

# Kongenitale Diarrhö

*M. J. Lentze, K.-P. Zimmer, H. Y. Naim*

- 6.1 Transporterdefekte – 190**
  - 6.1.1 Einteilung – 190
  - 6.1.2 Störungen von Absorption und Sekretion – 190
- 6.2 Kongenitale Enterozytopathien – 194**
  - 6.2.1 Mikrovillusinklusionserkrankung – 194
  - 6.2.2 Tufting-Enteropathie (epitheliale Dysplasie) – 196
- 6.3 Syndromatische (phänotypische) Diarrhö (tricho-hepato-enterisches Syndrom) – 196**
- 6.4 Weitere seltene kongenitale Diarrhöen – 197**
- 6.5 Disaccharidasenmangel – 197**
  - 6.5.1 Laktoseintoleranz – 198
  - 6.5.2 Kongenitaler Saccharase-Isomaltase-Mangel – 200
  - 6.5.3 Maltase-Glukoamylase-Mangel – 200
  - 6.5.4 Trehalasemangel – 201
- Literatur – 202**

## 6.1 Transporterdefekte

M. J. Lentze

Mit der rapiden Zunahme der Kenntnisse über die genetischen Ursachen von Krankheiten des Magen-Darm-Trakts hat sich die Zahl diagnostizierter angeborener Krankheiten, die bereits im Kindesalter auftreten, drastisch vermehrt, und ihre Zahl nimmt aufgrund der umfassenden Anwendung molekularbiologischer Methoden ständig zu. Daher ist die vollständige Abhandlung in einem Standardwerk der pädiatrischen Gastroenterologie schwierig, da sie beim Erscheinen bereits veraltet wäre. Neue Wege des unmittelbaren Zugriffs auf neueste Erkenntnisse genetischer Krankheiten sind notwendig und werden vor allem über neue Medien der Ärzteschaft zur Verfügung gestellt. Eines der potentesten Informationsmedien ist das „world wide web“, mit dessen Hilfe die zeitlich immer schneller entstehenden Wissenszuwächse überblickt werden können. Hier haben sich besonders die Online-Datenbank der National Institutes of Health und die National Library of Medicine mit der umfassendsten Datenbank genetischer Krankheiten – OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man) –, die durch unentgeltbare Ergänzung und Erneuerung der Informationsflut über angeborene Krankheiten gerecht werden, bewährt.

### 6.1.1 Einteilung

Im Folgenden werden die derzeit bekannten Transporterdefekte des Gastrointestinaltrakts beschrieben und in 2 Kategorien eingeteilt (Tab. 6.1):

- solche, deren genetische Mutation bekannt ist,
- jene, bei denen das verantwortliche Chromosom identifiziert wurde, das betroffene Gen aber noch nicht bekannt ist.

Allen Krankheitsbezeichnungen gemeinsam ist die zuständige OMIM-Nummer, mit deren Hilfe die klinische und genetische Entität in ausführlicher Beschreibung in der oben genannten Datenbank im Internet abgerufen werden kann. Diese Art der Darstellung erleichtert es dem Leser, auch sehr seltene Krankheiten erwähnt zu finden und weiterführende Information zu erhalten.

### 6.1.2 Störungen von Absorption und Sekretion

#### Glukose-Galaktose-Malabsorption

##### ■ Ätiologie

Die Aufnahme von Glukose und Galaktose über die intestinale Epithelzelle erfolgt durch den in der apikalen Membran der Zelle gelegenen **natriumabhängigen Glukosetransporter 1** (SGLT1; ▶ Abschn. 4.2). Typischerweise ist Muttermilch mit Laktose als Hauptzucker die erste Nahrung. Laktose wird durch die Laktase der Bürstensaummembran in Glukose und Galaktose gespalten. Die beiden Monosaccharide werden

zusammen mit Natrium über den SGLT1 in die Epithelzelle aufgenommen. Ist der SGLT1 genetisch defekt, kommt es zur Glukose-Galaktose-Malabsorption. Diese wird autosomalrezessiv vererbt (Wright et al. 2002). Die Struktur der Dünndarmmukosa ist normal.

##### ■ Klinisches Bild

Durch den Defekt des Transporters kommt es in der postpartalen Periode nach Genuss von Milch, die Glukose und Galaktose in Form von Laktose oder Glukosepolymeren enthält, zu lebensbedrohlichen wässrigen Durchfällen. Es handelt sich hierbei um eine schwere **osmotische Diarrhö**, die sofort endet, wenn entweder keine Nahrung gegeben wird oder diese keine Glukose oder Galaktose enthält. Da der Transporter auch im proximalen Tubulus der Niere lokalisiert ist, sind auch Fälle mit Nephrokalzinose oder Nephrolithiasis beschrieben (Pahari et al. 2003; Tasic et al. 2004).

##### ■ Diagnostik

Die Diagnose kann mittels **Glukose-H<sub>2</sub>-Atemtest** gestellt werden, der typischerweise eine erhöhte H<sub>2</sub>-Ausatmung durch die nicht absorbierte Glukose und Galaktose zeigt. Die molekulargenetische Diagnostik erbringt die definitive Diagnose. Im Verlauf sind Ultraschalluntersuchungen der Nieren indiziert.

##### ■ Therapie

Die Therapie besteht in der Gabe von Milchzubereitungen, die keine Glukose, Galaktose, Laktose oder Glukosepolymere enthalten. Dabei ist eine **kohlenhydratfreie Zusammensetzung** geeignet, die dann schrittweise mit 1–5 % Fruktose angereichert werden kann. Entsprechende kohlenhydratfreie Zubereitungen sind kommerziell erhältlich, z. B. Carbofree.

➤ **Mit steigendem Alter wird die Verträglichkeit von Glukosepolymeren etwas besser, da die malabsorbierte Glukose oder Galaktose durch Fermentation im Dickdarm verstoffwechselt wird.**

#### Fruktosemalabsorption

##### ■ Ätiologie

Die Aufnahme von Fruktose, die entweder durch die Hydrolyse von Saccharose bedingt ist oder durch den Verzehr von fruktosehaltigem Obst oder fruktosehaltigen Säften stattfindet, erfolgt durch erleichterten Transport mit Hilfe des **Glukosetransporters 5** (GLUT5), der wie der SGLT1 in der apikalen Membran der Enterozyten lokalisiert ist. Es lag nahe zu vermuten, dass die Fruktosemalabsorption durch eine Dysfunktion des GLUT5 hervorgerufen sein könnte bzw. durch Mutationen desselben bewirkt wird. Molekulargenetische Untersuchungen konnten jedoch bislang keine Mutation im Gen des GLUT5 feststellen. Die Fruktosemalabsorption wird wahrscheinlich dadurch hervorgerufen, dass die GLUT5-Anzahl auf der Dünndarmoberfläche geringer ist als bei Individuen, die Fruktose gut vertragen. Die Malabsorption für Fruktose ist häufig und betrifft etwa 5 % der Bevölkerung (Wassermann et al. 1996).

■ **Tab. 6.1** Transporterdefekte

Transporterdefekte für Absorption und Sekretion	Nummer der OMIM-Datenbank
<i>Transporterdefekte, deren genetische Mutation bekannt ist</i>	
Kohlenhydrate: Glukose-Galaktose-Malabsorption	182380
Aminosäuren: Cystinurie Typ I	220100
Vitamine, Mineralsalze, andere und Kombinationen	
Kongenitale Natriumdiarrhö	270420
Kongenitale Chloriddiarrhö	214700
Hereditäre Hypophosphatämie Typ II	307810
Primäre Gallensäuremalabsorption	601295
Menkes-Disease	309400
Hereditäre Hämochromatose	235200
Acrodermatitis enteropathica	201100
<i>Transporterdefekte, deren Lokalisation auf einem Chromosom bekannt ist</i>	
Aminosäuren	
Hartnup-Krankheit	234500
Lysinurische Proteinintoleranz	222700
Vitamine, Salze und andere	
Kongenitale Vitamin-B <sub>12</sub> -Malabsorption	261100
Primäre Hypomagnesiämie	248250
Kongenitaler Natrium-Wasserstoff-Exchanger-Mangel	182307

OMIM Online Mendelian Inheritance of Man.

Die Nummern der OMIM-Datenbank sind anhand der ersten Ziffer nach der Art der Vererbung geordnet: 1: autosomal-dominant; 2: autosomal-rezessiv; 3: X-chromosomal rezessiv; 5: mitochondrial; 6: autosomale Loci oder Phänotypen.

### ■ Klinisches Bild

Ähnlich wie beim Saccharase-Isomaltase-Mangel (s. unten) treten bei den betroffenen Kindern und Erwachsenen nach dem Genuss von Fruktose **wässrige Durchfälle** auf, meist nach Verzehr von Säften (Apfelsaftdiarrhö) oder fruktosehaltigen Früchten. Hinweise auf die Fruktosemalabsorption gibt die Ernährungsanamnese bzw. die Nachfrage nach Art und Menge der getrunkenen Flüssigkeiten. Oft trinken die betroffenen Kinder größere Mengen fruktosehaltiger Säfte.

### ■ Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt durch eine Fruktosebelastung mit anschließendem **H<sub>2</sub>-Atemtest**.

