

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και νόσος του Crohn



Φώτιος Φουσέκης, MD, PhD

Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων



Περιστατικό

- ▶ 36 χρονών άνδρας με διάγνωση ΣΕΛ από 6ετίας
- ▶ Διάγνωση ΣΕΛ: ορογονίτιδα (πλευριτική συλλογή), ANA (+), anti-ds DNA (+), C3C4 χαμηλό, αναιμία, 24ωρη συλλογή ούρων 4gr πρωτεϊνουρία
- ▶ Βιοψία νεφρού: lupus nephritis
- ▶ Θεραπεία: MMF και Tacrolimus
- ▶ Νόσος σε φάση ύφεσης



Περιστατικό

- Ο ασθενής προσήλθε στο ΤΕΠ λόγω κοιλιακού άλγους από εβδομάδας και αιματηρών κενώσεων από 2 ημερών
- Κλινική εξέταση: ήπια διάχυτη κοιλιακή ευαισθησία, χωρίς σημεία περιτοναισμού, Δακτυλική (+)
- Απύρετος
- Αιμοδυναμικά σταθερός


- Γαστροσκόπηση: αρνητική
- Κολonosκόπηση: πολλαπλά έλκη από το σιγμοειδές έως και την ειλεοτυφλική βαλβίδα- ειλείτιδα
- CMV, C. Difficile, Παρασιτολογική, καλλιέργεια κοπράνων: αρν.
- Βιοψίες: ενεργός κολλίτιδα, CMV (-), χωρίς στοιχεία αγγειίτιδας



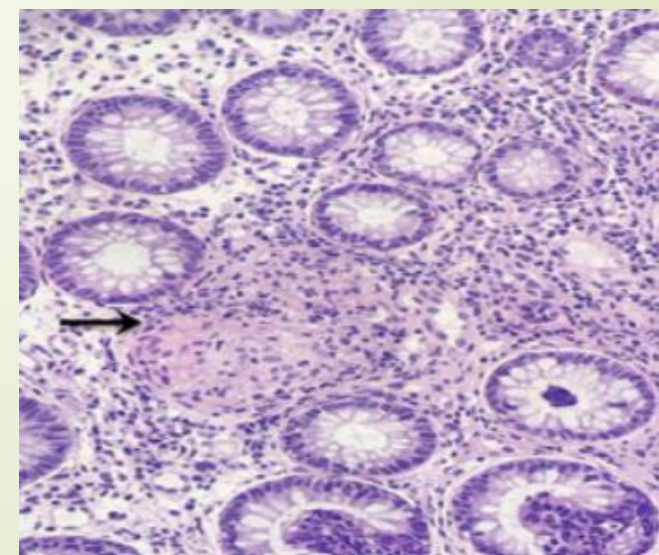
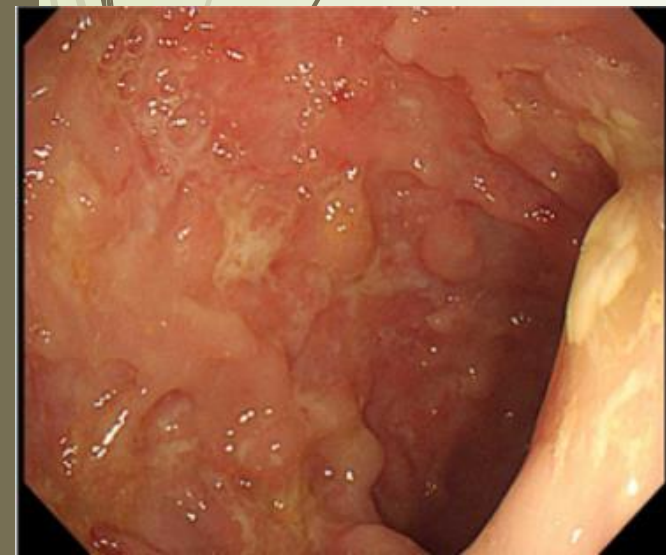



