

Chronische Diarrhoe – Fallgrube Laktasemangel

Markus Kubli^a, Radu Tutuian^b, Michael Fried^b, Beat Helbling^a

^a Gastroenterologie und Hepatologie Stadtspital Waid, Zürich

^b Gastroenterologie und Hepatologie UniversitätsSpital Zürich

Summary



Chronic diarrhoea – the lactase deficiency trap

We report the case of a 78-year-old patient with chronic diarrhoea who was diagnosed with lactose intolerance by lactose intolerance quick test (biopsy material) and genetic testing for primary lactose malabsorption. She was labelled non-compliant when the diarrhoea failed to improve under a lactose free diet. Extended work-up revealed a VIPoma in the pancreas and the patient improved under treatment with octreotide. This case is an example of how correct diagnosis is delayed when excessive value is attached to “hard evidence” (i.e. biopsy and genetic testing) over clinical commonsense. Lactose intolerance is a clinical diagnosis. Lactose intolerance quick test and CT 13910 genotyping are new tests for identification of lactase deficiency. Accordingly, if lactase deficient patients fail to improve on a lactose free diet, another diagnosis must be considered.

Fallbeschreibung

Die 78jährige Patientin wurde uns wegen therapieresistenter chronischer Diarrhoe zugewiesen. Sie litt seit 15 Monaten an wässrig-breiigem Durchfall mit grossen Stuhlmengen. Die Stuhlgänge traten von der Nahrungseinnahme unabhängig auch nachts auf. Zusätzlich bestand ein Gewichtsverlust von 10 kg. Bauchschmerzen und Fieber traten nicht auf. Bis auf eine arterielle Hypertonie (kontrolliert mit Metoprolol [Lopresor®]) war die persönliche Anamnese unauffällig.

Die auswärts erfolgte Stuhlbakteriologie inklusive Clostridientoxin fiel negativ aus. Eine Koloskopie war unauffällig. In den Biopsien fanden sich keine Anhaltspunkte für eine mikroskopische Kolitis. Eine Ösophagogastroduodenoskopie ergab ebenfalls keine Pathologien. Die histologisch untersuchten Duodenalbiopsien zeigten keine Hinweise für eine Sprue oder eine infektiöse Ätiologie. Ein neuer «bedside»-Schnelltest wies in den Biopsien aus dem Duodenum einen Laktasemangel nach. Die Diarrhoe wurde deshalb auf eine Laktoseintoleranz zurückgeführt. Eine laktosefreie Diät wurde verschrieben. 10 Monate später wurde die Patientin bei persistierender Diarrhoe zur Überprüfung der Diagnose auswärts hospitalisiert. Ein nun zusätzlich erfolgter genetischer Laktoseintoleranz-Test wies den mit einem primären Laktasemangel assoziierten Genotyp C/C-13910 nach. Die Diagnose einer Laktoseintoleranz wurde damit nochmals bestätigt. Es erfolgte eine nochmalige Ernährungsberatung.

15 Monate nach der ersten Konsultation wurde die Patientin aufgrund persistierender Diarrhoe im Waidspital hospitalisiert. Bei Eintritt war die Patientin untergewichtig (BMI 18 kg/m²), der weitere Status aber unauffällig. Die Laboruntersuchung wies eine Hypokaliämie (3,3 mmol/l) auf. Im Abdomen-CT zeigten sich – neben banalen Leberzysten – etwas Aszites, eine feinnoduläre Verdickung des Peritoneums sowie eine 3 cm grosse Raumforderung mit zentraler Verkalkung im Pankreasschwanz (Abb. 1A ). Bei den Leitsymptomen Diarrhoe und Tumor bestand der Verdacht auf eine neuroendokrine Neoplasie. Es erfolgte deshalb eine Somatostatinrezeptor-Szintigraphie. Die Raumforderung im Pankreasschwanz und das Peritoneum waren Somatostatinrezeptor-positiv (Abb. 1B ). Der Aszites wurde in der Folge zytologisch untersucht. Es zeigten sich Tumorzellen mit Synaptophysin-Expression. Die Werte für Gastrin, Glukagon und Hydroxyindolessigsäure lagen im Normbereich. Das vaso-intestinale Peptid (210 ng/l, Norm <50) war hingegen deutlich erhöht. Damit konnte ein Vipom mit Primärtumor im Pankreas, einhergehend mit Peritonealkarzinose, diagnostiziert werden.