### ■ Therapie

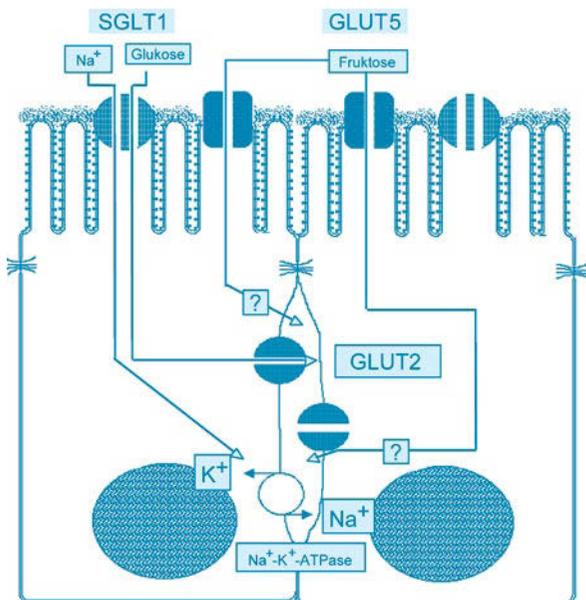
Hilfreich ist die Reduktion bzw. **Elimination** von Fruktose aus der Ernährung bzw. die Kombination mit saccharose- oder glukosehaltigen Früchten oder Säften, da durch die Aktivität des SGLT1 große Mengen von Glukose in die Zellen transportiert werden. Wenn dann gleichzeitig Fruktose im Lumen vorhanden ist, wie dies typischerweise bei der Hydrolyse von

Saccharose der Fall ist, resultiert kein Durchfall, weil die Fruktose aufgrund elektrochemischer Konstellationen mit in die Zellen geschleust wird („solvent drag“; ■ Abb. 6.1).

## Kongenitale Chloriddiarrhö

### ■ Ätiologie

Diese autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung tritt bereits pränatal auf und ist durch schwere, profuse, wässrige Durchfälle mit Gedeihstörung nach der Geburt gekennzeichnet. Sie kommt hauptsächlich in Finnland vor. Ursache ist eine **Störung des Chloridtransports** aufgrund einer Beeinträchtigung des DRA-Chloridtransporters, der in unmittelbarer Nachbarschaft des „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR) auf Chromosom 7q22-q31 liegt (Hoglund et al. 1994). Mutationen des DRA-Gens wurden bei finnischen Patienten mit dieser Krankheit festgestellt. Der DRA-Chloridtransporter ist für den Austausch von Cl<sup>-</sup> und HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> im Darmlumen verantwortlich.



■ **Abb. 6.1** Solvent drag. GLUT2 Glukosetransporter 2; GLUT5 Glukosetransporter 5; SGLT1 natriumabhängiger Glukosetransporter 1

#### ■ Klinisches Bild

Es kommt zu einem ausgeprägten **Chlorid- und Flüssigkeitsverlust** mit dem Stuhl. Neben einem Polyhydramnion fallen pränatal prall mit Flüssigkeit gefüllte Darmschlingen auf, die auch noch postnatal mittels Ultraschalluntersuchungen zu beobachten sind. Die Ultraschallbilder geben manchmal Anlass zur Verwechslung mit einem mechanischen Ileus.

Zudem bestehen eine schwere **Hypochlorämie** und eine **Hyponatriämie** mit metabolischer Alkalose. Bei unzureichender Supplementierung von NaCl und KCl kommt es zur Niereninsuffizienz mit Nephrokalzinose.

➤ **Wenn die Diagnose zu spät gestellt wird, kann eine mentale Retardierung entstehen (Holmberg et al. 1977).**

#### ■ Diagnostik

Im Blut kommt es zu einer **Hypochlorämie** mit metabolischer Alkalose. Im Stuhl finden sich sehr hohe Chloridkonzentrationen und ein saures Milieu. Ist die Konzentration von Chlorid im Stuhl höher als diejenige von Natrium und Kalium zusammen, liegt höchstwahrscheinlich eine kongenitale Chlorid-diarrhö vor.

#### ■ Therapie

Therapeutisch kann die schwere sekretorische Diarrhö durch die orale oder parenterale Gabe von **NaCl** und **KCl** ausgeglichen werden. Eine totale parenterale Ernährung ist in der Regel zu Beginn der Therapie notwendig. Später kann auf eine orale Therapie gewechselt werden (Holmberg et al. 1975).

#### ■ Prognose

Die Prognose ist bei adäquatem Ausgleich der Verluste gut, die Kinder wachsen und entwickeln sich normal. Die **wässrige Diarrhö** bleibt weiterhin bestehen, aber die Kinder gewöhnen sich daran und gliedern sich sozial gut ein. Da die Prognose bei adäquater Therapie gut ist, wird eine Schwangerschaftsunterbrechung bei pränataler Diagnosestellung nicht notwendig.

### Kongenitale Natriumdiarrhö

#### ■ Ätiologie

Die kongenitale Natriumdiarrhö beruht auf einem **Defekt der Natriumabsorption** im Darm. Die Ursache ist eine Mutation im *SPINT2*-Gen. Die Krankheit prägt sich syndromal aus mit sekretorischer Diarrhö, doppelseitiger Choanalatresie und häufigen Anomalien der Finger und Erosionen der Cornea (Heinz-Ehrian et al. 2009)

#### ■ Klinisches Bild und Diagnostik

Ähnlich wie bei der kongenitalen Chlorid-diarrhö (s. oben) kommt es zu einem **Polyhydramnion**. Sonographisch erkennt man stark mit Flüssigkeit gefüllte Darmschlingen. Die urinähnlichen Entleerungen aus dem Darm weisen Natriumkonzentrationen von bis zu 145 mmol/l auf. Im Gegensatz zur kongenitalen Chlorid-diarrhö ist die Chloridkonzentration im Stuhl niedriger als die Natriumkonzentration, und der Stuhl ist alkalisch.

#### ■ Therapie

Die Therapie besteht in der oralen Gabe von **Natriumcitrat** und **Glukose-Elektrolyt-Lösungen**, die ein normales Wachstum der Kinder bei weiterbestehender sekretorischer Diarrhö gewährleisten.

#### ■ Prognose

Die Prognose ist im Vergleich zur kongenitalen Chlorid-diarrhö schlechter.

### Kongenitale Hypomagnesiämie

#### ■ Ätiologie

Das autosomal-rezessiv vererbte Leiden ist durch eine Malabsorption von Magnesium im Darm und eine gestörte Magnesiumrückresorption im proximalen Nierentubulus bedingt. Bei betroffenen Individuen wurde eine auf 15 % verminderte Absorption der oral zugeführten Magnesiummenge gemessen (Normalwert: 50–60 %). Jungen sind 2-mal häufiger betroffen als Mädchen. Die Ursache liegt in einer Mutation im *Paracellin-1*-Gen, dessen Genprodukt ein Protein der „tight junction“ der Dünndarmepithelzelle und der renalen proximalen Tubuluszelle darstellt und für die parazelluläre Resorption des Magnesiums verantwortlich ist (Simon et al. 1999).

#### ■ Klinisches Bild

Einige Tage nach der Geburt kommt es zu einer schweren Hypomagnesiämie und zu einer Hypokalzämie, was zu schweren,

nicht durch Kalzium- oder Vitamin-D-Gabe beherrschbaren **tetanischen Krämpfen** führt. Manche Patienten haben vor Beginn der Magnesiumtherapie dünne Stühle und weisen zu dem Ödeme sowie eine Eiweißverlustenteropathie auf.

#### ■ Diagnostik

Die Diagnose wird durch die erniedrigte Konzentration von Magnesium (weit weniger als 1 mmol/l) und Kalzium (<3,5 mEq/l) gestellt. Der Serumphosphatspiegel ist variabel, die Kaliumkonzentration normal. Die Dünndarmmukosa ist strukturell normal, die Absorption anderer Nährstoffe (Glukose, Fett, Vitamine) ist nicht beeinträchtigt.

#### ■ Therapie

Therapeutisch sind initial i. v. Gaben von **Magnesiumsulfat** (0,4 mmol/kg KG/Tag) sowie die orale Verabreichung von Kalziumglukonat (13 mmol/kg KG/Tag), Vitamin D<sub>3</sub> (40.000 IU/Tag) und Phenytoin (7,5 mg/kg KG/Tag) notwendig. Anschließend müssen große Mengen von Magnesium (10–20 g Magnesiumdicitrat/Tag) oral zugeführt werden, um die Verluste auszugleichen.

#### ■ Prognose

Die Prognose ist eher schlecht. Einige Patienten sterben vor Erreichen des 20. Lebensjahres.

### Primäre Gallensäurenmalabsorption

#### ■ Ätiologie

Es handelt sich um eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Störung der Gallensäurenabsorption im Ileum. Verantwortlich ist ein Defekt des **Gallensäuretransporters SLC10A2** auf Chromosom 13q33. Vier verschiedene Missense-Mutationen des SLC10A2-Transporters konnten identifiziert werden (Wong et al. 1996).

#### ■ Klinisches Bild

Kurz nach der Geburt kommt es zu persistierenden schweren **Durchfällen** mit Verlust von >900 mg Gallensäuren/m<sup>2</sup> KOF/Tag mit dem Stuhl. Begleitsymptome sind Hepatomegalie, Gedeihstörung, Anasarka und Windeldermatitis.

#### ■ Diagnostik

Die Diagnose wird durch den Nachweis **erhöhter Gallensäurenkonzentrationen im Stuhl** und einem erniedrigten Low-density-Lipoprotein-(LDL-)Cholesterin-Wert im Plasma gestellt, manchmal kombiniert mit erhöhten Serumautoantikörperspiegeln, dem Nachweis zirkulierender Immunkomplexe und einer erniedrigten Komplementkonzentration im Plasma.

#### ■ Therapie

Die Therapie besteht in der **Reduktion langkettiger Fettsäuren** in der Nahrung und deren Ersatz durch mittelkettige Triglyceride. Die Supplementierung von Zink führt zur Verminderung der Durchfälle sowie zu einer gesteigerten Fettabsorption und einer Verbesserung des Ernährungsstatus.



