

Erstmanifestation einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (M. Crohn) nach subkutaner Autovakzine-Therapie



Hahn M¹, Weidenhiller M³, Raithel M², Hagel A², Bechthold CM², Neurath MF², Rieker R⁴, Stein J^{5,6}

(1) Klinik für Anästhesiologie, Kantonsspital Liestal, Schweiz; (2) Medizin 1, Gastroenterologie, Funktionelle Gewebediagnostik, Universität Erlangen, Deutschland (3) Gastroenterologische Praxis, Regensburg, Deutschland; (4) Pathologie, Universität Erlangen, Deutschland; (5) Ernährungsmedizin, Sachsenhausen, Lehrkrankenhaus der Goethe Universität, Frankfurt/Main, Deutschland; (6) Crohn-Colitis Centrum Rhein-Main, Frankfurt/Main, Deutschland

Einführung

- Die Ätiologie sowie die genauen Gründe für die Erstmanifestation einer CED sind im Einzelfall bei einem Neuerkrankten oft nicht zu klären
- Neben allergischen, nutritiven, infektiösen und autoimmunologischen Faktoren werden Störungen in der Immunregulation sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems angenommen
- Autovakzination ist ein traditionelles Therapieverfahren, bei dem bestimmte, vorher abgetötete Bakterien in aufsteigender Konzentration subkutan appliziert werden, um eine Immunantwort zu provozieren. Die Anwendung erfolgt meist durch Heilpraktiker und unter einem unspezifischen Ansatz, oft zur Stärkung der Abwehrkraft bzw. Infektionsprävention

Kasuistik

- 17-jährige Patientin mit bekannter Hymenopterenallergie, sonst keine atopische Diathese. IgE-Spiegel im Alter von 7 Jahren deutlich erhöht
- Im 17-jährigen Alter Beginn eines Nikotinabusus und Entwicklung rezidivierender Infekte der oberen Atemwege, Zystitiden und Herpes Zoster
- Daraufhin Vorstellung beim Heilpraktiker durch die Mutter und Beginn einer Autovakzination
- Nach der dritten Injektion entwickelt die Patientin ein Exanthem im Bereich der vormaligen Zostermanifestation sowie blutige Diarrhoen, woraufhin die Hospitalisation und weiterführende Diagnostik erfolgte

Diagnostik

- 17-jährige Patientin in reduziertem AZ und EZ (KG 40kg, Größe 158cm, BMI 16.1 kg/m²)
- Diffuse abdominale Druckdolenz, akzentuiert über der rechten Seite
- Digitale rektale Untersuchung: Druckdolenz im Douglasraum, Blut am Fingerling
- Sonstiger Status unauffällig

Ergebnisse in Tabellenform:

Labordiagnostik	Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation	Während Remission nach 4 Monaten
Blutbild		
Hämoglobin (g/dl)	6.6	11.2
Leukozyten (n/µl)	21,400	10,600
Thrombozyten (n/µl)	280,000	300,000
Differentialblutbild		
Neutrophile (%)	66	69
Stabkernige (%)	10	2
Leukozyten (%)	16	25
Eosinophile (%)	1	3
Serumparameter		
CRP (mg/l)	130	<2
Saures alpha-1-Glycoprotein (mg/l)	2500	1100
GOT (U/l)	220	50
GPT (U/l)	270	190
γ-GT (U/l)	100	100
AP (U/l)	300	256
Amylase (U/l)	240	124
Lipase (U/l)	1160	176
LDH (U/l)	390	180
Eisen (µg/dl)	11	38
Ferritin (ng/ml)	145	126
Routine Immunologie		
ANA	01:20	01:20
IgG (g/l, N 7-16)	16.2	14.6
IgA (g/l, N 0.7-4)	3.8	3.2
IgM (g/l, N 0.4-2.3)	2.8	2
IgE (U/ml)	1260	705
IgE-Immunkomplex (U/ml)	4.2	3.8

Tabelle 1: Laborresultate bei Krankheitsbeginn sowie in Remission 4 Monate später

