

Zweifel am Vorliegen einer Zoeliakie

Sprue-ähnliche Enteropathie und viszerales Angioödem

Robin Küchler^a, dipl. Arzt; Prof. Dr. med. Jan-Olaf Gebbers^b; Dr. med. Markus Kubli^a

^a Medizinische Klinik, Spital Oberengadin; ^b Institut für Pathologie, Kantonsspital Graubünden



Hintergrund

Wir berichten über einen 60-jährigen Patienten mit rezidivierenden, akuten Oberbauchschmerzen, Durchfall und Gewichtsverlust. Die Abklärungen ergaben ein viszerales Angioödem sowie eine zu einer Zoeliakie passende Histologie. Die Zoeliakie-spezifischen Antikörper waren aber negativ.

Fallbericht

Anamnese und Status

Der 60-jährige Patient wurde zugewiesen wegen seit vier Monaten bestehenden Durchfalls (4×/Tag, nicht blutig), Gewichtsverlust von 8 kg sowie episodisch auftretender, epigastrischer, druckartiger Schmerzen, einhergehend mit Übelkeit und Erbrechen. Am Eintrittstag sowie bereits vier Wochen zuvor waren die Oberbauchschmerzen – nach schmerzfreiem Intervall – jeweils akut aufgetreten. In der Vorgeschichte fanden sich eine Hypothyreose (Levothyroxin-Natrium 0,05 mg/d), eine arterielle Hypertonie (Olmesartan 20 mg/d, unregelmässige Einnahme seit sechs Jahren) sowie eine gastroösophageale Refluxkrankheit (Pantoprazol 20 mg/d, bei Bedarf). Eine obere Panendoskopie mit Biopsien sowie eine Ileokoloskopie 18 Monate zuvor waren unauffällig – bis auf eine kleine axiale Hiatushernie sowie ein tubuläres Adenom im Colon transversum.

Bei Eintritt lagen die Vitalparameter in der Norm (Blutdruck 125/78 mm Hg, Puls 69/min, Temperatur 36,5 °C). Klinisch fand sich ein weiches Abdomen mit leichter Druckdolenz im Oberbauch. Darmgeräusche waren nur spärlich vorhanden.

Befunde und Diagnose

Die Laborabklärung bei Eintritt ergab eine leichte Leukozytose von 11000 g/l sowie ein Hämoglobin von 184 g/l bei ansonsten unauffälligem Differentialblutbild. Die übrigen Parameter (Elektrolyte, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Kreatinin und C-reaktives Protein [CRP]) waren unauffällig.

Sonographisch waren dilatierte, flüssigkeitsgefüllte Dünndarmschlingen mit Pendelperistaltik – als Aus-

druck einer Passagestörung – nachweisbar. Die am Eintrittstag durchgeführte Computertomographie (CT) des Abdomens zeigte einen Retentionsmagen sowie eine zirkuläre Wandverdickung des Duodenums, insbesondere im Bereich der Pars descendens und der Pars horizontalis ohne perifokale Reaktion (Abb. 1). Ein Kalibersprung war nicht nachweisbar.

Die Tryptase im Serum lag in der Norm. Die Stuhluntersuchung ergab ein erhöhtes Calprotectin (1670 mg/kg Stuhl, Norm <50), dies bei unauffälligem Multi-PCR auf enteropathogene Erreger.

Passend zum Befund im CT fand sich in der Gastroskopie am Folgetag eine ödematöse Duodenalschleimhaut (Abb. 2). Biopsien aus dem Dünndarm wurden entnommen. Die Ileokoloskopie war unauffällig.

Eine Magnetresonanz-Enterographie am dritten Hospitalisationstag ergab – etwas überraschend – eine unauffällige Darstellung des Dünndarms ohne Wandverdickung oder Passagestörung.

Die Biopsien aus dem Kolorektum waren unauffällig. In der Mukosa des Magenansatzes fand sich herdförmig eine intraepitheliale CD3-Lymphozytose, vereinbar mit



Abbildung 1: Abdomen-Computertomogramm mit zirkulärer Verdickung der Duodenalwand (pars horizontalis).



