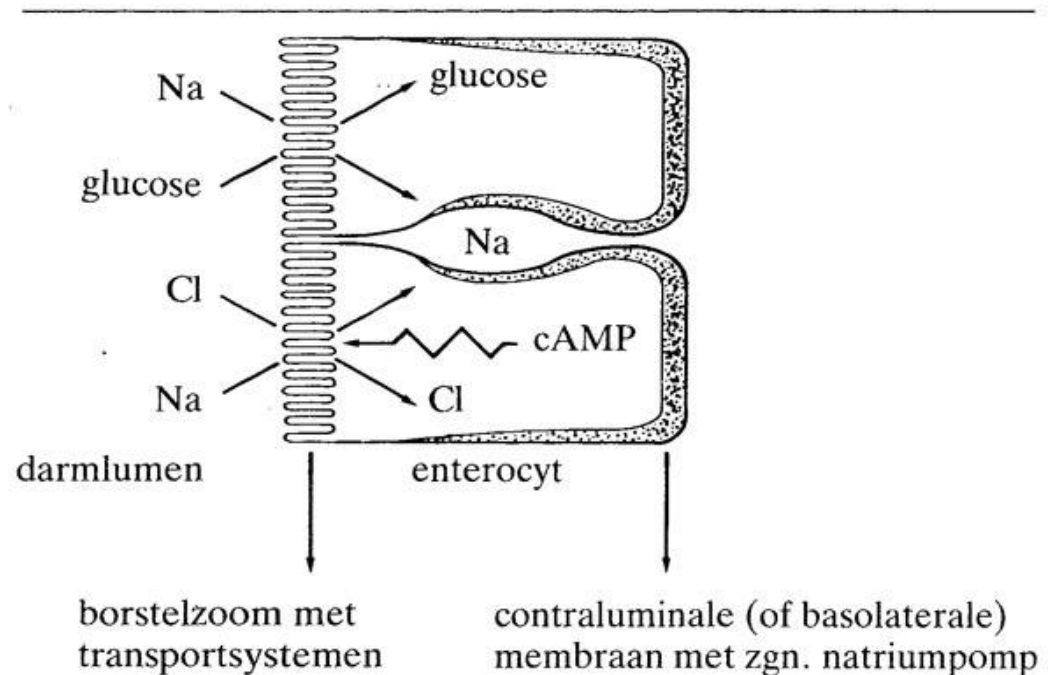
Differentiaal diagnose

- Infectie?
- Metabool?
- Endocrinologisch?
- Gastrointestinaal?
- Allergie?
- Inflammatie/Auto-immuun?

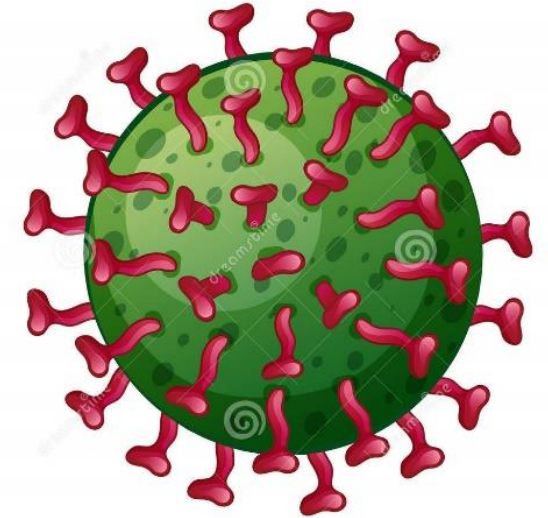


≥ 3x/24 uur dunne, waterige ontlasting
4,5 miljoen episodes per jaar, m.n. kinderen
20.000 ziekenhuisopnames

toxines
(partiele) vlokatrofie
glucose-natriumtransport



- 3600 ziekenhuisopnames (kinderen <5 jaar)
- zeer besmettelijk
 - hoge stabiliteit
 - lage minimale infectieuze dosis
 - hoge en lange uitscheiding in feces
 - asymptomatisch dragerschap
- vaccinatie
 - positief advies gezondheidsraad (juni 2021)
 - oraal vaccin, alle kinderen
 - kosten-baten analyse nog ongunstig

