

Correspondentie deze rubriek betreffende te richten aan:
Mw. Dr. D. M. F. M. van der Heijde, Afd. Reumatologie,
St. Radboudziekenhuis, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

De ziekte van Crohn

1 Inleiding

De ziekte van Crohn, ook wel genoemd ileitis terminalis, ileitis regionalis, enteritis regionalis, is een chronische inflammatoire darmziekte, die kan voorkomen in het gehele maag-darmkanaal: vanaf de lip tot aan de anus.¹ De aandoening is een diepe ontsteking die voornamelijk gelokaliseerd is in het laatste deel van de dunne darm (terminale ileum), de dikke darm (colon) en het gebied rond de anus (perianale regio). Colitis ulcerosa daarentegen is een oppervlakkige ontsteking die beperkt blijft tot de dikke darm.

2 Epidemiologie

De jaarlijkse incidentie van nieuwe gevallen is ongeveer 3-5 per 100.000 inwoners, de prevalentie schommelt tussen 20 en 50 per 100.000. De aandoening komt het meest voor bij jong volwassenen (tussen 10 en 30 jaar). Niet zelden komt de ziekte voor bij twee of meer leden van een familie. Ook bij monozygote tweelingen is de incidentie hoger dan op grond van de statistiek te verwachten zou zijn. Dit alles pleit voor een erfelijke predispositie. De ziekte komt ongeveer even vaak voor bij vrouwen als bij mannen.

3 Etiologie

De oorzaak van de ziekte van Crohn is onbekend. Allerlei hypothesen zijn geopperd: bacteriële, virale of parasitaire oorzaken, stoornissen in de permeabiliteit van het slijmvlies, allergie, samenhang met sarcoïdose en tuberculose. Geen hiervan is tot nu toe bewezen. Recent werd een mogelijke relatie met het gebruik van tandpasta geopperd.² Tandpasta bestaat uit een groot aantal componenten en bevat mogelijk slijmvliesbeschadigende substanties. Bij het poetsen van de tanden wordt er altijd wat tandpasta doorgeslikt, vooral door kinderen. Op deze manier zou het een ontstekingsreactie van het slijmvlies in het maag-darmkanaal kunnen veroorzaken. Aanvullend epidemiologisch en histopathologisch onderzoek is echter nodig om deze hypothese verder te onderzoeken.

4 Klinische verschijnselen

De ziekte wordt gekenmerkt door rustige en actieve perioden (exacerbaties). De

voornaamste verschijnselen zijn buikpijn, verandering van het ontlastingspatroon (diarree) en algemene ziekteverschijnselen, zoals verminderde eetlust, gewichtsverlies, algehele malaise en wisselende temperatuurverhoging. Vage buikpijn, vaak na de maaltijd, vlak voor of juist na de defaecatie, borrelingen in de buik en toename van wonderigheid komen vaak voor. Ernstige buikpijnaanvallen, gelokaliseerd in de onderbuik rechts, zijn een aanwijzing voor een (beginnende) exacerbatie. Deze klachten treden vooral op bij aantasting van het laatste deel van de dunne darm en het begin van de dikke darm. In het beginstadium wordt dit soms verward met een acute blinddarmentsteking.

De verschijnselen van diarree zijn meestal niet zo duidelijk. In een rustig stadium heeft een patiënt een ontlastingspatroon waarbij de ontlasting normaal gevormd kan zijn. Bij matige activiteit neemt de ontlastingsfrequentie toe en wordt de ontlasting minder vast. Vaak is er dan ook wat slijm bij aanwezig. Bij lokalisatie in het laatste deel van de dunne darm wordt er zelden bloed bij de ontlasting gezien, bij lokalisatie in (het laatste deel van) de dikke darm vaak wel. Overigens wordt er ook bij lokalisatie in de dunne darm chronisch bloed verloren (occult) waardoor er op den duur toch bloedarmoede kan ontstaan.

De ernst van de algemene ziekteverschijnselen wordt vooral bepaald door de lokalisatie en de activiteitsgraad van de ziekte. Het gewichtsverlies is vaak fors en loopt soms op tot meer dan 10 kg. Deze daling kan worden veroorzaakt door een slechte eetlust (pijn na het eten), alsmede door een onvolledige resorptie van voedingsstoffen door de uitgebreidheid van de ziekte. De frequentie van het voorkomen van bovenstaande symptomen staat vermeld in tabel I.