■ Abb. 6.2 Säugling mit Acrodermatitis enteropathica

### Acrodermatitis enteropathica

#### ■ Ätiologie

Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte **Malabsorption von Zink** im Darm. Mädchen sind etwas häufiger betroffen als Jungen. Die Zinkaufnahme im Darm ist durch die Mutation des Zinktransporters SLC39A4 auf Chromosom 8q24.3 selektiv gestört (Kury et al. 2003). Der Körper verarmt an Zink, und es kommt zu charakteristischen Krankheitserscheinungen. Sekundär kann die Acrodermatitis enteropathica auch bei schwerer Malabsorption auftreten. Typischerweise wird sie gelegentlich bei gestillten Säuglingen mit zystischer Fibrose beobachtet.

#### ■ Klinisches Bild

Nach dem Abstillen kommt es bei Säuglingen zu **Hautveränderungen** mit bullösen Hautablösungen und nachfolgender Erythrodermie, die gewöhnlich um den Mund, an Händen und Füßen sowie im Genital- und Analsbereich beginnen und sich dann auf andere Hautareale ausbreiten (■ Abb. 6.2). Die Hautveränderungen gehen mit Haarverlust, Paronychien und schweren Durchfällen einher. Die Kinder sind lethargisch und anorektisch und neigen zu Infektionen, insbesondere zu Candidainfektionen der Haut. Konjunktivitis, Photophobie und Glossitis bestehen ebenfalls.

#### ■ Diagnostik

Die Diagnose wird anhand eines **stark erniedrigte Zinkspiegels** im Plasma (<6 mmol/l) gestellt. Die Zinkausscheidung mit dem Urin ist ebenfalls vermindert.

#### ■ Therapie

Die Behandlung besteht in der hochdosierten oralen **Gabe von Zink** (2 mg/kg KG/Tag) als Zinksalz (Zinkaspartat), welches die Symptome – bis auf die Nagelveränderungen – vollständig zum Verschwinden bringt (Moynahan 1974). Während der Zinktherapie ist die Kupferkonzentration im Plasma zu überwachen, da die Zinkabsorption diejenige von Kupfer beeinträchtigt. Im Erwachsenenalter sind Schwangere gut zu überwachen.

- Bei Schwangeren mit dieser Krankheit kommt es bei ungenügendem Zinkersatz zu vermehrten Fehlbildungen der Kinder.

## Menkes-Disease („kinky hair disease“)

### ■ Ätiologie

Es handelt sich um eine X-chromosomal vererbte, kongenital auftretende Krankheit, der eine intrazelluläre **Transportstörung** der Enterozyten des Dünndarms zugrunde liegt, die zum Kupfermangel führt. Nach Aufnahme von Kupfer in die intestinalen Enterozyten kommt es zu einer starken Kupferakkumulation in den Zellen. Das Kupfer wird nicht weitertransportiert. Die Ursache ist eine Mutation auf dem X-Chromosom (Xq12-q13), welche das kupfertransportierende Polypeptid der ATPase betrifft (*ATP7 A*-Gen; Vulpe et al. 1993).

### ■ Klinisches Bild

Die typischen Symptome sind abnorme Haare („kinky hair“), Hypopigmentationen der Haut, progressive zerebrale Degeneration, Knochenveränderungen, Ruptur von arteriellen Gefäßen, Thrombose und Hypothermie. Die Haare selbst sind ineinander verwickelt, matt und von grau-elfenbeinartiger Farbe. Das Gesicht fällt durch die ebenfalls betroffenen Augenbrauen und die leichten Hängebäckchen auf, was bereits bei Neugeborenen bemerkt wird, selbst wenn sie noch keine Kopfhaare haben. Gastrointestinale Symptome umfassen Erbrechen und Durchfall, manchmal mit Eiweißverlustenteropathie. Konduktorinnen können Depigmentationen der Haut und Haarveränderungen (Pili torti) aufweisen.

### ■ Diagnostik

Die Diagnose wird anhand der stark erniedrigten **Kupfer- und Coeruloplasminspiegel** im Serum gestellt. Der Kupfergehalt der Leber ist deutlich vermindert, derjenige der Dünndarmmukosa stark erhöht. Die typische Mutation im *ATP7 A*-Gen ist nachweisbar.

### ■ Therapie

Die orale Kupferaufnahme ist trotz hochdosierter Gaben vermindert. Die parenterale Zufuhr von Kupfer (600 ng/kg KG/Woche) normalisiert den Kupferspiegel im Serum, hat aber keinen Einfluss auf die Progressivität der Krankheit. Eine wirksame Therapie existiert bislang nicht.

## 6.2 Kongenitale Enterozytopathien

### *K.-P. Zimmer*

Die Mikrovillusinklusionserkrankung wurde erstmalig von Davidson et al. im Jahr 1978 beschrieben, die Tufting-Enteropathie 1994 bzw. 1995 durch Reifen et al. bzw. Goulet et al. Beide Erkrankungen gehören zu den Syndromen therapiereisistenter Diarrhöen („intractable diarrhea“) des Säuglings. Sie treten klinisch und histologisch heterogen in Erscheinung – gelegentlich als mildere Spätform. Die Prognose beider Erkrankungen hängt im Wesent-

lichen vom Erfolg der langzeitparenteralen Ernährung und einer Dünndarmtransplantation ab.

## 6.2.1 Mikrovillusinklusionserkrankung

### ■ Epidemiologie und Genetik

Die Mikrovillusinklusionserkrankung ist selten (Prävalenz von weniger als 1 : 200.000). Die Prävalenz scheint unter den Navajo-Indianern höher zu sein. Geschwister bzw. Kinder konsanguiner Eltern sind häufiger betroffen. Es wird ein **autosomal-rezessiver Erbgang** angenommen. Eine Assoziation mit der autosomal-dominant vererbten Hypochondropasie und dem Dihydropyrimidinidase-mangel wurde beschrieben.

### ■ Pathophysiologie

Molekulargenetisch ist das Krankheitsbild durch einen Defekt des Myosin Vb bedingt, von dem bisher 25 verschiedene Mutationen beschrieben wurden. Myosin Vb ist ein aktinbindendes Protein, das mit spezifischen GTPase-Rab-Proteinen interagiert und an der Retroendozytose bzw. dem Recycling von Endosomen beteiligt ist; dem Pathomechanismus liegt eine vermehrte Autophagozytose der apikalen Membran zugrunde.

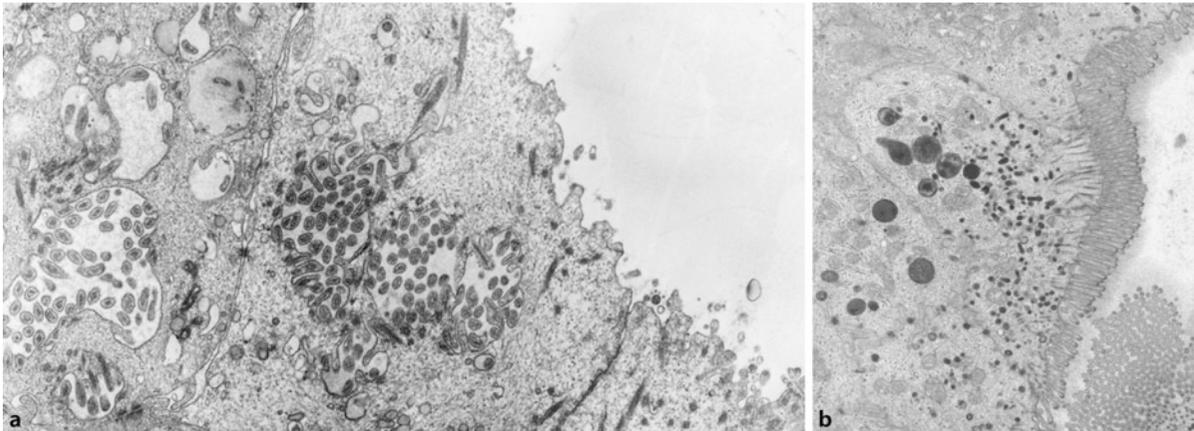
### ■ Klinisches Bild

Pränatal können sonographisch dilatierte Darmschlingen und ein Polyhydramnion auffallen. In der Regel verlaufen Schwangerschaft und Geburt unauffällig. Gelegentlich imponiert eine Pseudoobstruktion mit ausladendem Abdomen und aufgeweiteten Darmschlingen, bei der eine Ileostomie vermieden werden sollte. Es werden eine Früh- und eine Spätform sowie atypische Verlaufsformen unterschieden. Am häufigsten ist die **Frühform** mit Beginn der schweren sekretorischen Diarrhö wenige Tage nach der Geburt. Es können bis zu 300 ml Stuhl/kg KG/Tag ausgeschieden werden, so dass neben der Gefahr der hypotonen Dehydration Elektrolytentgleisung und metabolische Acidose drohen. Eine Unterbrechung der oralen Zufuhr führt nicht zu einem Rückgang der Durchfälle. Bei der Spätform tritt die Durchfallsymptomatik nach 5–8 Wochen auf. In der Regel bestehen keine begleitenden Fehlbildungen. Unter parenteraler Ernährung können einzelne Patienten mit Mikrovillusinklusionserkrankung ein renales Fanconi-Syndrom (Aminoacid-, Phosphat- und Glukosurie) entwickeln.

### ■ Diagnostik

Der Natrium- und der Chloridgehalt des Stuhls kann jeweils bis zu 130 mmol/l betragen. Die  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Ausscheidung im Stuhl ist normal. Molekulargenetisch ist ein Myosin-Vb-Defekt (auch pränatal) bei der Mehrzahl der Patienten nachweisbar.

