

7. Zürcher oberländer GastroMeeting 2007

*Chronische Diarrhoe
2 Fälle - zum Mitraten*

Dr. med. Gerold J. Müntz, Uster

1. Fall K. B. Rentner 1933

Konsilium Juli 2006:

- *Colon irritabile mit Obstipation (Kolo. normal)*
- *Cholecystolithiasis*
- *Adipositas (BMI 33); Hyperlipidämie;*
- *Nikotinabusus; art. Hypertonie*
- *Generalisierte Arteriosklerose:*
 - AC-Bypass 2001*
 - PAVK Stad. Iib bds; St.n. γ-Graft 1990*
 - PTA A. femoralis rechts 2000/2001*
 - Cerebrovask. Verschlusskrankheit TIA li 2001*
 - Verschluss der A.vertebralis li und re*
- *Diabetes mellitus Typ 2 (1980) Insulin (1990)*
- *St.n.Diskushernienoperation 3x*
- *COPD*

1. Fall K. B. Rentner 1933

Konsilium März 2007:

JL: Darrhoe 10x tagsüber, 3-4 nachts seit Aufenthalt in der Dominikanischen Republik Dez.06. Keine Abdominalschmerzen ausser leichten Tenesmen. Baktrim und Norfloxacin hätten vorübergehend geholfen. Stuhlbakt. und -parasitologie neg. Noxen: 10-15 Zig. tgl.; C2 selten

*Medi: Nifedipin 20mg 1-/-; Zestril 20mg 1-/-
Pravalotin 40mg -/-1; Torem 10mg 2-/-/
Aspirin cardio 100mg 1-/-; Nitroderm TTS 5
Nexium 40mg; Insulatard HM -/- 20IE
Actrapid Nachspritzschema, Temesta 1mg -/-1
Nitroglycerinkps. n.B.; Ponstan n.B. 1/1/1/1*

1. Fall K. B. Rentner 1933

Status: 74j reduzierter AZ; 173cm/88kg (BMI 29kg/m²)
BD 173/75; PF 99/` Abdomen weich, indolent, DG
lebhaft, keine Organomegalie;

Labor: Hb 12,6 g/dl; Lc 8800 normale Verteilung
Elektrolyte, Kr, Transaminasen alles normal
Stuhlbakt. und - parasitologie negativ
HbA1c 7,6

Sigmoidoskopie: Leichte diffuse, entzündliche Ver-
änderungen.

Histo: Stark aktive Entzündung ohne Zeichen von
Chronizität, Kryptenempyeme mit deutlicher Be-
teiligung von Neutrophilen.

1. Fall K. B. Rentner 1933

Diganose? Was hat er, welche Massnahmen?

*DD: Infektöse Enterokolitis (exotischer Erreger)
Entzündliche Darmerkrankung (IBD)/ischämisch
Kolonkarzinom
Mikroskopische Kolitis
Sprue
Exokrine Pankreasinsuffizienz
Medikamentös bedingte (NSAR-induzierte Diarrhoe)
Lactoseintoleranz
Colon irritabile
Aethylbedingt; andere Getränke
Antibiotikaassoziierte Diarrhoe
Hyperthyreose
Zollinger Ellison - Syndrom*

1. Fall K. B. Rentner 1933

NSAR - bedingte Toxizität im unteren GI-Trakt

Dünndarm

Diarrhoe

Abdominalbeschwerden

Erhöhte Mucosapermeabilität

Schleimhautentzündung

Blut- und Eiweissverlust

Ulceration/Perforation

Dickdarm

Colitis ulcerose

Morbus Crohn

Nekrotisierende Kolitis

Proctitis

Unspez. Kolitis

Kollagenkolitis

Ulceration/Perforation

1. Fall K. B. Rentner 1933

Geschätzte NSAR - bedingte Toxizität/NW

1/5	Dyspepsie
1/20	Ulcus gastrointestinal
1/400	Ulcuskomplikation
1/8000	Tod an Komplikation

NSAR - bedingte Toxizität im unteren GI-Trakt

*Multizenter/doppelblinde/randomisierte/prospektive Studie
4029 P. Naproxen 2x500 mg; 4047 P. Rofecoxib 50mg tgl.
über ein Jahr*

*8076 Patienten > 50j (>40j mit Steroiden)
mit rheumatischer Arthritis*

Kriterien: *Blutung: Hb-Abfall von 2g/dl oder Hospitalisation
wegen Perforation, Obstruktion; symptomatische
Ulceration, Divertikulitis*

Ausschlusskriterien: *Aspirin, andere Plättchenaggr.Hemmer
Antikoagulation, PPI, Misoprostol, Sucralfat ;
Pat. mit Läsionen im oberen GIT wurden ausgeschlossen*

