

Chronische Darmentzündung und Immundefekte: manchmal ist es doch ein Kolibri

AUTOREN:

KATRIN WEBER

MARTIN LAASS

JULIA PAZMANDI

CATHARINA SCHÜTZ

Der Darm ist das größte Immunorgan unseres Körpers. Sein Schleimhautepithel bildet eine Grenze zu einem dicht besiedelten Teppich aus Bakterien. Hier werden Nährstoffe ins Blut aufgenommen, müssen körperfremde von körpereigenen Stoffen unterschieden und für den Körper bedrohliche Erreger abgewehrt werden. Daher ist es nicht verwunderlich, dass ein defektes Immunsystem zu einer Entzündung des Magen-Darm-Traktes führen kann. Angeborene (primäre) Immundefekte – oder kurz PID – sind selten. Etwa eine Person von 1000 bis 5000 ist davon betroffen ⁽¹⁾. Laut der aktuellen Klassifikation primärer Immundefekte des IUIS Expert Committees 2019 gehen mindestens 10% der PID mit einer Darmentzündung einher ⁽²⁾. Paradoxe Weise können Zeichen und Symptome, welche auf einem überaktivierten Immunsystem beruhen, denen ähneln, welche bei klassischen Immundefekten auftreten. Die häufigste Ursache eines dauerhaft entzündeten Darms ist jedoch kein angeborener Immundefekt, sondern eine „chronisch-entzündliche Darmerkrankung“ (CED), eine multifaktorielle autoimmunologische bzw. autoinflammatorische Erkrankung. Die betroffenen Patienten beklagen Bauchschmerzen, Durchfall, blutige Stühle oder Gewichtsverlust. Bei Kindern sind häufig Wachstumsstörungen zu beobachten. Anhand der klinischen Symptome ist die Zuordnung zu einer Diagnose meist nicht möglich. Die Unterscheidung der Ursache für die Darmentzündung (CED oder PID) ist jedoch sehr wichtig, da unterschiedliche Therapiestrategien notwendig sind.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Die Ursachen für die Entstehung einer CED sind vielfältig. Eine Störung der Schleimhaut führt zum Eindringen von Fremdstoffen (Bakterien und Nahrungsbestandteilen) in die Darmwand. Das Immunsystem zeigt eine überschießende Entzündungsreaktion auf diese eindringenden Fremdstoffe. Chronische Darmentzündungen werden hauptsächlich zwei verschiedenen Erkrankungen zugeordnet: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Sie unterscheiden sich in den klinischen Symptomen und der Entzündungsausbreitung über den Magen-Darm-Trakt sowie innerhalb der Darmwand. Ein Morbus Crohn kann den kompletten Magen-Darm-Trakt vom Mund bis zum Anus befallen. Die Darmentzündung dehnt sich über die gesamte Darmwand und über diese hinaus aus. Häufig entwickeln sich Eitergeschwüre (Abszesse) oder unnatürliche Verbindungsgänge (Darmfisteln) in umliegende Gewebe. Allgemeine Entzündungszeichen wie Fieber oder Befall von Organen außerhalb des Darmes sind häufig, insbesondere an Gelenken und an der Haut.

Bei der Colitis ulcerosa hingegen steigt die Entzündung vom Anus ausgehend kontinuierlich auf und kann nur den Enddarm, den gesamten Dickdarm oder in ausgedehnten Fällen auch das Ende des Dünndarms (terminales Ileum) befallen. Das wichtigste klinische Zeichen ist blutiger Durchfall. Die Erkrankung kann auch Leber oder Gallenwege befallen.

20–25% der chronischen Darmentzündungen beginnen bereits im Kindes- und Jugendalter ^(3, 4). Wenige Patienten erkranken bereits im frühen Kindesalter (<6 Jahre, Tabelle 1). Vor allem bei diesen muss man damit rechnen, dass ein Immundefekt vorliegt.

