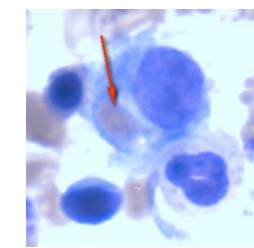
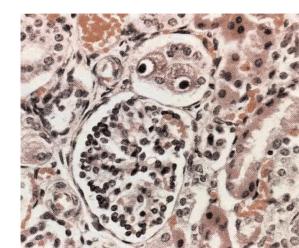
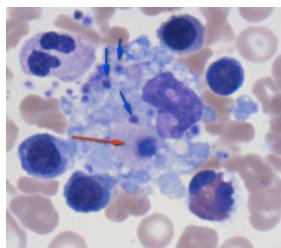




# IBD: “a bloody complication”

## GDA 2014

F. Couturier, I. Hantson, V. Nowé, J. Lemmens,  
L. Colemont, S. Van Outryve  
GZA Sint-Vincentius





## Een 67-jarige man met koorts

- Koorts  $> 38,4^{\circ}\text{C}$  (enkele dagen; Spanje)
  - dyspneu d'effort en prikkelhoest
  - griepaal gevoel: asthenie, malaise, koortsig, veralgemeende myalgie en hyporexie
  - waterige diarree (tot 5x/d)
- VG: morbus Crohn - AHT
- R/ Imuran – Humira – Carvedilol – Asaflow
- Klinisch:  $39^{\circ}\text{C}$ , zieke indruk, overigens normaal KO

Laboratoriumonderzoek		
	patiënt	referentiewaarden
<b>Hb</b>	<b>12,1 g/dl</b>	[ 13,3-17,6 ]
RBC	3,52 milj/mm <sup>2</sup>	[ 4,20-5,90 ]
Hct	34,9 %	[ 39,0-51,0 ]
RDW	15,7 %	[ 12,2-14,8 ]
MCV	99 fl	[ 79,1-99,0 ]
MCH	34,4 pg	[ 26,7-34,5 ]
<b>WBC</b>	<b>3100/mm<sup>3</sup></b>	[ 3,3-9,3 ]
formule	0% eosinofielen, 910 neutrofielen, verder normaal	
<b>TRC</b>	<b>110000/mm<sup>3</sup></b>	[ 131-360 ]
<b>eGFR</b>	<b>55 mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>	> 60
ionogram	normaal	
<b>CRP</b>	<b>29 mg/l</b>	[ 0-10 ]
<b>D-dimeer</b>	<b>13472 ng/ml</b>	

## Pancytopenie

	<b>patiënt</b>	<b>referentiewaarden</b>
<b>Hb</b>	<b>12,1 g/dl</b>	[ 13,3-17,6 ]
RBC	3,52 milj/mm <sup>2</sup>	[ 4,20-5,90 ]
Hct	34,9 %	[ 39,0-51,0 ]
RDW	15,7 %	[ 12,2-14,8 ]
MCV	99 fl	[ 79,1-99,0 ]
MCH	34,4 pg	[ 26,7-34,5 ]
reticulocyten	0,39 %	[ 0,44-1,55 ]
haptoglobine	160 mg/dl	[ 30 - 200 ]
Fe	37 µg/dL	[ 49 - 181 ]
transferrine	114 mg/dl	[ 206 - 381 ]
ferritine	6160 µg/L	[ 18 - 464 ]
EW-EF	normaal	
<b>LDH</b>	<b>1405 U/l</b>	[ 313-618 ]
Bilirubine	0,29 mg/dL	[ 0-1,4 ]
Folaat	8,2 µg/L	[ > 2,3 ]
Vitamine B12	415 ng/l	[ 187-883 ]

## Pancytopenie

	<b>patiënt</b>	<b>referentiewaarden</b>
<b>WBC</b>	<b>3100/mm<sup>3</sup></b>	[ 3,3-9,3 ]
formule	0% eosinofieren, 910 neutrofielen, verder normaal	
FCM	Aanwezigheid van overwegend T-cellen met verlaagd absoluut aantal B-cellen en NK-cellen.	
RMO (RBC, WBC, malaria)	normaal	