5 Complicaties

Complicaties kunnen optreden in het

Tabel I. Symptomen van de ziekte van Crohn.

Diarree	70-90%
Rectaal bloedverlies	45%
Buikpijn	45-66%
Afwijkingen rond de anus	50-80%
Gewichtsverlies	65-75%
Koorts	30-40%
Fistels	8-10%

maag-darmkanaal (intestinale complicaties of lokale complicaties) maar ook daarbuiten (extra-intestinale complicaties).

5.1 Intestinale complicaties

Fistels kunnen op vele plaatsen ontstaan. De belangrijkste zijn perianale fistels. Fisteling kan ook optreden naar blaas of vagina. Bij aantasting van de dunne darm kunnen fistels ontstaan tussen tegen elkaar aanliggende dunne darmlussen of tussen dunne darm en coecum, sigmoïd of de huid.

Wanneer fistels ontstaan kunnen afhankelijk van de lokalisatie wisselende symptomen optreden. Bij perianale fistels klaagt de patiënt bijvoorbeeld over toename van bloedbijmenging en pusafscheiding, bij fistelvorming naar de vagina over incontinentie voor dunne ontlasting, bloed en/of slijm. Recidiverende urineweginfecties en zeker verlies van lucht tijdens de mictie (pneumaturie) moeten doen denken aan fistelvorming tussen darm en blaas.

Vernauwing van de darm, soms over lange trajecten, kan optreden als gevolg van littekenvorming na ontsteking van het slijmvlies. Door deze vernauwing kan obstructie of bijna-obstructie van het darmlumen ontstaan. Resultaat hiervan is een toename van buikklachten, vaak krampend van karakter, of passagestoornissen. Kenmerkend hiervoor zijn het uitblijven van ontlasting of winden, braken en opzetten van de buik.

Door aantasting van het dunne-darmslijmvlies kunnen stoornissen in opname van met name vetten en vitamine B₁₂ ontstaan. De ernst van deze verminderde opname hangt niet alleen met de mate van dunne darmaantasting samen maar neemt bijvoorbeeld sterk toe bij het ontstaan van fistels tussen dunne en dikke darm. Door verminderde opname van calcium en vitamine D kan op den duur osteoporose optreden.

Het voorkomen van dikke darm- of endeldarm-kanker zou bij patiënten met de ziekte van Crohn frequenter zijn dan bij de normale, gezonde populatie. Het risico is echter veel minder groot dan bij patiënten met een lang bestaande colitis ulcerosa.

5.2 Extra-intestinale complicaties

Gewrichtspijnen en -ontstekingen komen in een enkel, maar ook in meerdere gewrichten voor. Vooral polsen, knieën en enkels zijn vaak aangedaan. De ontstekin-

gen genezen zonder restverschijnselen. De ontstekingsverschijnselen in de gewrichten lopen vaak parallel aan de ontstekingsactiviteit in de darm.

Ontsteking van de wervelkolom, spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) of een lokale sacroiliitis, komt veel minder vaak voor. De ernst loopt hier niet parallel met de ziekte van Crohn.

Huidafwijkingen, en vooral erythema nodosum, worden soms waargenomen. Ook de ogen kunnen ontstekingen vertonen, zoals conjunctivitis, iritis en uveitis.

De ziekte kan zich ook in de mondholte manifesteren.³ Afwijkingen worden aangetroffen op de lippen, gingiva, vestibulaire sulci en buccale mucosa. Patiënten klagen vooral over pijn en last bij het kauwen. Bij inspectie van de mondholte wordt vooral oedeem, ulcera en hyperplastische mucosa aangetroffen. In ongeveer 67-77% van alle bipten kunnen granulomen worden aangetoond.

Indien dit bij patiënten wordt gezien moet zeker onderzoek gedaan worden naar lokalisatie van de ziekte elders in het maag-darmkanaal. Aftoide ulcera in de mond gaan meestal aan een periode van ziekteactiviteit vooraf.

De behandeling bestaat uit corticosteroiden, systemisch dan wel lokaal toegevend. Hiermee worden remissies van 50-60% verkregen.

Ten slotte wordt een scala van leveraandoeningen bij de ziekte van Crohn beschreven, onder andere chronische hepatitis en scleroserende cholangitis.