Tabelle 1: Einteilung CED im Kindesalter

Gruppe	Alter bei Erkrankungsbeginn
CED im Kindesalter	<17 Jahre
Frühkindliche CED	<6 Jahre
- Infantile CED	<2 Jahre
- Neonatale CED	4 Wochen

modifiziert nach Uhlig et al. 2014 ⁽⁵⁾

Frühkindliche chronische Darmentzündung und primäre Immundefekte

Hinweisend auf einen möglichen Immundefekt bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung sind ungewöhnliche Ergebnisse einer Darmspiegelung (Endoskopie) und der feingeweblichen Befunde. Des Weiteren können ein schwerer klinischer Verlauf, multifokale Infektionen, Auffälligkeiten der lymphatischen Organe (z. B. Lymphdrüsen) oder ungewöhnliche extraintestinale Manifestationen an Haut oder Haaren Hinweise auf einen PID geben (Tabelle 2). Je jünger die Kinder bei Erkrankungsbeginn sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie an einer vererbten Erkrankung leiden. Ursächlich ist dann eine spezifische Genveränderung. Im Gegensatz zur klassischen CED ist die Gruppe frühkindlicher CED-Patienten jedoch sehr uneinheitlich: Es sind Anfang 2020 mehr als 60 ursächliche Gene beschrieben ⁽⁶⁾. Zur besseren Übersicht werden sie in Untergruppen unterteilt. Es kann sich ⁽¹⁾ um eine Entzündung durch eine gestörte Immunabwehr, welche mehr als nur den Magen-Darm-Trakt betrifft, ⁽²⁾ um einen Verlust der Unterscheidung selbst-fremd durch das Immunsystem (Toleranzverlust), ⁽³⁾ um eine Störung der

Schleimhaut-Immunabwehr oder ⁽⁴⁾ um eine der seltenen Störungen der Schutzfunktion der Schleimhaut selbst (Epithelbarriere) handeln.

Exemplarisch zeigt Abbildung 1 für jede dieser Untergruppen ein klinisches Beispiel von Kindern, welche meist im frühen Kindesalter symptomatisch wurden. Patienten mit vererbter CED sprechen auf die herkömmlichen Therapien, welche bei CED zum Einsatz kommen, oft nicht oder nur ungenügend an. Daher ist eine frühzeitige und gezielte Diagnostik notwendig, um diese Patienten durch eine verzögerte Diagnosestellung nicht zu gefährden ^(5, 6, 7).

Tabelle 2: Wann muss ich an einen PID bei einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung denken?

Wann muss ich an einen PID bei einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung denken?

- * Erkrankung in den ersten 6 Jahren
- * Positive Familienanamnese und Blutsverwandtschaft
- * Sehr schwer verlaufende CED (Fisteln, Abszesse, perianaler Befall)
- * fehlendes Ansprechen auf herkömmliche CED-Therapien
- * Häufige Infektionen (Magen, Darm oder andere Organe) oder nichterklärbares Fieber
- * Auffälligkeiten der lymphatischen Organe (Lymphknotenbefall, Milzvergrößerung)
- * Autoimmunität (z. B. Zuckerkrankheit)
- * Hämophagozytische Lymphohistiozytose (schwere Fieber- und Entzündungserkrankung hervorgerufen durch Viren wie Epstein-Barr u.a.)
- * Läsionen an Haut, Haaren und Nägeln (Ekzem, Nageldystrophie)
- * Frühe Entwicklung von Tumoren

