

Rheumatologische und immunologische Krankheitsbilder

P. Weber, U. Baumann, K.-P. Zimmer, C. Speckmann, S. Ehl

- 43.1 Motilitätsstörung – 732**
- 43.2 Medikamentennebenwirkungen – 733**
- 43.3 Vaskulitis – 735**
- 43.4 Graft versus Host Disease – 737**
- 43.5 Immundefekte mit intestinaler Beteiligung – 738**
- 43.6 Gastrointestinale Symptome als Primärmanifestation angeborener Immundefekte – 740**
 - 43.6.1 Septische Granulomatose – 740
 - 43.6.2 IPEX-Syndrom – 741
 - 43.6.3 IL-10-Rezeptor-Defekt und IL-10-Defekt – 741
 - 43.6.4 Kombinierte Immundefekte – 742
 - 43.6.5 XIAP-Defekt – 742
 - 43.6.6 NEMO-Defekt – 742
 - 43.6.7 Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei angeborenen Immundefekten – 743
- Literatur – 744**

43.1 Motilitätsstörung

P. Weber

Die gastrointestinale Manifestation einer systemisch entzündlichen Erkrankung der Muskulatur oder des Bindegewebes hat einen wesentlichen Einfluss auf Wohlempfinden und Wachstum des betroffenen Kindes.

■ Epidemiologie

Eine Beeinträchtigung der gastrointestinalen Motilität findet sich im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen insbesondere bei den chronisch-entzündlichen **Bindegewebeerkrankungen** und den systemischen **Vaskulitiden**. Je nach Krankheitsbild und verwandter Untersuchungsmethode variiert der Anteil der Patienten, bei denen eine gastrointestinale Symptomatik dokumentiert wird. Pädiatrische Daten sind bei diesen insgesamt seltenen Erkrankungen rar und umfassen in der Regel nur kleinere Fallserien. Eine gastrointestinale Beteiligung findet sich etwa bei 80–100 % der Patienten mit systemischer Sklerodermie, bei 60 % der Patienten mit einer „Mixed connective tissue disease“ oder einem CREST-Syndrom, etwa bei 50 % der Patienten mit einem Raynaud-Syndrom oder einer lokalen Sklerodermie und ungefähr bei 30 % der Patienten mit systemischem Lupus erythematodes oder juveniler Dermatomyositis.

■ Pathophysiologie

Pathophysiologisch entsteht die Motilitätsstörung durch die zugrunde liegende **Vaskulopathie** mit nachfolgender Dysfunktion der nervalen Versorgung der intestinalen Muskulatur sowie durch entzündliche Veränderungen der Mukosa, der Submukosa und der Muscularis propria. Histologisch finden sich neben den entzündlichen Infiltraten bei der systemischen Sklerodermie und der Mixed connective tissue disease Kollageneinlagerungen, welche die glatte Muskulatur verdrängen oder diese von der Submukosa aus infiltrieren. In der Folge entstehen eine histologisch nachweisbare Fibrosierung und eine Atrophie der glatten Muskulatur, vorrangig der zirkulären Fasern.

Die Ausprägung der histologischen Veränderungen variiert enorm. Entsprechend variiert auch die klinische Symptomatik von einer lokalen milden Hypomotilität bis im Extremfall zu einer langstreckigen Paralyse. Die Motilitätsstörung im Bereich des Ösophagus, insbesondere des unteren Ösophagussphinkters, verursacht eine Sphinkterdysfunktion mit einem erniedrigten Sphinkterdruck und einer Dyskoordination zwischen den peristaltischen Wellen des oberen Ösophagus und der Sphinkteröffnung. In der Folge finden sich gehäuft **gastroösophageale Refluxepisoden** mit den nachfolgenden Symptomen der pulmonalen und ösophagealen Refluxkrankheit. Gastrographische Veränderungen der gastraln Motilität sind mit den klinischen Symptomen der verzögerten Magenentleerung (Übelkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen) assoziiert. Die Bedeutung von Motilin und dem vasoaktiven intestinalen Peptid für die Entstehung oder Aufrechterhaltung der pathologischen Magenentleerung bei Patienten mit einer Sklerodermie bleibt zu klären.