Διαφορική διάγνωση

- Lupus enteritis
- MMF-induced colitis
- Crohn's disease
- Λοιμώδες αίτιο

- 
- ▶ Διακοπή MMF-Tacrolimus
 - ▶ Χορήγηση κορτικοστεροειδών
 - ▶ Εμπειρική αντιβιοτική αγωγή
 - ▶ Ύφεση των συμπτωμάτων
 - ▶ Εξιτήριο με κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη 20mg/d)

- Νέα υποτροπή σε δύο μήνες
- Ο ασθενής προσήλθε στο ΤΕΠ λόγω διαρροικών κενώσεων με πρόσμιξη αίματος
- Νέα κολονοσκόπηση: παρουσία ελκών στο κατιόν και στο ανιόν κόλον
- Βιοψίες: ενεργή χρόνια κολίτιδα, παρουσία κοκκιωμάτων



- 
- ▶ Διάγνωση νόσος Crohn
 - ▶ Έναρξη Infliximab και Azathioprine
 - ▶ Follow-up: 2 έτη μετά ασυμπτωματικός-νόσος σε ύφεση. Νέα κολonosκόπηση: ενδοσκοπική ύφεση.



Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και γαστρεντερικές εκδηλώσεις

- ▶ Γαστρεντερικά συμπτώματα παρουσιάζονται έως και το 50% των ασθενών με ΣΕΛ
- ▶ Αίτια: Lupus enteritis, οξεία παγκρεατίτιδα, εντερική ψευδο-απόφραξη, ασκίτης λόγω ορογονίτιδας, ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκων, λοιμώδη αίτια λόγω της ανοσοκαταστολής, θρομβώσεις

Lupus enteritis

- ▶ Εντερίτιδα ενδοσκοπικά ή απεικονιστικά ανευρίσκεται έως και στο 50% των ασθενών με ΣΕΛ
- ▶ Μόνο το 2% παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα
- ▶ Προσβολή κυρίως της νήστιδας και του ειλεού
- ▶ Αγγειίτιδα των μεσεντέριων αγγείων
- ▶ Συμπτώματα: διάρροια, αιματηρές κενώσεις, έμετοι, μετεωρισμός και κοιλιακό άλγος
- ▶ Επιπλοκές: ισχαιμία και διάτρηση
- ▶ Σε αντίθεση με τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, η εντερίτιδα από ΣΕΛ μπορεί να προκαλέσει διάτρηση, ακόμα και όταν η νόσος είναι σε ύφεση
- ▶ Θρόμβωση των μεσεντέριων αγγείων συνδέεται κυρίως με συνύπαρξη του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου

Lupus enteritis-Διάγνωση

- ▶ Αξονική τομογραφία καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση
- ▶ Απεικονιστικά ευρήματα: εστιακή ή διάχυτη πάχυνση του τοιχώματος του εντέρου, εντερική διάταση, μη φυσιολογική ενίσχυση του εντερικού τοιχώματος (σημείο στόχου), διόγκωση μεσεντερικών αγγείων με αυξημένο αριθμό ορατών αγγείων (σημείο χτένας), ασκίτης
- ▶ Εργαστηριακά ευρήματα: μη φυσιολογική γενική αίματος (λευκοπενία, λεμφοπενία, και αναιμία), θετικά ANA (92%), anti-dsDNA (74%), χαμηλό συμπλήρωμα (88%), anti-RNP (28%), anti-SSA (26%), και anti-Sm (24%)

Lupus enteritis-Θεραπεία

- ▶ Πρώτης γραμμής θεραπείας συστήνεται μεθυλπρεδνιζολόνης 250 mg-1 gr i.v. και στη συνέχεια 0.5-1 mg/kg την ημέρα.
- ▶ Δίαιτα ουδέν, ενυδάτωση, και αναπλήρωση ηλεκτρολυτών.
- ▶ Cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil ή belimumab μπορούν να προστεθούν σε σοβαρές περιπτώσεις και για διατήρηση της ύφεσης.