NSAR - bedingte Toxizität im unteren GI-Trakt

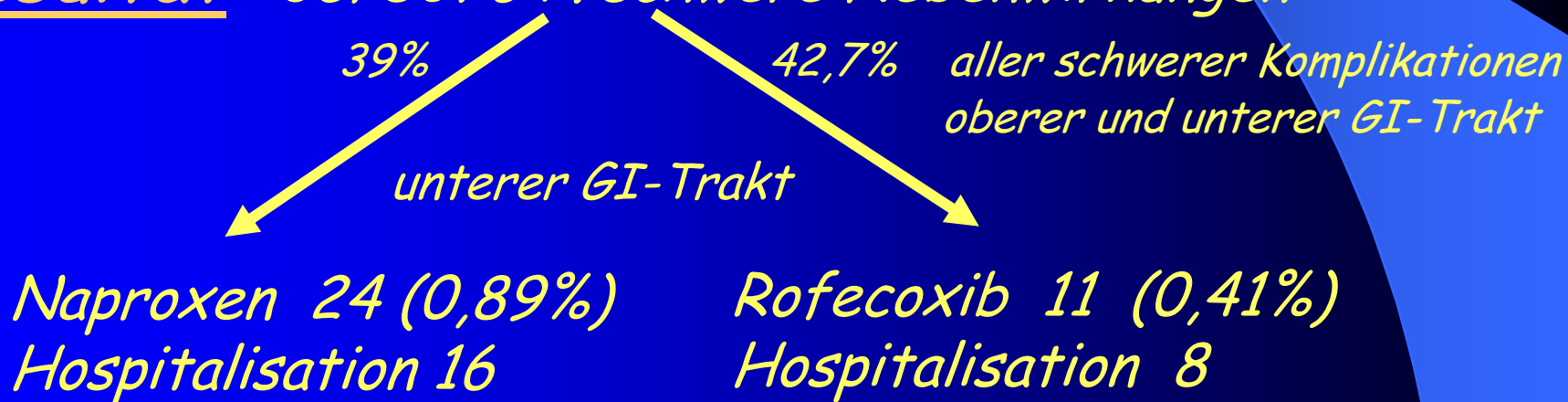
80% Frauen; 25% 65j oder älter;

56% unter Steroiden; Beobachtungszeit 9/12

Studienabbrüche: Naproxengruppe: 28,5% (16%NW)

Rofecoxibgruppe: 29,3% (16,% NW)

Resultat: 35/8076 P. schwere Nebenwirkungen



NSAR - bedingte Toxizität im unteren GI-Trakt

Fazit

*Naproxen: 0,9 % verantwortlich für schwere NW
im unteren GI-Trakt pro Jahr*

*Rofecoxib: 0,4 % d.h. 54 % weniger mit dem
Cox-2 Hemmer*

2. Fall K.F. Monteur 1944

Konsultation April 2006:

*JL: Verdauungsprobleme/Blähungen; übelriechende Winde
Seit 2,3 Monaten breiige-schaumige Stühle 2-3 tgl.
2-3x/Wo nachts; Appetit gut, Gewichtsabnahme 4kg;
Leistungseinbruch, schnelle Ermüdbarkeit.
Noxen: gel. 1 Glas Wein/Bier; Nichtraucher*

*Reisen: Keine fernöstliche/Tropenaufenthalte
Ernährung: Meidet seit kurzem Milch;
Cola, Rivella*

*PA: Herpes zoster links thorakal 03
Appendektomie und Diphtherie als Kind*

FA: Bland; 1 Sohn, 1 Schwester und Halbbruder gesund

2. Fall K.F. Monteur 1944

Konsultation April 2006:

Status: 62j. P. in ordentlichem AEZ; 180cm/69kg
BD 130/85 mmHg; PF 60/`; Abdomen weich,
indolent; DG: Lebhaft; App.-Narbe
Ca. 2cm grosser Knoten linker Kieferwinkel

Labor: BSR 4mm/h; CRP 0,4mg/l; Lc 5900; Thz 190'000
Hb 14,3g/dl; (MCV 91); GPT 32U/l; γ GT 8 U/l
Kr 81 μ mol/l

Labor: **Ferritin 11,1 μ g/l**, B12 187 (168-710)pmol/l
Folsäure 4,1nmol/l (13,6-34,9)
Stuhlparasitologie: **Blastozystis hominis**
Dientamoeba fragilis

2. Fall K.F. Monteur 1944

Diganose? Was hat er, welche Massnahmen?

- ✓ *Infektöse Enterokolitis , Parasiten*
- ✓ *Entzündliche Darmerkrankung (IBD)/ischämisch*
- ✓ *Kolonkarzinom*
- ✓ *Mikroskopische Kolitis*
- ✓ *Sprue*
- ✓ *Exokrine Pankreasinsuffizienz*
- ✓ *Medikamentös bedingte (NSAR-induzierte Diarrhoe)*
- ✓ *Lactoseintoleranz*
- ✓ *Colon irritabile*
- ✓ *Aethylbedingt; andere Getränke*
- ✓ *Antibiotikaassoziierte Diarrhoe*
- ✓ *Hyperthyreose*
- ✓ *Zollinger Ellison - Syndrom*

2. Fall K.F. Monteur 1944

Anti-tTG: 128 KU/l (-7)

Ileokolonoskopie: O.B. inkl. Histologie

Obere Panendoskopie: Kleine Hiatusgleithernie
Schleimhautatrophie im Duodenum

Histologie: Duodenalschleimhaut mit ausgeprägter aktiver und chronischer Entzündung, Kryptenhyperplasie und subtotale Zottenatrophie, passend zu Zöliakie (MARSH Typ IIb)

ORL-Konsilium: Pleomorphes Adenom der Glandula parotis links

Verlauf: Unter Diät Normalisierung der Stuhlgewohnheiten; Gewichtszunahme 3-4 kg; Normalisierung der Laborparameter

2. Fall K.F. Monteur 1944

Fazit

- *Zoeliakie (MARSH Typ IIIb)*
- *Adenom der Glandula parotis links*
- *Blastozystis hominis und Dientamöba fragilis*
- *Herpes zoster links thorakal 03*
- *App. und Diphtherie als Kind*

Zoeliakie

Definition: Gluten sensitive Enteropathie

- **Immunvermittelte Enteropathie des Dünndarms (keine Allergie)**
- Vorkommen in prädisponierten Individuen (HLA:DQ₂ 90%)
- Nach Einnahme von Prolaminen = alkohol-lösliche, glutamin- und prolinreiche Proteine aus Weizen, Roggen und Gerste

