

P. Xanthouli¹ · H. Mühleisen² · S. Briem³ · D. Weis⁴ · C. Fiehn¹

¹ ACURA Rheumazentrum Baden-Baden

² Institut für Pathologie und Neuropathologie, Klinikum Ludwigsburg

³ Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universitätsklinikum Heidelberg

⁴ Rheumapraxis Bruchsal

Enteraler Proteinverlust als Ursache einer schweren Hypoalbuminämie bei systemischem Lupus erythematodes

Anamnese

Die 27-jährige Patientin wurde in unsere Klinik wegen deutlich zunehmenden generalisierten Ödemen stationär eingewiesen. Sie selbst hatte eine Gewichtszunahme von 15–20 kg innerhalb eines Jahres aufzuweisen sowie vermehrte Infektneigung der oberen Atemwege verspürt. Seit einigen Monaten bemerkte sie außerdem zunehmende Arthralgien der Sprung-, Knie- und einzelnen Zehengrundgelenke mit Morgensteifigkeit über eine Stunde. Auf Nachfrage erwähnte die Patientin vermehrt Durstgefühl und trockene Haut sowie verschwommenes Sehen. Der Stuhl war einmal täglich weich, Durchfall oder sonstige abdominelle Symptomatik hatte sie aber nicht bemerkt. Raynaud-Symptome, Hautausschlag, Aphthen, Fieber, Thrombosen oder Alkoholgenuß wurden verneint. Außer einer Cholezystektomie wenige Monate vorher hatte die Patientin keine relevanten Vorerkrankungen.

Zur Abklärung der Ursache der generalisierten Beinödeme war auswärts eine Nierenbiopsie durchgeführt worden, welche eine fokal-segmentale Lupus-Glomerulonephritis mit perimembranösen Immundepots (WHO-Stadium III) zeigte. Die Untersuchungen des 24-h-Sammelurins wie auch des Urinstix waren jedoch sowohl vor als auch nach der Nierenbiopsie immer ohne Nachweis einer Proteinurie (jeweils <100 mg/24 h) geblieben.

Diagnose

Klinischer Befund

Bei der stationären Aufnahme zeigte sich die Patientin mit leicht reduziertem Allgemeinzustand und erheblichen generalisierten Ödemen in den unteren Extremitäten (■ **Abb. 1**) sowie am Stamm. Die Patientin hatte keine klinisch feststellbare Arthritis, und Haut und Schleimhäute waren unauffällig. Herz und Lunge wie auch der Lymphknoten- und Pulsstatus sowie die Schilddrüse zeigten bei der klinischen Untersuchung keine pathologischen Befunde.

Laboruntersuchungen

Laborchemisch fand sich ein verringertes Gesamtprotein von 4,9 g/dl (Norm: >6,4 g/dl) und Albumin von 1,6 g/dl (Norm: >3,5 g/dl). Die Proteinelektrophorese war deutlich pathologisch mit Zeichen einer schweren Hypoalbuminämie und einer Hyper- α_2 -Globulinämie (■ **Abb. 2**). Außerdem ließ sich eine typische positive Lupus-Serologie nachweisen mit positiven ANA, Anti-dsDNA (ELISA und Farr-Test) und Nukleosomenantikörpern sowie Komplementverbrauch und einem positiven Lupus-Antikoagulans-Test (■ **Tab. 1**). Das Urinsedi-

Tab. 1 Laborbefunde		
Labor	Werte	Normal
ANA	1:2.560 homogen	<1:80
Anti-ds-DNA-Antikörper ELISA	365,5 IE/ml Pos.	<100 IE/ml Neg.
Farr-Test		
<i>Crithidia-luciliae</i> -Test		
Antinukleosomenantikörper	16 IE/ml	<5 IE/ml
Lupus-Antikoagulans	Pos.	Neg.
Cardiolipin-IgM	11 U/ml	<10 U/ml
Cardiolipin-IgG	i.N.	
Anti- β -2-Glukoprotein	i.N.	
C3	0,866 g/l	0,9–1,8 g/l
Urinprotein (24-h-Urin)	96 mg/24 h	<90 mg/24 h
Kreatinin-Clearance	86 ml/min	>80 ml/min
Quick	133%	
INR	0,79	
ATIII	80%	
Cholinesterase	20.670 U/l	>19.000 U/l