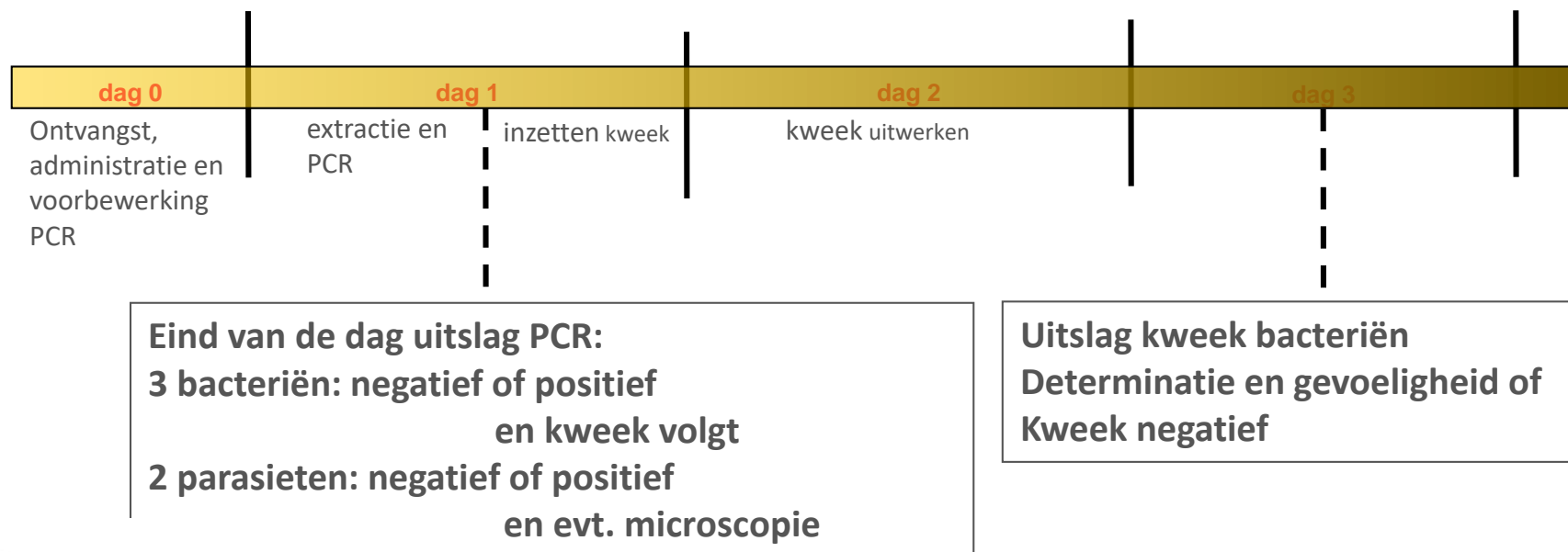


852 *Archives of Disease in Childhood*, 1987, 62

Table 2 *Correlation of diagnosis by smell of stool and by culture*

<i>Diagnosis from culture</i>	<i>Nurse's diagnosis by smell of stool</i>		<i>Total</i>
	<i>No positive for rotavirus (%)</i>	<i>No negative for rotavirus (%)</i>	
Positive for rotavirus	10 (38)	16 (62)	26
Negative for rotavirus	5 (12)	37 (88)	42
Total	15 (22)	53 (78)	68

Moleculaire diagnostiek gastro-enteritis



1 potje verse feces is voldoende voor bacteriologisch en de meeste gevallen van parasitologisch onderzoek

Viraal

Spugen en diarree

Koorts

Voorafgaande klachten (luchtweg)

Bacterieel

Spugen en diarree

buikpijn

Pijn bij defecatie

Verlies van bloed of slijm

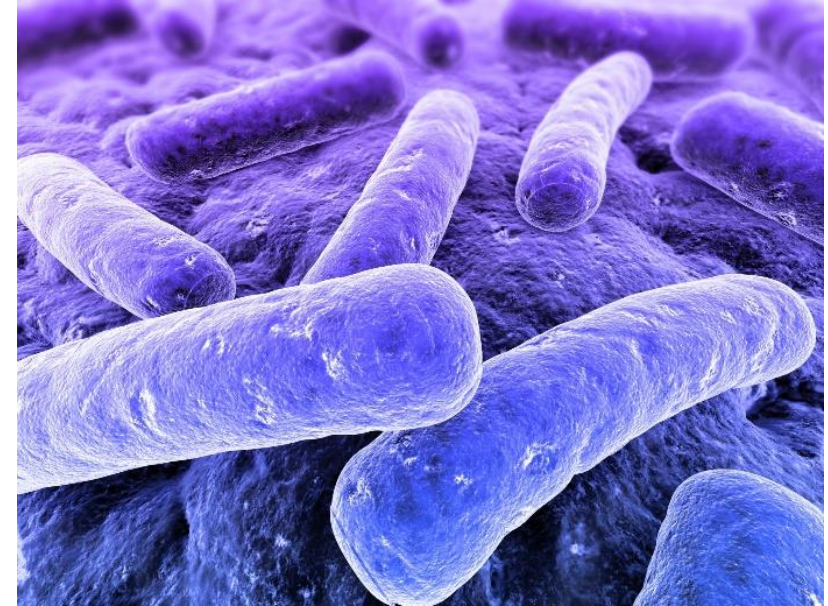
koorts

GROEP	VERWEKKERS
Virussen	Rotavirus Norovirus Adenovirus Kleine ronde virussen (astrovirus, calicivirus) Parvovirussen Coronavirus
Bacteriën	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. Enteropathogene <i>Escherichia coli</i> Enterotoxische, entero-invasieve en enteroagressieve <i>E. coli</i> Verotoxineproducerende <i>E. coli</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Clostridium perfringens</i> , <i>C. difficile</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>
Parasieten	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Dientamoeba fragilis</i>