- Wenn bei einer protrahierten Diarrhö des Säuglings die nichtinvasive Differenzialdiagnostik neben einer Natrium- oder Chloriddiarrhö eine Glukose-Galaktose-Malabsorption und einen Enzymmangel (inklusive Steatorrhö) ausgeschlossen hat, ist eine Mikrovillusinklusionserkrankung bioptisch nachzuweisen bzw. auszuschließen.



■ **Abb. 6.3 a,b.** Morphologische Veränderungen bei Mikrovillusinklusionserkrankung: **a** Enterozyten im Bereich der oberen Villusregion mit Mikrovilluseinschlusskörperchen; **b** Enterozyten nahe der Krypten mit sekretorischen Granula

#### Differenzialdiagnostik der protrahierten (kongenitalen) Diarrhö des Säuglings

- Transporterdefekte:
  - Natriumdiarrhö
  - Chloriddiarrhö
  - Glukose-Galaktose-Malabsorption
  - Gallensäurerezeptordefekt
- Zinkmangel
- Kurzdarm
- Enzymmangel:
  - Laktasemangel
  - Enterokinase-mangel
  - Pankreasinsuffizienz
- „Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome 1b“
- Idiopathisch (Villusatrophie):
  - Mikrovillusinklusionserkrankung
  - Tufting-Enteropathie
  - Autoimmunenteropathie / IPEX-Syndrom („immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked syndrome“; ▶ Abschn. 10.4)
  - Syndromatische Diarrhö
  - Allergische Enteropathie
  - Infektiöse Enteropathie

Die **morphologischen Veränderungen** der Mikrovillusinklusionserkrankung sind nicht nur im Dünndarm, sondern auch im Dickdarm, im Magen, in der Gallenblase und in den Nierentubuli nachweisbar; gelegentlich entwickeln sie sich erst im Verlauf. Lichtmikroskopisch fehlt ein entzündliches Infiltrat der Lamina propria, eine Kryptenhyperplasie ist nur gering ausgebildet. Bei der PAS-Färbung und der immunhistochemischen Untersuchung auf CD10 (eine neutrale Peptidase der Mikrovillusmembran) fallen eine Verbreiterung des apikalen Zytosols, insbesondere in den oberen Krypten und der unteren Villusregion, und eine vakuoläre Markierung in der oberen Villusregion auf. Bei der seltenen atypischen Verlaufsform soll die verbreiterte apikale Region der Epithelzellen in den

unteren Kryptenzellen zu erkennen sein. Die Beschreibung dieses letztlich unspezifischen Färbemusters ist selbst bei einem passenden klinischen Bild und der Untersuchung durch einen versierten Pathologen jedoch nicht ausreichend, um die schwerwiegende Diagnose zu stellen.

#### ▶ Die lichtmikroskopischen Befunde müssen durch die charakteristischen elektronenmikroskopischen Veränderungen der Mikrovillusinklusionserkrankung bestätigt werden.

Dem PAS-/CD10-Färbemuster entsprechen elektronenmikroskopisch (■ Abb. 6.3):

- sekretorische Granula / Vesikel in Kryptenzellen mit erhaltener Mikrovillusstruktur,
- Mikrovillusinklusionskörperchen im Zytosol von Villuszellen mit fehlenden Mikrovilli an der apikalen Membran.

Diese beiden ultrastrukturellen Merkmale sind zur Diagnosestellung einer Mikrovillusinklusionserkrankung erforderlich.

#### ■ Therapie

Kinder mit der (klassischen) Frühform der Mikrovillusinklusionserkrankung sind lebenslang von **parenteraler Ernährung** abhängig. Deren Komplikationsspektrum (Kathetersepsis, cholestatische Hepatopathie, Nephrolithiasis, Hypoglykämie, körperliche und psychomotorische Retardierung) hängt wesentlich von der Professionalität und dem Qualitätsmanagement der heimparenteralen Ernährung ab. Medikamentöse Ansätze (Steroide, „epidermal growth factor“, Loperamid) sind bei der ausgeprägten Verlaufsform ohne Effekt. Bei mildereren Verlaufsformen kann eine teilparenterale Ernährung ausreichen.

#### ▶ Die Transplantation von Dünndarm (plus Dickdarm), u. U. mit Lebertransplantation (bei cholestatischer Hepatopathie), sollte bei Patienten mit Mikrovillusinklusionserkrankung insbesondere dann frühzeitig in Erwägung gezogen werden, wenn die langzeitpa-

renterale Ernährung trotz korrekter Durchführung zu einem irreversiblen Leberschaden führt.

#### ■ Prognose

Die Prognose der Frühform einer Mikrovillusinklusionserkrankung war vor der Einführung von **Dünndarmtransplantation** und Tacrolimus mit einer 25%igen Lebenserwartung nach dem 1. Lebensjahr schlecht. Die professionelle Durchführung der parenteralen Ernährung und eine Dünndarmtransplantation verbessern die Lebenserwartung und -qualität dieser Patienten wesentlich (Überlebensrate um 70 %). Spätformen verlaufen klinisch milder, wie ein Fallbericht zeigt, bei der ein 5 Jahre altes Kind mit einer Spätform der Mikrovillusinklusionserkrankung offensichtlich eine spontane Remission erlebte.

### 6.2.2 Tufting-Enteropathie (epitheliale Dysplasie)

#### ■ Epidemiologie und Genetik

Für die kongenitale Tufting-Enteropathie (CTE) wird ebenfalls ein **autosomal-rezessiver Erbgang** diskutiert. Kinder konsanguiner Eltern arabischer und maltesischer Abstammung sind häufiger betroffen. Ihre Inzidenz wird auf 1 : 50.000 bis 1 : 100.000 Lebendgeborene geschätzt. Molekulargenetisch scheint ein Defekt von EpCAM, ein Adhäsionsmolekül der Enterozyten, zugrunde zu liegen,

➤ **Im Gegensatz zur Mikrovillusinklusionserkrankung sind häufig Dismorphien assoziiert: Keratitis punctata superficialis, konjunktivale Erosionen, präaurikulärer Sinus, Ösophagus- und Rektumatresie, Dubowitz-Syndrom und Choanalatresie.**

#### ■ Pathophysiologie

Abnorme Laminin- und verstärkte Heparansulfatablagerungen ließen einen **Defekt im Bereich der Basalmembran** vermuten (abnormale Verteilung des Adhäsionsmoleküls  $\alpha_2/\beta_1$ -Integrin, verstärkter Nachweis von Desmoglein und ultrastrukturelle Veränderungen der Desmosomen). Es gibt Ähnlichkeiten zu einem Mausmodell mit defektem Transkriptionsfaktor Elf3. Es wird angenommen, dass EpCAM als Adhäsionsmolekül an der Entwicklung der Krypten-Villus-Achse beteiligt ist. EpCAM interagiert mit Aktin und Claudin 7, das für die Bildung der Zonula occludens verantwortlich ist. Dieses Adhäsionsmolekül soll auch Einfluss auf Migration, Proliferation und Differenzierung von Zellen nehmen und zwischen intestinalem Epithel und intraepithelialen Lymphozyten interagieren.

Die c-498insC-Mutation scheint mit einem milderem Verlauf, aber chronischer Arthritis verbunden zu sein. Für die c.491+1G>A-Mutation wurde eine Assoziation mit der juvenilen chronischen Arthritis beschrieben.

#### ■ Klinisches Bild

Schwangerschaft und Geburt verlaufen unauffällig. Die **Durchfallssymptomatik** beginnt typischerweise in den ersten Lebenswochen. Sie ist nicht so extrem wie bei der Mikrovillusinklusionserkrankung, führt jedoch auch zur hypotonen Dehydration sowie zu Elektrolytentgleisung und metabolischer Acidose. Ein Fastenversuch vermindert die Diarrhö nicht. Die Kinder müssen parenteral ernährt werden. Auch bei der Tufting-Enteropathie sind Spätformen beschrieben, die klinisch einen leichteren Verlauf zeigen.

#### ■ Diagnostik

Die nichtinvasive Diagnostik wird bei Verdacht auf Mikrovillusinklusionserkrankung unter Einschluss eines **augenärztlichen Konsils** (Keratitis punctata) durchgeführt.

➤ **Die Diagnose der Tufting-Enteropathie wird durch lichtmikroskopische Untersuchung eines Duodenalbiopsats gestellt.**

Die charakteristischen **morphologischen Veränderungen** sind auch in Magen und Kolon nachweisbar. Die Villusatropie ist partiell bis total. Im Gegensatz zur Mikrovillusinklusionserkrankung liegen eine Kryptenhyperplasie und eine entzündliche Infiltration der Lamina propria vor; allerdings sind die intraepithelialen Lymphozyten nicht vermehrt. Die PAS-Färbung fällt normal aus (dünne lineare Markierung entlang der apikalen Membran). Das intestinale Epithel erscheint desorganisiert. Die pathognomonischen „Tufts“ (deutsch: Büschel) bestehen aus dicht gepackten, tränenartig konfigurierten Enterozyten, insbesondere im Bereich der Villusspitze, die ihren Kontakt zur Basalmembran verloren haben und offensichtlich in das Darmlumen abgesondert werden. Die Krypten können bis zu Pseudozysten dilatieren. Elektronenmikroskopisch fallen Desmosomen auf, die in Zahl und Länge vermehrt sind. Im initialen Biopsat können die Tufts fehlen, so dass der Ausschlussdiagnostik (Mikrovillusinklusionserkrankung) große Bedeutung zukommt.

#### ■ Therapie und Prognose

Kinder, bei denen eine Tufting-Enteropathie diagnostiziert wurde, sind von einer **langzeitparenteralen Ernährung** abhängig und stellen Kandidaten für eine **Dünndarmtransplantation** dar. Es gibt Berichte, dass mildere Verlaufsformen mit einer teilparenteralen Ernährung behandelbar oder dass eine Entwöhnung von der parenteralen Ernährung und auch eine Konzeption möglich sind.

