

Chronische Diarrhoe und Autoimmunkrankheiten

Peter Schriber, Ilker Uçkay, Richard Kurmann, Res Jost

Medizinische Klinik, Kantonsspital Winterthur

Summary

Chronic diarrhoea and autoimmune diseases

We describe the case of a 71-year-old female patient admitted to our hospital for chronic watery diarrhoea, 7 kg weight loss over the previous four months, and fatigue. Colonoscopy and gastroscopy failed to reveal any macroscopic disorder, but histology confirmed the diagnosis of collagenous colitis. In addition, concomitant autoimmune hypothyroidism was diagnosed and the patient's status improved under a combination of budesonide, bismuth and levothyroxine. Collagenous colitis is a not infrequent cause of protracted diarrhoea in middle-aged women and can only be diagnosed histologically. Since there is often an association with autoimmune diseases such as thyroid disorders, an active search for treatable concomitant autoimmune disease is warranted in the presence of clinical signs.

Fallschilderung

Die 71jährige Patientin wurde wegen chronischem Durchfall mit 7 kg Gewichtsverlust seit vier Monaten zugewiesen. Seit Jahren bestand die Tendenz zu weichen und häufigen Stuhlgängen, die beim Fasten zurückgingen. Hinweise auf eine systemische Krankheit wurden bis auf eine generalisierte Schwäche verneint. Die Allergie-, Familien- und Reiseanamnese, das Resultat von Stuhlkulturen, die Suche nach Parasiten und *Clostridium-difficile*-Toxinen waren unauffällig. Eine vorgängig ambulant durchgeführte Gastroskopie zeigte Erosionen, welche bei fehlendem Nachweis einer *Helicobacter-pylori*-

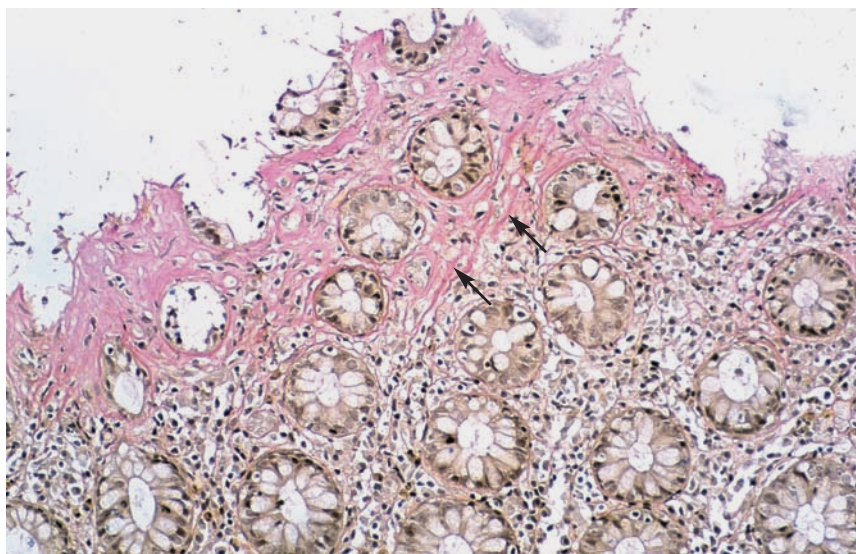


Abbildung 1
Mikroskopische Kolitis: Subepitheliale Entzündung und typisches subepitheliales Kollagenband (Pfeile). *Elastin-van-Gieson Färbung, Vergrösserungsfaktor* × 66.

Infektion als Nebenwirkung der Acetylsalicylsäure interpretiert wurden. Diese hatte unsere Patientin wegen Verdachts auf eine – nicht objektivierte – koronare Herzkrankheit eingenommen. Empirische Therapien mit Probiotika, Loperamid, Ciprofloxacin/Metronidazol sowie Sulfasalazin blieben erfolglos.

Der Eintrittsstatus war bis auf eine ausgeprägte Müdigkeit altersentsprechend. Im Labor fand sich eine hyperregenerative Eisenmangelanämie. Hämolyseparameter, Leber-, Pankreas- und Entzündungswerte waren im Normalbereich. Die Antikörperbestimmungen für Anti-Transglutamin-IgA, Anti-Gliadin-IgG sowie Anti-Endomysium fielen negativ aus. Die Kolonoskopie war makroskopisch unauffällig. Sämtliche histologischen Befunde zeigten jedoch eine aufgesplitterte Basalmembran, ein deutliches subepitheliales Kollagenband sowie Lymphozyteninfiltrationen im Sinne einer Kollagenkolitis (Abb. 1 [4]). Andere intestinale Pathologien wurden nicht gefunden.

Wegen allgemeiner Schwäche, die nicht durch Dehydratation und Anämie allein erklärt werden konnte, wurden die Schilddrüsenparameter bestimmt. Diese wiesen die Konstellation einer primären Hypothyreose mit positiven Anti-Thyreoglobulin- und Anti-TPO-(mikrosomalen)-Antikörpern auf. Die Diagnose einer Kollagenkolitis mit assoziierter Autoimmunhypothyreose wurde gestellt.

Unter einer kombinierten Therapie mit Budesonid und einem Bismuthpräparat, unterstützt durch Loperamid, sistierte die Diarrhoe nach zehn Tagen. Die völlige Beschwerdefreiheit mit Levothyroxin und intravenöser Eisensubstitution nahm mehr Zeit in Anspruch.

