

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/22810>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

'Protein-losing'-enteropathie op de kinderleeftijd

M. NUYSINK, J. J. M. TOLBOOM, K. DE MEER, W. H. PUIJN EN J. M. TH. DRAAISMA

Dames en Heren,

Hypoalbuminemie komt bij kinderen meestal tot uiting in perifere oedemen, gezwollen oogleden en gelaat, ascites en gewichtstoename. Vele oorzaken kunnen eraan ten grondslag liggen. In ontwikkelingslanden staat ernstige ondervoeding, vooral door onvoldoende eiwitinname, verreweg het hoogst in de differentiaaldiagnose. In Nederland zal men eerder geneigd zijn te denken aan onvoldoende aanmaak van albumine in de lever, aan renaal albumineverlies of aan verlies van albumine via de tractus digestivus. Onder deze laatste categorie vallen ook de afwijkingen van de darmmucosa die gepaard gaan met lekkage van serumeiwitten naar het lumen van de tractus digestivus, de zogenaamde 'protein-losing'-enteropathie (PLE).

Aan de hand van onze ervaringen met 2 patiënten zullen wij deze laatste oorzaak van hypoalbuminemie bij kinderen met u bespreken.

Patiënt A, een meisje van 3 jaar, werd op de polikliniek gebracht wegens aanvallen van krampende buikpijn, braken en koorts. Dit ziektebeeld bestond sinds een week. Bij het lichamelijk onderzoek bij opname werden, behoudens een lichte dehydratie en duidelijke apathie, geen afwijkingen bij het meisje gevonden. Laboratoriumdiagnostiek leverde evenmin aanknopingspunten voor een diagnose op: BSE: 3 mm/te uur, hemoglobine (Hb)-concentratie: 8,4 mmol/l, leukocyten: $10,7 \times 10^9/l$ met normale differentiatiewaarden, creatinine: 47 $\mu\text{mol/l}$. Routineonderzoek van urine en feces bracht geen afwijkingen aan het licht, met name was er geen proteïnurie.

Vier dagen na opname vertoonde patiëntje melaena, zij braakte en had heftige buikpijn. Er waren noch initieel, noch tijdens het verdere ziektebeloop huidlaesies. Bij uitgebreid aanvullend onderzoek, waaronder enteroclyse, sigmoïdo- en oesofago-gastro-duodenoscopie, werden geen afwijkingen aan de darm gevonden.

In dezelfde fase kreeg patiëntje een oedemateus gelaat. Op dat moment was de bezinking licht verhoogd en was er hypoalbuminemie (albumine: 21 g/l). De bloeddruk was normaal. Er bestond nog steeds geen proteïnu-

rie, maar wel een sterk verhoogde intestinale α_1 -antitrypsineklaring (190 ml/24 h, normaal < 15) als teken van een PLE. Op deze bepaling komen wij later terug.

Gedurende de volgende twee weken verdween de buikpijn. Desondanks kreeg patiëntje steeds meer oedeem en ascites. Vier weken nadat wij haar voor het eerst hadden gezien, ontstond er macroscopische hematurie en bleek zij een ernstige aselectieve proteïnurie te hebben. De bezinking was gestegen tot 53 mm in het eerste uur, de serumalbuminewaarde was gedaald tot 10 g/l. De serumcreatininewaarde was normaal. De urine bevatte veel dysmorphe erythrocyten, passend bij glomerulaire afwijkingen. Er werd een nierbiopsie verricht, als ook een huidbiopt genomen van klinisch normale huid. In het nierbiopt was een diffuse endocapillaire glomerulonefritis te zien met extracapillaire proliferatie en met IgA-deposities in de glomeruli. De IgA-deposities werden ook aangetoond in de wanden van cutane vaten.

Op basis van het beeld van hypoalbuminemie (ten gevolge van PLE, en later proteïnurie) met IgA-deposities in de huid en in de glomeruli werd de diagnose 'ziekte van Henoch-Schönlein' gesteld.^{1 2}

Patiëntje werd behandeld met albumine-infusies en furosemide. In de loop van een jaar verdwenen de hematurie en de proteïnurie. Haar nierfunctie en bloeddruk zijn normaal gebleven.