Auch im anorektalen Bereich lassen sich Motilitätsdysfunktionen nachweisen. So zeigt ein Teil der Patienten mit systemischer Sklerodermie Veränderungen des anorektalen Inhibitionsreflexes, der erst durch höhere Drücke auslösbar ist und eine im Vergleich zu Gesunden niedrigere Amplitude aufweist.

■ Klinisches Bild

Je nach lokaler Ausdehnung und Intensität der entzündlichen oder bindegewebigen Veränderungen variiert die klinische Symptomatik.

Eine **Ösophagusbeteiligung** kann zu Dysphagien, retrosternalen Schmerzen, einer Ösophagitis und Strikturen mit Passagebehinderung führen. Radionuklidstudien dokumentieren die Verlängerung der ösophagealen Passagezeit. Im Kindes- und Erwachsenenalter ist eine ösophageale Motilitätsstörung häufig vor der Entwicklung einer Dysphagie nachweisbar. Die ösophageale Motilitätsstörung prädisponiert bei der systemischen Sklerodermie für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus oder eines ösophagealen Adenokarzinoms.

Im Magen und im gesamten Darmtrakt kann die Dysfunktion der glatten Muskulatur zu einer Verzögerung der gastraln Entleerung sowie zu einer Verlängerung der intestinalen und Kolontransitzeit führen. Strikturen in sämtlichen Darmabschnitten sind beschrieben, so dass neben der hypomotilen Komponente auch eine mechanische Komponente berücksichtigt werden muss. Die Kinder können sich in diesen Fällen mit dem klinischen Bild der **Pseudoobstruktion** präsentieren.

Die Hypomotilität führt klinisch zu einem Völlegefühl und einer Appetitminderung sowie zu Erbrechen, Übelkeit, chronischen Bauchschmerzen und einer Obstipation oder einer analen Inkontinenz. Refluxinduzierte Mukosaläsionen im Ösophagus können zu einer Hämatemesis führen, Mukosaläsionen in Magen, Dünn- oder Dickdarm zu einem okkulten Blutverlust. Aufgrund der Hypomotilität besteht ein erhöhtes Risiko einer bakteriellen Überbesiedlung des Dünndarms sowie einer intestinalen Candidose. Beide Folgeprobleme können Durchfälle und eine Malabsorptionssymptomatik induzieren oder verstärken.

➤ **Die Motilitätsstörung ist neben anderen extraintestinalen Faktoren ätiologisch bei der Beurteilung der Gedeihstörung von Kindern mit systemischen Vaskulitiden und autoimmun bedingten entzündlichen Bindegewebeerkrankungen zu berücksichtigen.**

Die ösophageale, gastrale und intestinale Motilitätsstörung dieser Patienten wird in der Regel vor dem Auftreten klinischer Symptome manifest und durch entsprechende diagnostische Verfahren nachweisbar, so dass frühzeitig nach Diagnosestellung aktiv nach einer gastrointestinalen Manifestation gesucht werden sollte.

■ Diagnostik

Diagnostische Verfahren zur Erfassung einer gastrointestinalen Motilitätsstörung bei rheumatologischen Erkrankungen

- Ösophagus:
 - Kombinierte intraluminale Mehrkanal-Impedanz- und 24-h-pH-Metrie (gastroösophagealer Reflux)
 - Ösophagusmanometrie (abnorme Motilität)
 - Breischluck (Strikturen)
- Magen:
 - Radionuklidstudie (Messung der Magenentleerungszeit, klinisch nur in Einzelfällen indiziert)
 - Elektrogastrographie (Beurteilung der Magenmotilität; klinisch nicht validiert)
- Dünndarm:
 - Dünndarmkontrastdarstellung (Pseudoobstruktion)
 - H₂-Atemtest (bakterielle Überbesiedlung)
 - Anlage einer bakteriellen Kultur aus Dünndarmaspirat (bakterielle Überbesiedlung)
- Kolon:
 - Untersuchung mit Radiopellets (Messung der Kolontransitzeit, klinisch nur in Einzelfällen indiziert)
- Anorektum:
 - Messung der anorektalen Motilität (Analsphinkterdysfunktion, Beurteilung der rektalen Compliance)

■ Therapie und Prognose

Die Therapiestrategie bezieht sich primär auf die zugrunde liegende Immunpathologie der Systemerkrankung. Die Behandlung der gastrointestinalen Motilitätsstörung umfasst die in den vorherigen Kapiteln behandelte Säuresuppression und die Anwendung von Prokinetika zur Behandlung des gastroösophagealen Refluxes sowie die antibiotische Therapie nach dem Nachweis einer bakteriellen Überbesiedlung.