Robin Küchler

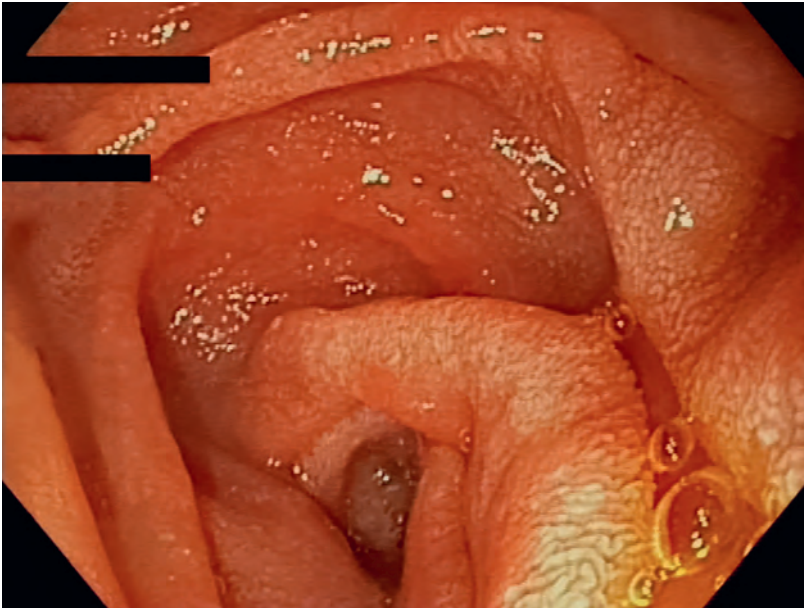


Abbildung 2: Endoskopie mit ausgeprägtem Ödem der Duodenalwand.

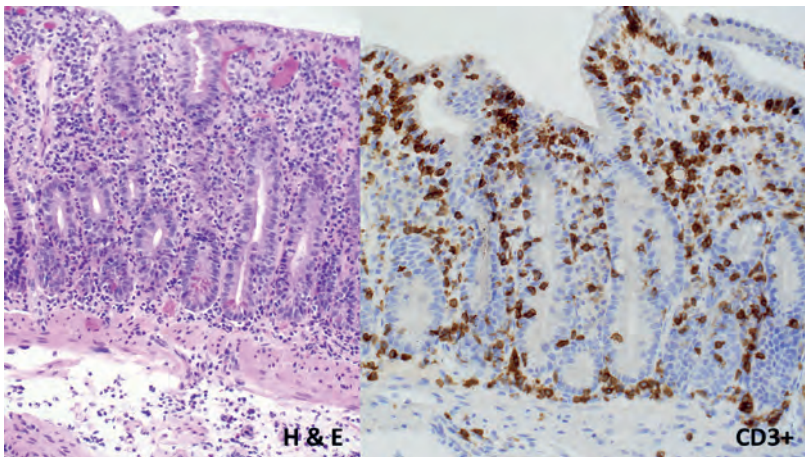


Abbildung 3: Totale Zottenatrophie der Duodenalschleimhaut mit Kryptenhyperplasie (links, H&E-Färbung) und deutliche intraepitheliale Lymphozytose (rechts, Immunhistochemie) entsprechend der Befunde bei einer Zöliakie. 55-fache Vergrößerung.

einer lymphozytären Gastritis. In den Duodenalbiopsien war eine totale Zottenatrophie mit deutlicher Kryptenhyperplasie und intraepithelialer Lymphozytose (CD3-Lymphozyten) nachweisbar (Abb. 3).