Patiënt B, een meisje van 19 maanden, werd opgenomen in verband met oedeem van de buikwand en aan de onderste extremiteiten. Sinds enkele maanden was opgevallen dat haar buik steeds boller werd. Zij produceerde 1 tot 3 maal per dag volumineuze brijige geelbruine ontlasting. Over de diurese waren geen bijzonderheden te melden. Het meisje had een slechte eetlust. Zij had normale zuigelingenvoeding gekregen. Vanaf de leeftijd van 9 maanden boog de groeicurve van gewicht naar lengte af van P₅₀ naar P₂₀ en die van lengte naar leeftijd van P₉₀ naar P₆₀. In de familie kwamen geen nier- of darmziekten voor.

Bij lichamelijk onderzoek werd een mistroostige, jengelige peuter gezien. Zij sprak slechts twee verschillende woorden en liep nog niet. Hoewel het gewicht uitgezet naar de lengte op de P₂₀-lijn lag (10,5 kg) zag zij er dystroof uit (later, nadat de oedemen verdwenen waren, woog zij 8,6 kg). Zij had een zeer bolle buik met ascites en buikwandoedeem. De bloeddruk was normaal. Bij laboratoriumdiagnostiek werden de volgende uitslagen gevonden: BSE: 6 mm/te uur, Hb: 7,3 mmol/l, hematocriet: 0,37 l/l, leukocyten: $8,6 \times 10^9/l$ met normale differentiatiewaarden, trombocyten: $373 \times 10^9/l$, lever- en nier-

St. Elisabeth Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Hilvarenbeekseweg 60, 5022 GC Tilburg.

M. Nuysink, assistent-geneeskundige; dr. J. M. Th. Draaisma en dr. W. H. Puijn, kinderartsen.

Academisch Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Nijmegen.

Dr. J. J. M. Tolboom, kinderarts.

Universiteitskliniek Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht.

K. de Meer, kinderarts.

Correspondentie-adres: dr. J. M. Th. Draaisma.

functiegraadmeters: geen afwijkingen, serumalbumine: 26 g/l, totaal eiwit: 46 g/l met een sterk verlaagde γ -globulinewaarde: 4,9 g/l (normaal: 7-17).

Er was geen proteïnurie. Het α_1 -antitrypsinegehalte in de feces was met 12,7 mg/g droge feces (normaal < 2,6) sterk verhoogd. IgA-antistoffen tegen gliadine bedroegen 1970 arbitraire eenheden/l (normaal < 4).

Bij echografisch onderzoek bleek dat de darmwand diffuus verdikt was. Met als werkdiagnose 'PLE ten gevolge van enteropathie of gastro-intestinale lymfangiectasieën' werd een gastroduodenale scopie met biopsie van de dunne darm verricht. De *Giardia*-uitstrijk van het duodenum toonde geen parasieten. Bij pathologisch onderzoek bleek er een totale vlokatrofie te zijn met lymfocytinfiltratie van het epitheel en cryptehyperplasie, waarop de waarschijnlijkheidsdiagnose 'coeliakie' gesteld werd.

Patiëntje werd behandeld met een glutenvrij dieet, waarbij de eerste 6 weken een oligomere voeding werd gegeven. Hierop verdween het oedeem evenals de PLE en werd de serumalbumineconcentratie weer normaal. De ontwikkelingsachterstand is inmiddels ingehaald. De diagnose 'coeliakie' zal te zijner tijd bevestigd dienen te worden met een glutenbelasting en met dunnedarmbiopsien.