Daten zur Prognose der gastrointestinalen Manifestation liegen für das Kindesalter nicht vor.

43.2 Medikamentennebenwirkungen

P. Weber

Nichtsteroidale Antirheumatika führen bei Kindern zu einer klinisch relevanten gastrointestinalen Beeinträchtigung, allerdings im Vergleich zu Erwachsenen weniger häufig zu schwerwiegenden Komplikationen.

■ Epidemiologie

Aufgrund des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre thromboembolische Ereignisse ist die Anwendung der selektiven Zyklooxygenase-2-Hemmer aktuell kritisch zu bewerten, obgleich die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen im Vergleich zu den klassischen **nichtsteroidalen Antirheumatika** (NSAR)

etwa um den Faktor 4 geringer ist, obgleich sich dies für den pädiatrischen Bereich nicht in allen Studien bestätigt. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen der klassischen NSAR sind klinisch und ökonomisch relevant. Die zur Verfügung stehenden Daten aus den USA gehen davon aus, dass die Behandlung gastrointestinaler Nebenwirkungen im Rahmen der Anwendung von NSAR landesweit im Jahr Kosten von über 2 Milliarden Dollar verursacht.

Eine kontinuierliche Anwendung von NSAR aufgrund verschiedener Arthritiden verursacht im Erwachsenenbereich bei etwa 10–20 % der Patienten eine **Dyspepsie**, wobei manche Studien eine Inzidenz der Dyspepsie von bis zu 50 % aufweisen. Im Rahmen endoskopischer Kontrollen finden sich bei 20–75 % der Patienten Zeichen einer Gastritis oder symptomlose Ulzera. Klinisch symptomatische Ulzerationen entwickeln etwa 5 % der Betroffenen, wobei im Sinne einer 5 %-Regel etwa 5 % dieser Patienten Ulkuskomplikationen mit Blutung und Perforationen zeigen, von denen wiederum etwa 5 % trotz stationärer Notfallbehandlung versterben.

Die verschiedenen NSAR haben ein unterschiedliches Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler Läsionen. Während Azapropazone, Piroxicam und Indomethacin zu den Substanzen mit höherem Risiko gehören, weisen die im pädiatrischen Bereich häufiger angewendeten Substanzen **Naproxen**, **Diclofenac**, **Ibuprofen** oder **Acetylsalicylsäure** eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit auf. Dennoch ist das Risiko, an einer gastrointestinalen Blutung zu erkranken bei Kindern, die NSAR einnehmen, etwa um den Faktor 8 höher als bei Kindern ohne vorherige NSAR-Einnahme. Zusätzlich unterscheidet sich die Inzidenz gastrointestinaler Entzündungen zwischen den verschiedenen rheumatischen Erkrankungen. Insbesondere bei den HLA-B27-positiven Patienten mit Spondylarthropathie findet sich eine erhöhte Rate histologisch gesicherter Entzündungszeichen der Darmmukosa, so dass zusätzlich zur Toxizität der NSAR auch eine genetische Prädisposition bestimmter Patientengruppen angenommen werden kann. Das Risiko gastrointestinaler Läsionen steigt mit höheren Dosen.

Im pädiatrischen Bereich schwanken die Angaben zur **Prävalenz chronischer Bauchschmerzen** unter der Einnahme von NSAR zwischen 15 % und 66 %, wobei prospektive Studien höhere Prävalenzen nachweisen. Die Erfahrung im pädiatrischen Bereich zeigt, dass Begleitsymptome oftmals explizit erfragt werden müssen. Bis zu 10 % der Kinder beenden ihre NSAR-Medikation aufgrund abdominaler Probleme, bei knapp 30 % kommt es aufgrund dieser Beschwerden zu Fehlzeiten in der Schule. Endoskopische Untersuchungen weisen bei 30–75 % der Kinder, die NSAR erhalten, makroskopisch und histologisch eine Gastritis und/oder Duodenitis nach. Das Risiko ist bei denjenigen Kindern höher, die auch klinisch über Bauchschmerzen klagen. Etwa 4–23 % der Patienten haben Ulzera, die im Kindesalter jedoch nur selten zu schwerwiegenden Komplikationen führen.