6 Diagnostiek

6.1 Laboratoriumonderzoek

Een verhoogde bloedbezinking treedt op parallel aan de ernst van de ziekteactiviteit. Door chronisch bloedverlies treedt bloedarmoede op, vaak met ijzergetekort of vitamine B₁₂ tekort. Door verhoogd verlies van eiwit door het aangetaste darmslijmvlies ontstaat hypo-albuminemie. Het is een goede parameter ter beoordeling van ziekteactiviteit.

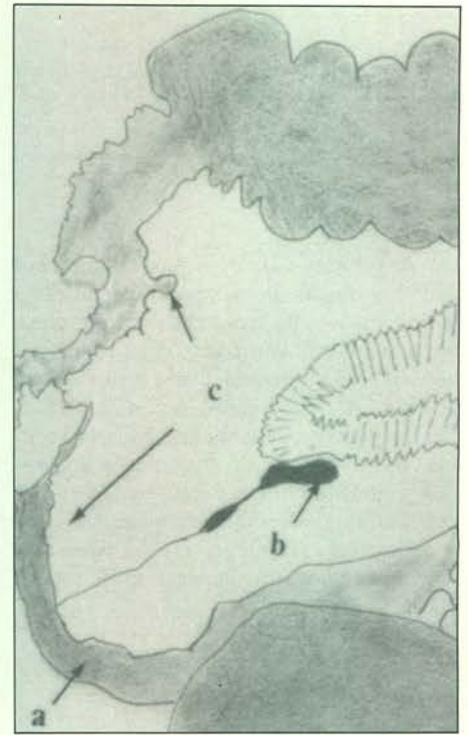
In de ontlasting kunnen sporen bloed worden aangetoond door middel van occult-bloedtest. Faeces moet te allen tijde gekweekt worden om onderscheid te kunnen maken met darmontstekingen ten gevolge van bacteriën.

6.2 Radiologisch onderzoek

Bij verdenking op aantasting van de dunne darm wordt een zogenaamde dunne darm passage vervaardigd. Dit toont dan een onregelmatig slijmvliespatroon met zweren (ulceraties) en in een verder gevorderd stadium schrompeling en verstarring van de



Afb. 1. Röntgenfoto (met schematische weergave) van de ziekte van Crohn in terminale ileum (a) met fistelvorming (b) en lokalisatie in het coecum en colon ascendens (c).



wand van de darm. Karakteristiek is dat aangedane stukken afgewisseld worden met stukken normale darmwand. Niet zelden liggen de darmlussen uit elkaar doordat ze omgeven worden door ontstekingsweefsel. Ook fistels kunnen door middel van dit onderzoek aangetoond worden.

De dikke darm wordt zichtbaar gemaakt door middel van een colon-inloeffoto. Bij aantasting van de dikke darm vindt men vaak tegelijkertijd ook activiteit in het laatste stuk van de dunne darm. Ook in de dikke darm worden ulcera, verdikking van de darmwand en een afwijkend plooienspatroon waargenomen, afgewisseld met normale darmwand. Bij ernstige aantasting

van de wand kan het onderscheid met colitis ulcerosa moeilijk tot onmogelijk zijn. Afbeelding 1 laat een colonfoto zien van een patiënt met de ziekte van Crohn.

6.3 Endoscopisch onderzoek

Door middel van endoscopisch onderzoek kan het slijmvlies van de hele dikke darm en het laatste stuk van de dunne darm geïnspecteerd worden. Tevens is het mogelijk bipten te nemen voor aanvullend pathologisch anatomisch onderzoek.

Kenmerkende afwijkingen bij endoscopie zijn epitheel defecten, puntvormige tot



Afb. 2. Endoscopisch beeld van aftoide ulceraties in het colon bij een patiënt met de ziekte van Crohn.

grote confluierende slijmvlieslaesies, bedekt met geel- of wit-grijs beslag en een licht opgeworpen rand. Tussen deze laesies in bevindt zich volledig normaal slijmvlies. Ook hier is het discontinue karakter van de afwijkingen kenmerkend voor de ziekte van Crohn (afb. 2).

7 Differentiële diagnostiek

Een acute exacerbatie of het beginstadium kan lijken op een acute blindedarmonsteking. Bij lokalisatie in het laatste stuk van de dunne darm moet ook gedacht worden aan tuberculose, infectie door *Yersinia enterocolitica* of *Campylobacter jejuni* of een lymfoom.

