

## Eisenmangelanämie bei glutensensitiver Enteropathie

# Zöliakie und Dünndarmperforation – ein Zusammenhang?

Christoph Eckharter<sup>a,c</sup>, Martin Sykora<sup>b,c</sup>, Dorothee Zimmermann<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup>Dr. med. univ. (A); <sup>b</sup>Dr. med.; <sup>c</sup>Klinik für Allgemeine und viszerale Chirurgie, Spital Nidwalden; <sup>d</sup>Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Spital Nidwalden

## Hintergrund

Die Zöliakie, auch bekannt als glutensensitive Enteropathie oder nicht tropische Sprue, ist eine chronische immunvermittelte Erkrankung des Dünndarms, welche bei genetisch prädisponierten Patientinnen und Patienten durch Gluten-Exposition ausgelöst werden kann. In westlichen Ländern ist etwa 1% der Bevölkerung von dieser Erkrankung betroffen. Auf Grund einer sehr variablen klinischen Präsentation wird die Zöliakie oftmals als «Chamäleon der Medizin» bezeichnet. Neben der klassischen Form mit intestinalen Symptomen wie Bauchschmerzen und chronischen Durchfällen existiert auch die nicht klassische Form, welche sich einzig durch extraintestinale Manifestationen (z.B. in Form einer Eisenmangelanämie) präsentieren kann. Eine Therapie in Form einer lebenslangen glutenfreien Diät kann zu einer Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität führen. Zudem können dadurch Langzeitkomplikationen, wie Malignome, reduziert werden [1].