Die Bedeutung der **Kombinationsbehandlung** von NSAR und Steroiden oder einem Basistherapeutikum wie Methotrexat auf die Prävalenz gastrointestinaler Nebenwirkungen ist nicht abschließend beurteilbar – ein wesentlicher potenzieren-

der Einfluss scheint dadurch aber nicht zu bestehen. Ebenso weist ein *Helicobacter-pylori*-Befall keine potenzierende, sondern eher eine addierende Wirkung auf das Risiko einer gastrointestinalen Läsion auf.

NSAR können zur Exazerbation vorbestehender chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen führen sowie Kolitiden und nekrotisierende Enterokolitiden auslösen. Die Prävalenz klinisch relevanter Nebenwirkungen im unteren Intestinaltrakt wird auf 8 % geschätzt, wobei der Nachweis einer **Erhöhung der intestinalen Permeabilität** unter NSAR-Behandlung eine höhere Rate an Mukosaläsionen in Jejunum und Ileum vermuten lässt.

Eine **Hepatopathie** infolge einer NSAR-Behandlung ist selten. Methotrexat prädisponiert zur Entwicklung einer Leberfibrose, wobei klinisch signifikante Veränderungen auch unter einer Langzeitbehandlung selten sind.

➤ **Alle Medikamente zur Behandlung einer rheumatischen Erkrankung können eine Pankreatitis auslösen.**

■ Pathophysiologie

Die toxische Wirkung der NSAR basiert auf einem direkten topischen Effekt sowie im Wesentlichen auf der **Hemmung der Prostaglandinsynthese** in der Mukosa, wodurch wesentliche gastrale Säureschutzmechanismen beeinträchtigt sind.

Toxizität von NSAR

- Direkte topische Toxizität:
 - Direkte Säureeigenschaften der NSAR nach Penetration in die Epithelzellen
 - Änderung der Zusammensetzung der Schleimschicht mit der Folge, dass Pepsin und Magensäure in das Epithel eindringen können
 - Kontakt mit aktiven sauren NSAR-Metaboliten, die nach hepatischer Metabolisierung via Gallensäure und duodenogastrischem Reflux in den Magen gelangen
- Toxizität durch Hemmung der Prostaglandinsynthese:
 - Verminderung der protektiven Wirkung der epithelialen Schleimschicht (Verringerung der Menge, Änderung der Zusammensetzung)
 - Verringerte Sekretion von protektiv wirkendem Bicarbonat
 - Reduktion des Blutflusses in der Mukosa
 - Reduktion der epithelialen Proliferation
- Weitere diskutierte Pathomechanismen:
 - Steigerung der Adhäsion neutrophiler Granulozyten am vaskulären Endothel in der Magenschleimhaut als Folge einer vermehrten Expression des interzellulären Adhäsionsmoleküls 1 (ICAM-1)
 - Vermehrte Freisetzung von Proteasen
 - Vermehrte Freisetzung von Radikalen
 - Thrombozytenaggregationshemmung

NSAR steigern die intestinale Permeabilität. Dadurch kann es zu einem Influx von Makromolekülen und Darmbakterien oder Wandbestandteilen von Bakterien kommen, die eine **lokale Entzündungsreaktion** im Dünndarm auslösen. Eine direkte Verbindung zu speziellen Mutationen zum Zytosom- P_{450} -2C9-Komplex, über das die NSAR metabolisiert werden, wird im Rahmen der **Pharmakogenetik** diskutiert, konnte bislang als Risikofaktor nicht nachgewiesen werden.

■ Klinisches Bild

Die durch NSAR induzierte **Gastro-/Duodenopathie** ist durch die klinischen Merkmale Dyspepsie, Oberbauchschmerzen, Nausea und bei komplizierten Ulzera Hämatemesis oder okkulten Blutverlust charakterisiert. Die Symptomatik kann sekundär zu einer Appetitminderung mit Gewichtsverlust führen. Magengeschwüre müssen im Kindesalter nicht zu einer Schmerzsymptomatik führen, zumal wenn die Kinder mit einem analgetisch wirksamen NSAR behandelt werden. Der Nachweis von okkultem Blut stellt auch ohne Oberbauchschmerzen eine Indikation zur Durchführung einer Gastroskopie dar.