Insgesamt war der Befund somit passend zu einer gluten-induzierten Enteropathie (Marsh Typ 3c). Negative Zöliakie-spezifische Antikörper sowie unauffällige Duodenalbiopsien 18 Monate zuvor liessen am Vorliegen einer Zöliakie zweifeln. Anamnestisch fiel auf, dass die Symptomatik sowohl am Eintrittstag als auch vier Wochen zuvor jeweils zwei bis drei Stunden nach Einnahme von Olmesartan aufgetreten war. In den letzten Wochen war das Olmesartan aufgrund normaler Blutdruckwerte pausiert worden. Tatsächlich konnten sowohl die akut aufgetretenen Oberbauch-

schmerzen einhergehend mit Übelkeit und Erbrechen (viszerales Angioödem) als auch die seit vier Monaten bestehende Diarrhoe mit Gewichtsverlust (Atrophie der duodenalen Zotten bei Sprue-ähnlicher Enteropathie) auf den AT1-Antagonisten Olmesartan zurückgeführt werden.

Therapie und Verlauf

Olmesartan wurde am Eintrittstag sistiert. Das CRP stieg im Verlauf transient leicht an (maximal 31 mg/l). Das Calprotectin im Stuhl war bereits eine Woche nach Absetzen des Olmesartan regredient (119 mg/kg Stuhl). Im Rahmen eines Malabsorptionssyndroms fanden sich ein Folsäure-, ein Vitamin-B12- und ein Vitamin-D3-Mangel, die substituiert werden mussten. Bei sekundärer Laktoseintoleranz erfolgte eine laktosearme Diät. Die Schmerzsymptomatik trat im Verlauf nicht mehr auf. Die Diarrhoe sistierte und der Patient nahm an Gewicht zu.

Diskussion

Die Sprue-ähnliche Enteropathie ist eine seltene, jedoch gravierende Nebenwirkung des AT1-Antagonisten Olmesartan. Sie ist klinisch charakterisiert durch eine chronische Diarrhoe mit Gewichtsverlust. Histologisch findet sich ein Sprue-ähnlicher histopathologischer Befund in der Duodenalschleimhaut. 2013 erliess die «US Food and Drug Administration» (FDA) im Rahmen ihrer «Drug Safety Communication» eine entsprechende Warnung für Olmesartan. Inzwischen wurde dieses Krankheitsbild auch unter anderen Sartanen (wie Valsartan) beobachtet [1].

Beschrieben wurde die Sprue-ähnliche Enteropathie unter Olmesartan erstmals 2012 anhand einer – bis heute grössten – Fallserie von 22 Patienten [2]. Die meisten Patienten standen bereits Monate bis Jahre vor Auftreten der Diarrhoe unter Therapie mit Olmesartan. Alle litten seit längerem an Durchfall (median 19 Monate) sowie schwerem Gewichtsverlust. Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Blähungen und Müdigkeit waren weitere häufige Symptome. Mehr als die Hälfte der Patienten musste aufgrund der ausgeprägten Symptomatik hospitalisiert werden. Zöliakie-spezifische Antikörper waren bei keinem Patienten nachweisbar. Die Duodenalschleimhaut wurde endoskopisch als unauffällig, atroph oder nodulär beschrieben – nicht aber als ödematös wie bei unserem Patienten. Bei allen Studienteilnehmern zeigten die Duodenalbiopsien eine villöse Atrophie, die bei der Mehrheit vollständig war. Bei einem Drittel fand sich ein dickes Kollagenband subepithelial. Eine zusätzliche lymphozytäre oder kollagene Gastritis respektive

Korrespondenz:
 Robin Kuechler, dipl. Arzt
 Medizinische Klinik
 Spital Oberengadin
 Via Nouva 3
 CH-7503 Samaden
 robin.kuechler[at]gmx.ch

Kolitis war bei einem Teil der Patienten nachweisbar. Therapeutisch blieb eine glutenfreie Diät ohne klinisches Ansprechen. Das Absetzen des Olmesartan hingegen hatte bei allen ein Sistieren der Diarrhoe und einen Anstieg des Körpergewichts zur Folge. Histologisch war praktisch immer – durchschnittlich acht Monate nach Absetzen des Olmesartan – eine Erholung der Duodenalschleimhaut nachweisbar.