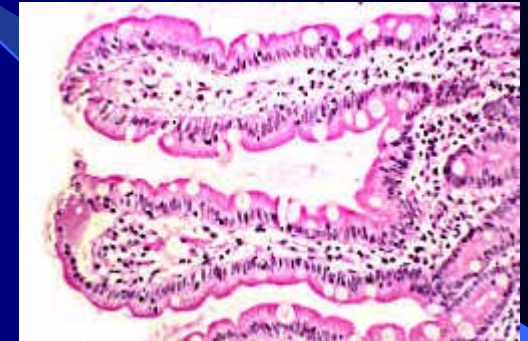
Histologie

Einteilung der histologischen Läsionen nach Marsh:

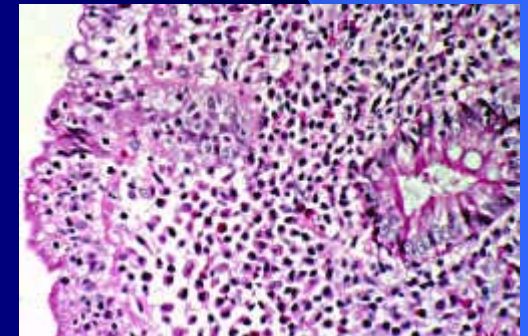
- Stadium 1: Infiltration der Lamina propria mit Lymphozyten und Plasmazellen
- Stadium 2: Hyperplasia der Krypten
- Stadium 3: Verlust der Villi

Klinische Korrelation kleiner als 100%

normal



Zöliakie



Who to test

How to test

Who to treat

How to monitor

Who to test

Symptome

Kleinkindesalter

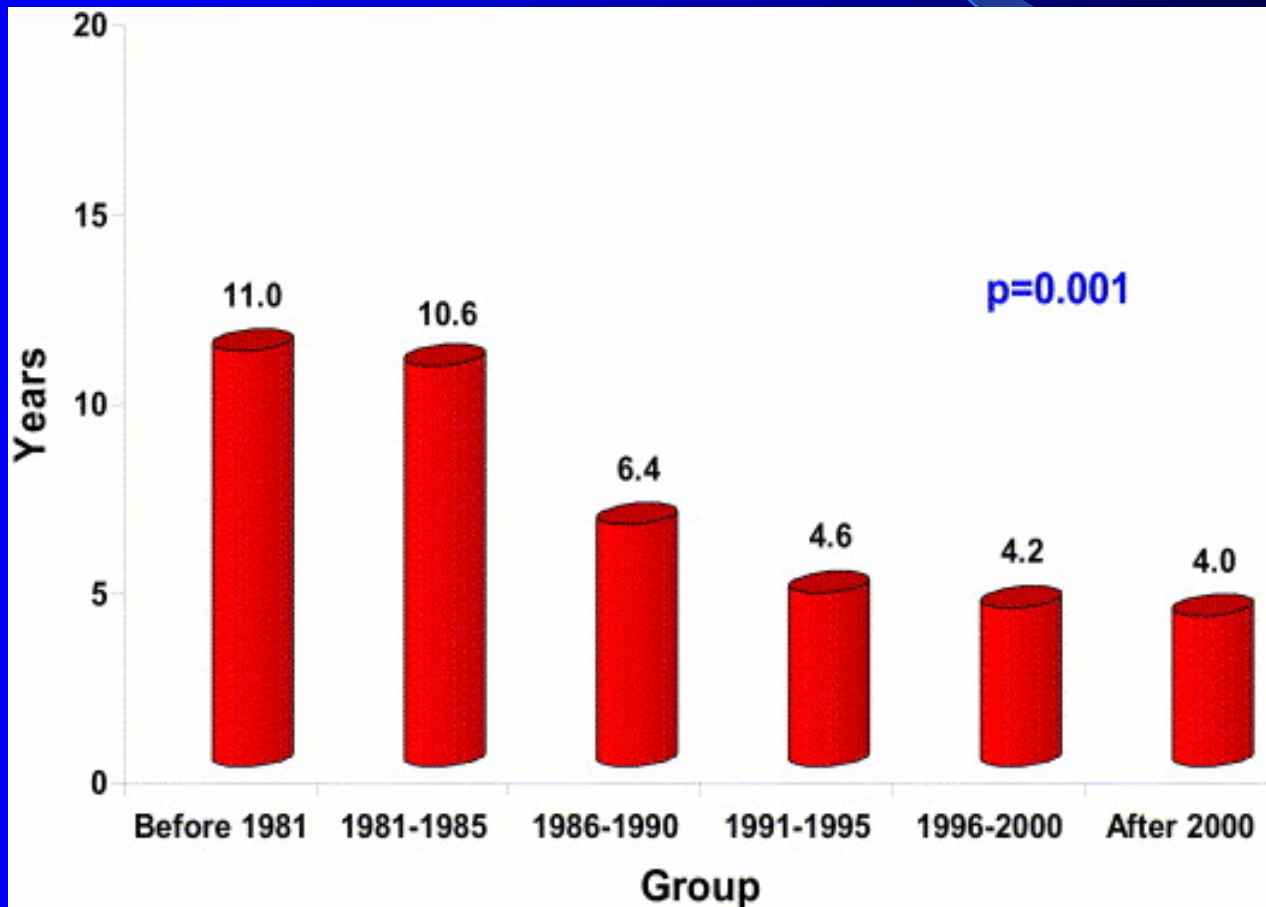
- symptomatische Malabsorption
- schlechte Laune
- Durchfälle, Zoeliakiekrisen