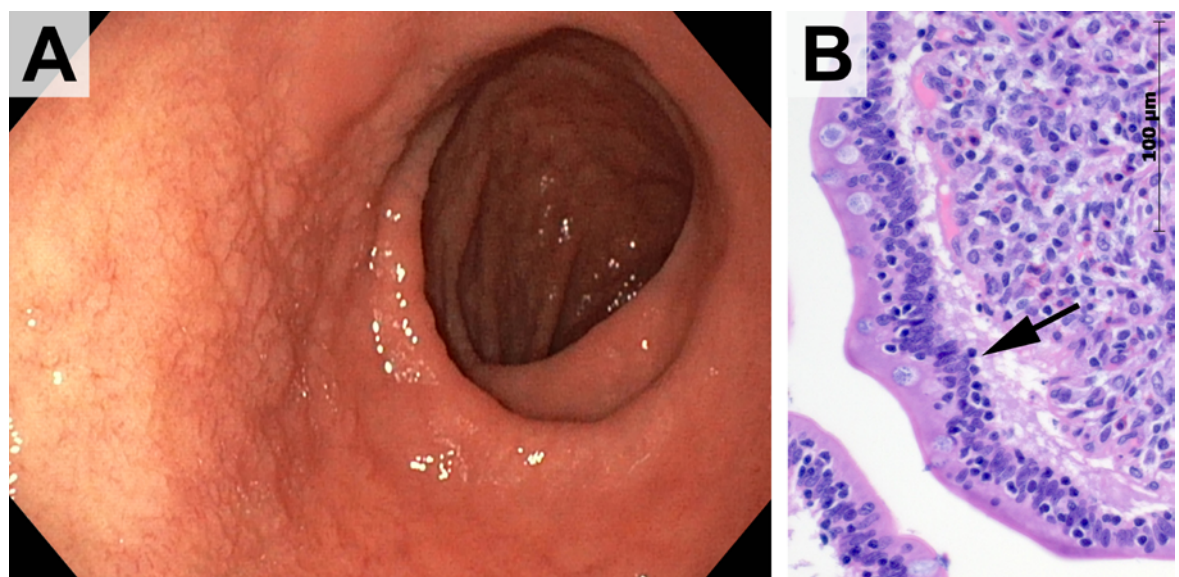
## Fallbeschreibung

### Anamnese

Es erfolgte die hausärztliche Zuweisung eines 74-jährigen Patienten auf die Notfallstation wegen stärkster linksseitiger Unterbauchschmerzen zwei Tage nach ambulanter Gastro- und Koloskopie, welche im Rahmen von Abklärungen einer therapieresistenten Eisenmangelanämie durchgeführt worden waren. Bei den gastroenterologischen Untersuchungen hatten sich keine wegweisenden Befunde gezeigt – ausser an Zöliakie erinnernde duodenale Schleimhautveränderungen (Abb. 1A) und ein 5 mm grosser Polyp im Zökum, welcher mit einer kalten Schlinge reseziert wurde. Wenige Stunden postinterventionell kam es erstmalig zum Auftreten von linksseitigen Unterbauchschmerzen. Bei Persistenz der Beschwerden erfolgte am Folgetag die Vorstellung beim Hausarzt, welcher nach Rücksprache mit der Gastroenterologin bei erhöhten laboranalytischen Entzündungsparametern (Leuko-



Christoph Eckharter



**Abbildung 1:** Makro- und mikroskopische Veränderungen bei Zöliakie. **A)** Pars I und II des Duodenum mit zerfurcht erscheinender Schleimhaut, passend zur histologisch sichtbaren Zottenatrophie. **B)** Lymphozytenproliferation (schwarzer Pfeil) innerhalb der Epithelschicht der Darmmukosa in der Histologie; Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 400-fache Vergrösserung.

zyten 14,8 G/l, C-reaktives Protein [CRP] 50 mg/l) und Verdacht auf Sigmadivertikulitis eine empirische antimikrobielle Therapie etablierte. Eine Perforation nach Gastro- und Koloskopie wurde zum damaligen Zeitpunkt als sehr unwahrscheinlich betrachtet (unkomplizierte Untersuchung; lediglich ein ohne Strom abgetragener kleiner Polyp; fehlender Peritonismus). Bei ausbleibender Schmerzbesserung suchte der Patient am zweiten postinterventionellen Tag erneut seinen Hausarzt auf und wurde zur weiteren Abklärung der Notfallstation zugewiesen. An Komorbiditäten bestand ein Vorhofflimmern, welches mit Rivaroxaban und einem Betablocker behandelt wurde, sowie ein Vitamin-D-Mangel.

### Status

Auf der Notfallstation präsentierte sich der Patient in gutem Allgemeinzustand, kreislaufstabil (Blutdruck 153/97 mm Hg, Herzfrequenz 78/min) und afebril (36,9 °C). Im linken Hemiabdomen bestand eine starke Druckschmerzhaftigkeit mit reflektorischer Abwehrspannung. Die Darmgeräusche waren spärlich. Die digital-rektale Untersuchung war unauffällig.

### Befunde

Laboranalytisch fanden sich erhöhte Entzündungsparameter (Leukozyten 11,8 G/l, CRP 213 mg/l). In der Computertomographie kam intraabdominelle freie Luft ohne eindeutigen Fokus zur Darstellung. Zudem wurden eine langstreckige Dünndarmwandverdickung mit Infiltration des angrenzenden Mesenteriums und mehrere tumorsuspekte Lymphknoten beschrieben (Abb. 2).

### Diagnose und Therapie

Es erfolgte eine notfallmässige diagnostische Laparoskopie, bei der sich im Jejunum ein etwa 15 cm langer

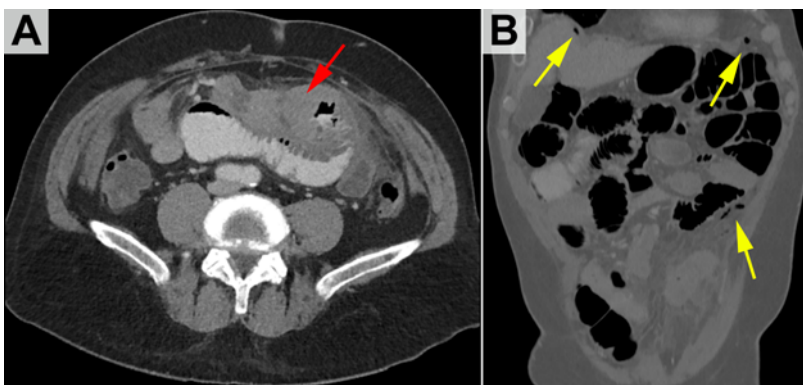
Dünndarmtumor mit mesenterialer Infiltration und eine wenige Millimeter grosse Perforationsstelle zeigten (Abb. 3). Nach Konversion auf eine Laparotomie erfolgte eine Dünndarmsegmentresektion mit Primär-anastomose.