- besmet voedsel of water
- meestvoorkomend: *Campylobacter jejuni*
- vaak self-limiting

- ip geen antibiotische behandeling
 - *geen effect op duur klachten*
 - *verlenging van uitscheiding*
- antibiotica te overwegen bij
 - *risicogroepen (zeer jonge kinderen, immuunsuppressie)*
 - *ernstig ziekte, extra intestinale verschijnselen, ernstige dehydratie*

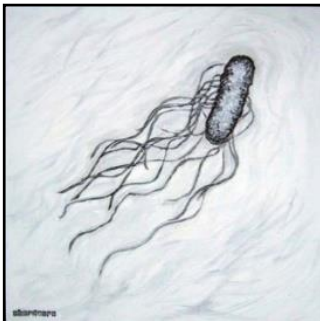
- denk aan meldingsplicht



Bij acute diarree vaak virale oorzaak (m.n. als diarree in clusters voorkomt, en gepaard gaat met braken)

Bij kortdurende diarree kunnen alle verwekkers een rol spelen

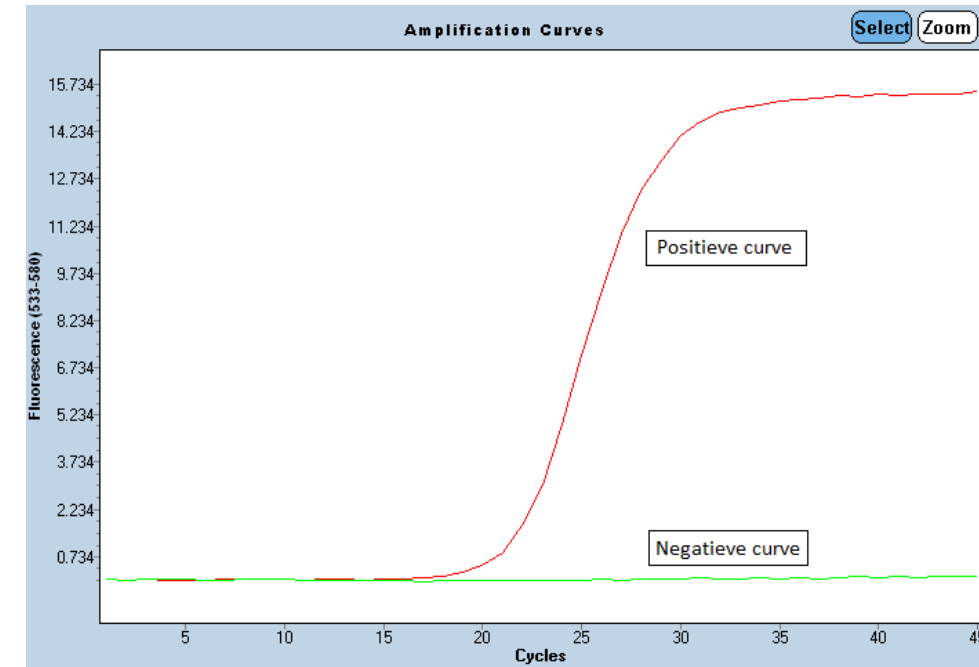
Als diarree langer bestaat zal de verwekker eerder parasitair dan bacterieel zijn



Schema fecesdiagnostiek

Kliniek	Onderzoek	
<10 d diarree	PCR bact	Enkelvoudig monster
>10 d diarree	PCR para	Enkelvoudig monster
Adoptiekinderen, asielzoekers, tropenreizigers	parasitologie	Uitgebreide microscopie en PCR
Immuungecompr. En/of eosinofilie	parasitologie PCR strongyloides	idem
zonder klinische gegevens!!	PCR para	Geen microscopie !!

PCR in feces diagnostiek



Voordelen: snelheid, sensitiviteit, eenvoud

- Tijdens mijn opleiding 1998:
- Kind 4 maanden oud
- Failure to thrive, koorts
- Leverfunctiestoornissen
- Urine en keel: CMV positief
- ?

B. Mulder 25 FEBRUARI 1999 - 01:00

[Reageren](#)

Verticale HIV-1-transmissie. Risico en preventie bij de zwangere

Nijmegen, december 1998,

Met belangstelling lazen wij de artikelen van Orendi et al. over de preventie van HIV-1-transmissie bij de zwangere ([1998:2720-4](#)) en de pasgeborene ([1998:2724-8](#)). Naar onze mening zijn voor optimale preventie van het risico van perinatale HIV-transmissie van de zwangere naar de pasgeborene de beschreven maatregelen echter onvoldoende, hetgeen duidelijk wordt door de volgende casus.