### 6.3 Syndromatische (phänotypische) Diarrhö (tricho-hepato-enterisches Syndrom)

Diese Erkrankung tritt autosomal-rezessiv mit einer geschätzten Inzidenz von 1 : 400.000 bis 1 : 500.000 Lebendgeborenen auf. Bei Patienten, die bei der Geburt hypotroph sind und in

den ersten Lebensmonaten Durchfälle entwickeln, können **Gesichtsdysmorphien** mit prominenter Stirn, breiter Nase und Hypertelorismus ausgebildet sein. Ferner fallen eine Haaranomalie (Trichorrhexis nodosa) und ein Immundefekt in Form einer defekten T-Zell-Funktion und Antikörperreaktion sowie abnormer Befunde antigenspezifischer Hauttests auf.

Molekulargenetisch liegt ein Defekt des Thespin (TTC37), einem Tetratricopeptid-Repeat-Protein, vor, der sich auf verschiedene Bürstensaumtransportproteine auswirkt.

Beim **tricho-hepato-enterischen Syndrom** steht eine Symptomatik mit therapieresistenter Diarrhö (auch im Sinne einer „Crohn-ähnlichen“ Erkrankung) und Haaranomalien (wollige, wenig pigmentierte Haare, Haarausfall) im Vordergrund. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt eine Hämosiderose mit Leberfibrose/-zirrhose. Ferner wurden bei Patienten mit tricho-hepato-enterischem Syndrom Herzfehler (Fallot-Tetralogie, Atriumseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt), Hypopigmentierungen, Nabel-/Leistenhernien, eine Sekretionsstörung von  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten, mentale Retardierung und Pubertas tarda beschrieben. Pränatal fallen neben einer Wachstumsretardierung ein Polyhydramnion und eine Plazentahyperplasie auf. Zudem ist eine Hypermethioninämie nachweisbar.

Es gibt weniger stark betroffene Patienten mit diesem Syndrom, die im Verlauf von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden können.

## 6.4 Weitere seltene kongenitale Diarrhöen

Bei der **enterischen Anendokrinose** (Mutationen des *NEUROG3*-Gens) tritt eine generalisierte Malabsorption mit Erbrechen, Diarrhö, Gedeihstörung, Dehydrierung und Acidose auf; diagnostisch kann mit Anti-Chromogranin-Antikörpern das Fehlen von neuroendokrinen Zellen in der Darmmukosa nachgewiesen werden.

Bei der kongenitalen Form der **intestinalen Lymphangiektasie** stehen eine Eiweißverlustenteropathie mit Ödemen und Aszites, eine Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen mit Steatorrhö und eine Lymphopenie im Vordergrund. Die angeborene Form tritt häufig zusammen mit dem Turner-, Noonan- oder Klippel-Trenaunay-Weber-Syndrom auf. Sekundäre Formen der Lymphangiektasie werden z. B. bei konstriktiver Perikarditis, Herzinsuffizienz, abdominalen Tuberkulose und retroperitonealer Fibrose und Malignombildung beobachtet.

Der **Proprotein-Konvertase-1/3-Mangel** verursacht eine chronische Diarrhö mit postpartalem Beginn. Die betroffenen Kinder besitzen einen Hyperinsulinismus mit Hypoglykämien (erhöhtes Proinsulin bei niedrigem Insulin), einen hypogonadotropen Hypogonadismus und Hypokortisolismus. Die Patienten entwickeln eine Hyperphagie und bereits im Kleinkindesalter eine Adipositas. Proprotein-Konvertase 1/3 ist in die Prozessierung von Prohormonen und Neuropeptiden (Proinsulin, Proglukagon, Proopiomelanocortin) involviert.

Das Krankheitsbild der **zerebrotendinösen Xanthomatose** ist gekennzeichnet durch neonatale Cholestase, juvenile Katarakt, Entwicklungsverzögerung, frühe Atherosklerose und zerebelläre Ataxie. Die chronische Diarrhö beginnt neonatal. Charakteristisch sind Xanthome der Sehnen, insbesondere der Achillessehne und Cholesterinspeicherungen in Sehnen, Gehirn und Lungen. Bedingt durch den Mangel an Sterol-27-Hydroxylase, einem mitochondrialen Zytocrom P<sub>450</sub>, liegt ein Defekt der Gallensäuresynthese vor. Therapeutisch ist die Gabe von Pravastatin und Chenodesoxycholsäure angezeigt.

Bei einer therapieresistenten Diarrhö sollte differenzialdiagnostisch an eine Mitochondriopathie, einen Mangel an Heparansulfatproteoglykanen in Enterozyten und den Phosphomannose-Isomerase-Mangel („carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome 1b“) gedacht werden; Letzterer ist durch orale Zufuhr von Mannose therapierbar. Ferner wurde eine familiäre Form einer akuten sekretorischen Diarrhö bei IgG<sub>2</sub>-Subklassen-Mangel beschrieben.

Auch bei angeborenen selektiven Malabsorptionssyndromen, z. B. Hartnup-Krankheit (Malabsorption neutraler Aminosäuren), Smith-Strang-Syndrom (Methionin-Malabsorption), lysinurische Proteinintoleranz (Malabsorption dibasischer Aminosäuren), Tangier-Krankheit (Analphalipoproteinämie) und Folsäuremalabsorption, kann es im Verlauf der Erkrankung zu Manifestation einer Diarrhö kommen (► Abschn. 6.1). Chronische Durchfälle bestehen ferner bei der Abetalipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom), der Chylomikronen-Retentionskrankheit (Anderson-Krankheit) und dem M. Wolman mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase.

Beim Trypsinogen- und **Enteropeptidasenmangel** entstehen die chronische Diarrhö, Gedeihstörung und Eiweißmangelödeme auf der Grundlage einer Maldigestion. Beide werden durch Substitution mit Pankreasenzymen, Proteinhydrolysatnahrung und mittelkettigen Triglyceriden (MCT) behandelt. Die Enteropeptidase ist eine Serinprotease des Bürstensaums und für die Aktivierung von Trypsinogen in Trypsin verantwortlich.

## 6.5 Disaccharidasenmangel

*K.-P. Zimmer, H. Y. Naim*

Pflanzliche Stärke liefert mit insgesamt etwa 50 % der absorbierbaren Kohlenhydrate prozentual den größten Energieanteil der Ernährung. Disaccharide sind jedoch nicht nur für den Ernährungs- bzw. Energiestatus von Bedeutung, sondern sie induzieren auch die Insulinsekretion, verbessern die metabolische Wirkung des Wachstumshormons, fördern die Kalziumresorption und stimulieren über kurzkettige Fettsäuren die intestinale Zellproliferation und die Ionenabsorption. An der Disaccharidhydrolyse sind die Bürstensaummembranproteine Laktase, Saccharase, Maltase-Glukoamylase und Trehalase beteiligt. Ein Mangel an diesen Enzymen verursacht eine Malabsorption und eine osmotische Diar-

rhö. Das Disaccharid Laktose stellt für das Neugeborene und den Säugling mit einem Anteil von 40 % die Hauptenergiequelle dar. Es ist als einziges Kohlenhydrat mit einer Konzentration von 7 % (etwa 60 % des Trockengewichts) in der Muttermilch vorhanden. Die adulte Hypolaktasie, von der etwa 75 % der Weltbevölkerung betroffen sind, wurde im Jahr 1963 erstmalig von S. Auricchio (Zürich) und A. Dahlqvist (Chicago) beschrieben. Der erste Fall eines kongenitalen Laktasemangels (Alaktasie) wurde im Jahr 1959 durch A. Holzel (Manchester) erwähnt. Saccharose dient vor allem als Süßstoff. Saccharase ist jedoch auch an der Verdauung von Glukosepolymeren aus Säuglingsformelnahrungen beteiligt. Die erste Beschreibung einer angeborenen Saccharosemalabsorption auf enzymatischer Ebene stammt von Auricchio (Zürich, 1961).

#### ■ Pathophysiologie der Disaccharidmalabsorption

**Laktase** hydrolysiert Laktose (in Glukose und Galaktose), die für den Säugling in Form von Muttermilch, Kuhmilch oder Formelnahrung eine essenzielle Energiequelle darstellt. Milchtrinker haben eine deutlich höhere Kalziumzufuhr; Milchmeider scheinen eine geringere Körperhöhe und Knochendichte zu entwickeln (Gugatschka et al. 2005).

Nach der Hydrolyse von Stärke durch Amylase spaltet **Saccharase-Isomaltase**, das mengenmäßig bedeutendste Glykoprotein des Bürstensaums, nicht nur Saccharose (in Glukose und Fruktose), sondern auch Isomaltose,  $\alpha$ -Grenzdextrine, Glukosebindungen der Maltose und Maltotriose sowie Glukosepolymere bis zu 6 Glukosemolekülen (► Abschn. 3.5 und 4.1). 80 % der Maltaseaktivität werden von der Saccharase-Isomaltase und 20 % von der Maltase-Glukoamylase übernommen.

Ein Disaccharidasenmangel führt zur **osmotischen Diarrhö**, bei der im Stuhl Osmolarität und osmotische Lücke zunehmen und der pH-Wert unter 6,0 abfällt.

Die im Dünndarm nicht resorbierten Disaccharide werden im Dickdarm von Bakterien unter der Bildung von Wasserstoff, Methan, Kohlendioxid, Laktat und volatilen, kurzkettigen Fettsäuren (Essig-, Propion-, Butter-, Isobutter-, Valerian- und Isovalerinsäure) fermentiert.

Es gibt insgesamt 4 Formen der Laktoseintoleranz/-malabsorption:

- transienter Laktasemangel bei Frühgeborenen,
- kongenitaler Laktasemangel,
- adulte Hypolaktasie,
- sekundäre Laktoseintoleranz.