modifiziert nach Schwerd et al. 2017 ⁽⁸⁾

Abbildung 1: Gruppeneinteilung nach Pazmandi 2019 ⁽⁶⁾

	<i>Alter bei Vorstellung Anamnese</i>	<i>Immunologische Diagnostik</i>	<i>Erkrankung (Gen) Therapie</i>
<p>Gruppe 1 Störung der Immunabwehr</p>  <p><i>Tabaksbeutelgeschwulst</i></p>	<p>3 Jahre, schwere Gedeihstörung ab dem Säuglingsalter, chronische Durchfälle mit Zottenatrophie, Thyreoiditis</p>	<p>fehlende DR Expression auf B-Zellen, inverse CD4+/C8+ Ratio, gestörte T-Zellfunktion, Hypogammaglobulinämie</p>	<p>„Bare lymphocyte“-Syndrom oder MHCII Defekt (RFXANK) künstliche Ernährung, Immunsuppression, L-Thyroxin Stammzelltransplantation</p>
<p>Gruppe 2 Toleranzverlust</p>  <p><i>Neurodermitis</i></p>	<p>2 Jahre, Durchfall und Gewichtsverlust von 2 kg, Arthralgien, atopisches Ekzem</p>	<p>verminderte Expression von CD25+ FOXP3+ auf CD4+ Zellen, multiple positive Autoantikörper</p>	<p>IPEX-Syndrom (FOXP3) künstliche Ernährung, Immunsuppression Stammzelltransplantation</p>
<p>Gruppe 3 Störung der mukosalen Immunabwehr</p>  <p><i>granulomatöser Ausschlag</i></p>	<p>2.5 Jahre, Stuhlgang mit Blutauflagerung, seit Wochen nächtliches Fieber, periorale Dermatitis, gehäuft Bronchitiden</p>	<p>auffälliger Granulozytenfunktionstest (DHR)</p>	<p>Septische Granulomatose (CYBB) Stammzelltransplantation</p>
<p>Gruppe 4 Störung der Epithelbarriere</p>  <p><i>Dünndarmstenose mit Entzündung</i></p>	<p>Frühgeborenes 25+2 SSW, seit Geburt rezidivierende Septikämien, ab 4. Monat blutige Diarrhoe, multiple Dünndarmstenosen, künstlicher Darmausgang</p>	<p>unauffällige Immunphänotypisierung und funktionelle Testung der T- und B-Zellen, unauffälliger DHR-Test</p>	<p>Ergebnis der Exomsequenzierung ausstehend Darmteilentfernung, künstlicher Darmausgang, künstliche Ernährung, Immunsuppression</p>

Diagnostisches Vorgehen

Bei Verdacht auf eine chronische Darmentzündung sollte eine Basisdiagnostik erfolgen (Abbildung 2). Neben Entzündungsmarkern in Blut und Stuhl (z. B. Calprotectin), dem Ausschluss infektiöser Ursachen (Bakterien, Einzeller, Würmer), sollte eine Darmspiegelung (Endoskopie) zur Einschätzung der Schwere und Ausdehnung der Entzündung erfolgen. Dabei werden Gewebeproben an verschiedenen Stellen des Magen-Darm-Traktes entnommen. Wichtig ist, dass eine Spiegelung des oberen und unteren Magen-Darm-Traktes vorgenommen wird, um sich ein möglichst genaues Bild über die Ausbreitung der Erkrankung machen zu können. Die mikroskopische (feingewebliche) Untersuchung der Gewebeproben nach verschiedener Anfärbung (herkömmliche Histologie bzw. Immunhistochemie) hilft bei der Charakterisierung der Entzündung. Hier spricht z. B. eine durch die gesamte Darmwand gehende Entzündung mit Granulomen für einen Morbus Crohn.

Angeborene Immundefekte, welche sich als frühkindliche CED manifestieren, werden im Neugeborenencreening für sogenannte schwere kombinierte Immundefekte (SCID) nicht erkannt. Daher sollten auch bei Säuglingen und Kindern, die an einer frühkindlichen Darmentzündung leiden, trotz unauffälligem Neugeborenencreening weitere immunologischen Untersuchungen in die Wege geleitet werden. Beispielsweise sollten folgende Analysen diskutiert werden: Lymphozytenphänotypisierung inklusive Bestimmung naiver und regulatorischer T-Zellen, MHCII/DR-Expression, funktionelle Testung der T- und B-Zellen sowie der Granulozyten. Hierbei empfiehlt sich ein stufenweises Vorgehen wie in Abbildung 2 dargestellt.⁽⁵⁾ Ist die immunologische Diagnostik nicht wegweisend, besteht aber weiterhin der Verdacht auf einen PID, sollte mit einer sogenannten „Panel“-Diagnostik nach Veränderungen in bekannten Kandidatengenen – alternativ mit Hilfe einer exomweiten Analyse von ca. 5% des Erbgutes („whole-exome sequencing“) nach Ursachen sehr seltener vererbter Erkrankungen gefahndet werden. Findet man verdächtige Genveränderungen, welche noch nicht als krankheitsverursachend bekannt sind, muß in einem häufig sehr aufwändigen experimentellen Laborverfahren der