Pancytopenie		
	patiënt	referentiewaarden
TRC	<b>110000/mm<sup>3</sup></b>	[ 131-360 ]
APTT	37,7 sec	[ 24,8-34,4 ]
PT	65 %	[ 70,0-150,0 ]
INR	1,35	[ 0,8-1,2 ]
fibrinogeen	118 mg/dl	[ 175 - 400 ]
D-dimeer	13472 ng/ml	

## Inflammatoir tableau

	<b>patiënt</b>	<b>referentiewaarden</b>
CRP	29 mg/l	[ 0-10 ]
UMO	negatief	
HC (x)	negatief	
stoelgang	geen infectie	

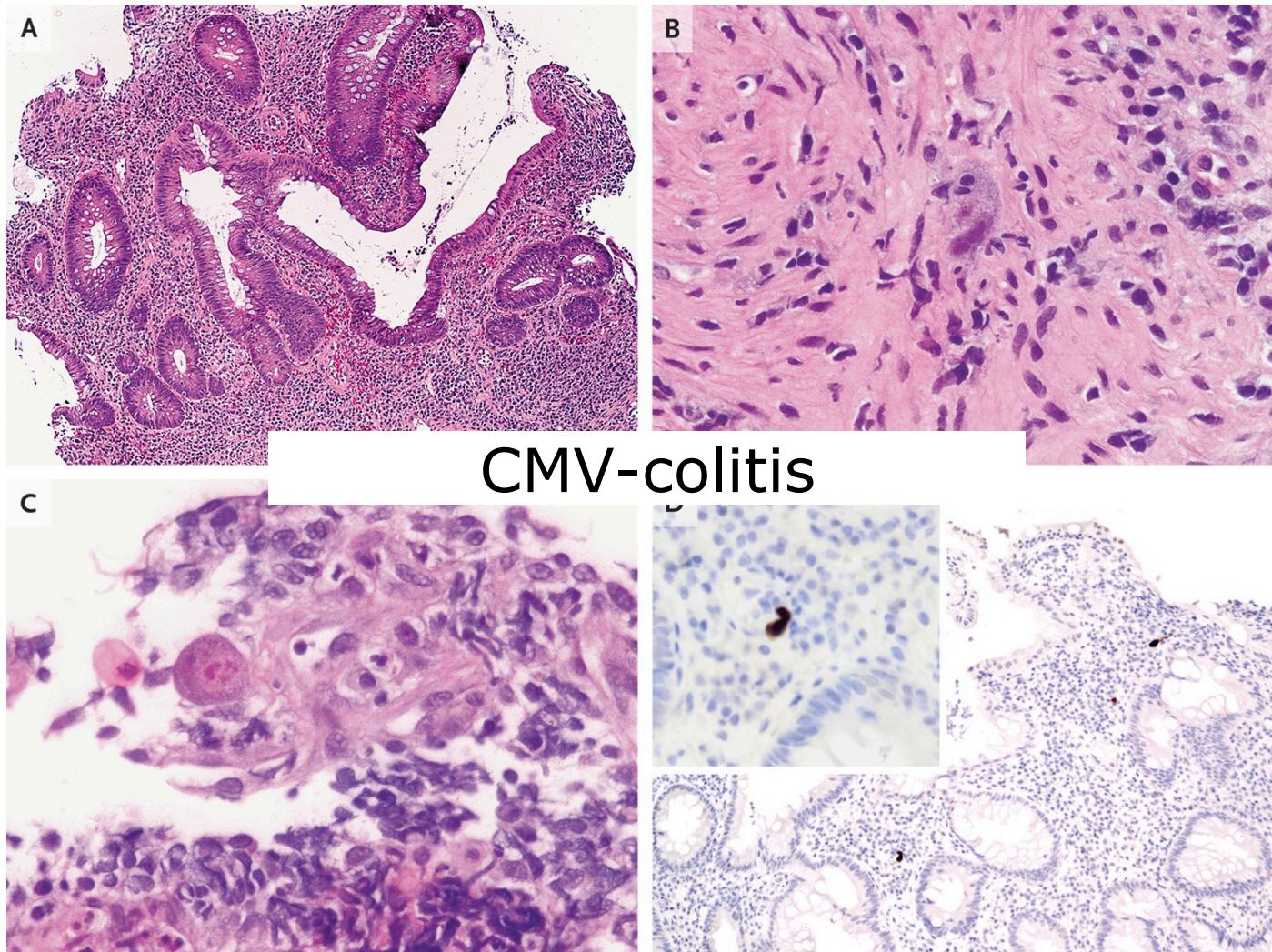
## Gestoorde leverset

	<b>patiënt</b>	<b>referentiewaarden</b>
AST	189 U/I	< 48
ALT	132 U/I	< 40