ΣΕΛ-ΙΦΝΕ

- Η συνύπαρξη μεταξύ ΣΕΛ και ΙΦΝΕ είναι σπάνια
- Η εκδήλωση ΙΦΝΕ μπορεί να προηγηθεί ή και να εμφανιστεί μετά την εκδήλωση και διάγνωση του ΣΕΛ.
- Συνύπαρξη ΣΕΛ και ελκώδους κολίτιδας ανευρίσκεται στο 0.4% των ασθενών με ΣΕΛ ενώ η συνύπαρξη νόσου του Crohn και ΣΕΛ είναι ακόμα πιο σπάνια.
- Προσοχή! Drug-induced lupus από φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε ΙΦΝΕ

ΣΕΛ και νόσος Crohn

Case	Age/ gender	SLE/Crohn's disease duration (years)	Symptoms	ESR (mm/h)	Immunological findings	Endoscopic findings	Histopathological examination biopsy	Treatment	Publication date
1	28/M	SLE 7 years	Diarrhea, pyoderma, gangrenosum	89	ANA 1:1280 dsDNA 1:160	Deep linear and ulceration, pseudopolyps, skip lesion	Acute and clonic inflammation	Prednisolone	1985 [12]
2	15/F	SLE 3 years	Abdominal pain, diarrhea, blood-stained stool	68	ANA 1:1280 dsDNA 1:50	Multiple ulcers with linear ulcer, skip lesion, pseudopolyps	Infiltration of chronic inflamma- tory cells in the lamina propria mucosa with marked depletion of goblet cells without vasculitis	Salicylazosulfapyridine	1989 [13]
3	55/F	SLE 12 years	Intermittent hematochezia, tenesmus and loose bowel movements	35	ANA 1:80 dsDNA 1:80	Multiple ulcers with linear ulcer, diffuse aphthous ulcers	Active colitis with noncaseating granulomas	Prednisolone	1995 [14]
4	25/F	Crohn's disease 4 years	Watery diarrhea, lower abdominal pain, perianal, abscess	N/A	ANA 1:160 dsDNA 800 IU/mL pANCA (+)	Longitudinal ulcers and mucosal erosion	Focal cryptitis with noncaseating granuloma	Salicylazosulfapyridine	1998 [15]
5	37M	SLE 9 years	Diarrhea, Hematochezia	65	ANA 1:320 dsDNA 1:320	Longitudinal ulcers, linear ulcer, cobblestone appearance, pseudopolyps	Nonspecific colitis without vasculitis	Salicylazosulfapyridin, azathioprine	1999 [16]
6	49F	SLE 5 years	Diarrhea, abdominal pain, mas- sive bloody stool	N/A	ANA (+) dsDNA 234IU/mL	Emergent operation with a right hemicolectomy was performed.	Transmural fibrosis and inflam- mation with lymphocyte aggregation, but no evidence of vasculitis.	Prednisolone	2008 [17]
7	19/F	Crohn's disease 5 years (SLE induced by infliximab and adalimumab)	Swelling in her fingers, wrists, elbows, knees, and ankles	N/A	ANA 1:5120 dsDNA 1:40	N/A	N/A	Mesalazine	2009 [18]
8	18/F	Crohn's disease 4 years	Abdominal pain, diarrhea, keratitis	N/A	ANA (+) dsDNA (+)	Segmental colonic ulcer	Epithelial granuloma	Prednisolone, azathioprine, chloroquine	2001 [19]
9	53/F	Crohn's disease 6 years (lupus encephalopathy induced by Adalimumab)	Nuchal headache, dizziness, a visual defect in her right eye, chest pain, pleuritic pain	N/A	ANA 1:320 dsDNA 1:320	N/A	N/A	Prednisolone	2011 [20]
10	27/F	Crohn's disease 5 years (SLE induced by infliximab)	Multiple joint swelling and pain, abdominal pain	66	ANA (+) dsDNA (+)	N/A	N/A	Prednisolone, azathioprine	2012 [21]
11	55/F	SLE 36 years	GI bleeding, diarrhea	48	ANA (+)	,	Noncaseating granuloma and no evidence of vasculitis	Infliximab	2012 [7]
12	40/F	SLE 2 years	Abdominal pain, diarrhea, upper and lower extremities arthralgias	32	ANA1:640 dsDNA1:40	Colonic inflammation with ulcers and pseudopolyps	Supportive of Crohn's disease	Prednisolone, azathioprine, hydroxychloroquine, mesalazine	2013 [22]
13	34/F	SLE 21 years (lupus nephritis and Crohn's disease)	Abdominal pain, diarrhea, weight loss	N/A	N/A	Several deep pleomorphic ulcers, some confluent, with sparse normal mucosa between them, from the rec- tum to the cecum.	Supportive of Crohn's disease	corticosteroids	2015 [23]
14	22/F	Concurrence of Crohn's disease and SLE	Fever, arthralgia, diarrhea, vomiting	73	ANA 1:160 dsDNA 7.5 IU/mL	A discontinuous cobblestone appearance and longitudinal ulcers	A noncaseating granulomatous lesion in the colonic mucosa	Prednisolone, cyclosporine, infliximab	2017 [24]
15	71/F	Concurrence of Crohn's disease and SLE	Abdominal pain, diarrhea,	130	ANA1:320	Multiple ulcers in the terminal ileum	Tended to Crohn's disease (there were ganglion cell and crack shape ulcer)	Prednisolone	2019 [25]