Abb. 1 ▲ Eindrückbare Beinödeme als Symptom der Hypoalbuminämie bei unserer Patientin

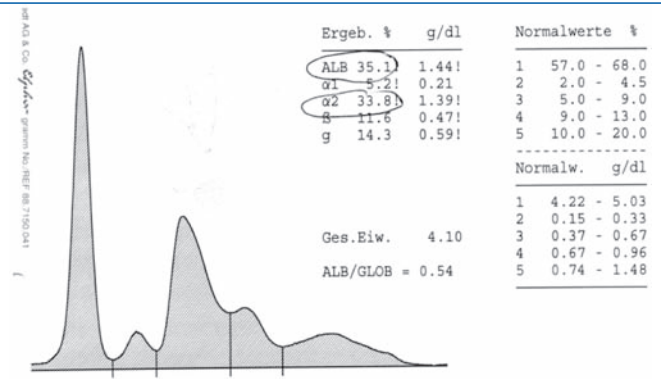


Abb. 2 ▲ Proteinelektrophorese bei stationärer Aufnahme

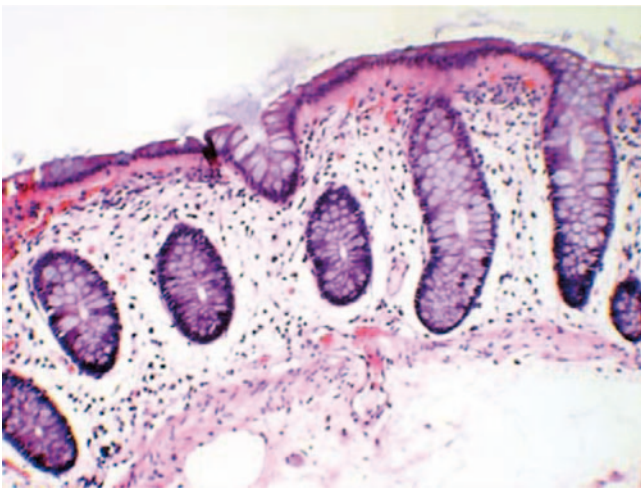


Abb. 3 ▲ HE-Färbung der Kolonschleimhaut mit minimal entzündlichen Veränderungen

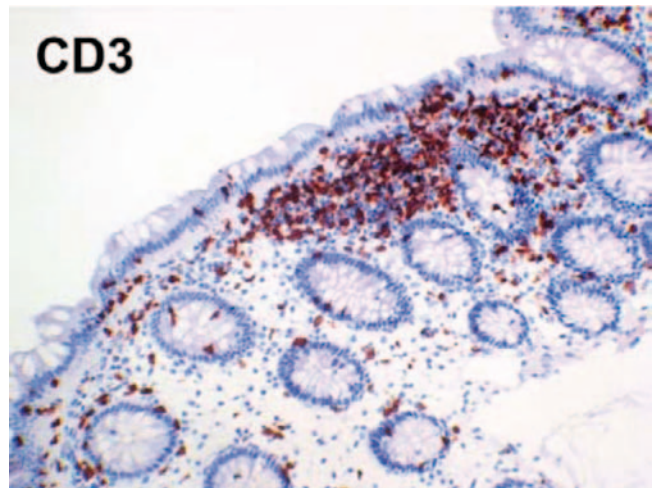


Abb. 4 ▲ Fokal Lymphozytenaggregate mit kräftiger Expression von CD3



Abb. 5 ▲ Reichliche IgM-Ablagerungen in den Kryptenepithelien und dem Kryptenlumen sowie bandartige IgM-Ablagerung an der Basalmembran des Kolons