γGT	83 U/I	15-73
AF	87 U/I	38-126
LDH	1405 U/I	[ 313-618 ]
Bilirubine	0,29 mg/dL	[ 0-1,4 ]



## Gestoorde leverset

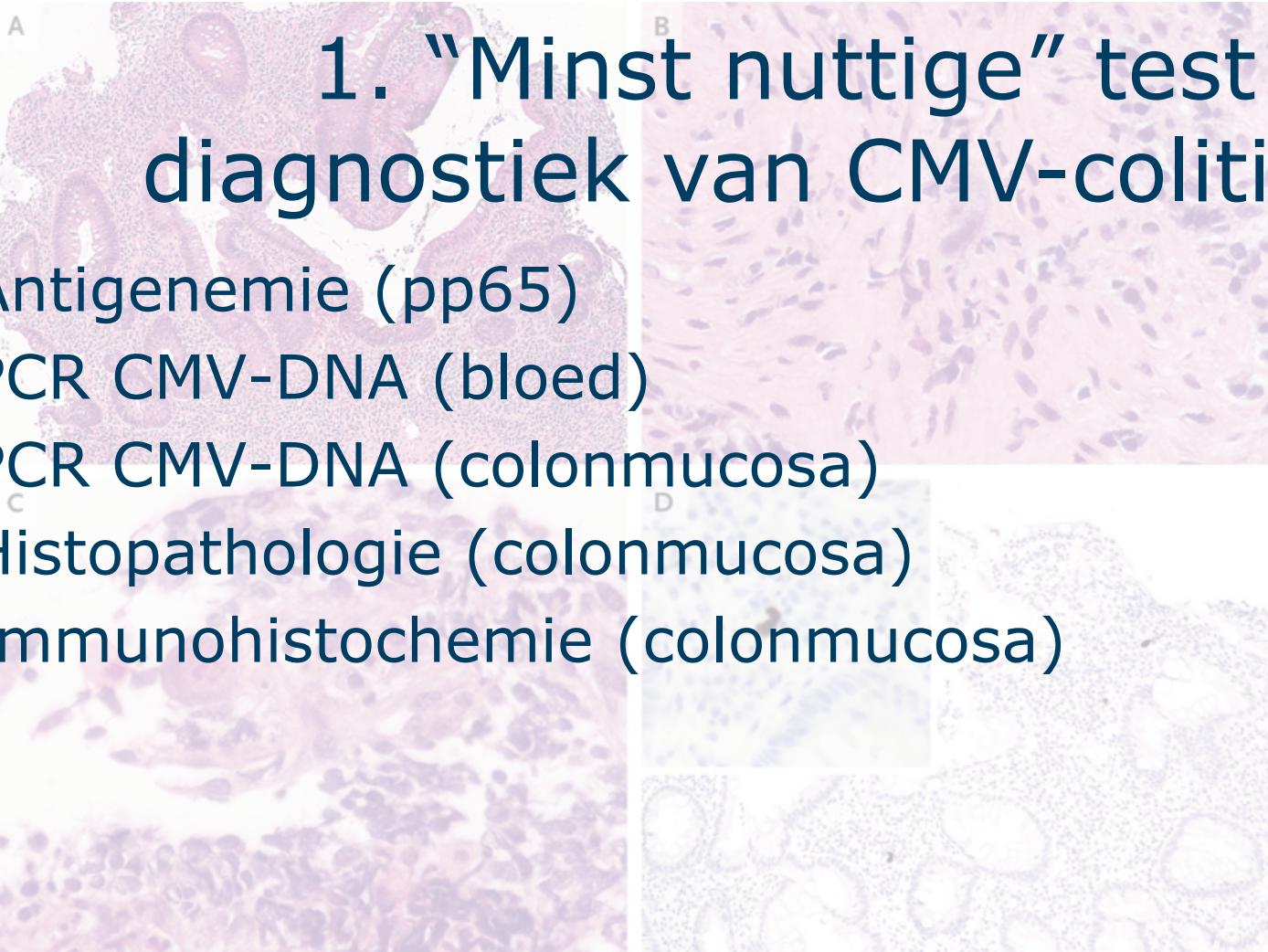
	<b>patiënt</b>	<b>referentiewaarden</b>
AST	189 U/I	< 48
ALT	132 U/I	< 40
gGT	83 U/I	15-73
AF	87 U/I	38-126
LDH	1405 U/I	[ 313-618 ]
Bilirubine	0,29 mg/dL	[ 0-1,4 ]
ANA	Fijn gespikkeld: 1/160	
ANCA, AMA, anti-GC	negatief	
CMV	IgM 2,330 index	< 0,7
	IgG 11,4 AU/ml	< 6
	PCR 81516 CMV IU/mL	
Toxo, EBV, HAV, HBV, HCV, HIV	negatief	