Immunologische Ergebnisse	Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation
Spezielle immunologische Diagnostik	
Lymphozytenfunktionstest	Normale Proliferation
Lymphocytenpopulationen	CD 3 83% leichtgradig erhöht NK 48/µl erniedrigt
Serologische Immunodiagnostik	
Plasminogenaktivator (ng/ml x m ² BSA, N<0.48)	0.54
Serum eosinophilic cationic protein (µg/l x m ² BSA, N<7.5)	4.9
Serum Mastzelltryptase (µg/l x m ² BSA, N<3)	3.2
TNF-alpha (pg/ml x m ² BSA, N<10)	19.6
IL-2-R (pg/ml x m ² BSA, N<26)	103.44
IL-10 (pg/ml x m ² BSA, N<26)	33.07
Endoskopisch gesteuerte segmentale Darmlavage	
Total IgE (kU/mg Protein, N<2.0)	5.7
IgE gegen Weizenmehl (U/mg Protein, N<0.35)	0.41
IgE gegen Roggenmehl (U/mg Protein, N<0.35)	0.46
Eosinophilic cationic protein (U/mg Protein N<4.5)	19.1
Mastzelltryptase (U/mg Protein N<4.5)	0.83

Tabelle 2: Immunologische Ergebnisse zu Krankheitsbeginn

Rektoskopie und Koloskopie	Pancolitis ulcerosa (Abb. 1)
Gastrokopie:	Refluxophagitis Grad I, antrales Mukosaödem, Petechien im Corpus ventriculi, keine weißliche Papeln in Fundus und Corpus, Schleimhauterythem im Bulbus duodeni.
Duodenoskopie	Normale Papilla major und minor
Histologie:	
Colon	Pasend zu einer hochfloriden Colitis ulcerosa mit Schleimhauterosionen, Kryptenabszessen (Abb. 2)
Magen	Fokale Gastritis in allen Abschnitten des Magens, Helicobacter pylori negativ. Keine granulomatöse n. Läsionen (Abb. 3)
Abdominallsonographie:	Abdominalorgane unauffällig, initial aufgehobene Wanddickung im Colon mit aufgehobener Muzierung und zirkuläre Wandverdickung bis 10 mm, aufgehobene Wanddickung bis ins Colon ascendens, nach 9 Wochen nur noch im Sigma und darstellbarem Rektum leichte Wandverdickung auf maximal 5 mm wie bei einer Colitis, deutliche Befundbesserung.
Oberbauch MRI:	Exsudative Pankreatitis, normale Gallengänge und Pankreasgang, kein Nachweis einer Cholelithiasis

Tabelle 5: Zusammenfassung der apparativen Diagnostik und Histologie

Mikrobiologische Befunde	
Mikrobiologische und virologische Befunde für Antigene und Pathogene	
Kein bakterielles Wachstum in den Rückständen der Autovakzine	
Mikrobiologische und virologische Stuhlidiagnostik negativ für:	
• Salmonella, Shigella	
• Yersinia, pathogene E. coli	
• CMV, EBV, MMRV, 6	
• Norovirus, Rotavirus	
Mikrobiologische und virologische Serologie	
Candida	01:40
Hepatitis A, B, C	negativ
Varizella zoster, CMV, HHV-6, EBV, Parvo-B19	negativ
Herpes simplex HSV-IgM	grenzwertig negativ