Zusammenhang zwischen Genveränderung und Erkrankung gesichert werden. Vorher kann in der Regel keine definitive Aussage über die Bedeutung der genetischen Veränderung für den Erkrankten getroffen werden. Dennoch ist es möglich, schwer kranke Kinder mit Darmentzündung, welche auf herkömmliche Therapien nicht ansprechen, frühzeitig zu identifizieren und auch genetisch zu charakterisieren^(9, 10, 11). Ziel der Diagnosestellung ist es, die Therapiestrategie anzupassen, um beispielsweise Organschäden (Entfernung von Darmanteilen, dauerhafte künstliche Ernährung) bei dieser Gruppe von CED-Patienten zu verhindern. Bei einigen Kindern mit PID können durch eine frühzeitige Stammzelltransplantation u. a. lebensgefährliche Infektionen und ungünstige Verläufe verhindert werden. Ziel der Stammzelltransplantation ist es, durch Austausch des blutbildenden Systems und damit des defekten Immunsystems die zugrundeliegende Erkrankung zu heilen. Aktuell gibt es allerdings nicht für jeden Patienten mit defektem Immunsystem eine Therapie, welche zu einer kompletten Ausheilung der Erkrankung führt.

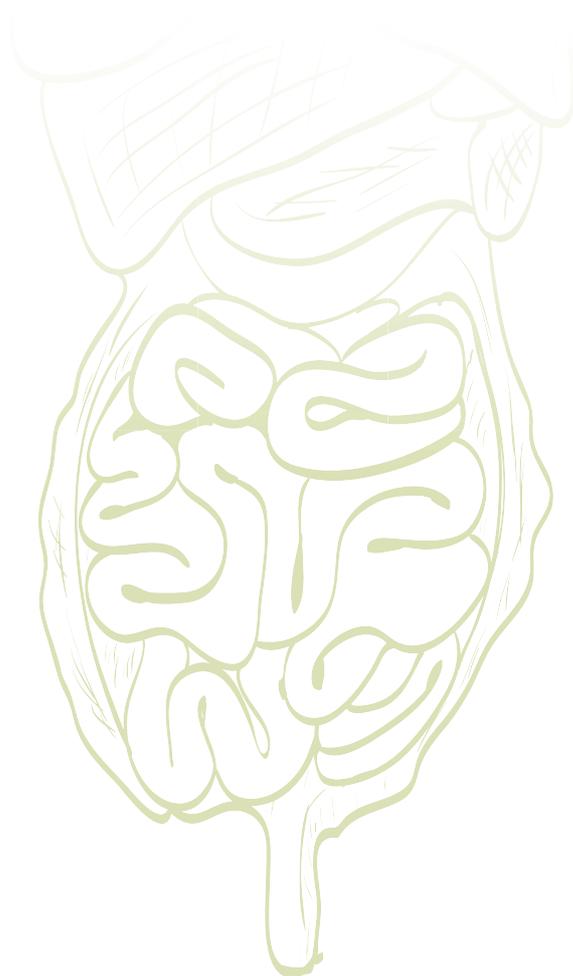
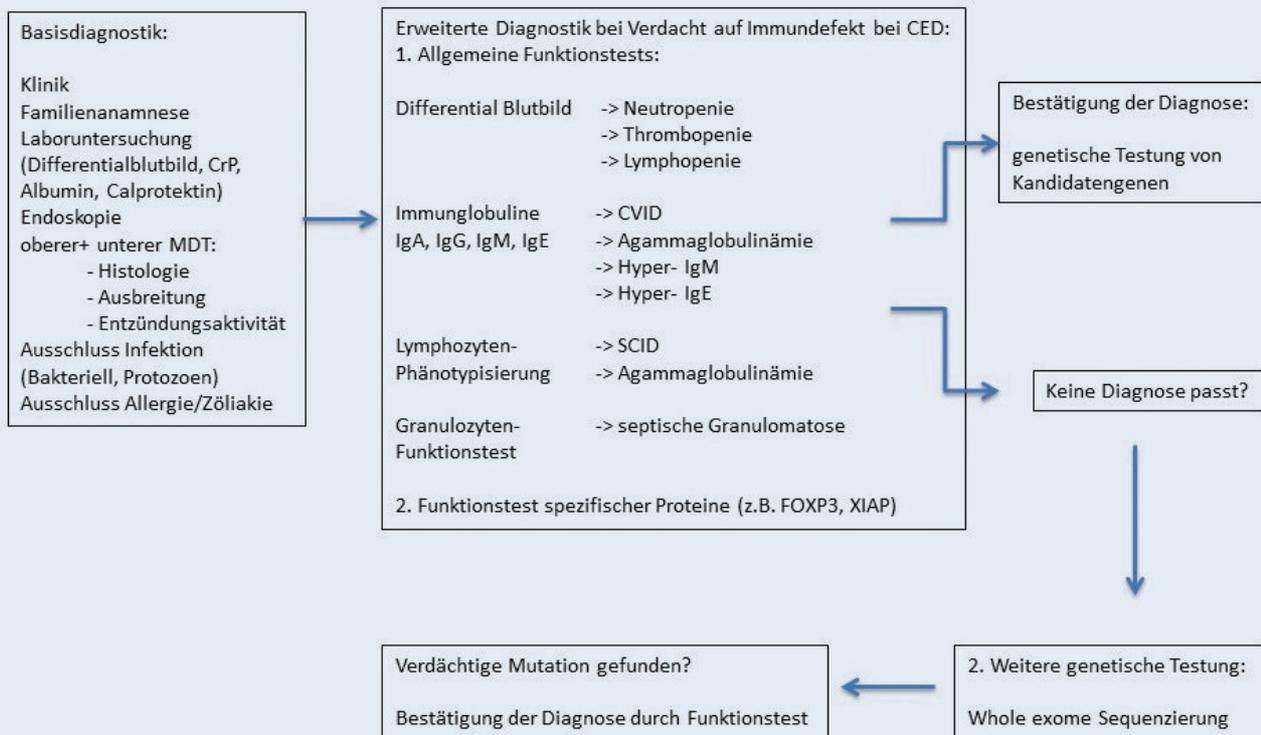


Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen



modifiziert nach Uhlig et al. 2014 (5)

Zusammenfassung

Angeborene Immundefekte sind selten. Bei etwa 10% der Betroffenen können die Symptome denen der viel häufigeren chronisch-entzündlichen Darmerkrankung sehr ähnlich sein. Deshalb sollte bei Darmentzündung im frühen Kindesalter – sowie in jedem Alter bei unzureichendem Ansprechen auf herkömmliche Therapien – ein angeborener Immundefekt mittels Stufendiagnosik abgeklärt werden.

Literatur

- Zhang SY, Jouanguy E, Zhang Q, et al. Human inborn errors of immunity to infection affecting cells other than leukocytes: from the immune system to the whole organism. *Curr Opin Immunol.* 2019;59:88-100. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.03.008>
- Tangye S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
- Buderus S, Scholz D, Behrens R, et al.: Inflammatory bowel disease in pediatric patients—characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE registry. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 121-7.
- Turner D, Muise A. Very early onset IBD: How very different on average? *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017;1-2
- Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014 Nov;147(5):990-1007.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>.
- Pazmandi J, Kalinichenko A, Chandra Ardy R et al. Early onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunological Reviews.* 2019;287: 162-185.
- Nameirakpam J, Rikhi R, Singh Rawat S et al., Genetics on early onset inflammatory bowel disease: An update, *Genes & Diseases,* <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.10.003>
- Schwerd T, Uhlig H. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Immundefekte. *Klinische Präsentation und diagnostische Möglichkeiten.* *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2017;165 (12):1092-1101. <https://doi.org/10.1007/s00112-017-0393-y>
- Jardine S, Dhingani N, Muise A. TTC7A: Steward of intestinal health. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7:555-570; <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.12.001>
- Crowley E, Warner N, Fiedler K et al. A13 whole exome sequencing of over 1000 pediatric IBD patients from a single centre identifies monogenetic forms of IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2018; 2: 1(Suppl 2): 21
- Crowley E, Warner N, Pan J, Khalouei S, et al. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated with Monogenic Variants, Identified by Whole-exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology* 2020; doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.023>.