Die durch NSAR induzierte **Enteropathie** ist im Wesentlichen durch chronische Bauchschmerzen und dünne Stühle gekennzeichnet. Die intestinale Entzündung kann zu einem okkulten Blutverlust, einem enteralen Proteinverlust und einer Malabsorption mit Gewichtsverlust führen. Narbige Abheilungen und submuköse Fibrosen führen zu häufig multiplen, konzentrischen Strikturen, die das Darmlumen einengen und sich klinisch als Subileus präsentieren („diaphragm disease“).

Mukosaläsionen im oberen und unteren Intestinaltrakt können mit einer Verminderung der Hämoglobinkonzentration einhergehen.

■ Diagnostik

Bei Verdacht auf eine durch NSAR induzierte Gastro-/Duodenopathie ist eine **endoskopische Untersuchung** indiziert.

Besteht der Verdacht auf eine durch NSAR induzierte Enteropathie, ist die Durchführung einer **Koloskopie** mit Intubation des terminalen Ileums erforderlich. Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Serum und die Suche nach einem okkultem Blutverlust im Stuhl, bevorzugt mit einem spezifischen monoklonalen Antikörper für menschliches Hämoglobin, sind ergänzende nichtinvasive Untersuchungsmethoden zur Erfassung einer Dünndarmläsion. Die Veränderung der intestinalen Permeabilität stellt eine Frühveränderung der NSAR-Enteropathie dar. Die Messung der intestinalen Permeabilität ist im klinischen Alltag allerdings nicht verfügbar. Bei einer Subileussympomatik sind bildgebende Verfahren indiziert.

➤ **Bei chronischen Bauchschmerzen unter einer anti-rheumatischen Medikation ist differenzialdiagnostisch immer auch laborchemisch oder bildgebend eine Pankreatitis auszuschließen.**

■ Therapie

Gastrointestinale Komplikationen einer NSAR-Therapie bedürfen einer **symptomatischen Behandlung**. In diesem Fall

sind die NSAR abzusetzen. Ob bei gegebener Indikation der spätere Wechsel auf ein anderes NSAR das Risiko eines Rezidivs gastrointestinaler Läsionen reduziert, ist für das Kindesalter nicht bekannt.

Prophylaktisch konnte ein positiver Effekt der Einnahme des Prostaglandinderivats **Misoprostol** nachgewiesen werden, worunter sich die Rate von gastralen Schleimhautläsionen, Ulzera und Ulzerakomplikationen deutlich verringert. Andererseits wird Misoprostol oftmals schlecht toleriert. Durchfälle und Bauchschmerzen führen nicht selten zur Beendigung der Begleitmedikation. Als weitere prophylaktische Maßnahme wird die Einnahme eines **Protonenpumpeninhibitors** empfohlen; verlässliche Daten über den prophylaktischen Effekt im Kindesalter fehlen jedoch.

43.3 Vaskulitis

P. Weber

Neben der arthritischen Beteiligung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen und reaktiver Arthritiden im Rahmen infektiöser Darmerkrankungen ist eine gastrointestinale Manifestation bei jeder rheumatischen Grunderkrankung auszuschließen.

■ Pathophysiologie

Autoimmunologisch induzierte entzündlich-rheumatische Veränderungen präsentieren sich als Vaskulitis oder Synovitis. Die vaskulitischen Veränderungen betreffen begleitend oftmals auch die Gefäße der Darmwand und führen hier lokal zu **entzündlichen Reaktionen** mit einer Beeinträchtigung der Funktion des enteralen autonomen Nervensystems und der glatten Muskulatur der Darmwand. Neben der direkten Beeinträchtigung der intestinalen Muskelfunktion durch verdrängende oder infiltrierende Entzündungsprozesse findet sich bei einigen Krankheitsbildern wie der Sklerodermie auch eine Verringerung der Zell-zu-Zell-Kontakte der Myozyten. Diese direkten Myozytenverbindungen sind für den gerichteten Ablauf der propulsiven Wellen des Darmes essenziell.

Die entzündlichen Reaktionen können neben der muskulären Beeinträchtigung auch zu Läsionen der Darmmukosa führen.