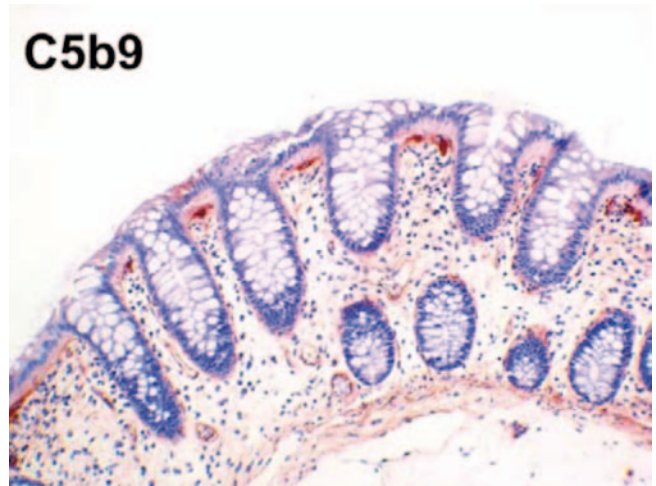


Abb. 6 ▲ Ablagerungen des terminalen membranolytischen Komplementkomplexes C5b9 in der superfiziellen Basalmembran des Kolons

ment war unauffällig, und bis auf eine minimale Proteinvermehrung im 24-h-Urin (96 mg/24 h, Norm: <90 ml/24 h) zeigten sich keine laborchemischen Zeichen einer Nierenmitbeteiligung. Der Blutdruck lag im Normbereich.

Das Blutbild und Differenzialblutbild, die Leberenzyme und Lebersyntheseparameter sowie das Kreatinin, die Kreatinin-Clearance, Harnstoff und Elektrolyte waren ebenfalls unauffällig. Passend zum schweren Proteinmangel zeigte sich eine Hypercholesterinämie mit einem LDL-Cholesterin von 246 mg/dl. Sonstige auffällige laborchemische Befunde waren eine leichte Erniedrigung von 1,25-(OH)₂- und 25-OH-Vitamin-D₃ und ein mäßiger sekundärer Hyperparathyreoidismus mit Parathormonwerten von 10,4 pmol/l. Weiterhin erniedrigt war Vitamin B₁₂ mit Werten von 115 pg/ml (Norm >197 pg/ml). Als Ausdruck eines latenten Eisenmangels hatte die Patientin ein erniedrigtes Ferritin von <10 ug/ml.

Sonstige Diagnostik

Radiologisch zeigten sich keine erosiven Veränderungen der Hände- und Füße. Der Röntgenthorax war unauffällig. Eine Duplexsonographie der Portalvene konnte eine Portalvenenthrombose oder Stenose ausschließen. Echokardiographisch zeigte sich kein pathologischer Befund. Im Oberbauchsonogramm zeigten sich geringe Mengen eines Aszites bei sonst komplett unauffälligem Befund ohne Zeichen einer V.-cava-Stauung oder einer Raumforderung.

Wir stellten die Diagnose eines systemischen Lupus erythematoses (SLE) mit Arthralgien, Photosensibilität, positiven ANA, Anti-dsDNA-Antikörpern, Lupus-Antikoagulans und Antinukleosomenantikörpern sowie Komplementerniedrigung.

Im Vordergrund des klinischen Bildes standen die Symptome eines schweren Proteinmangels. Die Patientin hatte zwar eine histologisch gesicherte fokalsegmentale Glomerulonephritis WHO-Stadium III, diese ging jedoch nicht mit laborchemischen Zeichen einer Nephritis einher, und eine signifikante Proteinurie konnte wiederholt ausgeschlossen werden. Eine Lebersynthesestörung, als zweite theoretisch mögliche Ursache des

Z Rheumatol 2011 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00393-010-0714-1
© Springer-Verlag 2011

P. Xanthouli · H. Mühleisen · S. Briem · D. Weis · C. Fiehn

Enteraler Proteinverlust als Ursache einer schweren Hypoalbuminämie bei systemischem Lupus erythematoses

Zusammenfassung

Symptome einer Hypoalbuminämie bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) lenken zuerst den Verdacht auf ein nephrotisches Syndrom durch eine renale Mitbeteiligung des SLE. Immunkomplexmechanismen, welche in der Niere durch eine Glomerulonephritis zum renalen Proteinverlust führen, können jedoch auch im Darm wirksam werden und einen klinisch manifesten Eiweißverlust herbeiführen. Vorgestellt wird der Fall einer jungen Frau mit ansonsten mildem SLE und schwerer Hypoproteinämie wegen eines Darmbefalls des SLE. Gastrointestinale Symptome wie Durchfälle be-

standen nicht, aber die Immunhistologie des Dün- und Dickdarms zeigte eine schwere Immunkomplexerkrankung mit Fokus auf die Submukosa und Basalmembran. Andere Ursachen einer Hypoproteinämie wurden ausgeschlossen. Eine Behandlung mit Prednison und Azathioprin führte zu einer raschen und anhaltenden Verbesserung des Befundes.

