

Therapieresistenter Schub einer Colitis ulcerosa

Alexander Hänsel^a, Michael Steuerwald^a, Gieri Cathomas^b, Werner Zimmerli^a

Fallbeschreibung

Ein 56jähriger Patient italienischer Abstammung wurde zur Abklärung therapieresistenter Durchfälle hospitalisiert. Er litt seit zwei bis drei Wochen unter zunehmenden, diffusen, krampfartigen Bauchschmerzen. Infolge Inappetenz hatte er innerhalb dieser Zeit ca. 7 kg an Gewicht verloren. Zudem berichtete er über dünnflüssigen Stuhlgang mit bis zu zehn Entleerungen pro Tag – mit Beimengung von Schleim und teilweise wenig Blut. Fieber hatte er nicht. Seit 1985 litt der Patient an einer Pancolitis ulcerosa. In der Annahme eines akuten Schubes wurde der Patient vor Spitaleintritt während zehn Tagen mit Prednison (40 mg/d p.o.) und Ciprofloxacin (2 × 500 mg/d p.o.) behandelt, was nicht wie bei früheren Schüben eine prompt einsetzende Besserung brachte. Die letzte Kolonoskopie erfolgte sieben Monate vor der aktuellen Episode und zeigte unter einer Erhaltungstherapie mit Mesalazin und Prednison eine diskontinuierliche Entzündung von der rechten Kolonflexur bis zum Colon descendens. Der Patient dosierte die Prednisonmedikation – offensichtlich wegen des jeweils

prompten Ansprechens – nach eigenem Gutdünken; das Prednison wurde aber nie während längerer Zeit pausiert. Aus der persönlichen Anamnese sind eine koronare Herzkrankheit mit Zustand nach Myokardinfarkt, ein Diabetes mellitus Typ 2 sowie eine steroidinduzierte Osteoporose bekannt.

Bei Spitalaufnahme fanden wir einen Patienten in leicht reduziertem Allgemeinzustand. Die Körpertemperatur betrug 37,1 °C, die Vitalparameter waren unauffällig. Das Abdomen wies eine Druckdolenz im linken Mittelbauch mit leichter Défense auf. Die Darmgeräusche waren normal. Rektal zeigte sich perianal eine leichte Rötung; die Palpation war schmerzhaft. Im Labor fanden wir ein Hämoglobin von 15,1 g/dl, Leukozyten von 9,7 g/l mit 7,1 g/l Neutrophilen (20,5% stabkernige, mittelgrobe Granula). Die Lymphozytenzahl war mit 1,4 × 10⁹/l normal. Das C-reaktive Protein lag bei 175 mg/l, die Transaminasen waren normal. Im Abdomenleerbild konnten ein Megakolon und eine Perforation ausgeschlossen werden. Im Stuhl fanden wir massenhaft Leukozyten, jedoch weder pathogene Erreger noch Clostridium-difficile-Toxin. Die Kolonoskopie zeigte

^a Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal

^b Kantonales Institut für Pathologie, Liestal

Korrespondenz:

Prof. Werner Zimmerli
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
Rheinstrasse 26
CH-4410 Liestal

werner.zimmerli@ksli.ch

Abbildung 1.

Kolonoskopie bei Spitaleintritt. (a) röhrenförmiges Lumen mit aufgehobener Haustrierung, Ödem, (b) flächenhafte Ulzerationen, (c) und (d) zirkuläre Entzündung mit Fibrinexsudation, aufgehobener Gefässzeichnung und auf Berührung blutender Mukosa.