CMV-colitis

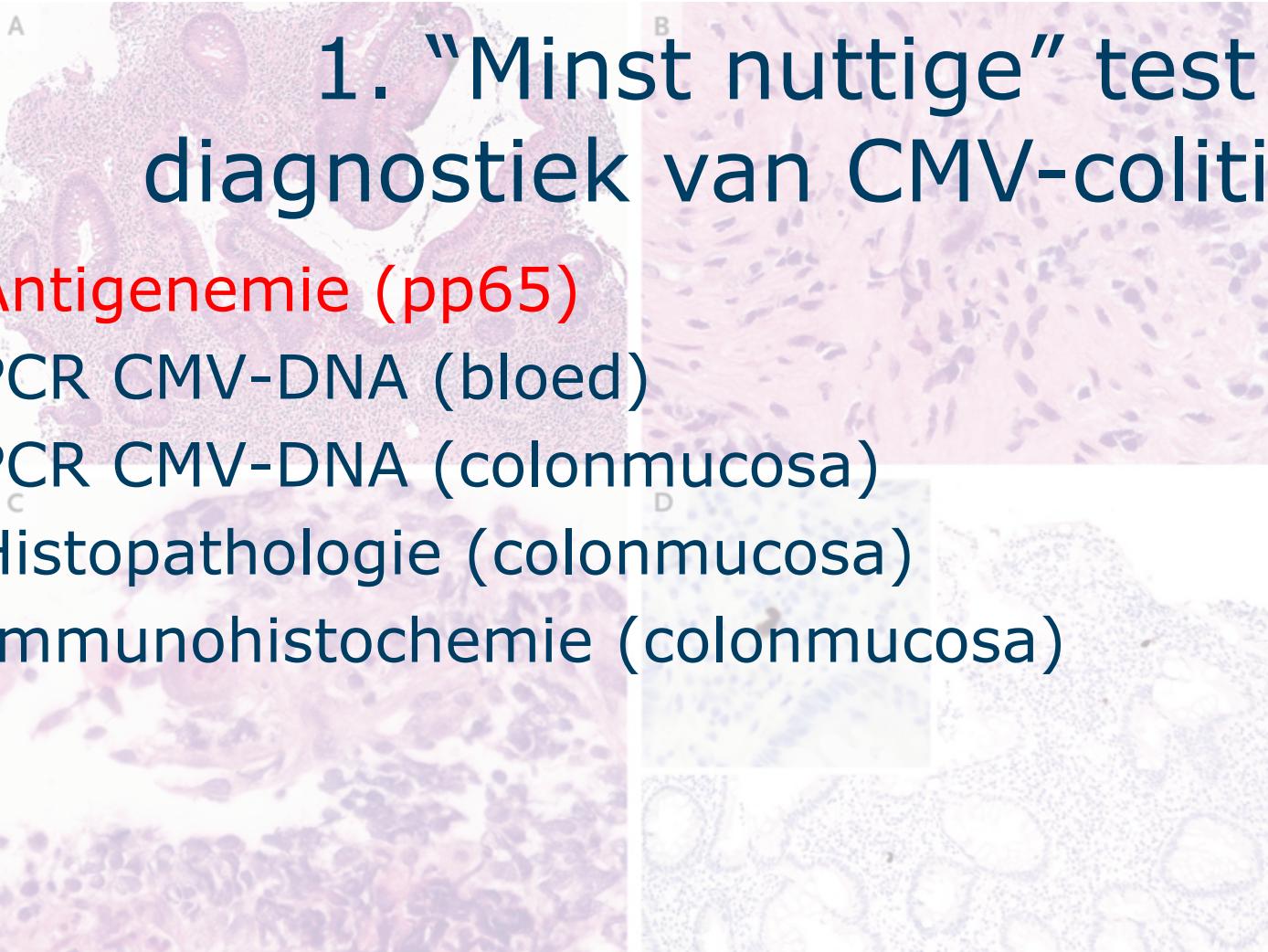
Universiteit Antwerpen

Hohmann EL et al.  
*N Engl J Med* 2014;371:668-675s



## 1. "Minst nuttige" test bij diagnostiek van CMV-colitis ?

- a) Antigenemie (pp65)
- b) PCR CMV-DNA (bloed)
- c) PCR CMV-DNA (colonmucosa)
- d) Histopathologie (colonmucosa)
- e) Immunohistochemie (colonmucosa)



## 1. "Minst nuttige" test bij diagnostiek van CMV-colitis ?

- a) Antigenemie (pp65)
- b) PCR CMV-DNA (bloed)
- c) PCR CMV-DNA (colonmucosa)
- d) Histopathologie (colonmucosa)
- e) Immunohistochemie (colonmucosa)



# CMV bij IBD: diagnose

- Serologie: IgM - verandering IgG-titer
  - mogelijk vertraagde of afwezige AL-respons bij immunosuppressie
- Antigenemie (viraal pp65)
  - sens 60-100% / spec 83-100%
  - geen differentiatie latentie – actieve ziekte
- PCR CMV-DNA (bloed – colon)
  - bloed
    - sens 65-100% / spec 40-92%
    - cutt-off: > 1000 copies / 100000 WBC  $\approx$  symptomatische CMV-infectie
    - monitoring behandeling
  - colomucosa
    - onduidelijke significantie bij positief resultaat zonder histologische tekenen
    - studie: cut-off > 250 copies/mg  $\approx$  CMV-colitis
      - sens 100% / spec 66%
- Histopathologie (colomucosa)
  - cytomegale cellen met intranucleaire eccentrische inclusies met halo ('Owl's eye')
  - sens 10-87% / spec 92-100%
- Immunohistochemie (colomucosa)
  - identificatie CMV-antigenen in geïnfecteerde cellen
  - sens 78-93%
- Virale cultuur
  - specifiek
  - traag, lagere sensitiviteit t.o.v. PCR/antigenemie, geen kwantificatie
- Endoscopie: micro-erosies, ulcera, pseudotumoren, ...