Wij zagen in onze kliniek een 4 maanden oud meisje, het eerste kind van blanke ouders, dat uit een perifeer ziekenhuis werd overgeplaatst wegens onvoldoende gedijen ('failure to thrive'), malaise, koorts en hepatomegalie. De problemen waren twee maanden eerder begonnen nadat gestopt was met de borstvoeding. Bij onderzoek zagen wij een dystrofisch kind van 5270 g (beneden P10; bij de geboorte en na 2 maanden was zij rond P50). Bloedonderzoek toonde verhoogde waarden voor leverenzymen (gamma-glutamyltranspeptidase: 498 U/l; aspartaataminotransferase: 320 U/l; alanineaminotransferase: 229 U/l), een anemie (Hb: 6,4 mmol/l) en een sterk positieve cytomegalovirus(CMV)-PP65-antigeentest. Ook urine en keeluitstrijk waren sterk positief voor CMV. De HIV-ELISA en HIV-immunoblottest bleken positief. Dat het kind inderdaad was geïnfecteerd, bleek uit een verlaagd CD4-aantal van $0,73 \times 10^9/l$ (normaal: 1,6-4, $2 \times 10^9/l$) en een viruslast van 1×10^6 HIV-RNA-kopieën. Met combinatietherapie daalde de HIV-RNA-concentratie in 6 maanden naar 1×10^3 kopieën en kwam het gewicht weer terug op P50. Ook de moeder toonde een verlaagd CD4-aantal met een positieve HIV-DNA-polymerasekettingreactie; bij haar werd eveneens combinatietherapie ingesteld.

De waarschijnlijke risicofactor was een langdurig verblijf in zuidelijk Afrika, vanwaar zij meer dan 6 jaar geleden naar Nederland waren gekomen. De vader bleek seronegatief.

Uitslagen bloedonderzoek klinische chemie

Bepaling	Referentiebereik	Uitslag
Fosfaat	0,80-1,40 mmol/l	1,41 (H)
Magnesium	0,70 - 1,10 mmol/l	0,89
Natrium (bloedgas)	135 - 145 mmol/l	132 (L)
Kalium (bloedgas)	3,5 - 4,7 mmol/l	5,4 (H)
Chloride (bloedgas)	97 - 107 mmol/l	112 (H)
Geïoniseerd calcium (bloedgas)	1,1 – 1,3 mmol/l	1,26
Kreatinine	10 - 30 umol/l	7 (L)
pH (bloedgas)	7,31 – 7,41	7,47 (H)
PCO2 (bloedgas)	4,0 – 6,7 kPa	4,4
HCO3 (bloedgas)	22,0 – 28,0 mmol/l	23,5
Lactaat (bloedgas)	0,8 - 2,1 mmol/l	2,4 (H)
ALAT	0 - 45 U/l	56 (H)
Gamma GT	<55 U/l	12
Alkalische fosf.	<115 U/l	143 (H)
Bilirubine totaal	<17 umol/l	<2
Albumine	35 - 50 g/l	18 (L)
Triglyceriden	mmol/l	1,34
Cholesterol	2,6 - 5,2 mmol/l	1,8 (L)
HDL-cholesterol	>0,90 mmol/l	0,55 (L)
LDL cholesterol	3,50 - 4,50 mmol/l	0,65 (L)
Glucose (bloedgas)	4,0 - 5,6 mmol/l	5,4

Bepaling	Referentiebereik	Uitslag
Hemoglobine	6,0 - 8,5 mmol/l	6,8
Leukocyten	5,0 - 17,0 10**09/l	12,2
Erythrocyten	3,60 - 5,20 10**12/l	4,20
Trombocyten	210 - 560 10**09/l	495
Toxische korreling		++
Vacuolisatie		+
Schiet-schijfcellen		+
PT	9,7-12,8 sec	24 (H)
APTT	24,8-40,7 sec	38
Fibrinogeen	1400-4400 mg/l	1430

Ontsteking?

Bepaling	Referentiebereik	Uitslag
CRP	<10 mg/l	<1
Calprotectine	<50 mg/kg	133 (H)
Alfa-1-antitrypsine	-	0,44
Alfa-1-antitrypsine klaring	<15,0 ml/24 uur	3,7