### Verlauf

Der Patient erholte sich rasch und konnte am sechsten postoperativen Tag entlassen werden. Histologisch (Abb. 4) fand sich ein diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL). Der nicht tumorbefallene mitresezierte Dünndarm zeigte histologische Zeichen (Abb. 1B) einer Zöliakie (Typ 3b nach der Marsh-Oberhuber-Klassifikation; Tab. 1) und die entsprechende Serologie (t-*«tissue»*-Transglutaminase Typ IgA) fiel leicht positiv aus, sodass die Diagnose Zöliakie gestellt werden konnte. Im Tumor-*«staging»* wurde ein ausgedehntes Lymphom im Stadium IV gemäss Ann-Arbor-Klassifikation diagnostiziert und es wurde eine Systemtherapie nach dem R-CHOP-(Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison)-Schema in kurativer Intention begonnen. Zudem wurde eine glutenfreie Diät eingeleitet. Binnen drei Monaten kam es zu einer spontanen Erholung der Eisenmangelanämie.

### Diskussion

Auf Grund eines breiten Spektrums und einer variablen Ausprägung an klinischen Zeichen und Symptomen ist die Diagnosestellung einer Zöliakie schwierig. Die Eisenmangelanämie ist eine mögliche Manifestationsform. In einer 2018 publizierten Metaanalyse konnte bei 3,2% von knapp 3000 Patienten mit Eisenmangelanämie eine mittels Biopsie bestätigte Zöliakie nachgewiesen werden [1, 2]. Gemäss Leitlinien des «American College of Gastroenterology» sollte bei Bestehen dieser Anämieform eine serologische Untersuchung auf Zöliakie erfolgen [3].



**Abbildung 2:** Computertomographische Aufnahme des Abdomens mit Darstellung des Dünndarmtumors (roter Pfeil) und freier Luft intraabdominell (gelbe Pfeile). A) Mittelbauchquerschnitt B) Koronarschnitt.

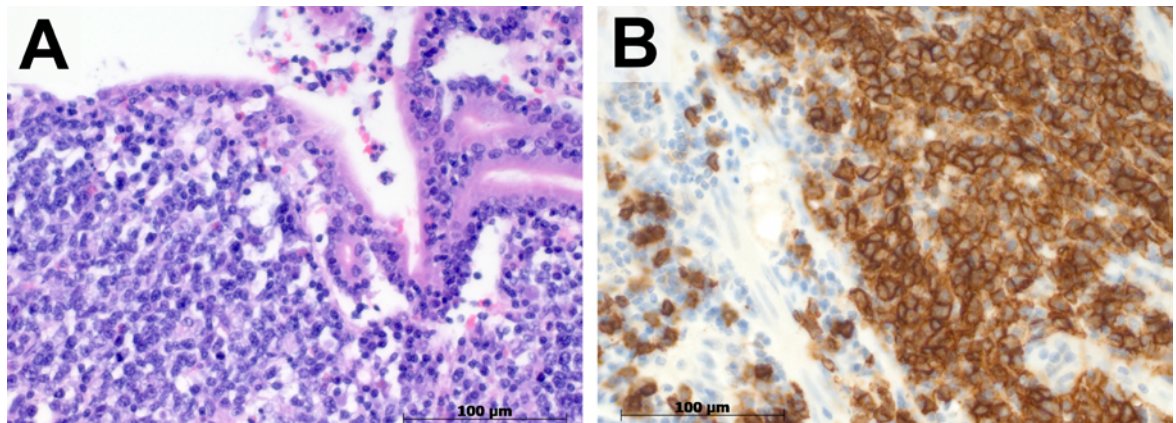


**Abbildung 3:** Darstellung der Tumorperforation in der Laparoskopie.

**Tabelle 1:** Modifizierte Marsh-Oberhuber-Klassifikation; modifiziert nach [14].

|                              | Typ 0  | Typ 1  | Typ 2       | Typ 3                                                                          |
|------------------------------|--------|--------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zotten</b>                | normal | normal | normal      | a: geringe bis mässige Atrophie<br>b: subtotale Atrophie<br>c: totale Atrophie |
| <b>Krypten</b>               | normal | normal | Hyperplasie | Hyperplasie                                                                    |
| <b>IEL / 100 Enterozyten</b> | <25    | >25    | >25         | >25                                                                            |