Adoleszenz

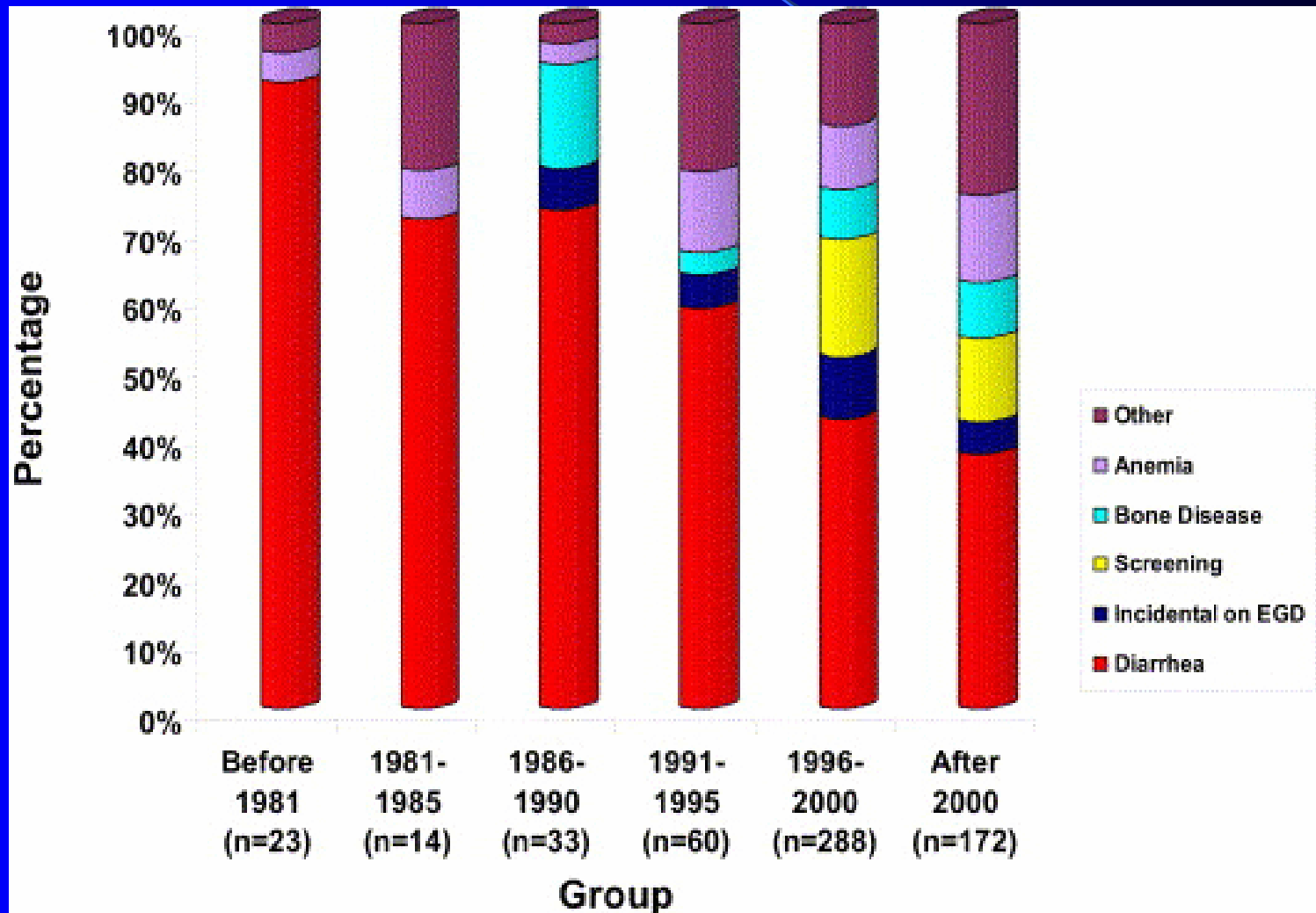
- Wachstumsrückstand, Pubertätsverspätung
- Osteoporose
- Bauchschmerzen, Blähungen, Erbrechen, Mundaphten
- Anämie
- Leistungsschwäche
- Sterilität, Aborte, niedriges GG

Zoeliakie

Dauer der Symptomatik vor der Diagnose



Trend in der Erstsymptomatik



Besonderheiten

Besondere Manifestationsformen

- Dermatitis herpetiformis Duhring
- Zerebelläre Ataxie
- Zerebrale Verkalkungen und Epilepsie

Begleiterkrankungen

- Erhöhte Prävalenz autoimmuner Krankheiten: Diabetes mellitus, autoimmune Thyroiditis, u.a.
- IgA-Mangel, Down syndrome, (FA);

Spätfolgen

- Maligne Tumoren insgesamt 1.3-mal häufiger,
- Maligne lymphoproliferative Erkrankungen 5-mal häufiger (West J et al. BMJ, 2004)

How to test

Gewebs-Transglutaminase (tTG)

Identification of tissue transglutaminase as
the autoantigen of celiac disease

Walburga Dieterich, Tobias Ehnis, Michael Bauer,
Peter Donner, Umberto Volta, Ernst Otto Riecken
& Detlef Schuppan

Nature Medicine 3: 797, 1997

IgA-Autoantikörper; bei IgA-Mangel.....IgG Autoantikörper
Sensitivität: 98,7%, Spezifität 98,6%
Korrelation mit IgG Endomysium Ag ($r = 0,91$)

Gut 2003, 52: 1567-1571

How to test

TTG: Immunglobulin A Anti-Gewebs Transglutaminase
als initialer Test, inkl. IgA (IG-Zoeliakie!)