Neben der medikamenteninduzierten Mukosaläsion (► Abschn. 43.2) finden sich bei einzelnen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, wie der HLA-B27-positiven Spondylarthropathie, Hinweise auf eine primär **erhöhte intestinale Permeabilität** und damit eine gesteigerte Vulnerabilität. So konnte bei einem Patienten mit einer HLA-B27-positiven Spondylarthropathie nachgewiesen werden, dass die T-Lymphozyten, die aus dem Kolon und der Synovia gewonnen wurden, einen monoklonalen Ursprung haben. Auch verwenden mononukleäre Zellen aus entzündeter Mukosa- und Synovialgewebe mit dem vaskulären Adhäsionsprotein 1 in entzündlicher Synovia das gleiche Adhäsionsprotein, während Zellen, die aus dem peripheren Blut gewonnen werden, differente Bindungseigenschaften aufweisen. Spezielle interzelluläre **Adhäsionsmoleküle** scheinen für die gastrointestinale Mani-

festation systemischer Vaskulitiden eine Rolle zu spielen. So ist der Genotyp 469 K/E im Rahmen eines Polymorphismus des interzellulären Adhäsionsmoleküls 1 (ICAM-1) mit einem verringerten Risiko einer gastrointestinalen Manifestation der Purpura Schönlein-Henoch assoziiert.

Ein weiterer diskutierter pathophysiologischer Pathway der gastrointestinalen Manifestation rheumatischer Erkrankungen ist die **medikamenteninduzierte Mukosaläsion** mit erhöhter intestinaler Permeabilität.

■ Klinisches Bild gastrointestinaler Manifestationen

Die **juvenile idiopathische Arthritis** manifestiert sich als systemische, poly- oder oligoarthritische Form. Die Manifestation der Kiefergelenke kann zu lokalen Schwellungen und Schmerzen führen und die Kaufunktion beeinträchtigen. Im Rahmen der systemischen Vaskulitis werden gastrointestinale Dysmotilitäten, ischämische Entzündungen der Gallenblase und der Appendix oder Darminfarzierungen beobachtet. Ein therapierefraktärer Entzündungsprozess kann zu einer Amyloidose mit den Zeichen der Pseudoobstruktion, der Proteinverlustenteropathie und der Malabsorption führen. Kinder mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis zeigen auch in der Darmmukosa eine Aktivierung der immunologischen Reaktion mit einer erhöhten Anzahl von lymphoid nodulärer Hyperplasien und einer Zunahme der CD3-positiven Lymphozyten.

Das **Sjögren-Syndrom** ist u. a. durch eine verringerte Speichelproduktion charakterisiert. Zudem findet sich eine erhöhte Prävalenz einer ösophagealen Dysmotilität mit erhöhtem Risiko für einen gastroösophagealen Reflux. In der Folge entstehen orale Ulzera und Fissuren sowie Dysphagien.

► Das Sjögren-Syndrom ist mit einem erhöhten Pankreatitisrisiko assoziiert.

Der **systemische Lupus erythematoses** ist eine autoimmunologisch bedingte entzündliche Multisystemerkrankung, die sich insbesondere an der Haut, den Nieren, den Gelenken und dem Zentralnervensystem manifestiert. Etwa 50 % der Patienten leiden an unspezifischen gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Dysphagie. Eine gastrointestinale Manifestation der Vaskulitis kann als Lupuserteritis sämtliche Abschnitte des Gastrointestinaltrakts befallen, wobei am häufigsten Jejunum und Ileum betroffen sind. Eine rektale Manifestation ist selten, allerdings ebenfalls als Erstmanifestation beschrieben. Als klinische Manifestationen werden eine hyperplastische Gastropathie, Ulzerationen, eine intestinale Pneumatosis und/oder Perforationen mit Peritonitis beschrieben. Eine akute Bauchschmerzsymptomatik tritt bei Kindern gehäuft im Rahmen einer lupusassozierten Vaskulitis der A. mesenterica auf, seltener im Rahmen einer akuten Gastroenteritis, Pankreatitis, Appendizitis oder Cholezystitis, während die Verteilung der Ursachen im Erwachsenenalter keine Prädominanz aufweist. Die entzündungsbedingte Darmwandverdickung kann zur Pseudoobstruktion führen. Ein klinisch relevanter Proteinverlust ist möglich. Mit der entzündlich veränderten Darmmukosa ist ein erhöhtes Risiko für eine In-



■ Abb. 43.1 Purpura Schönlein-Henoch

vagination verbunden. Der Nachweis von Anti-Phospholipid-, Anti-Ribonukleoprotein-, Anti-Sm-, Anti-Ro- und Anti-La-Antikörpern ist nicht mit dem Risiko einer Lupuseritis assoziiert. Die Behandlung ist mit hochdosierten Steroiden in der Regel konservativ gut möglich. Rezidivierende Verläufe sind selten.