IEL: intraepitheliale Lymphozytenproliferation

**Abbildung 4:** A) Histologisches Bild des diffus grosszelligen B-Zell-Lymphoms in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung mit 400-facher Vergrösserung. B) Die B-Lymphozyten zeigen sich entsprechend in der immunhistochemischen Färbung CD20-positiv.

Die Diagnosestellung und nachfolgende Therapie in Form einer lebenslangen glutenfreien Diät ist wichtig, da dadurch einerseits eine Verbesserung der Symptome und damit der Lebensqualität erzielt und andererseits das Risiko des Auftretens von Langzeitkomplikationen gesenkt werden kann [1]. Hinsichtlich Langzeitkomplikationen konnte eine retrospektive Kohortenstudie in Schweden mit etwa 11 000 an Zöliakie leidenden Personen zeigen, dass im Vergleich zur Normalbevölkerung die Standardisierte Inzidenzrate (SIR) für das Auftreten eines Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) sechsfach erhöht ist [4]. In der histopathologischen Auswertung dieser Lymphome zeigte sich dabei vor allem eine 50-fach erhöhte SIR für T-Zell-Lymphome. Es fand sich ausserdem eine verdoppelte SIR für B-Zell-Lymphome, wobei die DLBCL den Grossteil ausmachten [5]. Neoplasien werden als Risikofaktor einer Perforation im Gastrointestinaltrakt beschrieben und führen ätiologisch entweder durch Tumornekrose oder Obstruktion mit prästenotischer ischämischer Nekrose zur Perforation [6]. Während knapp 60% der jährlichen Neudiagnosen eines gastrointestinalen Malignoms den Dickdarm betreffen, sind Neoplasien des Dünndarms mit 2% eine Seltenheit. Gemäss einer Analyse von Krebsregisterdaten des US-amerikanischen «Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program» der Jahre 1973–2005 machen Non-Hodgkin-Lymphome 9,7% aller duodenalen, 22,4% aller jejunalen

und 17,1% aller ilealen Malignome aus [7]. In einer retrospektiven Datenanalyse (1975–2012) von 1062 Personen mit gastrointestinalem Lymphom kam es bei 92 (8,7%) von ihnen zu einer Perforation. Mit 59% traten die meisten Perforationen im Dünndarm auf, gefolgt von Dickdarmperforationen (22%). Histologisch war das DLBCL mit 59% die am häufigsten zu einer Perforation führende Lymphom-Entität [8].

Das Risiko einer intestinalen Perforation im Rahmen einer Koloskopie ist gering. So konnte eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse mit Einschluss von über zehn Millionen Koloskopien eine Rate von 5,8 Perforationen pro 10 000 Koloskopien zeigen [9]. Ätiologisch werden im Wesentlichen drei Mechanismen unterschieden: 1. Mechanische Darmwandverletzung durch das Koloskop, 2. ein durch zu viel insuffliertes Gas ausgelöstes Barotrauma (welches durch die heute zumeist standardmässige Verwendung von Kohlendioxid statt Raumluft viel seltener auftritt) und 3. Darmwandverletzung durch den Elektrokauter während einer Polypektomie [10]. Dünndarmperforationen nach Koloskopie sind eine Rarität und es existieren nur wenige Fallberichte, wobei vor allem Perforationen des Ileums beschrieben werden. Bezüglich Perforationen des Jejunums fanden sich in der Literaturrecherche lediglich drei Fallberichte, wobei jeweils die Perforation eines jejunalen Divertikels wenige Stunden nach Koloskopie beschrieben und ätiologisch eine übermässige Luft-

insufflation in den Dünndarm postuliert wurde [11–13]. Somit kann man vermuten, dass die vorbestehende Schwachstelle der Dünndarmwand durch das Lymphom bei unserem Patienten zur wahrscheinlich pneumatisch bedingten Dünndarmperforation geführt hat.