Unter Therapie mit Octreotid (Sandostatin® 0,05 mg s.c. dreimal täglich) sistierte die Diarrhoe innert Tagen. Trotz wieder laktosehaltiger Ernährung blieb die Patientin im Verlauf stets beschwerdefrei.

Kommentar

Dieser Fall ist ein Beispiel, dass eine sorgfältige Erhebung der Anamnese wichtiger sein kann als «harte Evidenzen» (z.B. Biopsien und Genetik). Die chronische Diarrhoe war in diesem Fall vorerst auf eine primäre Laktoseintoleranz zurückgeführt worden. Die Diagnose beruhte dabei auf zwei neuen Nachweismethoden, dem Laktoseintoleranz-Schnelltest aus der Duodenalbiopsie sowie dem genetischen Laktoseintoleranz-Test im Serum. Die Klinik hingegen wurde bei der Beurteilung ungenügend berücksichtigt. Der diagnostische Nachweis einer Laktoseintoleranz und die zur Verfügung stehenden Tests werden im folgenden diskutiert.

Eine Milchunverträglichkeit (u.a. Blähungen und Durchfall nach Konsum von Milchprodukten) kann durch eine Laktoseintoleranz (Milchzuckerunverträglichkeit), eine Allergie auf Milchproteine oder ein Colon irritabile bedingt sein. Die

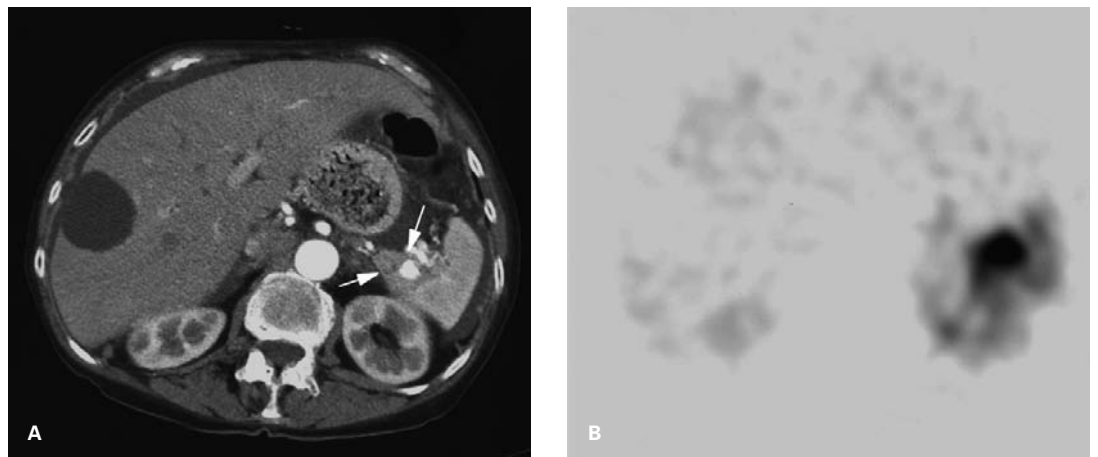


Abbildung 1

A) Abdomen-CT: 3 cm grosse Raumforderung mit zentraler Verkalkung im Pankreasschwanz (Pfeile).
 B) Somatostatinrezeptor-Szintigraphie: die Raumforderung im Pankreasschwanz und das Peritoneum waren Somatostatinrezeptor-positiv.