Verschiedene Faktoren sind für die **phänotypische Heterogenität** der Disaccharidmalabsorption verantwortlich:

- Ausmaß der Kohlenhydratzufuhr,
- intestinale Transitzeit und Magenentleerung (z. B. Colon irritabile),
- bakterielle Darmbesiedlung (► Kap. 30),
- residuale Enzymaktivität (inklusive Aktivität funktionell/strukturell verwandter Disaccharidasen, z. B. Saccharase-Isomaltase und Maltase-Glukoamylase),
- mit zunehmendem Alter geringere werdende Symptomatik (jedoch stärker werdende Symptomatik bei der adulten Hypolaktasie).

Als **Komplikationen** sind beim kongenitalen Laktasemangel wie auch bei schweren Formen des Saccharase-Isomaltase-Mangels neben einer Gedeihstörung eine metabolische Acidose, eine Hyperkalzämie und eine Nephrokalzinose möglich.

#### ■ Diagnostische Aspekte der Disaccharidmalabsorption

Die **Nahrungsanamnese** gibt erste Hinweise auf einen Disaccharidasenmangel. Beispielsweise sind bewusste oder unbewusste diätetische Auslassversuche wegweisend, wobei das Kausalitätsbedürfnis der Eltern nicht zu unterschätzen ist.

Die **Symptomatik**, die oft heterogen ausgeprägt ist, macht sich bei jüngeren Kindern in der Regel stärker bemerkbar als bei älteren bzw. Erwachsenen, insbesondere wenn ein Colon irritabile vorliegt – möglicherweise im Zusammenhang mit der kürzeren intestinalen Transitzeit. Die Symptomatik umfasst:

- Übelkeit und Erbrechen,
- Bauchschmerzen,
- Meteorismus,
- Durchfall.

Zur Diagnostik des Disaccharidasenmangels werden überwiegend **nichtinvasive Tests** benutzt:

- Stuhluntersuchungen: pH-Wert, Nachweis reduzierender Substanzen mittels Hydrolyse,
- Atemtest (oraler Toleranztest) mit belastungsabhängiger Symptomatik,
- Enzymaktivitätsbestimmung (bei spezieller Indikation),
- Nachweis klinischer Symptommfreiheit bei Disaccharidelimination.

➤ **Der Begriff „Intoleranz“ bezieht die klinische Relevanz der Disaccharidmalabsorption ein. Bei der Durchführung des oralen Belastungstests bzw. Atemtests ist das Beschwerdebild des Patienten unbedingt zu berücksichtigen. Wegweisend für die Therapieentscheidung ist eine während eines positiv ausfallenden Atemtests manifest werdende Symptomatik.**

### 6.5.1 Laktoseintoleranz

#### ■ Epidemiologie und Genetik

Beim Frühgeborenen besteht bis zur 36. Schwangerschaftswoche – im Gegensatz zu anderen Disaccharidasen – ein relativer Mangel an Laktase.

Die **adulte Hypolaktasie** (autosomal-rezessiv vererbt) entspricht einem physiologischen Prozess, der nach dem Abstillen beginnt und sich im Kleinkind- bis zum Erwachsenenalter manifestiert. Bei Skandinaviern (2 %), Kaukasiern (20–25 %), Afroamerikanern (80 %) und Südasiaten (100 %) ist diese Form der Laktoseintoleranz unterschiedlich stark ausgeprägt (Swallow 2003). Molekulargenetisch ist die adulte Hypolaktasie mit einem T/C-Polymorphismus, 13.910 Basenpaare oberhalb des Laktasengens auf Chromosom 2q21-22 gelegen, assoziiert, über den die Expression der Laktase reguliert wird

(Abb. 6.4; Enattah et al. 2002). Der Genotyp 13.910 C/C liegt bei etwa 21 % der Deutschen und 27 % der Österreicher vor. In Nordeuropa dagegen bleibt die Aktivität der Laktase bei der überwiegenden Mehrheit der Bevölkerung bestehen, so dass Laktose lebenslang verdaut wird; diese **Laktasepersistenz** ist autosomal-dominant determiniert. Man geht davon aus, dass die adulte Hypolaktasie in vorargrarischer Zeit weit verbreitet war und die Laktasepersistenz bzw. Laktosetoleranz erst mit der Entwicklung der Landwirtschaft und von Milchzeugnissen einen Selektionsvorteil darstellte.

Der **kongenitale Laktasemangel** wird autosomal-rezessiv vererbt und wurde insbesondere in Finnland beschrieben. Die Inzidenz liegt bei 1 : 60.000. Molekulargenetisch trat neben 4 seltenen Mutationen eine Nonsense-Mutation (Y1390X) besonders häufig auf (Kuokkanen et al. 2006).

#### ■ Klinisches Bild

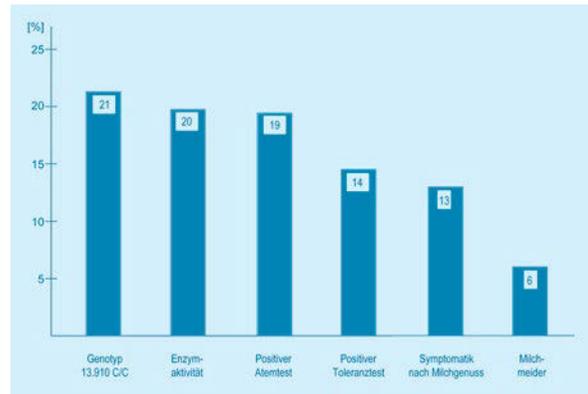
Beim **kongenitalen Laktasemangel** entsteht kurz nach dem Beginn des Stillens oder der Zufuhr laktosehaltiger Formelnahrung eine lebensbedrohliche Symptomatik mit schweren Durchfällen, Dehydratation, Acidose und Gewichtsverlust.

Die **adulte Hypolaktasie** entwickelt sich erst nach dem Abstillen, wobei die Symptomatik (Bauchschmerzen, Meteorismus, Durchfall) bei stetig abfallender Enzymaktivität mit dem Alter zunimmt. Etwa 30 % der Patienten mit Laktosemalabsorption, aber auch 12 % der laktosetoleranten Probanden lehnen Laktose ab (Bayless et al. 1975). Etwa 60–75 % der Malabsorber entwickeln innerhalb von 3–4 h nach oraler Zufuhr von 12 g Laktose (etwa 240 ml Milch) Symptome (Bauchschmerzen, Meteorismus, Durchfall), wobei nicht auszuschließen ist, dass einzelne Malabsorber bereits bzw. erst bei kleineren (3 g) bzw. größeren (>24 g) Mengen Beschwerden empfinden. Auch Laktaseaktivität und Symptomatik korrelieren nicht streng miteinander.

#### ■ Diagnostik

Nahrungsanamnese, Beschwerdebild und Atemtest führen unter Beachtung des ethnischen Hintergrundes in der Regel zur Diagnose einer Laktoseintoleranz, die bei Ausschluss einer sekundären (z. B. postenteritischen) Form am häufigsten einer adulten Hypolaktasie entspricht. Der **Laktosetoleranztest** mit Bestimmung des kapillären bzw. venösen Blutzuckerspiegelanstiegs ist weniger sensitiv als der Atemtest. Er wird bei Kindern angewandt, bei denen keine Ausatemluft gewonnen werden kann. Falsch-positive (beschleunigte Magenentleerung, kurze intestinale Transitzeit) oder falsch-negative (fehlende  $H_2$ -Produktion im Kolon, vorangegangene Antibiose) Befunde des Atemtests sind zu berücksichtigen.

Die **Enzymaktivitätsbestimmung** ist geeignet, eine sekundäre Laktoseintoleranz auszuschließen, d. h. einen isolierten Laktasemangel zu diagnostizieren. Beim kongenitalen Laktasemangel (und bei der adulten Hypolaktasie) ist die Aktivität der Laktase bei unauffälligem histologischem Befund der Mukosa isoliert auf 0–10 U/g Protein erniedrigt. Die Disaccharidaktivitäten im proximalen Duodenum sind geringer als diejenigen im proximalen Jejunum.



■ **Abb. 6.4** Ausprägung verschiedener Merkmale der adulten Hypolaktasie in Deutschland

➤ **Differenzialdiagnostisch ist bei der sekundären Laktoseintoleranz die Grunderkrankung des Dünndarms zu eruieren. Typischerweise ist die Aktivität sämtlicher Disaccharidasen vermindert; der histologische Befund der Mukosa ist pathologisch.**

Eine **sekundäre Laktoseintoleranz** tritt bei folgenden Erkrankungen insbesondere mit einer Villusatrophie auf:

- chronische Diarrhö des Kindesalters,
- intestinale Infektionen,
- eosinophile Gastroenteropathie / Nahrungsmittelallergie,
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen,
- Zöliakie,
- Immundefekte,
- Kwashiorkor / Marasmus,
- Kurzdarmsyndrom.

➤ **Die Genotypisierung mit Analyse des C/T-13.910-Polymorphismus ermöglicht es zwar, eine adulte Hypolaktasie von einer sekundären Laktoseintoleranz zu unterscheiden – allerdings nicht im Sinne eines Ausschlusses. Für die Entscheidung, eine laktosefreie Diät zu beginnen, reicht sie nicht aus.**

Etwa 90 % der für den C-Genotyp Homozygoten (C/C-13.910) weisen einen positiven Atemtest und eine verminderte Laktaseaktivität auf, 67 % einen positiven Laktosetoleranztest.