Tabelle 3: Mikrobiologische Befunde zu Krankheitsbeginn

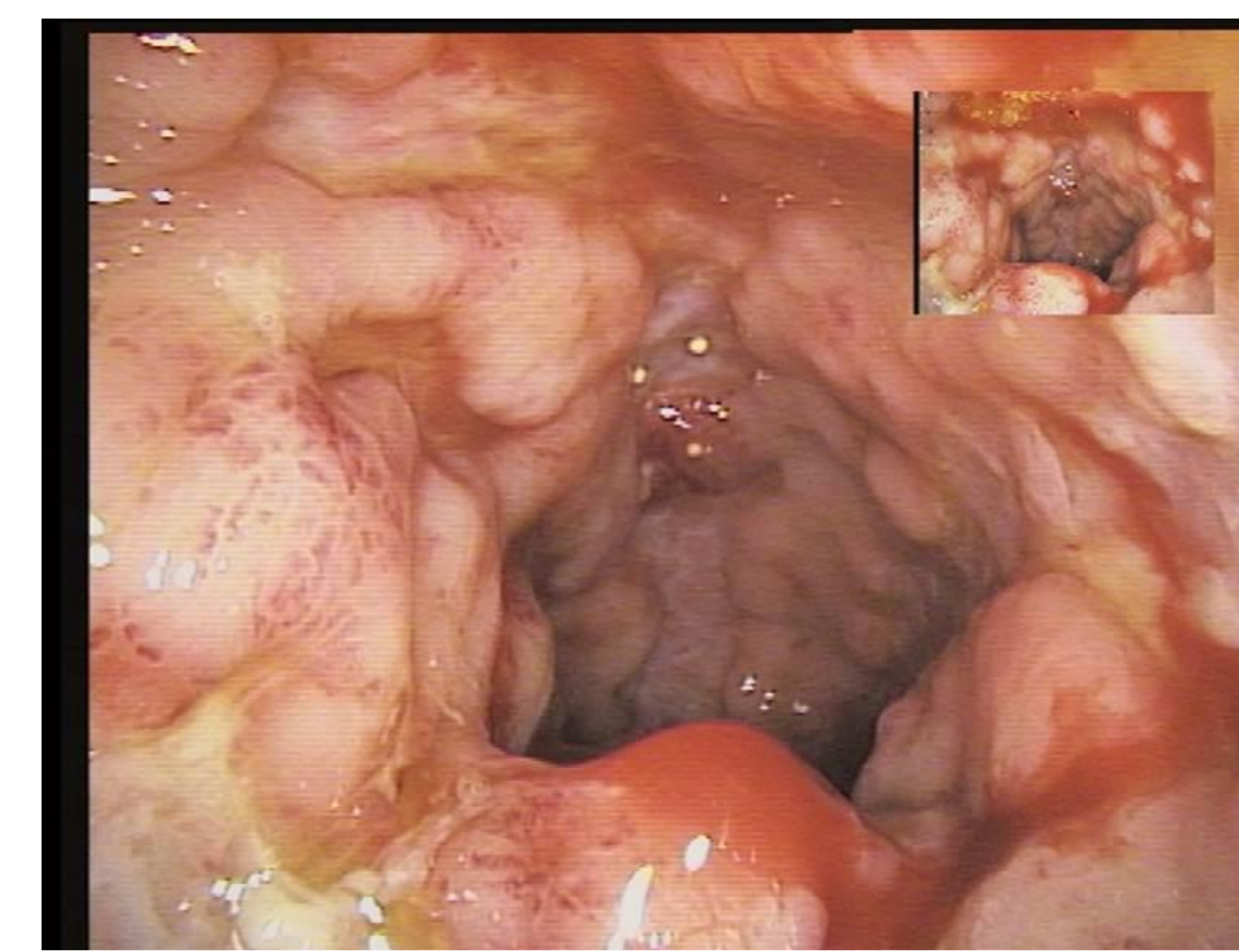