Diskussion

Die Kollagenkolitis gehört wie die lymphozytäre Kolitis zu den mikroskopischen Kolitiden. Entsprechend der Bezeichnung «mikroskopisch» kann die Diagnose nur histologisch gestellt werden. Beide Formen weisen eine intraepitheliale Lymphozytose der Dickdarmmukosa (>10 Lymphozyten/100 Epithelzellen) und ein Infiltrat aus Entzündungszellen auf. Nur bei der Kollagenkolitis ist aber das subepitheliale gelegene Kollagenband um bis das Zehnfache verdickt. Eine englische Studie bestätigt eine grosse Unsicherheit hinsichtlich der Diagnosestellung [1].

In 4–13% der Abklärungen wegen chronischen Durchfalls wird eine mikroskopische Kolitis als

Ursache gefunden, vor allem im rechten Kolon [2]. Die Kollagenkolitis tritt typischerweise im sechsten und siebten Lebensjahrzehnt auf. Je nach Literatur und untersuchter Alterspopulation sind Frauen 4- bis 20mal häufiger betroffen als Männer [2]. Die jährliche Inzidenz liegt in Europa zwischen 0,6–2,3/100 000 für die Kollagenkolitis und bei 3,1/100 000 für die lymphozytäre Form, bei älteren Patientinnen jedoch bei bis zu 20/100 000. Klinisch unterscheiden sich die beiden Kolitiden nicht. Die Patienten klagen über chronische wässrige Diarrhoe mit Phasen von Beschwerdelosigkeit, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust, kaum jedoch über Fieber und Erbrechen. Blutungsanämien gehören nicht dazu und – falls vorgefunden – sind sie eher auf andere Ursachen zurückzuführen. In unserem Fall wurde die Eisenmangelanämie durch die Acetylsalicylsäure-Medikation hinreichend erklärt.

Mikroskopische Kolitiden können von verschiedenen Beschwerden des autoimmun-rheumatologischen Formenkreises begleitet sein, zum Beispiel von einer Schilddrüsendysfunktion oder einer rheumatoiden Arthritis. Entsprechend können eine erhöhte Blutsenkungsreaktion, erhöhte antinukleäre Antikörper oder andere Autoimmunmarker nachgewiesen werden [3], wie etwa in unserem Fall die Laborkonstellation einer Hashimoto-Thyreoiditis. Interessant ist ferner, dass etwa ein Drittel der Patienten mit nachgewiesener Sprue Mukosaveränderungen des Kolons zeigt, wie sie auch bei mikroskopischer Kolitis gefunden werden. Hingegen ist die Datenlage hinsichtlich einer begleitenden Sprue bei nachgewiesener Kollagenkolitis widersprüchlich. Mehrere Arbeiten zeigen eine mögliche Koexistenz dieser beiden Autoimmunkrankheiten [4]. Unklarheit besteht auch bezüglich gewisser pathophysiologischer Zusammenhänge: Einige HLA-Assoziationen, hormonelle Einflüsse, Medikamente (NSAR, Histamin-2-Rezeptorblocker), ein abnormer Kollagenmetabolismus und Infektionen werden gelegentlich verantwortlich gemacht [2].

Vollständige Beschwerdefreiheit tritt spontan bei der lymphozytären Form in 60 bis 93% innerhalb von drei bis vier Jahren ein, bei der kollagenen Form ist die Häufigkeit sehr unterschiedlich (2–93%) [2, 5]. Unter Therapie wird ungefähr die Hälfte der Patienten innerhalb von sechs Monaten beschwerdefrei. NSAR als mögliche Auslöser sollten vermieden werden. Tritt auf den symptomatischen Therapieversuch keine Besserung ein, kann die Kombination eines topischen Steroids im Darm mit einem Bismuthpräparat versucht werden. Mesalazin- oder Sulfasalazinpräparate gehören zur nächsten Therapiestufe. Bleibt der Krankheitsverlauf immer noch ungünstig, so ist der Einsatz von systemischen Steroiden, Immomodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) und Octreotid zu diskutieren. Als ultima ratio kommt die chirurgische Resektion in Frage. Wichtig ist, eine erfolgreiche Therapie über acht bis zwölf Wochen fortzuführen, bevor man sie absetzt.

Kommentar

Die Kollagenkolitis ist eine mögliche Ursache von chronischer Diarrhoe, vor allem bei Patientinnen im dritten Lebensabschnitt. Die Diagnose kann nur histologisch mittels Biopsie gestellt werden. Diese ist bei negativem Resultat und begründetem Verdacht zu wiederholen. Bei positivem Befund sollten Anamnese und Diagnostik bezüglich behandelbarer assoziierter Autoimmunkrankheiten wie Sprue, Diabetes Typ 1 und Autoimmunthyreoiditis ergänzt werden.

Danksagung

Wir danken Frau Dr. med. Renata Flury für die freundliche Überlassung des histologischen Bildmaterials und Herrn Dr. med. Matteo Montani für die Unterstützung bei der Verfassung dieses Manuskripts (beide Institut für Pathologie, Kantonsspital Winterthur).

Korrespondenz:

Dr. med. Ilker Uçkay
Service de Prévention et
Contrôle de l'Infection
Hôpitaux Universitaires
de Genève
Rue Micheli-du-Crest 24
CH-1211 Genève 14
ilker.uckay@hcuge.ch

Literatur

- 1 Kitchen PA, Levi AJ, Domizio P, Talbot IC, Forbes A, Price AB. Microscopic colitis: the tip of the iceberg? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:1199–204.
- 2 Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Microscopic colitis: a review. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:794–802.
- 3 Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis: A retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut.* 1996;39:846–51.
- 4 Gillett HR, Freeman HJ. Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. *Can J Gastroenterol.* 2000; 14:919.
- 5 Mullhaupt B, Guller U, Anabitarte M, Guller R, Fried M. Lymphocytic colitis. Clinical presentation and long term course. *Gut.* 1998;43:629–33.