- Pre-analyse: verzameling materiaal; feces bij baby

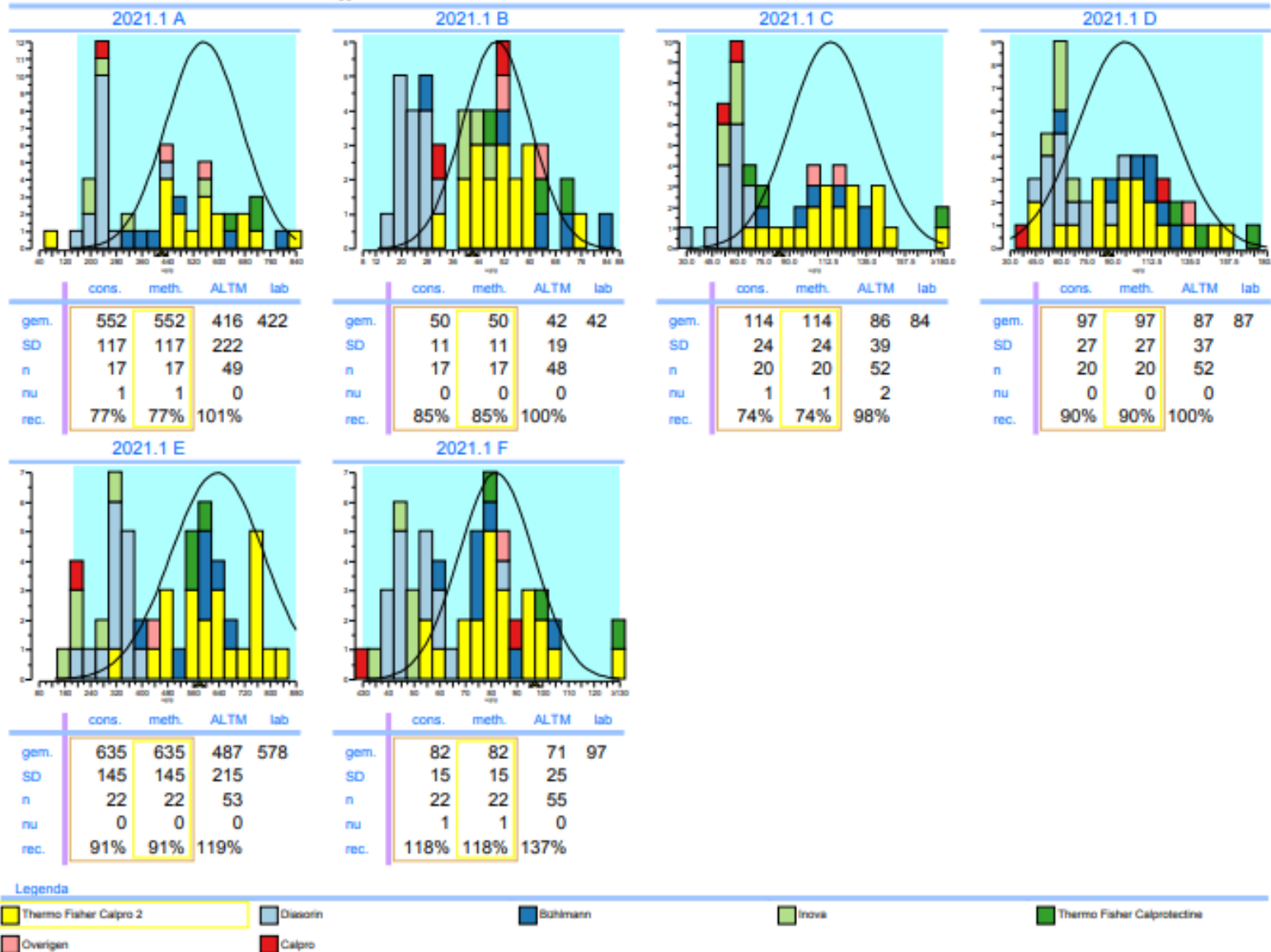
Vraag pre-analyse calprotectine

Heeft het meerwaarde om de opwerkmethode bij de calprotectine bepaling inzichtelijk te maken bij de rondzending?

- A. Ja
- B. Nee
- C. Geen mening



Veel variatie calprotectine rondzending



Exocriene pancreas insufficiëntie?

- Pre-analyse: selectie juiste test
 - Elastase
 - Vetvertering kwalitatief/kwantitatief (portie versus 24h/72h)
 - Vetoplosbare vitaminen

Exocriene pancreas insufficiëntie?

Bepaling	Referentiewaarden	Uitslag
Elastase	>200 ug/g	132 (L)
Vetbalans (Feces)	g% (portie)	1,5
Vitamine A	0,70 - 1,40 umol/l	0,40 (L)
Vitamine-D (25-mono-OH-)	>50 nmol/l	20 (L)
Vitamine E	15,0 - 50,0 umol/l	16,0

Post-analyse: interpretatie uitslag

Hoeveel vals-positieve uitslagen van de elastase bepaling bij diarree?

A. 3%

B. 7%

C. 11%





Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis

Rohini R. Vanga,* Aylin Tansel,* Saad Sidiq,[‡] Hashem B. El-Serag,^{*,§,||} and Mohamed O. Othman*