Bei IgA-Mangel in symptomatischen Kindern Zoeliakie in ca. 2%
TTG IgG muss getestet, resp. eine **Biopsie** durchgeführt werden
ev. andere Schleimhautschäden. Ev. HLA-Typisierung
oder Diätversuch

Empfehlung: **Mehrfachbiopsie** (4) in jedem Fall

Marsh Typ 3 (Atrophie der Villi) charakteristisch

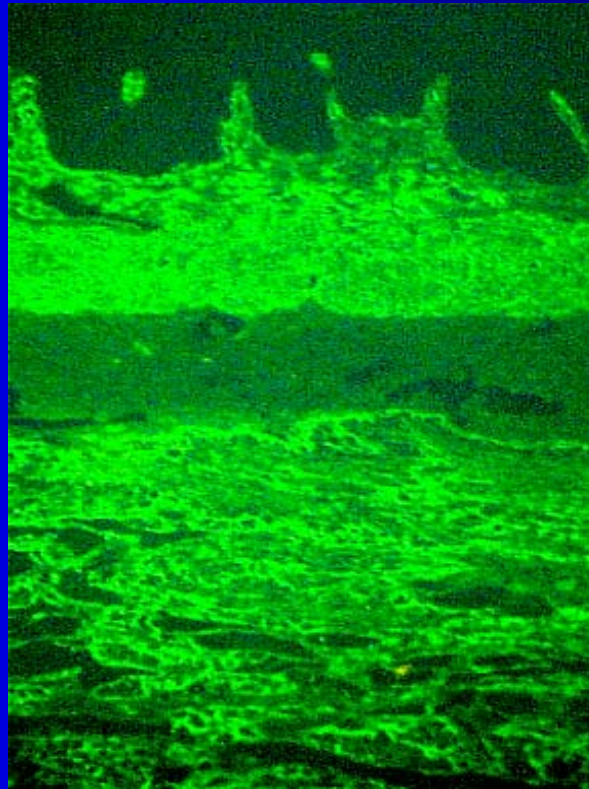
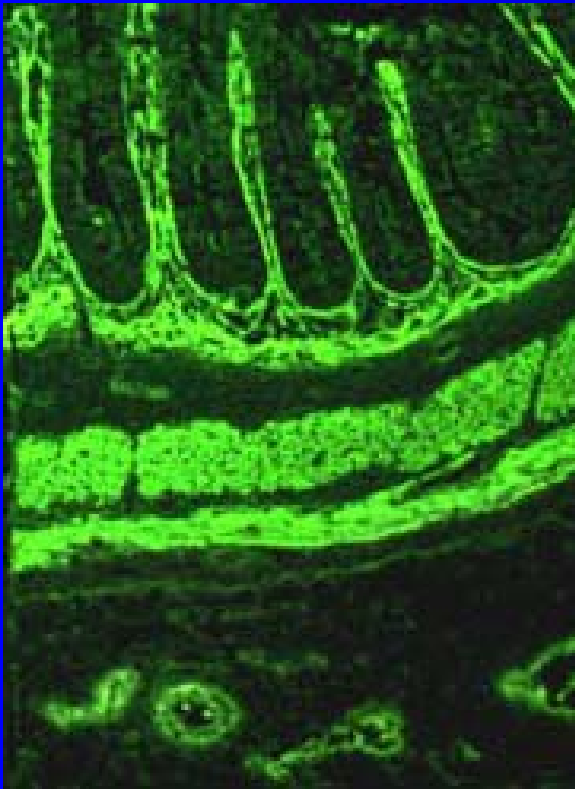
Marsh Typ 2 (Kryptenhyperplasie Infiltration vereinbar Ak?

Marsh Typ 1 (Infiltration allein) unspezifisch Ak?

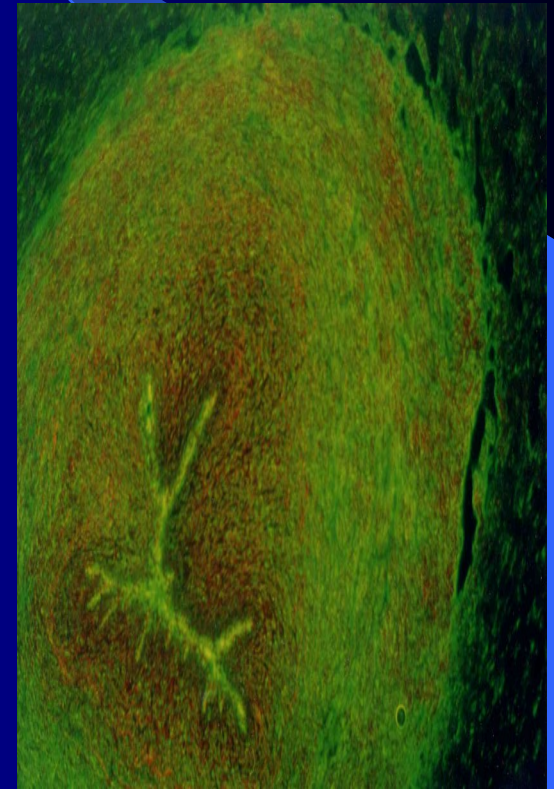
Anti-Endomysium IgA

Indirekte Immunfluoreszenz auf:

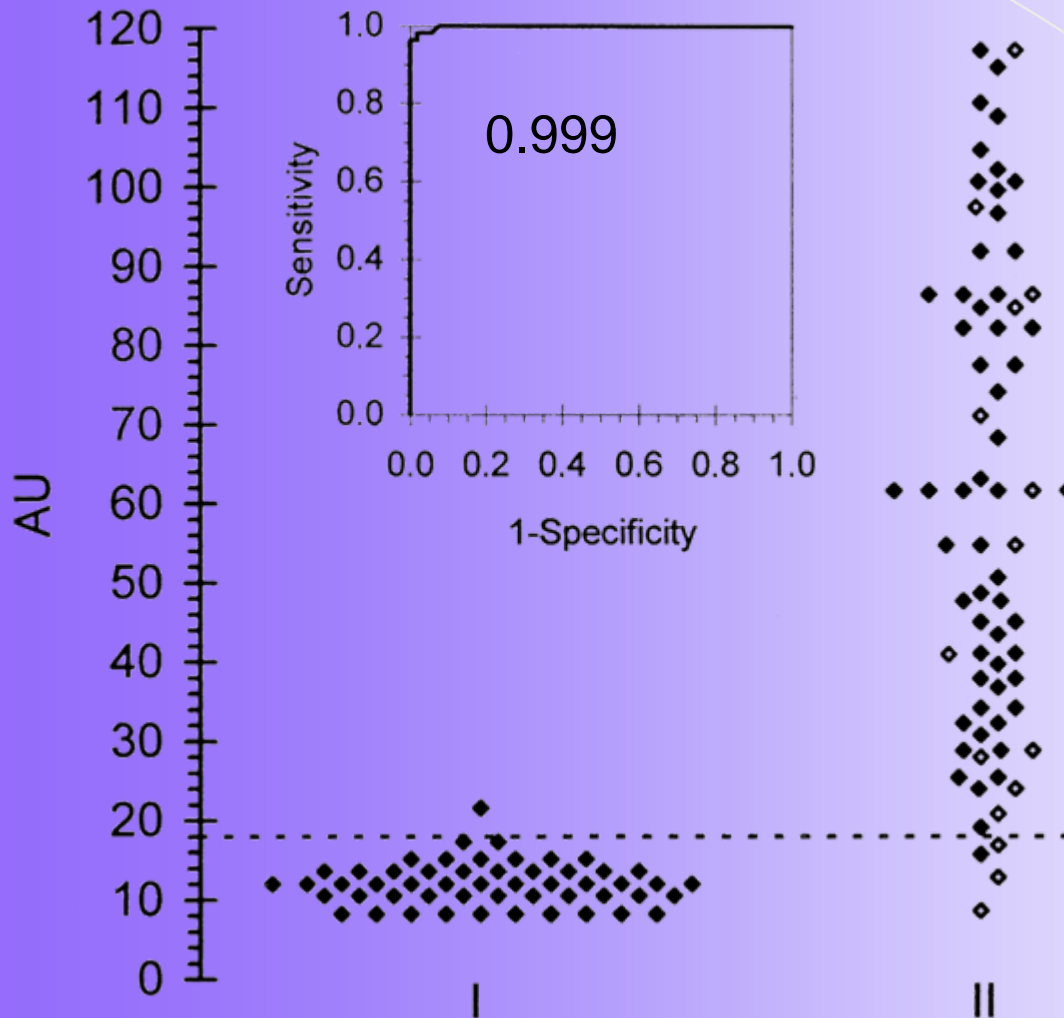
Affen-Oesophagus



Nabelschnur



human tTG IgA



human tTG IgA

122 Patienten mit VD auf Sprue (Marsh IIIA partiell und IIIB total)
tTG IgA und Biospie

Gesamtsensitivität 70,6%;
Positiver Vorhersagewert
91,1%

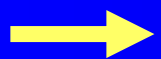
Gesamtspezifität 65%
Negativer Vorhersagewert
30,2%

P. mit totaler Zottenatrophie	Sensitivität	90%
partieller Zottenatrophie		42%

Who to treat

Alle symptomatischen Kinder/Erwachsene mit charakteristischen histopathologischen Veränderungen

Alle asymptomatischen Kinder/Erwachsene mit histopath. Evidenz



Evidenz von Risikominderung von Karzinomen

How to treat

Glutenfreie Diät

Ev. Substitution von Fe, Folsäure, B₁₂

How to monitor

Ueberprüfung: Symptome, Wachstum, Status

tTG nach 6 Monaten

Hämatogramm, Ca, Albumin

Quick, GOT, AP, TSH

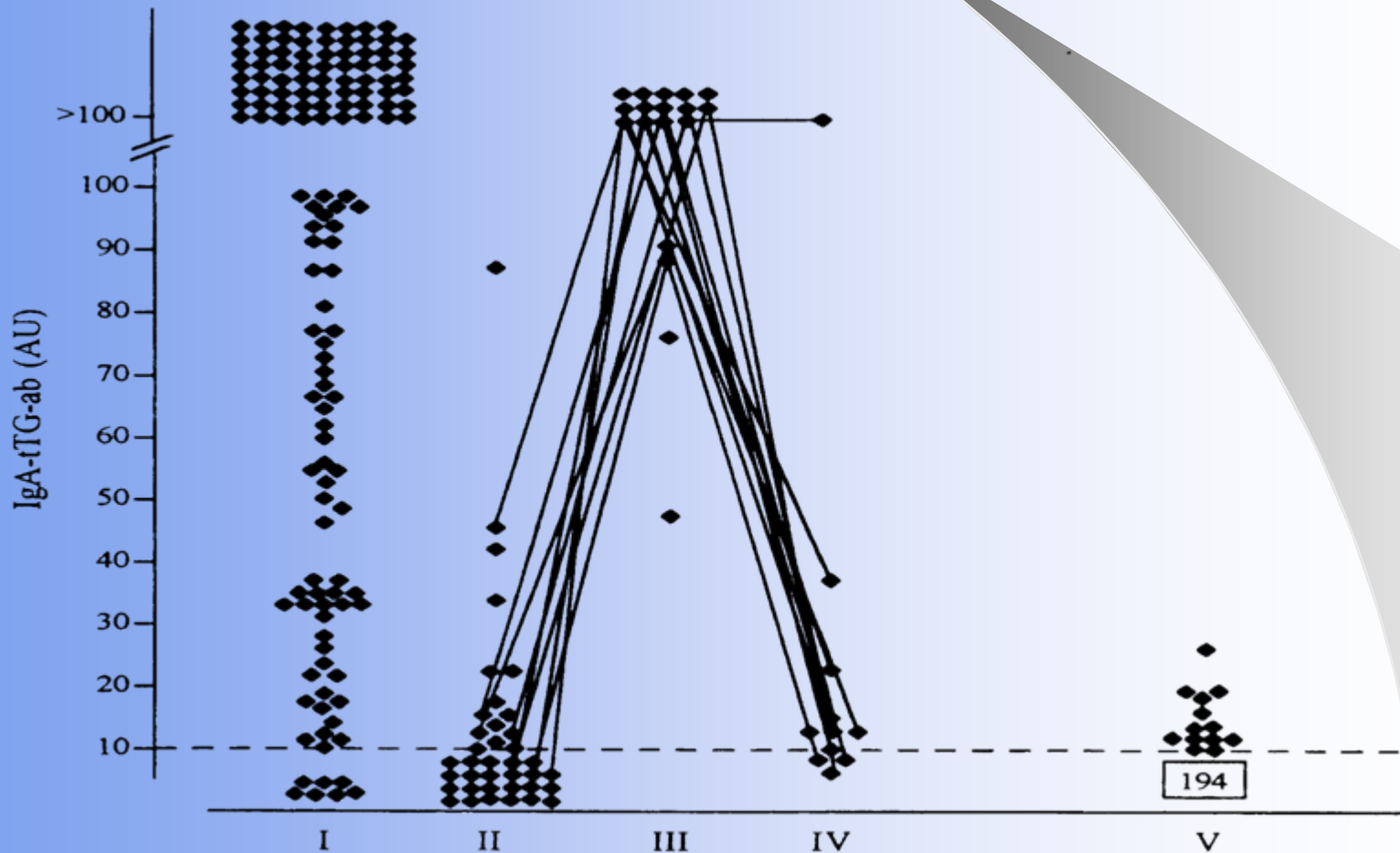
Osteodensitometrie (IG-Zoeliakie)