Laktoseintoleranz bezeichnet die Entwicklung von Symptomen als Folge eines Laktasemangels. Dieser kann primär oder aber sekundär (z.B. im Rahmen einer Zöliakie, Infektion oder eines M. Crohn) bedingt sein. Einen Vorschlag für die Abklärung der Laktoseintoleranz zeigt Abbildung 2

Der H₂-Atemtest nach oral zugeführter Laktose wird als klinischer Goldstandard zur Diagnose einer Laktoseintoleranz betrachtet. Die oral eingenommene Laktose (50 g) wird bei Laktasemangel vermindert resorbiert. Bei der intestinalen bakteriellen Metabolisierung entsteht Wasserstoff, welcher absorbiert und schliesslich

abgeatmet wird. Ein erhöhter H₂-Anstieg in der Ausatemungsluft weist deshalb auf einen Laktasemangel hin. Das Auftreten typischer Beschwerden während des Tests (Blähungen, Diarrhoe, Nausea, Bauchschmerzen, Borborygmi) ist bei vorhandenem Laktasemangel ein Hinweis für dessen klinische Relevanz bzw. das Vorliegen einer Laktoseintoleranz. Der H₂-Atemtest ist relativ zeitaufwendig. Aufgrund der dafür notwendigen Apparatur und des Zeitaufwandes wird der Test in der Regel im Spital durchgeführt. Beim alternativen Laktosetoleranztest wird die Kapazität der Laktoseabsorption gemessen. Nach oral zugeführter Laktose (50 g) steigt die

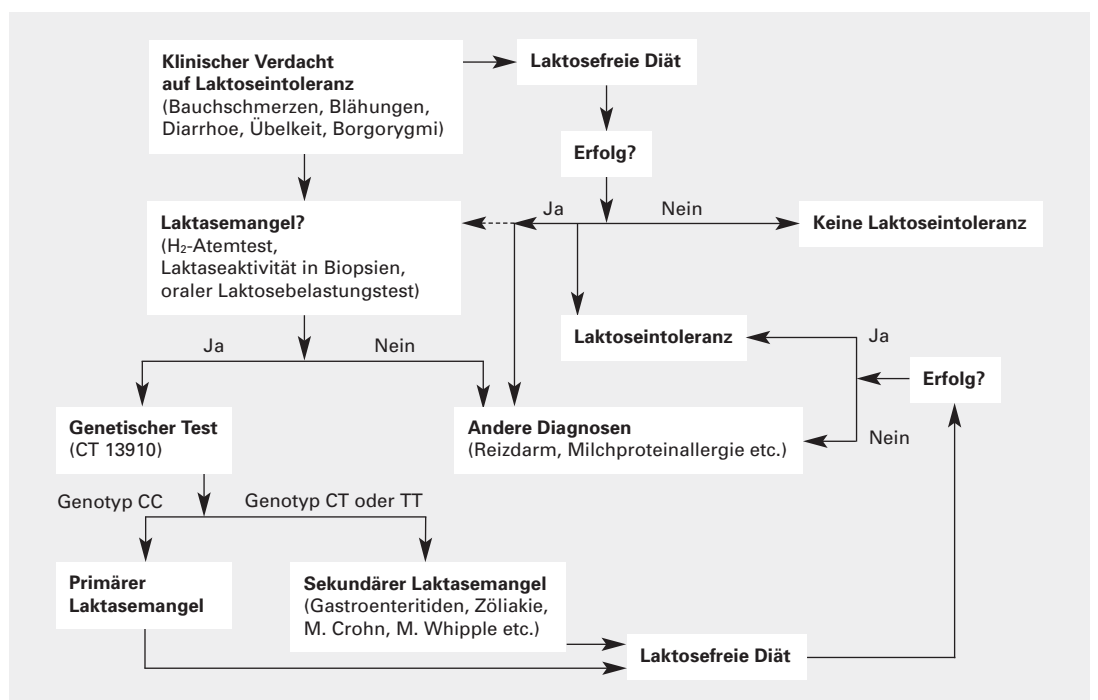


Abbildung 2

Vorschlag für die Abklärung der Laktoseintoleranz.