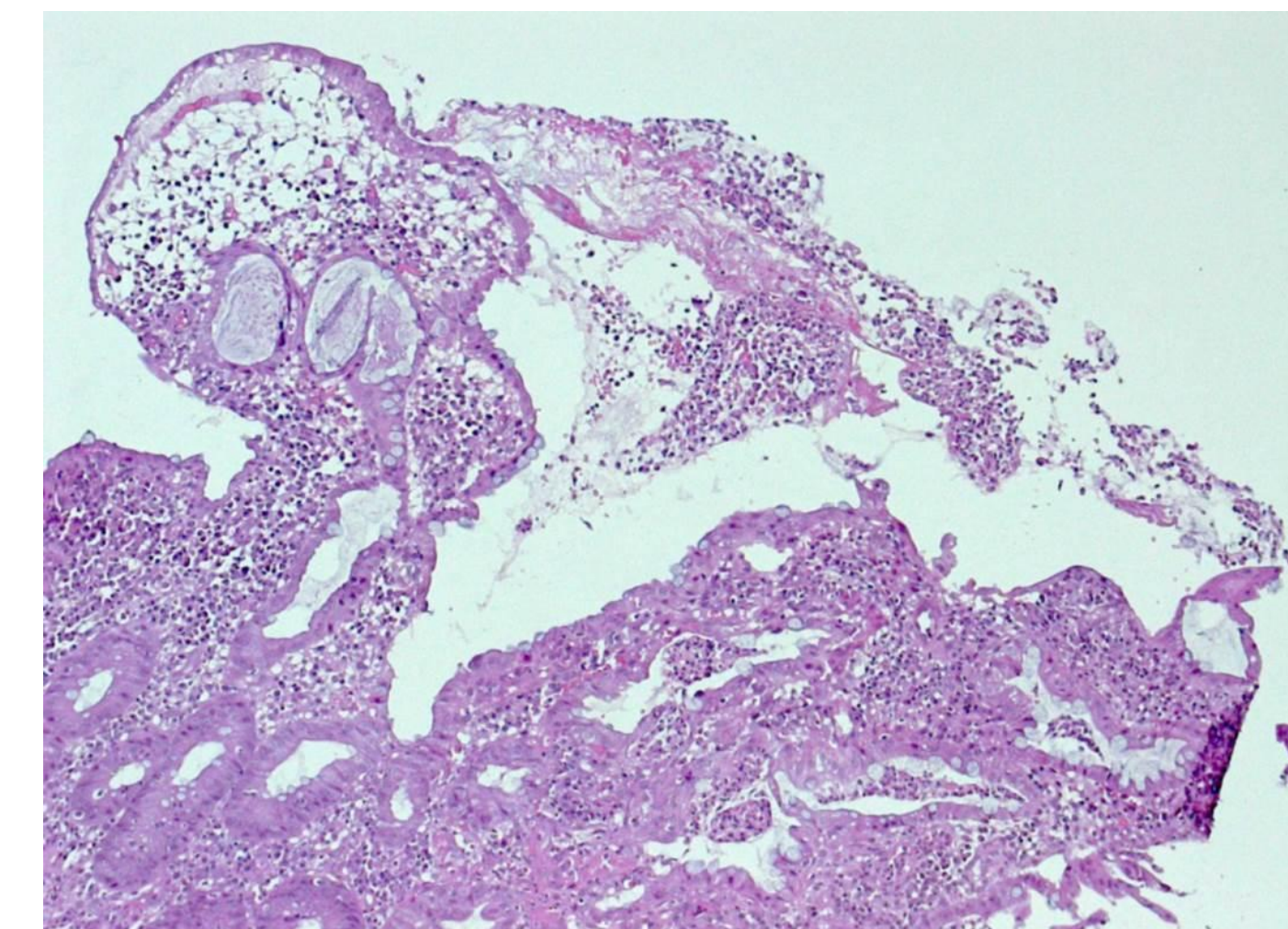
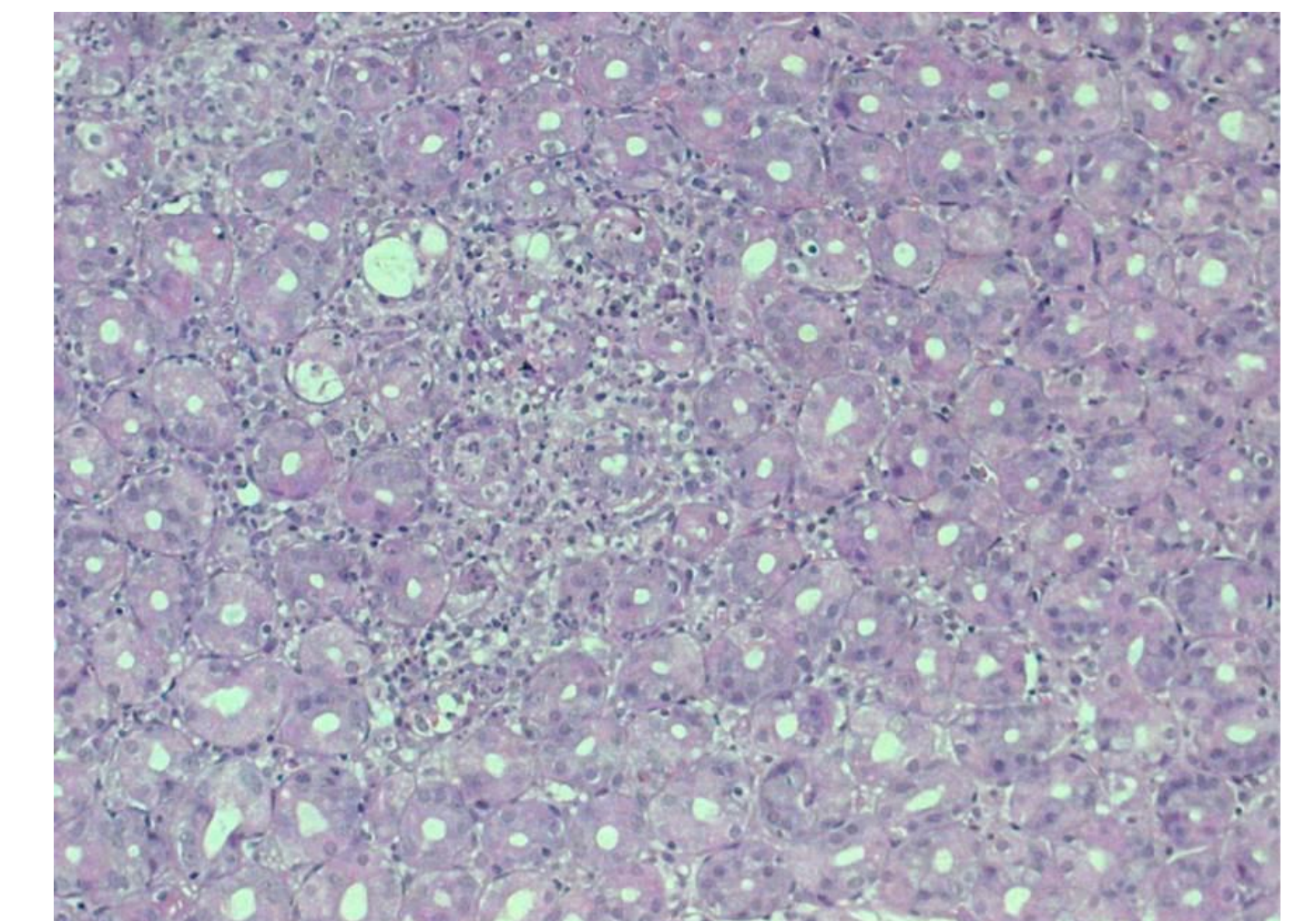