## Zusammenfassung

In diesem Bericht wurde der Fall eines Patienten mit einer nicht klassischen Zöliakie beschrieben, der als seltene Langzeitkomplikation ein im Jejunum lokalisiertes DLBCL entwickelt hatte, welches sich wenige Stunden nach Gastro- und Koloskopie zur Abklärung einer durch die Zöliakie bedingten Eisenmangelanämie in Form einer freien intraabdominellen Perforation demaskiert hat.

## Verdankung

Prof. Dr. med. Joachim Diebold, Pathologie, Luzerner Kantonsspital und Dr. med. Frank Flömer, Radiologie, Spital Nidwalden.

## Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

## Disclosure Statement

Die Autorin und die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

## Referenzen

- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al.; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;47(2):121–6. 10.1097/MCG.0b013e31827a6f8323314668
- Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebowitz B, Green PH, et al. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia – A systematic review with meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):374–382.e1. 10.1053/j.gastro.2018.04.01629689265
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):656–76. 10.1038/ajg.2013.7923609613
- Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123(5):1428–35. 10.1053/gast.2002.3658512404215
- Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekblom A, Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut*. 2005 Jan;54(1):54–9. 10.1136/gut.2003.03209415591504
- Cahalane MJ. Overview of gastrointestinal tract perforation. In: UpToDate. Post TW (Ed). Waltham, MA: UpToDate (Accessed on April 11, 2021).
- Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vignieu FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol*. 2009 Jan;19(1):58–69. 10.1016/j.annepidem.2008.10.00419064190
- Vaidya R, Habermann TM, Donohue JH, Ristow KM, Maurer MJ, Macon WR, et al. Bowel perforation in intestinal lymphoma: incidence and clinical features. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2439–43. 10.1093/annonc/mdt18823704194
- Kothari ST, Huang RJ, Shaukat A, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, et al.; ASGE Standards of Practice Committee Chair. ASGE review of adverse events in colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2019 Dec;90(6):863–876.e33. 10.1016/j.gie.2019.07.0331563271
- Lee L, Saltzman JR. Overview of colonoscopy in adults. In: UpToDate. Post TW (Ed). Waltham, MA: UpToDate (Accessed on June 26, 2022).
- Tung LM, Co CS, Cheung HY, Chung CC, Li MK. A case report of small bowel perforation at colonoscopy. *Asian J Endosc Surg*. 2011 Nov;4(4):171–3. 10.1111/j.1758-5910.2011.00100.x22776302
- Pasumathy L, Srour J, Johnson D. Jejunal perforation following screening colonoscopy. *Case Rep Gastroenterol*. 2008 May;2(2):187–90. 10.1159/00013382621490886
- Iriarte B, Alukal J, Chacon CI, Rohrbach C, Gooch J, Lichtenstein S, et al. Jejunal perforation following routine colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:781–2. 10.14309/00000434-201710001-01436Crossref reports the first page should be "S781", not "781". (Ref. 13 "Iriarte, Alukal, Chacon, Rohrbach, Gooch, Lichtenstein, et al., 2017")
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [Internet]. Berlin: S2k-Leitlinie Zöliakie. c2014 [cited 2022 Jun 26]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-021.html>

Dr. med. univ. Christoph Eckharter  
Klinik für Allgemeine und viszerale Chirurgie  
Spital Nidwalden  
Ennetmooserstrasse 19  
CH-6370 Stans  
[christoph.eckharter\[at\]gmail.com](mailto:christoph.eckharter[at]gmail.com)

## Das Wichtigste für die Praxis

- Auf Grund eines breiten Spektrums und einer variablen Ausprägung an klinischen Zeichen und Symptomen wird die Zöliakie als «Chamäleon der Medizin» bezeichnet.
- Eine Eisenmangelanämie ist eine mögliche Manifestationsform der Zöliakie; besteht eine Eisenmangelanämie, sollte ein serologisches Zöliakie-Screening erfolgen.
- Eine konsequente Therapie in Form einer lebenslangen glutenfreien Ernährung kann zur Verbesserung von Symptomen und Reduktion von Langzeitkomplikationen beitragen.
- Lymphome können als seltene Langzeitkomplikation einer Zöliakie auftreten.