## 2. Oorzaak labo-afwijkingen ?

- a) Toxisch effect van immunosuppressie
- b) TTP / HUS
- c) Hemofagocytaire lymfohistiocytose
- d) Myelodysplastisch syndroom

pancytopenie

↑ ferritine

↑ D-dimeer  
↓ fibrinogeen



## 2. Oorzaak labo-afwijkingen ?

- a) Toxisch effect van immunosuppressie
- b) TTP / HUS
- c) Hemofagocytaire lymfohistiocytose
- d) Myelodysplastisch syndroom

pancytopenie

↑ ferritine

↑ D-dimeer  
↓ fibrinogeen



# Hemofagocytair syndroom

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)  
Macrophage activating syndrome (MAC)

HLH wordt gekenmerkt door een excessieve proliferatie en activatie van histiocyten resulterend in de fagocytose van bloedcellen

- primair (genetisch) vs secundair (verworven)
- pathofisiologie: hyperinflammatie – hemofagocytose – deficiënte werking van NK- en cytotoxische T-cellen
- potentieel levensbedreigend
- indien bij AIZ: MAC



## HLH: kliniek

- Symtomen en tekenen
  - ↑ [IL-1 en -6]: koorts
  - orgaaninfiltratie histiocyten/lymfocyten
    - hepatosplenomegalie
    - soms: respiratoire of gastro-intestinale symptomen
    - minder frequent: lymfadenopathieën, icterus, rash, oedemen, epilepsie, opisthotonus, craniale zenuwparalyse, ...



## HLH: labo

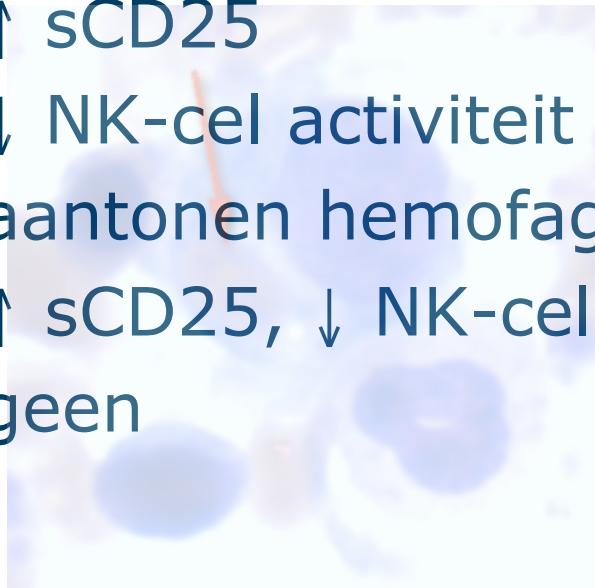
HLH	Pathofysiologie	Casus
Pancytopenie	↑ [TNF-α] en [INF-γ]*	↓
Triglyceriden ↑	[TNF-α] → ↓ LPL	↑
Fibrinogeen ↓	↑ PA → ↑ plasmine	↓
Ferritine ↑↑↑	secretie door φ	↑↑↑
TA, bili, LDH ↑	orgaaninfiltratie	TA en LDH ↑
Na ↓		↓
EW ↓		↓
SCD25 ↑↑	secretie door lymfocyten	↑↑
NK- en T-cel activiteit ↓		?