#### ■ Therapie und Prognose

➤ **Eine Laktosemalabsorption, bei der ein klinisches Beschwerdebild unter standardisierten Belastungsbedingungen nachweisbar ist, wird mit einer laktosearmen bis -freien Diät behandelt. Die klinische Remission unter dieser Diät ist zu dokumentieren, damit eine mittel- und langfristige Diättempfehlung ausgesprochen werden kann.**

Da Kuhmilch viel (an Kasein gebundenes) Kalzium enthält und die Resorption von Kalzium verbessert, verursacht eine

kuhmilch- bzw. laktosefreie Ernährung eine verminderte Knochendichte und eine **Osteoporose**. Daher sollten Laktosemalabsorber, die sich laktosefrei ernähren, eine **Kalzium-supplementierung** erhalten (► Abschn. 10.2):

- 1.–3. Lebensjahr: 600 mg/Tag,
- 4.–6. Lebensjahr: 700 mg/Tag,
- 7.–9. Lebensjahr: 900 mg/Tag,
- 10.–12. Lebensjahr: 1100 mg/Tag,
- 13.–14. Lebensjahr: 1200 mg/Tag.

Auf eine ausreichende Zufuhr von Vitamin D ist zu achten. Geringe Milchmengen, die beschwerdefrei zugeführt werden können, sollten weiterhin in der täglichen Ernährung enthalten sein. Durch Joghurt und Käse lässt sich die Kalziumzufuhr verbessern. Joghurt enthält *Lactobacillus bulgaricus* und *Streptococcus thermophilus*, die beide Laktaseaktivität besitzen. Auch *Lactobacillus acidophilus* („Acidophilusmilch“ in den USA erhältlich) zeichnet sich durch Laktaseaktivität aus; diese ist auch Hefen (*Kluyveromyces lactis*) und Pilzen (*Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*) zu eigen. **Laktasepräparate** (Lactaid, Lactrase, Laluk, Kerulac) werden in unterschiedlichen Darreichungsformen (Pulver, Kautabletten, Tropfen) angeboten. Alternative **Kalziumquellen** (Früchte, Gemüse, laktosefreie Milch) sollten bei einer laktosefreien Ernährungsweise genutzt werden.

Das Frühgeborene könnte aufgrund des transienten Laktasemangels bis zu einem Entwicklungsalter von 34–36 Schwangerschaftswochen von einer **Supplementierung** der Muttermilch mit Laktase profitieren.

Es wird diskutiert, ob ein Laktasemangel bzw. eine Laktoseintoleranz vor Malaria (sowie Atherosklerose und Ovarialkarzinomen) schützt. Laktoseintolerante Individuen entwickeln häufiger galaktoseinduzierte senile kortikale Katarakte. Das präbiotische Potenzial von Laktose könnte andererseits entzündlichen Erkrankungen des Darms entgegenwirken.

## 6.5.2 Kongenitaler Saccharase-Isomaltase-Mangel

### ■ Epidemiologie und Genetik

Die **Prävalenz** der angeborenen Saccharoseintoleranz wird auf 1 : 5000 geschätzt; bei Eskimos soll sie bis zu 5 % betragen.

Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt; auch compound-heterozygote Patienten wurden beschrieben (Sander et al. 2006). Die mutierten Saccharase-Isomaltase-Produkte zeigen unterschiedliche posttranslationale **Prozessierungsdefekte**.

### ■ Klinisches Bild

Unter Muttermilchernährung sind Patienten mit angeborenem Saccharase-Isomaltase-Mangel beschwerdefrei. Manche Patienten meiden saccharose- bzw. kohlenhydrathaltige Produkte. Die Symptomatik kann schon vor dem Beifüttern auftreten, wenn eine kommerziell hergestellte Säuglingsformelnahrung verwendet wird, in der 4–15 Glukosepolymere hinzugefügt

sind; dabei handelt es sich zu 95 % um 1,4- $\alpha$ -glykosidische Bindungen (Newton et al. 1996).

Das **klinische Spektrum** des kongenitalen Saccharase-Isomaltase-Mangels reicht von schwerer Diarrhö und Gedeihstörung bereits im Säuglingsalter über eine chronisch-unspezifische Diarrhö ohne Gedeihstörung bis zu rezidivierenden Bauchschmerzen und Colon irritabile des Jugendlichen und Erwachsenen. Mit dem Alter bildet sich die Symptomatik tendenziell zurück.

### ■ Diagnostik

Nahrungsanamnese, Beschwerdebild, Nachweis reduzierender Substanzen im Stuhl (Kerry-Test) und Saccharosetoleranztest bzw. Atemtest (mit Monitoring der Symptomatik) sind diagnostisch wegweisend. Mit der Bestimmung der Enzymaktivität in der duodenalen Mukosa bzw. im proximalen Jejunum (■ Abb. 6.5) wird der isolierte Defekt der Saccharase-Isomaltase bei normalem histologischem Befund der Mukosa nachgewiesen bzw. eine sekundäre Saccharoseintoleranz bei Villusatrophie ausgeschlossen.

In den meisten Fällen fehlt die Aktivität der Saccharase wie auch der Isomaltase komplett. Die Aktivität der Isomaltase ist in einigen Fällen nur partiell vermindert. Möglicherweise gibt es auch Fälle, bei denen (regulatorisch?) zusätzlich die Aktivität der Maltase-Glukoamylase vermindert ist.

**Differenzialdiagnostisch** sind insbesondere Nahrungsmittelallergien, zystische Fibrose und Zöliakie abzugrenzen.

### ■ Therapie und Prognose

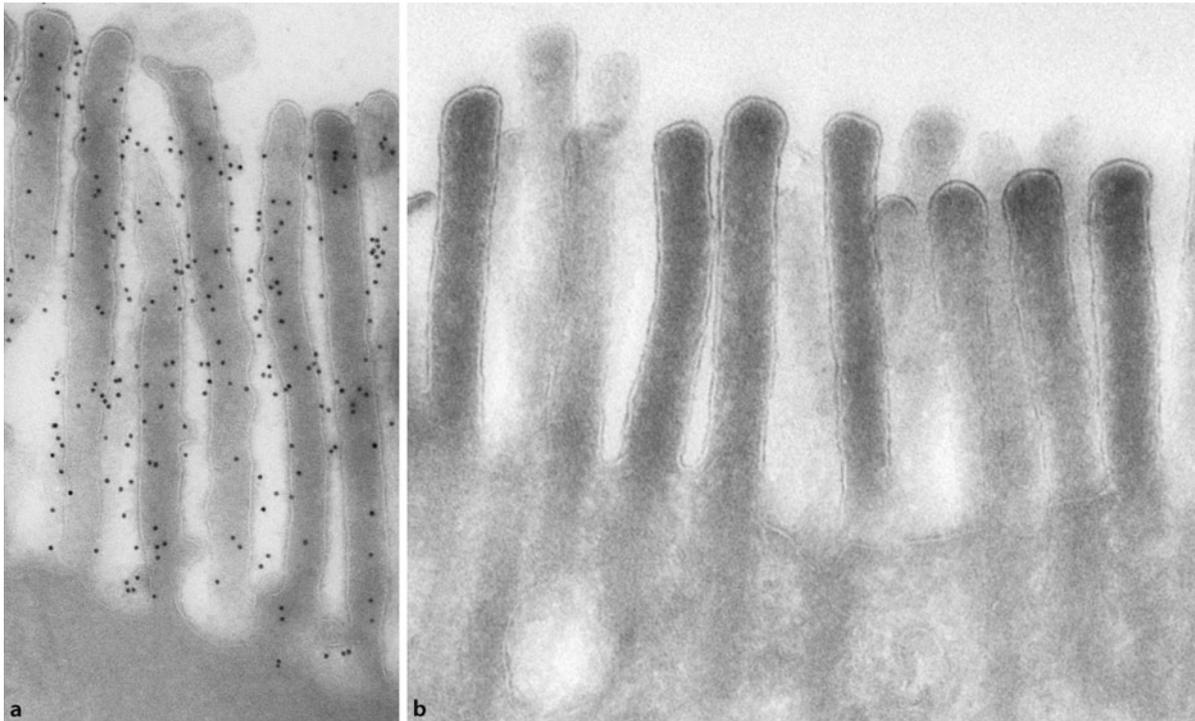
Therapie der Wahl ist eine saccharosearme bis -freie **Diät**; das Ausmaß der Einschränkung richtet sich nach dem Schweregrad des Beschwerdebildes. Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an Rohrzucker sind beispielsweise Rote Beete, Erbsen, Honig, Sojabohnen und Zwiebeln. Obwohl die Patienten Stärke besser tolerieren als Saccharose – insbesondere wenn die Isomaltaseaktivität erhalten ist –, ist es in den ersten Lebensjahren hilfreich, Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an Amylopektin bzw. Glukosepolymeren (z. B. Weizen, Kartoffeln) zu meiden. Reis und Mais werden noch am besten vertragen.

Eine lebenslange **Saccharoserestriktion** ist effektiv und kostengünstiger als eine Supplementierung mit Saccharase. **Saccharaseaktivität** kann in Form von Saccharomyces cerevisiae (Sacrosidase) und Invertase (Sucraid) zugeführt werden; allerdings ist die Hydrolyse von 1,6- $\alpha$ -glykosidischen Bindungen eingeschränkt.

## 6.5.3 Maltase-Glukoamylase-Mangel

### ■ Epidemiologie und Genetik

Der Maltase-Glukoamylase-Mangel kommt sehr selten vor und ist molekularbiologisch noch wenig charakterisiert. Es wurde bisher erst ein Fall mit primärem Maltase-Glukoamylase-Mangel molekulargenetisch charakterisiert. Allerdings waren bei diesem Patienten auch die Saccharase- und die Laktaseaktivität vermindert, und funktionell konnte bei der In-vitro-Expression dieser Punktmutation kein Effekt demonstriert werden.