Ferritin, B₁₂, Folsäure

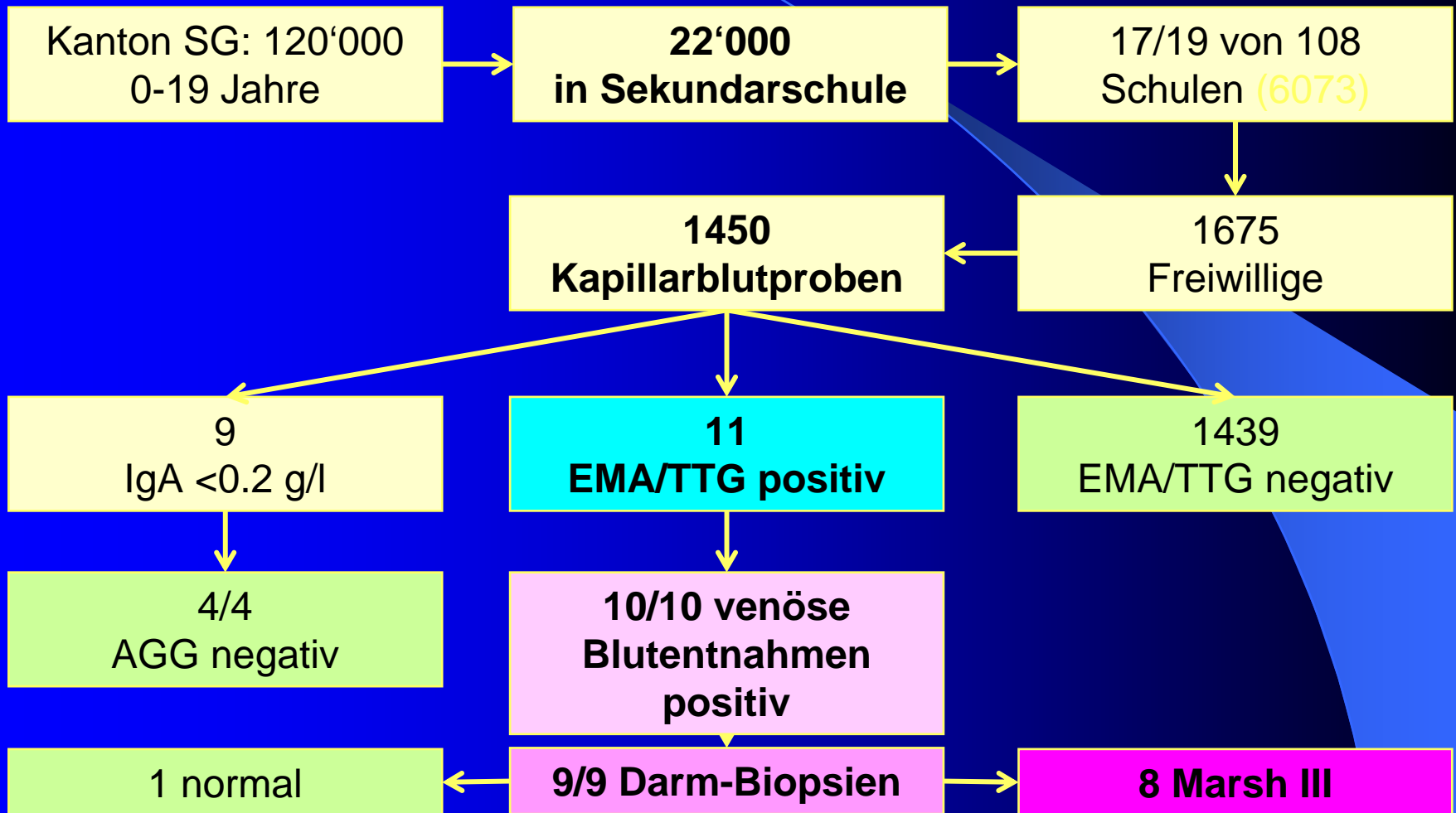
Generelle Durchführung einer Verlaufsgastroskopie

Nach 12 Monaten nicht empfohlen (IG-Zoeliakie)

- I Neu diagnostizierte, unbehandelte Zöliakie-Patienten n = 136
- II Zöliakie-Patienten unter Gluten-freier Diät n = 38
- III Zöliakie-Patienten während Gluten-Exposition n = 18
- IV Zöliakie-Patienten nach Wiederaufnahme der Diät n = 11
- V Kontrollen mit normaler Dünndarm-Mukosa n = 207