vals-positief percentage van 11%

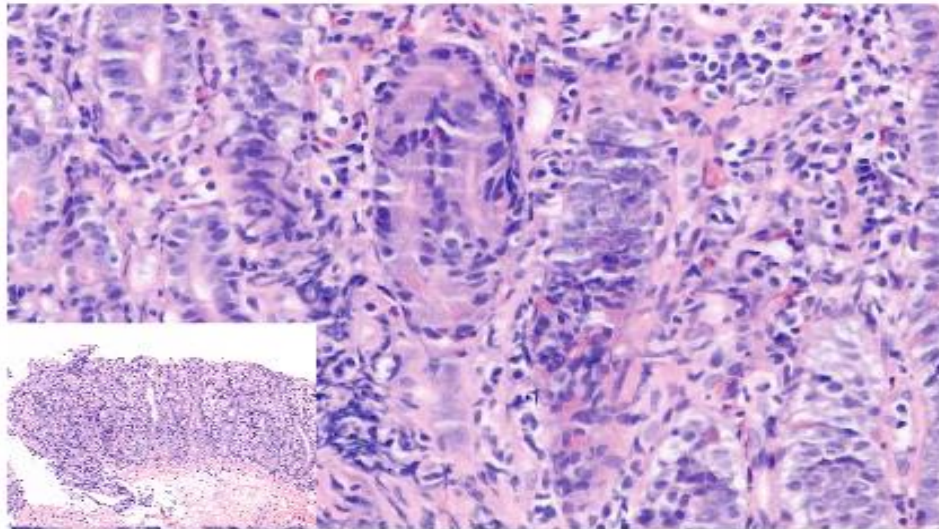
Metabole of endocrinologische oorzaak?

- Geen aanwijzingen voor metabole aandoening
- Geen hyperthyreoïdie

Bepaling	Referentiewaarden	Uitslag
T4 vrij	10-23 pmol/L	9,6 (L)
TSH	0,27-4,2 mE/L	0,67

Pathologie

duodenumbiopten met volledige vlokatrofie, chronische actieve ontsteking (excessief lymfocyten infiltraat).



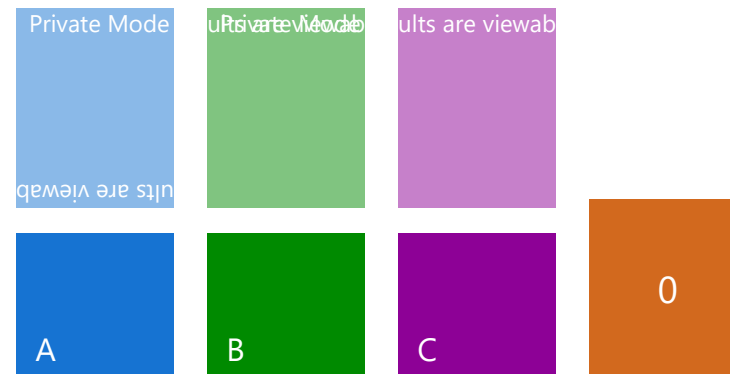
normaal



Vraag pre-analyse

Is het zinvol voor deze casus coeliakie serologie diagnostiek in te zetten?

- A. Ja
- B. Nee
- C. Weet niet



Is het zinvol voor deze casus coeliakie serologie diagnostiek in te zetten?

Jongetje van 4,5 maanden oud, krijgt flesvoeding en banaan, nog geen gluten belasting.

Pre-analytische overwegingen coeliakie serologie:

- CD diagnostiek niet zinvol als er geen glutenbelasting is
- CD serologie niet op hemolytisch serum, vrijkomen tissue transglutaminase uit erythrocyten kan tot een vals negatieve uitslag leiden

Analytisch:

- Uitsluiten van (selectieve) IgA deficiëntie, bij negatieve uitslag en eventueel IgG serologie inzetten (Dan rekening houden met matернаal IgG (halfwaarde tijd 3 mnd) en evt IVIG behandeling)

Post-analytisch:

- Bij lage titers (bij diagnose) of onverwacht negatief, in opmerking bij uitslag belang van glutenintake benadrukken

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

Auto-immune enteropathie

- Kinderleeftijd:
 - IPEX (75%)
 - IPEX-achtig (20%)
 - Gastro-intestinale vorm (verworven) (5%)
- Volwassen leeftijd (verworven)
 - idiopathisch
 - medicatie geïnduceerd (olmesartan)
- Anti-enterocyt antistoffen helpen in het identificeren van deze patiënten

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)