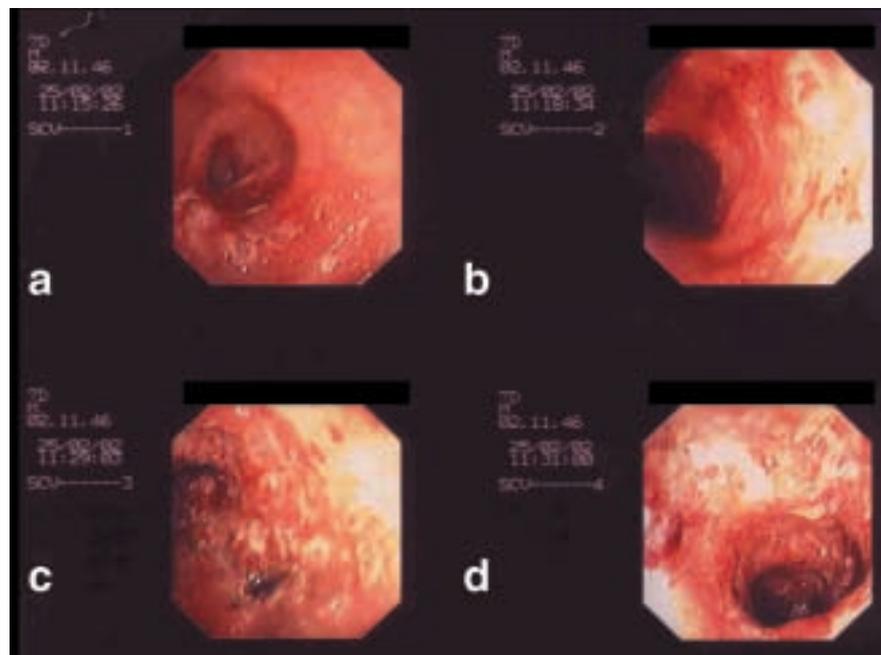
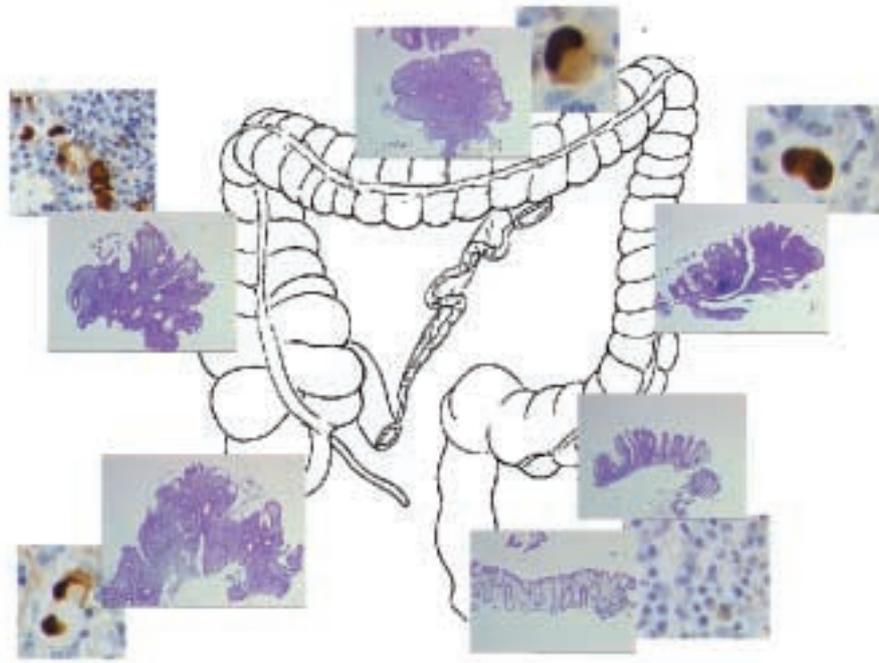


Abbildung 2.

Verteilungsmuster, Histologie in HE-Färbung und immunhistochemischer CMV-Nachweis aus verschiedenen Kolonbiopsien.



eine floride Pancolitis ulcerosa. Abbildung 1a zeigt eine Verflachung der Haustrierung, eine Aufhebung der Gefässzeichnung sowie ein Ödem. Abbildung 1b zeigt flächenhafte Ulzerationen und Abbildungen 1c und d anhaftende Koagula als Zeichen der abgelaufenen Blutung. Differentialdiagnostisch dachten wir an eine therapierefraktäre Colitis ulcerosa, eine bakterielle Enterokolitis oder einen opportunistischen Infekt. Die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen waren eine verstärkte Immunsuppression beispielsweise durch Cyclosporin, eine antibiotische Therapie mit einem Chinolon oder eine erregerspezifische Therapie mit Reduktion der immunsuppressiven Therapie. Das fehlende Ansprechen auf die erhöhte Steroiddosis und die empirische Ciprofloxacin-Therapie machte die beiden ersten Hypothesen unwahrscheinlich. Deshalb suchten wir eine opportunistische Infektion, welche bei einer kumulativen Steroiddosis von >700 mg Prednisonäquivalent gehäuft vorkommt. Als Erreger dachten wir vor allem an das Cytomegalievirus (CMV).

Die Kolonbiopsien ergaben eine schwere chronische, mässig aktive, ulzeröse Kolitis mit relativer Aussparung des Rektums (Abb. 2). Ausserdem konnten in den Entzündungsherden Zellen mit typischen Einschlüssen, charakteristisch für einen CMV-Infekt, nachgewiesen werden. Eine invasive CMV-Colitis konnte immunhistochemisch bestätigt werden (Abb. 2). Serologisch fanden sich positive IgG und negative IgM für CMV. Eine HIV-Infektion konnte serologisch ausgeschlossen werden.