De specifieke locatie van de lekkage van serumeiwitten naar het darmlumen bij PLE is niet geheel bekend. Ge-postuleerde mechanismen van dit eiwitverlies zijn: ten eerste lekkage van serumeiwitten vanuit het stroma naar het darmlumen bij ontstekingen of bij een beschadigde structuur van darmvlokken en ten tweede lekkage van lymfvocht naar het darmlumen bij ruptuur van de lymfvaten, vooral bij aanwezigheid van gastro-intestinale lymfangiectasieën.³ Een beknopt overzicht van de differentiaaldiagnose van PLE staat in de tabel. Bij PLE is er verlies van alle soorten serumeiwitten, ongeacht de moleculaire grootte. Dit uit zich in het serum vooral door een afname van de concentratie van eiwitten met een trage aanmaak, zoals albumine en γ -globuline. Bij dit laatste gaat het specifiek om een daling van de IgG-concentratie.

Voor het vaststellen van eiwit- of meer specifiek van albumineverlies via de darm wordt een aantal methoden gebruikt.

Chroom-51-chloride-test. Een betrouwbare methode is de chroom-51-chloride-test. $^{51}\text{CrCl}_3$ hecht zich aan plasma-eiwitten. Eenmaal in het darmlumen uitgescheiden, wordt het niet meer geresorbeerd. De werkwijze hierbij is als volgt: men laat $^{51}\text{CrCl}_3$ equilibreren met plasma van de patiënt (dat wil zeggen dat men in vitro een bepaalde hoeveelheid $^{51}\text{CrCl}_3$ met plasma incubeeft) en injecteert het intravasculair. Vervolgens worden gedurende 96 h feces verzameld. Normaal wordt 0,7-1,0% van de toegediende hoeveelheid in 4 dagen uitgescheiden. Indien de excretie meer dan 2% bedraagt, is er PLE. Er zijn drie belangrijke nadelen verbonden aan dit onderzoek: het gebruik van radioactief materiaal, de mogelijkheid van fout-negatieve testuitslagen indien feces verloren gaat bij diarree of tijdens urineren en tenslotte de belasting

Enkele ziektebeelden die kunnen leiden tot 'protein-losing'-enteropathie

lekkage vanuit abnormale of ontstoken darmmucosa

- ernstige oesofagitis
- hyertrofische gastritis
- eosinofiele gastritis
- inflammatoire darmziekten
 - infectieus
 - viraal, bijvoorbeeld rotavirus
 - bacterieel
 - parasitair, bijvoorbeeld *Giardia*
 - ziekte van Crohn
 - colitis ulcerosa
 - pseudomembraneuze colitis
 - necrotiserende enterocolitis
- coeliakie
- auto-immune enteropathie
- allergische gastro-enteropathie
- ernstige ondervoeding
- a- β -lipoproteïnemie
- postradiatie-enteritis
- bacteriële overgroei
- ziekte van Henoch-Schönlein

lekkage vanuit intestinale lymfvaten

- primaire intestinale lymfangiectasieën
- secundaire intestinale lymfangiectasieën
 - verhoogde veneuze druk
 - congestief hartfalen
 - constrictieve pericarditis
 - eerdere Fontan-operatie
 - obstructie van lymfafvloed
 - beklemde liesbreuk
 - neuroblastoom
 - lymfoom
 - abdominale tuberculose

van 96 h feces verzamelen. Vanwege deze nadelen wordt deze test niet routinematig gebruikt om PLE bij kinderen vast te stellen.

Intestinale α_1 -antitrypsineklaring. De bepaling van α_1 -antitrypsine in de feces en de intestinale α_1 -antitrypsineklaring zijn bruikbare, weinig belastende en veilige methoden voor het aantonen van intestinaal eiwitverlies. α_1 -antitrypsine is een eiwit dat door de lever wordt geproduceerd en met de gal in de darm komt. Het heeft een molecuulgewicht dat vergelijkbaar is met dat van albumine. Van groot belang is dat het bestand is tegen proteolyse door bacteriën in het colon en onveranderd in de feces wordt uitgescheiden.