Coexistence of Crohn's disease and systemic lupus erythematosus: a case report and literature review, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020



ΣΕΛ και νόσος Crohn

- Δύσκολη η διαφορική διάγνωση
- Παρόμοια κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά
- Λοιμώδη αίτια θα πρέπει να αποκλειστούν
- CMV, strongyloidiasis μπορούν να μιμηθούν νόσο του Crohn σε ασθενείς με ΣΕΛ
- Lupus enteritis μπορεί να προκαλέσει διάρρηξη σε αντίθεση με τη νόσο του Crohn
- Ιστολογικές εξετάσεις καθοριστικό ρόλο στη διαφορική διάγνωση lupus enteritis και νόσο του Crohn

Διαφορική διάγνωση

	Lupus enteritis	Crohn's disease	Intestinal tuberculosis
Clinical feature	Oral ulcer, dysphagia, anorexia, nausea, vomiting, bleeding, abdominal distension, abdominal pain	Diarrhea, hematochezia, perianal lesions, parenteral manifestations (joint pain, oral sores, skin diseases)	Fever, night sweats, weight loss
Microbiome	N/A	N/A	Acid-fast bacilli smear/culture positive
Image examination	Fingerprint sign, false obstruction, dilatation of intestinal segment	Bowel involvement/ comb sign/ jumping lesion	Lymph node necrosis/adjacent ileocecum involvement
Endoscope	Colon involvement, segmental, local irregular ulcer, spacious, clean and no moss ulcers, which discontinuous involved all gastrointestinal tract	Colon, sigmoid colon involvement, longitudinal ulcers, mouth sores, cobblestone lesions, lumen stenosis and jumping lesions/aphthous oral ulcer	Cecum involvement, transverse ulcer/dilated ileum valve
Pathology	Chronic, nonspecific mucosal inflammation or vascular ischemic changes	Inflammatory epithelial-giant cell granuloma	Caseous necrosis

Anti-TNF induced lupus

- ▶ Λιγότερο από 5% σε ασθενείς με ΙΦΝΕ
- ▶ 4.5% Infliximab
- ▶ 0.2% Adalimumab

- ▶ Διαγνωστικά κριτήρια

Χρονική συσχέτιση μεταξύ εκδήλωση των συμπτωμάτων και έναρξης anti-TNF
θεραπείας και ύφεση των συμπτωμάτων μετά από διακοπή της αγωγής

2) τουλάχιστον ένα ορολογικό κριτήριο παρών, είτε ANA ή anti-dsDNA θετικά

3) τουλάχιστον ένα μη ορολογικό κριτήριο θετικό όπως αρθρίτιδα, ορογονίτιδα ή
εξανθήματα

- ▶ Θεραπεία: διακοπή anti-TNF, χορήγηση υδροκορτιζόνης, τοπική αγωγή
εξανθημάτων