Die Diarrhoe und der Gewichtsverlust bei dem hier beschriebenen Patienten konnten durch die Duodenalatrophy im Rahmen der Sprue-ähnlichen Enteropathie gut erklärt werden. Zum Eintritt führten aber Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Diese waren jeweils kurz nach Einnahme des Olmesartan – nach zwischenzeitlichem Pausieren – aufgetreten. Bei Eintritt zeigte sich in der Bildgebung eine Schwellung der Duodenalwand, die nach Absetzen des Olmesartan nicht mehr nachweisbar war. Für die akute Schmerzsymptomatik war somit ein viszerale Angioödem verantwortlich. Das viszerale Angioödem stellt eine bekannte Nebenwirkung der Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) dar, wird aber auch unter AT1-Antagonisten beschrieben und sollte deshalb in die Differentialdiagnose von Abdominalschmerzen miteinbezogen werden [3, 4].

Die Sprue-ähnliche Enteropathie und das viszerale Angioödem stellen somit zwei seltene intestinale Nebenwirkungen von Sartanen dar. Das Vorhandensein beider Entitäten bei demselben Patienten ist in der Literatur unseres Wissens bis anhin nicht beschrieben. Könnte ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen dem akuten (viszerale Angioödem) und dem subakut-chronischen Bild (Sprue-ähnliche Enteropathie) bestehen? Beim viszerale Angioödem bedingt durch AT1-Antagonisten werden – wie beim durch ACE-Hemmer induzierten Angioödem – erhöhte Serumbradykininspiegel gemessen. Diese sind möglicherweise durch eine Stimulation der Endothelzellen infolge vermehrt zirkulierendem Angiotensin II bedingt [4]. Bei der Sprue-ähnlichen Enteropathie wiederum werden ein proapoptotischer Effekt durch eine vermehrte Expression von AT2-Rezeptoren an der Zelloberfläche von Enterozyten (die durch Angiotensin II aktiviert werden), eine genetische Komponente (Häufung von HLA-DQ2) sowie ein immunvermittelter Prozess (Hemmung von «transforming growth factor beta») als pathogenetische Faktoren in Betracht gezogen [2, 5]. Somit scheint bei beiden Erkrankungen Angiotensin II am Pathomechanismus beteiligt zu sein. Abschliessend lässt sich die Frage nach einem pathophysiologischen Zusammenhang derzeit aber nicht beantworten.

Verdankung

Wir danken Dr. med. St. Müller, Leitender Arzt Radiologie, Spital Oberengadin, für das Bildmaterial.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Herman ML, Rubio-Tapia A, Wu TT, Murray JA. A Case of Severe Sprue-Like Enteropathy Associated With Valsartan. *ACG Case Rep J*. 2015;2(2):92–4.
- 2 Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(8):732–8.
- 3 Vasquez JL, Jaramillo JC, Fernandez C, Enriquez A, Mielgo R. Severe angioedema associated with olmesartan. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2011;107(3):285.
- 4 Thalanayar PM, Ghobrial I, Lubin F, Karnik R, Bhasin R. Drug-induced visceral angioedema. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2014;4:25260.
- 5 Ianiro G, Bibbò S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Systematic review: sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:16–23.

Das Wichtigste für die Praxis

- Olmesartan kann selten mit einer Sprue-ähnlichen Enteropathie einhergehen. Da Olmesartan häufig eingesetzt wird, kann diesem Krankheitsbild auch in der Praxis begegnet werden.
- Die Sprue-ähnliche Enteropathie kann Monate bis Jahre nach Beginn der Therapie auftreten. Sie ist charakterisiert durch eine schwere chronische Diarrhoe mit Gewichtsverlust.
- Die Zöliakie-spezifischen Antikörper sind dabei negativ. Eine glutenfreie Diät ist ohne klinisches Ansprechen.
- Bei histologischem Befund einer Zöliakie, aber negativer Serologie sollte an AT1-Antagonisten als mögliche Ursache gedacht werden.
- Ein viszerale Angioödem sollte in die Differentialdiagnose von akuten Abdominalschmerzen miteinbezogen werden. Dabei ist als mögliche Ursache an ACE Hemmer wie auch AT1-Antagonisten zu denken.