Met behulp van immunologische technieken kan α_1 -antitrypsine zowel in serum als in feces bepaald worden. Derhalve is dit eiwit te gebruiken als een endogene marker om intestinaal eiwitverlies te meten. Om de α_1 -antitrypsineklaring te berekenen moet een gepaarde feces-serumwaarde bekend zijn.⁴ Florent et al., die de $^{51}\text{CrCl}_3$ -plasma-eiwitklaring als gouden standaard voor het aantonen van PLE beschouwen, stelden een significante correlatie tussen α_1 -antitrypsineklaring en de $^{51}\text{CrCl}_3$ -klaring vast.⁵ De sensitiviteit en de specificiteit van de α_1 -antitrypsineklaring bedragen respectievelijk 93% en 90%. Deze goede correlatie tussen beide methoden werd door andere onderzoekers bevestigd.^{6,7}

In de literatuur is de diagnostische waarde van de α_1 -antitrypsinebepaling in een monster feces voor het aan-

tonen van PLE bediscussieerd.^{8,9} Het is inmiddels echter algemeen geaccepteerd dat deze bepaling een goede maat is voor PLE. Bovendien levert deze test een goede maat om de activiteit van de ziekte en de respons op therapie in de loop der tijd te volgen.⁷

Het zal duidelijk zijn dat PLE geen diagnose is, maar een symptoom van een onderliggende aandoening. Om dit symptoom te elimineren zal men allereerst diagnostisch onderzoek verrichten en vervolgens trachten de onderliggende aandoening te behandelen. Soms zal men hierbij tevreden moeten zijn met ondersteunende behandeling, zoals bij primaire intestinale lymfangiectasieën.¹⁰ Hierbij bestaat de palliatie uit een dieet waarbij de vetzuren met lange keten zijn vervangen door die met middellange keten;^{10,11} normaal gaan de voedingsvetten (met lange-ketenvetzuren) via de intestinale mucosa naar het lymfvaatbed. Middellange-ketenvetzuren worden echter direct in de circulatie opgenomen en door de V. porta naar de lever getransporteerd en passeren aldus het lymfvaatbed. Indien de aandoening beperkt is tot een relatief klein gedeelte van de tractus digestivus kan chirurgisch ingrijpen curatief zijn.

Bij patiënt A, bij wie de diagnose 'ziekte van Henoch-Schönlein' werd gesteld, werd alleen ondersteunende therapie gegeven. Een effectieve therapie voor deze ziekte is momenteel niet beschikbaar, alhoewel er mogelijk een indicatie bestaat voor corticosteroiden bij ernstige gastro-intestinale klachten.¹² Over het effect van behandeling met corticosteroiden voor PLE bij de ziekte van Henoch-Schönlein zijn ons geen literatuurgegevens bekend. Patiënt B had oedeem en echografisch een verdikte darmwand, die de anamnestic voor coeliakie typische klachten overschaduwden. Bij oriënterend serologisch onderzoek werd gebruikgemaakt van IgA-antigliadine. De onlangs ontwikkelde bepaling van anti-endomysiumantilichamen is echter een betrouwbaarder test gebleken voor coeliakie.¹³ Histopathologisch onderzoek van een dunne darmbiopt blijft evenwel de gouden standaard.

Dames en Heren, in deze klinische les hebben wij 2 patiënten besproken, die op de kinderleeftijd opgenomen werden wegens klinische verschijnselen van hypoalbuminemie als gevolg van PLE. Hoewel aanvankelijk de symptomen van patiënt A niet wezen op de ziekte van Henoch-Schönlein en de symptomen van coeliakie bij patiënt B gecompliceerd werden door de ascites en oedemen, is de vaststelling dat er fecaal verlies van plasma-eiwitten plaatsvond bij beide patiënten van belang geweest om tot de juiste diagnose te komen. Het bepalen van de hoeveelheid α_1 -antitrypsine in de feces is een relatief weinig belastende en simpele methode om bij kinderen PLE vast te stellen. Het is een nuttige bepaling bij kinderen met hypoalbuminemie zonder proteïnurie en bij vermoeden van enteropathie of van ontstekingen van de darm.