Abb. 1 Koloskopischer Befund der Pancolitis, drei Monate nach Beginn der Autovakzination



Links Abb. 2 Histologisches Bild der schweren Pancolitis mit epithelialer Diskontinuität, inflammatorischen Infiltraten, Erosionen sowie Ulzerationen



Rechts Abb. 3 Fokal entzündliche Infiltrate in der Magenmukosa ohne Ulzerationen

Therapie und Verlauf

- Nach Ausschluss einer bakteriellen oder viralen Ursache zunächst Beginn einer parenteralen Ernährung sowie hochdosierte Steroide (60mg Prednison / d)
- Bei Steroidabhängigkeit über die folgenden Wochen zusätzlich Azathioprin 75mg/d und Ernährungstherapie
- Hierunter zunächst Remission der Colitis, im Verlauf jedoch Entwicklung einer exsudativen Pankreatitis als Nebenwirkung der Azathioprin-Therapie
- Nach erneuter parenteraler Ernährung Rückgang der Pankreatitis sowie der Colitis
- Im Verlauf keine weiteren Reaktivierungen
- Bei fehlender Bereitschaft der Patientin zur Einnahme von Immunsuppressiva waren allerdings weiterhin intermittierend Steroidgaben im Langzeitverlauf nötig
- Erster Fall einer schweren Nebenwirkung einer Autovakzine-Therapie

Diskussion

Die Kombination aus genetischer Veranlagung, gestörter intestinaler Immunität und Umweltfaktoren inklusive Mikrobiom werden intensiv als Auslöser einer CED diskutiert

Der genaue Mechanismus der Entzündungsinitiation bleibt sowohl im Kollektiv als auch bei einem bestimmten Patienten unklar

Möglicherweise kommt es zu einer abnormen Immunreaktion gegen residente Bakterienarten

Im vorgestellten Fall scheint die Autovakzine ein Antigen enthalten zu haben, welches den Entzündungsprozess in Gang brachte, da die Patientin zuvor keinerlei gastrointestinale Beschwerden aufwies

Das Vorhandensein einer schweren Pancolitis, hoher systemischer Entzündungszeichen und einer fokalen Gastritis führten zur Diagnose der CED als Colitis Crohn

- Mögliche Mechanismen:
 - Über APC könnte das adaptive Immunsystem zur Produktion von IgG/IgM-Antikörpern angeregt worden sein
 - Über eine Th1-gesteuerte Reaktion könnte es zu einer Effektorreaktion mit Aktivierung von NK-Zellen und zytotoxischen T-Zellen gekommen sein

Schlussfolgerung

Bis zur genauen Klärung der immunmodulatorischen Mechanismen einer Autovakzine sollte diese bei Atopikern, Familienangehörigen von - und bei CED-Patienten mit Zurückhaltung eingesetzt werden