Bij deze casus IPEX uitgesloten dmv WES

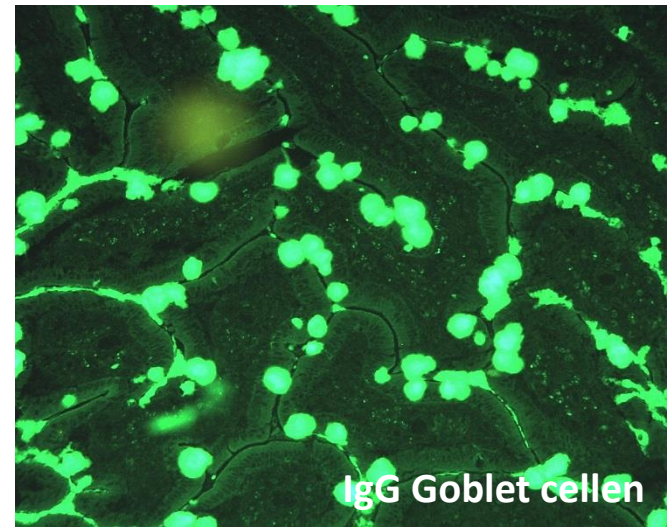
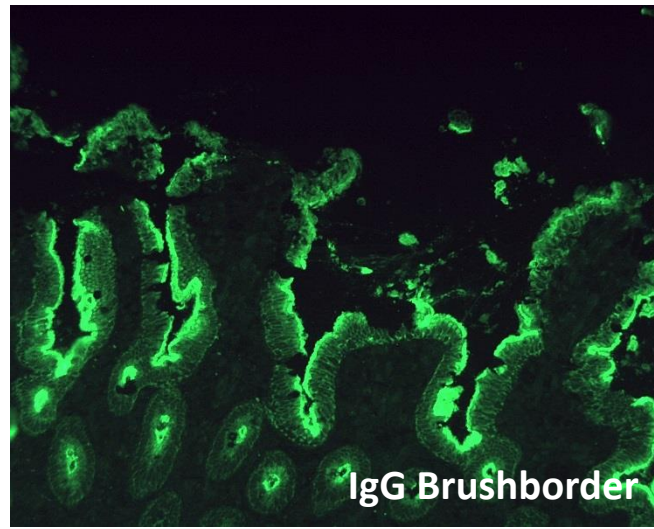
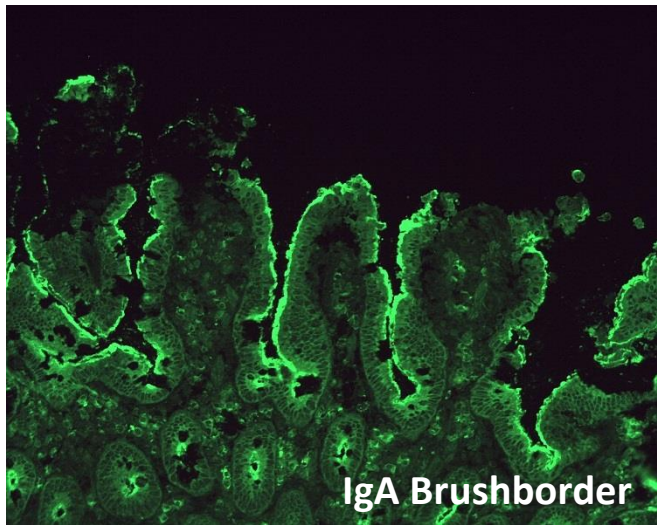
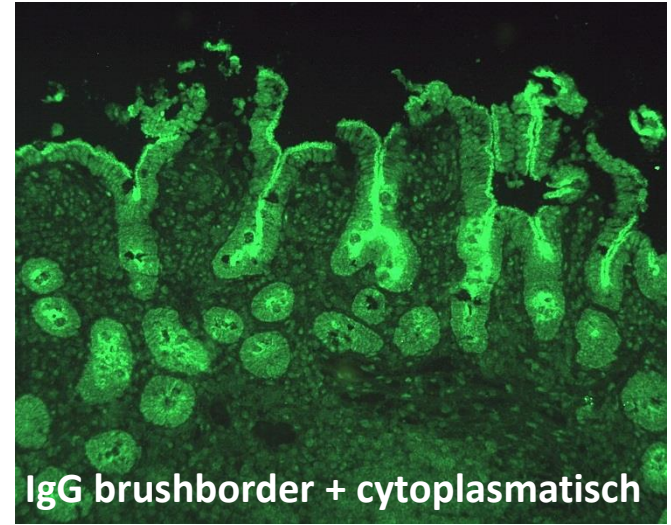
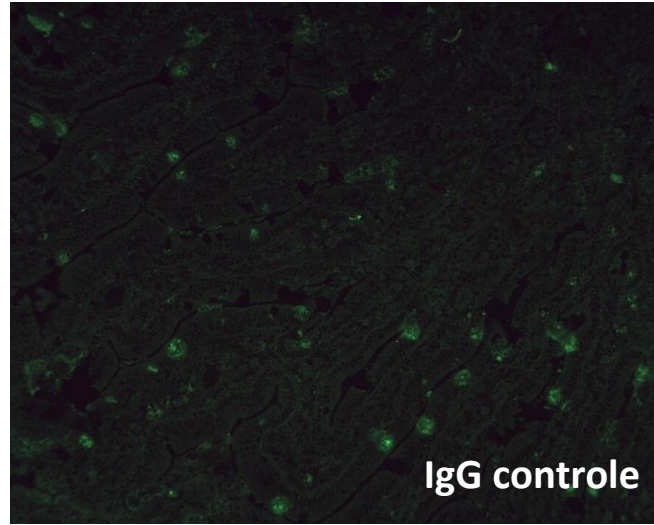
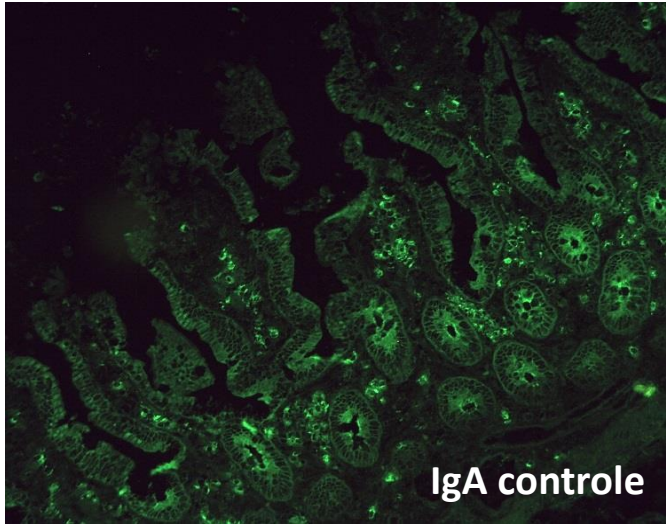
Moeder