LITERATUUR

¹ Waller DG, Dalziel KL. The site of protein loss in Schönlein-Henoch purpura. *Postgrad Med J* 1980;56:361-2.

- ² Hene RJ, Velthuis P, Wiel A van de, Klepper D, Dorhout Mees EJ, Kater L. The relevance of IgA deposits in vessel walls of clinically normal skin. A prospective study. *Arch Intern Med* 1986;146:745-9.
- ³ Jeffries GH, Holman HR, Slesinger MH. Plasma proteins and the gastrointestinal tract. *N Engl J Med* 1962;266:652-60.
- ⁴ Bernier JJ, Florent C, Desmazures C, Aymes C, L'Hirondel C. Diagnosis of protein-losing enteropathy by gastrointestinal clearance of alpha₁-antitrypsin. *Lancet* 1978;ii:763-4.
- ⁵ Florent C, L'Hirondel C, Desmazures C, Aymes C, Bernier JJ. Intestinal clearance of alpha₁-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1981;81:777-80.
- ⁶ Hill RE, Hercz A, Corey ML, Gilday DL, Hamilton JR. Fecal clearance of alpha₁-antitrypsin: a reliable measure of enteric protein loss in children. *J Pediatr* 1981;99:416-8.
- ⁷ Grill BB, Hillemeier AC, Gryboski JD. Fecal alpha₁-antitrypsin clearance in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:56-61.
- ⁸ Thomas DW, Sinatra FR, Merritt RJ. Random fecal alpha₁-antitrypsin concentration in children with gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1981;80:776-82.
- ⁹ Magazzù G, Jacono G, Di Pasquale G, Sferlazzas C, Tedeschi A, Santoro S, et al. Reliability and usefulness of random fecal alpha₁-antitrypsin concentration: further simplification of the method. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:402-7.
- ¹⁰ Kranen WG van, Sijstermans MJ, Theunissen PMV. Congenitale intestinale lymfangiectasie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:985-7.
- ¹¹ Colombijn RM, Ottenkamp J, Papapoulou VFE, Mearin ML. Protein-losing enteropathy; een complicatie na een Fontan-operatie. *Tijdschr Kindergeneesk* 1994;62:235-8.
- ¹² Rosenblum ND, Winter HS. Steroid effects on the course of abdominal pain in children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics* 1987;79:1018-21.
- ¹³ Hilhorst MI, Rijkers GT, Blomberg BME von, Schrijver JEAR de, Meer K de, Houwen RHJ. Sensitiviteit en specificiteit van de anti-gliadine- en anti-endomysium antilichaambepaling. *Tijdschr Kindergeneesk* 1996;64:104-7.

Aanvaard op 29 mei 1996

Bladvulling

De lust tot actieve reactie

Een zaak die de medici alleen aanging, nl. de cursussen voor praktizeerende geneesheeren, had ook al niet veel resultaat. In gevolge de opdracht der Algemeene Vergadering riep het Hoofdbestuur de hulp in van hen die het meende, dat in aanmerking kwamen om die cursussen tot stand te helpen brengen.

Vele docenten verklaarden zich c.q. bereid en met de mededeeling van hun namen meende het Hoofdbestuur gedaan te hebben wat het kon, daar het toch allerminst in de bedoeling lag, dat het Hoofdbestuur zich op eenigerlei wijze met de organisatie dezer cursussen zou belasten.

Het lag nu aan de belangstellenden om zich aan te melden, maar ten einde de zaak te vergemakkelijken verklaarde ik mij bereid de namen van hen, die aan de cursussen zouden wenschen deel te nemen in ontvangst te nemen tot een bepaalden datum. Toen die verstreken was heb ik een lijst gemaakt dier namen, en heb die lijst zoowel aan de docenten als aan de medici gezonden in de verwachting, dat nu eenmaal de beide partijen bij elkander gebracht waren de zaak ook zou marcheerden. Zoover als ik echter kan nagaan is er verder niets gebeurd en is er tot nog toe niets tot stand gekomen.

(*Ned Tijdschr Geneesk* 1896;40II:61.)