\* hemofagocytose speelt slechts mineure rol



### 3. Welke bevinding nog nodig voor diagnose HLH ?

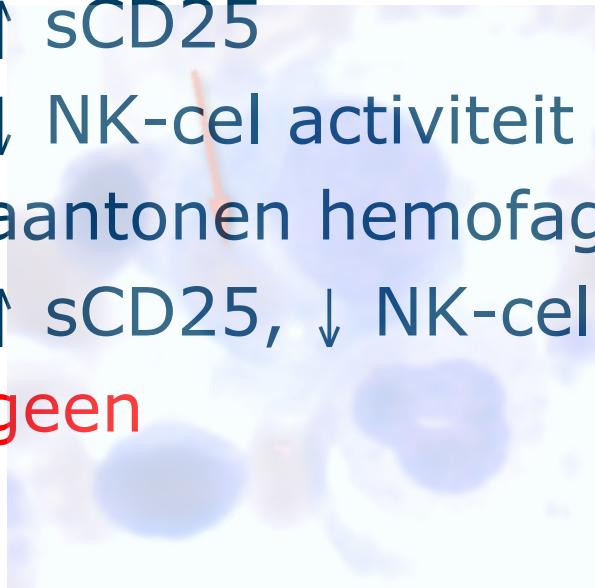
- a) ↑ sCD25
- b) ↓ NK-cel activiteit
- c) aantonen hemofagocytose (aspiraat/biopt)
- d) ↑ sCD25, ↓ NK-cel activiteit en botboor
- e) geen





### 3. Welke bevinding nog nodig voor diagnose HLH ?

- a) ↑ sCD25
- b) ↓ NK-cel activiteit
- c) aantonen hemofagocytose (aspiraat/biopt)
- d) ↑ sCD25, ↓ NK-cel activiteit en botboor
- e) geen





**Table 2** Diagnostic criteria for HLH.

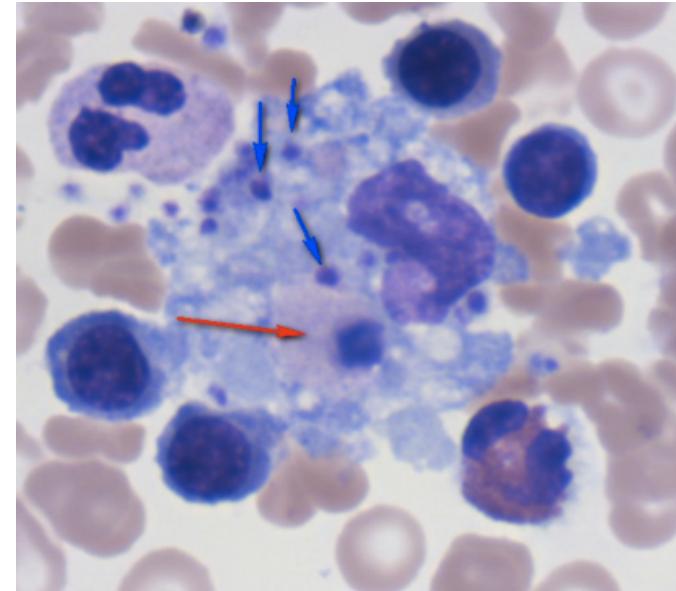
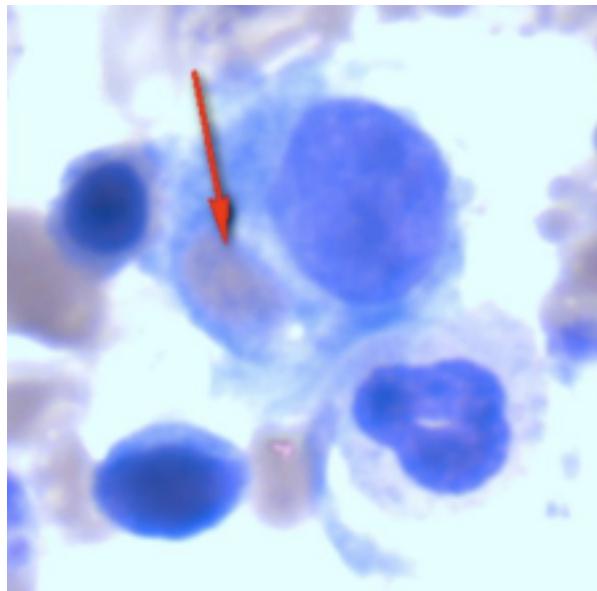
- 
1. Familial disease/known genetic defect
  2. Clinical and laboratory criteria (5/8 criteria)
    - Fever
    - Splenomegaly
    - Cytopenia = > 2 cell lines
      - Hemoglobin < 90 g/l (below 4 weeks < 120 g/l)
      - Platelets < 100 × 10<sup>9</sup>/l
      - Neutrophils < 1 × 10<sup>9</sup>/l
    - Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia
      - Fasting triglycerides = > 3 mmol/l
      - Fibrinogen < 1.5 g/l
    - Ferritin > 500 µg/l
    - sCD25 = > 2400 U/ml<sup>5</sup>
    - Decreased or absent NK-cell activity
    - Hemophagocytosis in bone marrow, CSF or lymphnodes
- 