Die CMV-Colitis wurde während 21 Tagen mit Ganciclovir (2 × 350 mg i.v.) behandelt. Wegen

Steroidabhängigkeit und schwerwiegender Steroidnebenwirkungen wurde die Therapie der Colitis ulcerosa modifiziert. Der Patient erhielt Azathioprin (2 × 50 mg p.o.), die 5-Aminosalicylate wurden weitergeführt (Mesalazin 4 × 800 mg/d p.o.) und die Steroide wurden 5-mg-weise über mehrere Wochen reduziert. Unter dieser Therapie verschwanden innerhalb von 3 Tagen die Abdominalkrämpfe und die Stuhlfrequenz reduzierte sich auf 3 bis 4 ×/d ohne Tenesmen.

Diskussion

Ein Befall des Gastrointestinaltraktes mit CMV tritt vor allem bei immunkompromittierten Patienten, z.B. im Rahmen einer HIV-Infektion oder unter medikamentöser Immunsuppression auf. Allerdings wurde die CMV-Colitis auch bei immunkompetenten Patienten beschrieben [1–3].

Patienten mit Colitis ulcerosa können beim Nachweis von CMV in der Kolonmukosa eine Symptomverschlechterung und schwere, teils fulminante Verläufe mit toxischem Megakolon haben. Dies spricht für eine echte CMV-Infektion des Kolons und gegen eine Kolonisation der entzündlich veränderten Schleimhaut mit CMV [4].

In einer Studie von Cottone et al. [5] wurde die Prävalenz der CMV-Colitis bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die wegen schwerer steroidrefraktärer Kolitis hospitalisiert wurden, untersucht. Auf die intravenöse Steroidgabe zeigten 19 von 62 Patienten keine Besserung, weshalb eine flexible

Proktoskopie mit Biopsieentnahme erfolgte. Bei 7 Fällen (36%) fand sich CMV in der Rektummukosa.

Die endoskopischen Befunde erlaubten keine Unterscheidung zwischen CMV-positiven und -negativen Patienten. Der Verlauf der CMV-Colitis bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung wurde von Papadakis et al. [6] untersucht. Alle Patienten, bei denen eine CMV-Colitis aufgetreten war, hatten zuvor eine immunsuppressive Therapie mit Prednison, 6-Mercaptopurin, Azathioprin, 6-Thioguanin und/oder Cyclosporin A. Nach Diagnosestellung mittels Biopsie wurde eine Therapie mit Ganciclovir begonnen und die Immunsuppressiva abgesetzt oder reduziert. Dabei zeigte sich im Verlauf bei 9 von 10 Patienten eine deutliche Besserung. Ein Patient mit zwei zusätzlichen opportunistischen Infektionen (Pneumocystis-carinii- und Nokardien-Pneumonie) verstarb. Erwähnenswert ist, dass 60% der Patienten hohes Fieber (38,8–40,5 °C) hatten. Serologisch konnten in lediglich 24% der Fälle IgM-Antikörper gegen CMV nachgewiesen werden.

Literatur

- 1 Loftus EV Jr, Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:306–9.
- 2 Rachima C, Maoz E, Apter S, Thaler M, Grossman E, Rosenthal T. Cytomegalovirus infection associated with ulcerative colitis in immunocompetent individuals. *Postgrad Med J* 1998;74:486–9.
- 3 Hofkin GA, Ting CD. Case report: recurrence of chronic ulcerative colitis induced by intercurrent cytomegalic virus infection. *Md Med J* 1995;44:1047–8.
- 4 Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L, Fitts WT Jr. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilation requiring colonic resection. *Gastroenterology* 1977;72:1253–6.
- 5 Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casa A, Pecoraio G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severely refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:773–5.
- 6 Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2137–42.

Schlussfolgerung

Unser Fall zeigt, dass bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in folgenden klinischen Situationen eine CMV-Colitis aktiv gesucht werden muss:

- bei systemischen Symptomen wie hohem Fieber, Lymphadenopathie und Splenomegalie,
- bei fehlendem Ansprechen auf Steroidgabe,
- bei sekundärer Verschlechterung der Kolitis nach vorgängiger Verbesserung unter Immunsuppression.

Als diagnostischer Schritt sollte zumindest eine flexible Sigmoidoskopie, besser jedoch eine Kolonoskopie mit Gewebsentnahme erfolgen. Dem untersuchenden Pathologen sollte die Verdachtsdiagnose mitgeteilt werden, so dass allenfalls eine Zusatzuntersuchung für CMV (z.B. Immunhistochemie) durchgeführt werden kann. Die Therapie besteht in der Gabe von Ganciclovir (5 mg/kg KG i.v. 2 ×/d für 14–21 Tage) und Reduktion oder Absetzen der Immunsuppression.