Schlüsselwörter

Enteropathie · Hypoalbuminämie · Koloskopie · Azathioprin · Immunkomplexerkrankungen

Protein-losing enteropathy: a cause of hypoalbuminaemia in patients with systemic lupus erythematosus

Abstract

Lupus nephritis is the most common cause of extended edema and hypoalbuminemia in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). However, the same immune complex mechanisms which lead to renal protein loss can also be active in the gastrointestinal tract, resulting in severe hypoproteinemia through enteral protein loss. The case of a young female patient with otherwise mild SLE and severe hypoproteinemia through bowel manifestation of the disease is presented here. No gastrointestinal symptoms such as diar-

rhoea were present, but immunohistology of the smaller and larger bowel showed severe immunocomplex disease with focus on the submucosa and the basal membrane. Other causes of hypoproteinemia were excluded. Treatment with prednisolone and azathioprine led to fast and durable resolution of symptoms.

Keywords

Enteropathy · Hypoalbuminemia · Colonoscopy · Azathioprine · Immune complex disease

schweren Proteinmangels, schied angesichts der normalen Lebersyntheseparameter ebenfalls aus. Das erniedrigte Vitamin D₃ mit sekundärem Hyperparathyreoidismus und das erniedrigte Vitamin B₁₂ wiesen in die Richtung einer Resorptionsstörung im Dünndarm. Außer einmal täglichem weichem Stuhl hatte die Patientin aber sonst keine gastroenterologische Symptomatik.

Wir führten eine Ösophagogastroduodenoskopie durch. Diese zeigte makroskopisch eine Felderung, die Schleimhaut war jedoch reizlos. Eine Ileokoloskopie war makroskopisch komplett unauffällig. Auch die histologische Aufarbeitung der oben genannten Untersuchungen zeigte lediglich in der Ileumschleimhaut eine follikulär lymphatische Hyperplasie, während die Kolonschleimhaut keinen nennenswerten pathologischen Befund in der konventionellen HE-Färbung zeigte (Abb. 3). Eine PAS-Färbung zeigte keinen Hinweis auf einen M. Whipple (Abb. 4).

Erst die weitere immunhistochemische Aufarbeitung ergab in der Kolonschleimhaut eine leichte, oberflächliche T-lymphozytäre Kolitis mit bandartiger IgM-Ablagerung entlang der Basalmembran des Kolons (Abb. 5) und Ablagerung des (terminalen membranolytischen) Komplementkomplexes C₅b₉ (Abb. 6). Diese Befunde passen zu einer intestinalen Manifestation des SLE mit lymphozytärer Kolitis und Komplement- sowie Immunglobulinablagerungen im Rahmen einer Immunkomplexerkrankung des Darms. Als einzige verbliebene Ursache des klinisch manifesten Eiweißverlustes blieb daher ein enterales Eiweißverlustsyndrom im Rahmen des SLE.

Therapie und Verlauf

Wir begannen eine Prednison-Therapie mit initial 40 mg/Tag und eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin 100 mg/Tag. Darunter konnten bereits innerhalb weniger Tage eine deutliche klinische Besserung der Ödeme und eine Gewichtsabnahme der Patientin erreicht werden. In der Nachbeobachtung über inzwischen 2,5 Jahre ist die Patientin unter Prednison 5 mg/Tag, Azathioprin 100 mg/Tag und Hydroxychloroquin 400 mg/Tag

in klinischer Remission der Erkrankung. Die Werte für Gesamtprotein im Serum sind an der unteren Norm.