Supportive evidence are cerebral symptoms with moderate pleocytosis and/or elevated protein, elevated transaminases, bilirubin, LDH.

<sup>5</sup> For methods see Schneider et al. Blood 2002.



## BM-aspiraat



“Hemofagocytose alleen is niet pathognomonisch noch vereist voor de diagnose van HLH.”



[www.histio.org/society/protocols](http://www.histio.org/society/protocols)

## HLH: behandeling

- Afhankelijk van setting
  - stabiele patiënt
    - infectie: R/ etiologie
    - reumatologische aandoening: R/ etiologie
    - hematologische maligniteit: HLH-therapie → chemotherapie onderliggende maligniteit
  - acuut zieke of verslechterende patiënt: specifieke HLH-therapie
- HLH 2004-protocol: alle patiënten ongeacht familiale voorgeschiedenis, genetisch bewijs of evidentiële van virale infectie: week 1-8 etoposide, dexamethasone en ciclosporine A
  - kind met volledige remissie na week 8 en vermoeden secundaire HLH: stop therapie
  - kind met FHLH, genetisch defect of refractaire ziekte: behandeling verder → ... → HSCT
  - patiënten met CHS, GS, XLP of MAS: individuele aanpak



## HLH: prognose

- Prognose
  - primaire HLH ≈ SLECHT
    - onbehandeld: overleving < 2 maanden
    - behandelde kinderen met positieve familiale anamnese (HLH-94 protocol): 3 jaar overleving 51%
  - secundaire HLH ≈ afhankelijk van onderliggende aandoening: 29-55% mortaliteit
    - a.g.v. infectie: volledig herstel in 60-70% na behandeling
      - uitgezonderd i.k.v. EBV
    - chemotherapie en/of HSCT kunnen geïndiceerd zijn bij ernstige vormen bijv. EBV-geassocieerde HLH

## Systematic review: macrophage activation syndrome in inflammatory bowel disease

W. Fries\*, M. Cottone† & A. Cascio‡

# MAS in IBD

- Incidentie: CD > UC → effect immunomodulatoren ?
- Behandeling pre-MAS: thiopurines (39/50: 78%), steroiden, biologicals, ...
- Trigger
  - virose (39/50: 78%): CMV ≈ EBV (*kinderen*) > HSV > ...
  - bacteriële en fungale infecties: M. tuberculosis (*infliximab*: 3/3), ...
  - lymfoom (3/50) o.a. hepatosplenisch T-cellymfoom
- Diagnostische work-up ?
- Behandeling ?
  - stoppen immunosuppressiva
  - behandeling onderliggende aandoening (trigger)
  - volledig HLH-1994-protocol (13/50)
- Mortaliteit: 30%



## Casus cont'd

- Diagnose: HLH getriggerd door CMV-colitis bij patiënt met IBD onder immunsuppressie
  - Therapie
    - stop Imuran®/Humira®
    - Cymevene® IV 5 mg/kg 2x/d 3 weken
  - Evolutie (na ca 2 maanden)
    - normalisatie bloedlijnen, inflammatoir tableau, ferritine, fibrinogeen en triglyceriden
    - CMV PCR negatief
- ... voorlopig geen Imuran®/Humira® ('drug holiday')