De ziekte van Crohn gelokaliseerd in de dikke darm moet onderscheiden worden van colitis ulcerosa, een dikke-darmonsteking door bacteriën en/of parasieten, diarree na gebruik van antibiotica, het syndroom van de prikkelbare darm en misbruik van laxerende middelen.

8 Therapie

De therapie bij de ziekte van Crohn is meestal langdurig. De aard van de therapie wordt vooral bepaald door de ernst en de lokalisatie van de aandoening. Getracht wordt om zoveel mogelijk conservatief, dat wil zeggen medicamenteus te behandelen. Gezien de hoge kans op terugkeer van de aandoening in een ander segment van de darm na chirurgische verwijdering van een eerder aangedaan segment (met als gevolg

op den duur sterke afname van het resorberende darmoppervlak) wordt chirurgisch ingrijpen alleen in de uiterste gevallen aanbevolen.

8.1 Medicamenteus

In ernstige fasen wordt getracht met behulp van corticosteroiden de ziekte zoveel mogelijk tot rust te brengen. Begonnen wordt met hoge doses, tot 50 mg prednison/dag, waarna dit op geleide van de klinische verschijnselen weer wordt afgebouwd. Deze medicatie wordt eerst intraveneus, later oraal dan wel per clyasma, afhankelijk van de lokalisatie van het ontstekingsproces, toegediend. Wanneer er enige verbetering is opgetreden wordt salazosulfapyridine (Salazopyrine[®] of één van de nieuwe 5-aminosalicylzuur (5-ASA) verbindingen aan de medicatie toegevoegd. De werking van deze middelen berust op het vrijkomen van 5-ASA in de darm. Hierdoor wordt een lokaal ontstekingsremmend effect bereikt.

Milde vormen zonder aanwijzingen voor ernstige ontstekingsactiviteit, worden alleen met salazosulfapyridine of 5-ASA behandeld.

De medicamenteuze behandeling wordt ondersteund door bedrust. Bij bijna-obstructie wordt alleen vloeibare voeding geadviseerd. Alleen bij zeer ernstige aantasting van het dunne-darmslijmvlies waardoor de opname van voedsel gestoord is, lijkt parenterale (intraveneuze) voeding zinvol. Bij een relatieve darmvernauwing kan beperking van voedingsvezels, grote vellen en pitten noodzakelijk zijn.

Bij aanwijzingen voor gebrek aan vitamine B₁₂ en/of ijzer en/of andere deficiënties dienen deze vanzelfsprekend aangevuld te worden.

8.2 Chirurgisch

Zoals gezegd dient men hiermee uiterst terughoudend te zijn en wordt dit vooral toegepast bij de behandeling van complicaties. Uiteindelijk zal echter bij ongeveer 75% van alle patiënten met de ziekte van Crohn chirurgisch ingrijpen noodzakelijk zijn. Redenen tot chirurgische behandeling kunnen zijn: niet of onvoldoende reactie op medicamenteuze therapie, blijvende of niet afnemende verschijnselen van darmobstructie, inwendige fistels en fistelvorming tussen darm en huid en perforaties van de darmwand.

Bij de operatie wordt in principe alleen het aangedane stuk darm verwijderd en aansluitend zo mogelijk de continuïteit hersteld. Soms is het noodzakelijk om kortdurend een anus praeter of stoma aan te leggen, waarna in tweede instantie, na enkele maanden de continuïteit hersteld kan worden.

Na een operatie is het van belang om de functie van het resterende deel van de darm nauwkeurig te controleren om malabsorptie ten gevolge van een te klein functionerend darmoppervlak vroegtijdig op het spoor te komen.

M.L. Verhulst, arts-assistente
F.M. Nagengast, gastro-enteroloog

Uit de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het St. Radboudziekenhuis te Nijmegen.

Adres: Mw. M.L. Verhulst, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Trefwoorden: **Geneeskunde** – Ziekte van Crohn

Literatuur

¹TYTGAT GNJ, BRUMMELKAMP WH. Inflammatoire darmaandoeningen. In: Tytgat GNJ et al. Leerboek maag-, darm- en leverziekten. Utrecht/Antwerpen: Bohn, Scheltema en Holkema, 1985: 210-23.

²SULLIVAN SN. Hypothesis revisited: toothpaste and the cause of Crohn's disease. *Lancet* 1990; 336: 1096-7.

³PLAOUTH M, JENSS H, MEYLE J. Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(1): 29-37.