■ **Abb. 6.5 a** Normaler Bürstensaum mit reichlichem Nachweis von Saccharase-Isomaltase; **b** Bürstensaum bei einem Patienten mit Saccharase-Isomaltase-Mangel

#### ■ **Klinisches Bild**

Die Maltase-Glucoamylase kann bei verminderter Isomaltaseaktivität deren verminderte Funktion bei der Hydrolyse von Stärke, Maltose und Glukosepolymeren kompensieren. Sie trägt allerdings nur 20 % zur gesamten Maltaseaktivität bei.

Ein primärer Mangel an Maltase-Glucoamylase sollte vermutet werden, wenn sich nach Einführung von Stärke eine **Bauchschmerzsymptomatik** mit Meteorismus und Diarrhö entwickelt.

Eine verminderte Maltase-Glucoamylase-Aktivität wurde bei Kindern mit chronischer Diarrhö und Dyspepsie festgestellt, die einen normalen duodenalen Histologiebefund aufwiesen, bei denen allerdings auch die Aktivitäten anderer Disaccharidasen reduziert waren.

#### ■ **Diagnostik**

Eine **orale Belastung** mit 2–4 g Stärke/kg KG ist diagnostisch wegweisend. Die Verdauungskapazität von  $^{13}\text{C}$ -markierter Stärke kann über die Ausscheidung von  $^{13}\text{CO}_2$  im Atemtest ermittelt werden. Entscheidend ist die Bestimmung der Enzymaktivität im duodenalen Biopsat. Diagnostisch hilfreich ist eine Eliminationsdiät über 3–4 Wochen, bei der Stärke und Glukosepolymere sowie Laktose ausgeschlossen sind.

#### ■ **Therapie**

Eine **Restriktion** von Stärke und Glukosepolymeren hängt davon ab, ob bzw. unter welcher Zufuhrmenge der Patient symptomfrei bleibt.

### 6.5.4 Trehalasemangel

#### ■ **Epidemiologie und Genetik**

Ein angeborener Trehalasemangel wurde erstmalig im Jahr 1971 beschrieben. Es wird ein **autosomal-rezessiver Erbgang** angenommen. In Grönland sind etwa 8 % der Bevölkerung von einem Trehalasemangel betroffen.

#### ■ **Klinisches Bild**

Trehalose kommt in Pilzen, Algen, Insekten, *Ascaris lumbricoides* und Salinenkrebse vor. Zudem wird sie als Zusatzstoff bei der Nahrungsmittelherstellung benutzt. Ein Trehalasemangel wird durch eine **Bauchschmerzsymptomatik** (mit Meteorismus und Durchfall) nach Verzehr von Pilzen auffällig.

#### ■ **Diagnostik**

Trehalosebelastung und Atemtest erwiesen sich diagnostisch als ungeeignet. Wichtigster diagnostischer Parameter ist die **Bestimmung der Trehalaseaktivität** ( $<8 \text{ U/g Protein}$ ) im duodenalen Biopsat. Allerdings wurden 2 Patienten mit Trehalasemangel beschrieben, die unter Trehalosebelastung keine Symptomatik entwickelten.

#### ■ **Therapie**

Ob eine **diätetische Einschränkung** von Pilzen angezeigt ist, hängt wesentlich von der klinischen Antwort unter Trehalosebelastung bzw. -entzug ab (Naim u. Zimmer 2008).

## Literatur

### Literatur zu Abschn. 6.1

- Booth IW, Stange G, Murer H, Fenton TR, Milla PJ (1985) Defective jejunal brush-border Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange: a cause of congenital secretory diarrhoea. *Lancet I*: 1066–1068
- Hoglund P, Holmberg C, de la Chapelle A, Kere J (1994) Paternal isodisomy for chromosome 7 is compatible with normal growth and development in a patient with congenital chloride diarrhea. *Am J Hum Genet* 55: 747–752
- Heinz-Ehrian P, Muller T, Krabichler (2009) Mutations in SPINT2 cause a syndromic form of congenital sodium diarrhea. *Am J Human Genet* 84: 188–196
- Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K (1975) Colonic electrolyte transport in health and in congenital chloride diarrhea. *J Clin Invest* 56: 302–310
- Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K, Hallman N (1977) Congenital chloride diarrhea. Clinical analysis of 21 Finnish patients. *Arch Dis Child* 52: 255–267
- Kury S, Kharfi M, Kamoun R et al. (2003) Mutation spectrum of human SLC39A4 in a panel of patients with acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat* 22: 337–338
- Moynahan EJ (1974) Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc deficiency disorder. *Lancet II*: 399–400
- Pahari A, Milla PJ, van't Hoff WG (2003) Neonatal nephrocalcinosis in association with glucose-galactose malabsorption. *Pediatr Nephrol* 18: 700–702
- Simon DB, Lu Y, Choate KA et al. (1999) Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg<sup>2+</sup> resorption. *Science* 285: 103–106
- Tasic V, Slaveska N, Blau N, Santer R (2004) Nephrolithiasis in a child with glucose-galactose malabsorption. *Pediatr Nephrol* 19: 244–246
- Vulpe C, Levinson B, Whitney S, Packman S, Gitschier J (1993) Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat Genet* 3: 7–13
- Wasserman D, Hoekstra JH, Tolia V et al. (1996) Molecular analysis of the fructose transporter gene (GLUT5) in isolated fructose malabsorption. *J Clin Invest* 98: 2398–2402
- Wong MH, Rao PN, Pettenati MJ, Dawson PA (1996) Localization of the ileal sodium-bile acid cotransporter gene (SLC10A2) to human chromosome 13q33. *Genomics* 33: 538–540
- Wright EM, Turk E, Martin MG (2002) Molecular basis for glucose-galactose malabsorption. *Cell Biochem Biophys* 36: 115–121

### Literatur zu Abschnitt 6.2.1

- Croft NM, Howatson AG, Ling SC et al. (2000) Microvillous inclusion disease: an evolving condition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31(2): 185–189
- Goulet O, Phillips AD (2004) Congenital enteropathy involving intestinal mucosa development. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE et al. (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*. Decker, Hamilton, pp 922–928
- Goulet O, Kedinger M, Brousse N et al. (1995) Intractable diarrhea of infancy with epithelial and basement membrane abnormalities. *J Pediatr* 127(2): 212–219
- Müller T, Hess MW, Schiefermeier N et al. (2008) MYO5B mutants cause microvillus inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity. *Nat Genet* 40(10): 1163–1165
- Phillips AD, Schmitz J (1992) Familial microvillous atrophy: a clinicopathological survey of 23 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 14(4): 380–396

- Phillips AD, Szafranski M, Man LY, Wall WJ (2000) Periodic acid-Schiff staining abnormality in microvillous atrophy: photometric and ultrastructural studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30(1): 34–42
- Reinshagen K, Naim HY, Zimmer KP (2002) Autophagocytosis of the apical membrane in microvillus inclusion disease. *Gut* 51(4): 514–521

### Literatur zu Abschn. 6.2.2

- Cameron DJ, Barnes GL (2003) Successful pregnancy outcome in tufting enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36(1): 158
- Goulet O, Kedinger M, Brousse N et al. (1995) Intractable diarrhea of infancy with epithelial and basement membrane abnormalities. *J Pediatr* 127(2): 212–219
- Goulet O, Phillips AD (2004) Congenital enteropathy involving intestinal mucosa development. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE et al. (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*. Decker, Hamilton, pp 922–928
- Sivagnanam M, Müller JL, Lee H et al. (2008) Identification of EpCAM as the gene for congenital tufting enteropathy. *Gastroenterology* 135: 429–437

### Literatur zu Abschn. 6.3

- Girault D, Goulet O, LeDeist F et al. (1994) Intractable infant diarrhea associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency. *J Pediatr* 125(1): 36–42
- Goulet O, Phillips AD (2004) Congenital enteropathy involving intestinal mucosa development. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE et al. (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*. Decker, Hamilton, pp 922–928
- Hartley JL, Zachos NC, Dawood B et al. (2010) Mutations in TTC37 cause trichohepatoenteric syndrome (phenotypic diarrhea of infancy). *Gastroenterology* 138: 2388–2398

### Literatur zu Abschn. 6.4

- Zimmer KP, Branski D (2011) Rare inborn defects causing malabsorption. In: Kliegman RM, Stanton B, Geme J, Schor N, Behrman RE (eds) *Nelson textbook of pediatrics*. 19<sup>th</sup> edn. Elsevier, Philadelphia, pp 1319–1322

### Literatur zu Abschn. 6.5

- Bayless TM, Rothfeld B, Massa C et al. (1975) Lactose and milk intolerance: clinical implications. *N Engl J Med* 292(22): 1156–1159
- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E et al. (2002) Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 30(2): 233–237
- Gugatschka M, Dobnig H, Fahrleitner-Pammer A et al. (2005) Molecularly-defined lactose malabsorption, milk consumption and anthropometric differences in adult males. *Qjm* 98(12): 857–863
- Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS et al. (2006) Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. *Am J Hum Genet* 78(2): 339–344
- Naim HY, Zimmer K-P (2008) Congenital disease of dysfunction and absorption. 1. Genetically determined disaccharidase deficiency. In: Kleinmann RE, Goulet O, Mieli-Vergani G et al. (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*, 5th edn. Decker, Hamilton, pp 275–289
- Newton T, Murphy MS, Booth IW (1996) Glucose polymer as a cause of protracted diarrhea in infants with unsuspected congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr* 128(6): 753–756
- Sander P, Alfalah M, Keiser M et al. (2006) Novel mutations in the human sucrase-isomaltase gene (SI) that cause congenital carbohydrate malabsorption. *Hum Mutat* 27(1): 119
- Swallow DM (2003) Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 37: 197–219
- Zimmer KP (2007) Laktose- und Fruktosemalabsorption. *Monatsschr Kinderheilkd* 155: 565–576