- Vrouw 26 jr
- IIIB stage melanoma (BRAF V600E)
- Na excisie, 2 sentinel lymfeknopen positief -> adjuvant therapie
- Zwangerschap (gestational age 9+2)
- Zwangerschap gecontinueerd en gestart met pembrolizumab

Pembrolizumab

- Immune Checkpoint inhibitor (ICI)
- IgG4 humanized antilichaam
- Blokkeert PD-1 (CD279) en voorkomt interactie met PD-L1 (CD274)
- Zorgt voor T cel activatie door rem op T-cel activatie weg te halen (anti-tumor response )
- Immune related adverse effects (auto-immuun response)
- Effecten op neonaten onbekend
- Verworven auto-immuun enteropathie tgv pembrolizumab?

- Anti-enterocyt antistoffen ingezet



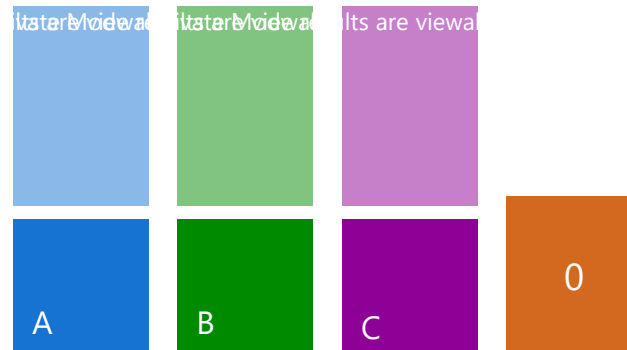
Enterocyt antistoffen

- Gericht tegen intracellulaire antigenen of brush-border (IFT)
- Harmonin (75kDa) is een (auto)antigeen voor anti-enterocyt antistoffen
- 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)

Vraag post-analyse

Zijn anti-enterocyt antistoffen pathogeen of een teken van weefselschade en dus een secundair fenomeen?

- A. Pathogeen
- B. Secundair
- C. Weet niet



Rol in pathogenese of secundair fenomeen?

- Titer antistoffen correleert niet met ernst histologische afwijkingen
- Antistoffen verdwijnen meestal na immunosuppressieve behandeling
- 10 / 13 AIE volwassen patiënten (77%) had anti-enterocyt antistoffen
- Controles: 0 / 30 (0%)
- Actieve Coeliakie: 4 / 52 (7,7%)
- Refractaire 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

Terug naar de casus:

IgA anti enterocyten antistoffen is positief (Brush border)

IgG anti enterocyten antistoffen is negatief.

Anti-AIE-75 positief

Post-analytisch AIE antistoffen:

Aanwezigheid van anti-enterocyt antistoffen kan passen bij een auto-immuun enteropathie, ze zijn echter niet specifiek en komen ook voor bij andere enteropathiën

Conclusie casus

- Pathologie lijkt op PD1- immuun related adverse event bij volwassen patiënten als gevolg van behandeling maligniteit middels immuun check inhibitors
- Excessieve T cel infiltratie in duodenum met villuze atrofie/destructie waarneembaar
- Auto-immuun enteropathie met auto-75kDa antistoffen niet als gevolg van primaire immuun deficiëntie
- Hyper activatie T cel compartiment
- Per exclusie lijkt het beeld als gevolg van PD1 therapie bij moeder
- immuun related adverse ontstaan ook vaak enige tijd na behandeling
- Trigger: Sars-Cov2 infectie?
- Na behandeling met immunosuppressiva is patiëntje weer opgeknapt

Ter discussie

Zou u het op prijs stellen om aan een droge rondzending mee te doen, waarbij er een multidisciplinaire aanpak wordt verwacht (dus vanuit meerdere specialismen) en waarbij aspecten zoals materiaal verzending/aanlevering/condities plus de in te zetten testen en rapportage worden gevraagd?

- A. Ja
- B. Nee
- C. Misschien