Screening bei Jugendlichen



Zöliakie-Prävalenz bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen

Land	N	Alter	Antikörper	Biopsie
Schweden (Carlsson 2001)	690	2.5 j.	1.3%	1.2%
Ostschweiz (Rutz, 2002)	1450	11-18 j.	0.75%	0.55%
Finnland (Mäki 2003)	3654	7-16 j.	1.5%	1%
Italien (Tommasini 2004)	3188	6-12 j.	1.3%	0.95%
England (Bingley 2004)	5470	7.5 j.	1%	
Alle Studien Total	> 90'000		ca. 1%	

Grundsätze zum Zöliakie-Screening

Pekka Collin *Gastroenterology* 128 (2005):

- Ein breites Screening der Bevölkerung ist nicht indiziert.
 - Der Langzeitverlauf von symptomlosen Zöliakie-Betroffenen und ein möglicher positiver Effekt der Diät sind noch nicht bekannt.
 - Diät selbst ist einschränkend für die Lebensqualität.
 - Das Kosten-Nutzen-Verhältnis für ein Massenscreening ist nicht geklärt.
- Bei Verdacht auf Malabsorption oder eine spezielle Form der Zöliakie ist ein Screening indiziert.
Eigentlich handelt es sich hier um eine Differentialdiagnose.
- Bei Vorkommen von Zöliakie in der Familie oder Vorliegen einer Zöliakie-assoziierten Erkrankung ist ein Screening bedingt indiziert, wenn zusätzliche Verdachtssymptome vorliegen.

Screening von Risikopopulationen ?

Verdacht auf Malabsorption	Anzahl Patienten	Pos. Zöliakie-Screeningtest	Biopsie bestätigt
Osteoporose ¹	266	4.5%	3.4%
Eisen- oder Folsäuremangel ₂	258	11%	4.7%
Reproduktionsprobleme ³	200		2.5%

¹ Stenson WF et al. *Arch Int Med* 165 (2005)

² Howard MR et al. *J Clin Pathol* 55 (2002)

³ Tiboni GM et al. *Hum Reprod* 21 (2006)

Zöliakie-Screening bei Erwachsenen

Screening empfohlen

- Verdacht auf Malabsorption:
 - Eisenmangel ungeklärter Aetiologie
 - Osteoporose
 - Verlängerte Prothrombinzeit ungeklärter Aetiologie
 - Laktose-Intoleranz ungeklärter Aetiologie
 - Hypcholesterolämie, tiefes HDL
- Verdacht auf Dermatitis herpetiformis
- Chronische gastrointestinale Symptome
- Occipitale Epilepsie mit bilateralen cerebralen Verkalkungen

Screening empfohlen bei zusätzlichen Verdachtssymptomen

- Fälle von Zöliakie in der Familie
- Infertilität, gehäufte Aborte
- Autoimmunerkrankung:
 - Autoimmun-Thyreoiditis
 - Diabetes mellitus Typ I
 - Sjögren-Syndrom
 - Addison-Erkrankung
- Periphere Polyneuropathie
- Cerebelläre Ataxie
- Chronische Lebererkrankung
- Leberenzym Erhöhung ungeklärter Aetiologie
- Tuberkulose

7. Zürcher oberländer GastroMeeting 2007

Fazit Zöliakie:

- Zöliakie ist nicht selten (1/100) (Fe-, Folsäuremangel)
- Diagnostik ist einfach: (anti-tTG, inkl. IgA; Gastroskopie)
- Behandlung ist einfach und effektiv

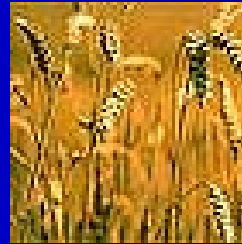
Dr. med. Gerold J. Müntz, Uster

Lymphomrisiko bei Zöliakie

Studie	Anzahl Zöliakie Patienten	Mittlere Beobachtungszeit Patientenjahre	Malignome SIR	Lymphome SIR
Schweden (Askling 2002)	CD 11'019	CD 97'236 PJ	CD 1.3	CD 5.9
	DH 1'354	DH 14'451 PJ	DH 1.2	DH 1.9
UK (West 2004)	4'732	3.5 Jahre 18'923 PJ	134 (2.8%) 1.3	23 (0.5%) 4.8
Finland (Collin 2006)	CD 781	CD 10'956 PJ	CD 1.2	CD 3.2
	DH 366	DH 6'289 PJ	DH 1.0	DH 6.0

Zoeliakie

Gluten = Kleber



Prolamine
alkohol-löslich

Glutenine
nicht alkohol-löslich
toxisch ?

**Nicht toxische
Prolamine**

Reis, Mais, Hafer(?)

Toxische Prolamine
>30% Glu, >15% Pro

Weizen: α , β , γ , ω Gliadine 33%

Gersten: Hordeine 25%

Roggen: Secaline 20%

(Hafer: Avenine 14%)

2. Fall K.F. Monteur 1944

Diganose? Was hat er, welche Massnahmen?

- ✓ *Infektöse Enterokolitis, Parasiten*
- ✓ *Entzündliche Darmerkrankung (IBD)*
- ✓ *Kolonkarzinom*
- ✓ *Mikroskopische Kolitis*
- ✓ *Sprue/Zoeliakie*
- ✓ *Exokrine Pankreasinsuffizienz*
- ✓ *Lactoseintoleranz*
- ✓ *Colon irritabile*
- ✓ *Medikamentös bedingte (NSAR-induzierte Diarrhoe)*
- ✓ *Aethylbedingt; andere Getränke*
- ✓ *Antibiotikaassoziierte Diarrhoe*
- ✓ *Hyperthyreose*
- ✓ *Zollinger Ellison - Syndrom*