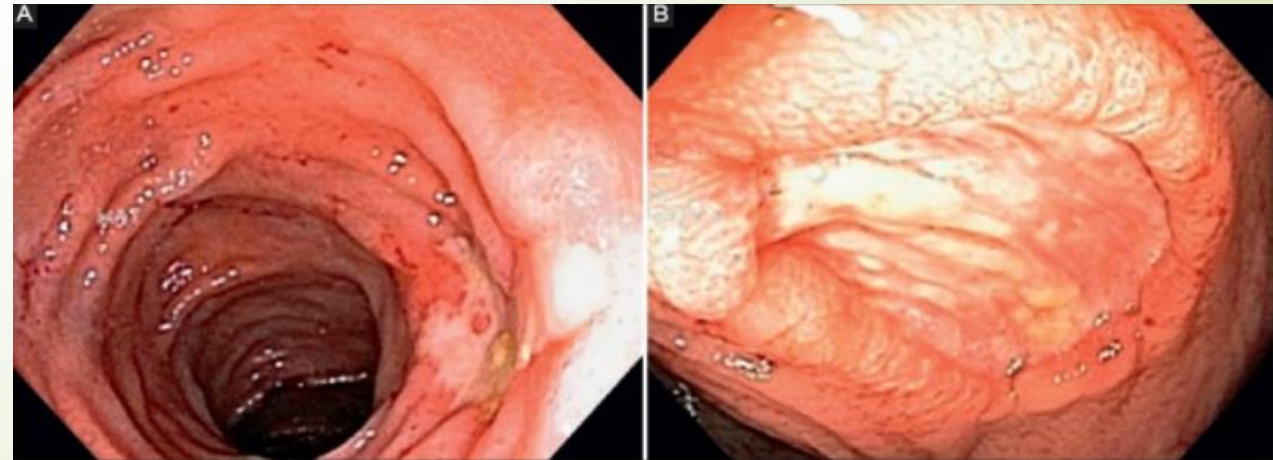
Anti-TNF induced lupus

	SLE	Drug-induced lupus
Average age of onset (years)	20–30	50–70
Female-to-male ratio	9 : 1	1 : 1
Race affected	Blacks>Whites	Whites>Blacks
Clinical course	Chronic, relapsing	Remits with drug cessation
Symptom severity	Mild to severe	Generally mild
Major organ involvement (renal, neurological)	Common	Rare
Cutaneous findings	>75% (malar, discoid rash, oral ulcers)	~25% (purpura, erythema nodosum, SCLE)
Anti-dsDNA (%)	50–70	<5
Anti-ssDNA	Uncommon	Common (50% cases)
Antihistone antibodies (%)	50	>95
C3/C4 levels	Decreased	Normal
Antinuclear antibodies (%)	>95 (homogeneous, speckled; complement fixing)	>95 (always homogeneous; not complement fixing)
Anti-Sm antibodies (%)	30–40	Rare

SCLE, subacute cutaneous lupus erythematosus; SLE, systemic lupus erythematosus.

MMF-induced colitis

- Προσβολή του ανώτερου ή/ και του κατώτερου πεπτικού συστήματος
- Έως και το 50% έχουν φυσιολογικό βλεννογόνο στην ενδοσκόπηση και η διάγνωση τίθεται ιστολογικά
- Ενδοσκοπικά ευρήματα: ερυθρότητα του βλεννογόνου, διαβρώσεις, εξελκώσεις, ευθρυπτότητα του βλεννογόνου
- Ιστολογικά ευρήματα: χαρακτηριστικά οξείας κολίτιδας (50%), παθολογικά ευρήματα IBD (36%), ευρήματα ισχαιμίας (<10%).





Συμπερασματικά

- ▶ Σπάνια η συνύπαρξη ΣΕΛ και νόσου Crohn
- ▶ Δύσκολη η διαφοροδιάγνωση μεταξύ νόσου Crohn και lupus enteritis
- ▶ Ενδοσκοπικά και απεικονιστικά ευρήματα, ιστολογικές εξετάσεις σημαντικά για τη διαφοροδιάγνωση, καθώς και ο αποκλεισμός λοιμωδών αιτιών
- ▶ Πάντα πρέπει να σκεφτόμαστε παρενέργειες φαρμάκων, anti-TNF induced SLE, MMF-induced colitis.

**THANK YOU
FOR YOUR
ATTENTION**