Glukosekonzentration beim Laktasemangel im Blut um weniger als 1,1 mmol/l ein. Das Auftreten der Beschwerden ist wiederum Hinweis auf das Vorliegen einer Laktoseintoleranz. Dieser Test kann in der Praxis einfach durchgeführt werden. Die Sensitivität ist gegenüber dem H₂-Atemtest allerdings deutlich erniedrigt [1].

Der Laktoseintoleranz-Schnelltest wird – analog zum *Helicobacter*-Schnelltest – in einer Biopsieprobe als «bedside»-Test angeboten. Dabei wird zur duodenalen Biopsie Laktose beigefügt. Die duodenale Laktase katalysiert die Spaltung der Laktose, was mittels Farbumschlag visualisiert wird. Bei fehlendem Farbumschlag wird von einem schweren Laktasemangel ausgegangen. Der Vorteil dieser Nachweismethode besteht in der einfachen Durchführbarkeit auch in der Praxis. Derzeit gibt es nur wenige Studien zur Sensitivität und Spezifität des Laktoseintoleranz-Schnelltests [2].

Neuerdings wird zusätzlich ein Gentest angeboten. Dieser Test beruht auf der Assoziation zwischen primärer Laktoseintoleranz und zwei singulären Nukleotid-Polymorphismen (–13 910 C/T und –22 018 G/A) im Enhancerbereich des Laktasegens. Beim Polymorphismus –13 910 C/T wiesen alle – vornehmlich finnischen – Patienten mit CC-Genotyp einen biochemisch verifizierten Laktasemangel auf [3]. In einer Arbeit aus Österreich zeigten 97% der Patienten mit klinischem

Verdacht auf eine Laktoseintoleranz und Genotyp CC auch einen pathologischen Anstieg der H₂-Konzentration [4]. Bei Patienten mit Genotyp CT oder TT war der H₂-Atemtest in 86% negativ. Geht man beim H₂-Atemtest als Goldstandard aus, lag die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis eines Laktasemangels beim genetischen Laktoseintoleranztest bei 75% und 99%. Zu erwähnen ist, dass während der Testdurchführung nur 73% der Patienten mit Genotyp CC und pathologischem H₂-Atemtest symptomatisch waren. Diese Diskrepanz ist dadurch erklärt, dass nicht jeder Laktasemangel symptomatisch sein muss, und unterstreicht den Unterschied zwischen Laktasemangel (i.e. Enzymaktivität) und Laktoseintoleranz (i.e. Unverträglichkeit von Milchzucker) [5]. Bei Frage nach sekundärer Laktoseintoleranz besitzt der Test keine Aussagekraft.

Unser Patientenbeispiel illustriert die Bedeutung der klinischen Interpretation von Testresultaten! Die Anamnese mit Milch assoziierter reversibler Symptomatik ist für die Diagnose einer Laktoseintoleranz entscheidend. Unabhängig von Testresultaten schliesst eine chronische Diarrhoe mit fehlendem Ansprechen auf diätetische Massnahmen eine Laktoseintoleranz als Ursache aber aus. Auch wenn die Laktoseintoleranz ein häufiges Problem ist, sollten die Untersuchungen vorsichtig interpretiert werden, insbesondere wenn die Anamnese andere Hinweise liefert.

Korrespondenz:
Dr. med. Beat Helbling
Gastroenterologie und
Hepatologie
Stadtspital Waid
Tièchestrasse 99
CH-8037 Zürich
beat.helbling@waid.stzh.ch

Literatur

- 1 Hammer HF, Petritsch W, Pristautz H, Krejs GJ. Assessment of the influence of hydrogen nonexcretion on the usefulness of the hydrogen breath test and lactose tolerance test. *Wien Klin Wochenschr.* 1996;108(5):137–41.
- 2 Banai J, Szanto I, Kun M, Rozsa I. Rapid test for determination of disaccharidase activities in endoscopic biopsy specimens from the small intestine. *Endoscopy.* 1984;16:185.
- 3 Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002;30:233–7.
- 4 Högenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;17:371–6.
- 5 Shaw AD, Davies GJ. Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol.* 1999;28:208–16.