Diskussion

Ein enterales Proteinverlustsyndrom ist eine ungewöhnliche Manifestation des SLE am Darm und eine Differenzialdiagnose des schweren Eiweißverlustes. Mok et al. [4] beschrieben 2006 16 Fälle mit dieser Manifestation, von denen in 12 Fällen dieses Symptom die Erstmanifestation des SLE war. Bei 69% dieser Patienten trat der Eiweißverlust im Dünndarm und bei den übrigen im Dickdarm auf. Bei der hier beschriebenen Patientin waren die histologischen Veränderungen im Dickdarm deutlicher, sodass wir davon ausgehen, dass über diesen Abschnitt des Darms Eiweiß verloren ging. Eine Szintigraphie mit ^{99m}Tc-markiertem Albumin, welche den enteralen Eiweißverlust direkt nachweisen kann [2, 3], wurde jedoch nicht durchgeführt. Bemerkenswert ist, dass der enterale Eiweißverlust von Seiten des Gastrointestinaltrakts oft weitgehend asymptomatisch abläuft, so auch in unserem Fall.

Die immunhistologischen Befunde zeigen deutlich, dass überwiegend eine Immunkomplexerkrankung der Basalmembran des Darms bestand, welche eine Schrankenstörung mit Durchtritt von Protein bedingte. Die Mukosa wurde dagegen nicht in Mitleidenschaft gezogen und zeigte nur eine geringe lymphozytäre Infiltration. Dies wäre anders bei sekundären Schrankenstörungen des Darms im Rahmen von Kolitiden, welche dann auch zu schweren gastrointestinalen Symptomen wie Durchfällen, Tenesmen u. a. geführt hätten. Als weitere Ursachen wären die seltene intestinale Lymphangiopathie oder andere seltene Darmerkrankungen wie M. Whipple oder M. Ménériere zu bedenken, welche jedoch ebenfalls ausgeschlossen wurden.

Es ist bemerkenswert, dass die immunhistologischen Bilder des Dickdarms eine erstaunliche Übereinstimmung mit dem Befund der Nierenbiopsie bei unserer Patientin zeigen. Diese hatten perimembranöse Immundepots bei einer fokal-segmentalen Glomerulonephritis gezeigt, ohne jedoch zu einer signifikanten Proteinurie zu führen.

Fazit für die Praxis

Eine Immunkomplexerkrankung des Darms ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei Patienten mit SLE und Hypoproteinämie, wenn ein renaler Eiweißverlust und eine Lebersynthesestörung ausgeschlossen sind. Immunsuppressive Therapie und Glukokortikoide sind wirksam bei dieser Manifestation des SLE.

Korrespondenzadresse

P. Xanthouli



ACURA Rheumazentrum
Baden-Baden
Rotenbachtalstr. 5, 76530
Baden-Baden
p.xanthouli@acura-kliniken.com

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Xu D, Yang H, Lai CC et al (2010) Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations. *Lupus* 19:866–869
2. Hsu YL, Lin SH, Lin YF et al (2009) Pitfalls of technetium-m-labels human serum albumin scintigraphy for protein-losing enteropathy. *Kidney Int* 76:911; author reply 911–912
3. Kim YG, Lee CK, Byeon JS et al (2008) Serum cholesterol in idiopathic and lupus-related protein-losing enteropathy. *Lupus* 17:575–579
4. Mok CC, Ying KY, Mak A et al (2006) Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. *Rheumatology* 45:425–429
5. Werner de Castro GR, Appenzeller S, Bértolo MB, Costallat LT (2005) Protein-losing enteropathy associated with systemic lupus erythematosus: response to cyclophosphamide. *Rheumatol Int* 25:135–138
6. Wu CC, Lin SH, Chu P et al (2004) An unrecognized cause of oedema in a patient with lupus nephritis: protein losing enteropathy. *Nephrol Dial Transplant* 19:2149–2150
7. Seok JW, Kim S, Lee SH et al (2002) Protein-losing enteropathy detected on Tc-99m HAS and Tc-99m MDP scintigraphy. *Clin Nucl Med* 27:431–433
8. Yazici Y, Erkan D, Levine DM et al (2002) Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: report of a severe, persistent case and review of pathophysiology. *Lupus* 11:119–123
9. Northcott KA, Yoshida EM, Steinbrecher UP (2001) Primary protein-losing enteropathy in anti-double-stranded DNA disease: the initial and sole clinical manifestation of occult systemic lupus erythematosus? *J Clin Gastroenterol* 33:340–341
10. Nakajima A, Ohnishi S, Mimura T et al (2000) Protein-losing enteropathy associated with hypocomplementemia and anti-nuclear antibodies. *J Gastroenterol* 35:627–630