Die **Deratomyositis** ist eine entzündliche Erkrankung, die vor allem die Haut und die Skelettmuskulatur befällt. Ent-

sprechend findet sich eine Dysfunktion der quergestreiften Muskulatur im Pharynx und im proximalen Ösophagusabschnitt mit Schluckbeschwerden, einer ösophagealen Dysmotilität und einer erhöhten Aspirationsgefahr. Bei einigen Patienten ist auch die glatte Muskulatur in den Entzündungsprozess einbezogen, so dass sich vor allem Merkmale der gastrointestinalen Dysmotilität mit gastroösophagealem Reflux, verzögerter Magenentleerung und Obstipation finden. Vereinzelt sind Patienten mit chronischem Pneumoperitoneum, intestinaler Pneumatosis, einer Kolondilatation oder Kolondivertikeln beschrieben. Perforationen sind seltene Komplikationen.

Das **Churg-Strauss-Syndrom** ist durch eine z. T. nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße und extravaskuläre Granulome charakterisiert. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung mit einem Asthma, einer allergischen Rhinitis und einer Hypereosinophilie. Etwa 30–40 % der Patienten zeigen eine gastrointestinale Beteiligung mit einer eosinophilen Infiltration des Magens und des Darms, bevorzugt des Dickdarms. Ulzerationen und Perforationen sind als Komplikationen beschrieben. Die Manifestation im Kindesalter ist selten.

Die **Purpura Schönlein-Henoch** ist eine IgA-vermittelte, autoimmun bedingte Vaskulitis. Klinisch charakteristisch ist eine typische Purpura (■ Abb. 43.1) mit normalen Thrombozytenzahlen und Arthralgien. Etwa die Hälfte der Patienten zeigen eine glomeruläre und gastrointestinale Beteiligung. Als Komplikationen sind Ulzerationen, Perforationen, hämorrhagische Infarzierungen, eine Appendizitis, eine Cholezystitis und vor allem ein erhöhtes Risiko für Invaginationen beschrieben. Bei einem klinisch relevanten gastrointestinalen Befall ist eine Steroidtherapie indiziert. Im Verlauf zeigt sich bei Kindern mit einer abdominalen Beteiligung einer Purpura auch noch Monate bis Jahre nach der Akutsymptomatik ein erhöhtes Risiko für eine funktionell abdominale Symptomatik.

Die **Wegener-Granulomatose** ist eine systemische Vaskulitis, die sich insbesondere pulmonal, renal und im Bereich der Nasengänge und Nasennebenhöhlen manifestiert. Eine gastrointestinale Mitbeteiligung ist selten, allerdings als Ösophagitis, Ileokolitis und Cholezystitis beschrieben. In der Regel entwickelt sich die abdominale Vaskulitis lange nach der pulmonalen Manifestation, nur vereinzelt treten abdominale Erstmanifestationen auf.

Beim **Behçet-Syndrom** handelt es sich um eine chronisch rezidivierende entzündliche Erkrankung mit oralen und genitalen Ulzerationen und einer Uveitis. Neben anderen Organmanifestationen wie am Zentralnervensystem oder an der Haut findet sich gelegentlich bei unter 10 % der Betroffenen eine gastrointestinale Manifestation mit Ulzerationen und Perforationen, wobei diese Komplikationen bei früher Manifestation häufiger aufzutreten scheinen als bei einer Erstmanifestation im Erwachsenenalter. Prädilektionsstelle der intestinalen Ulzeration im Rahmen des Behçet-Syndroms ist der ileozökale Übergang. Die Ulzerationen im Dickdarm sind in der Regel segmental angeordnet. Ulzerationen im Ösophagus, im Magen und anal sind beschrieben. Über erste Behandlungserfolge mit einem monoklonalen Antikörper gegen den Tumor-Nekrose-Faktor α (Infliximab) wurde berichtet.

Das **Kawasaki-Syndrom** ist eine vermutlich infektiös induzierte entzündliche Systemerkrankung mit Lymphadenopathie, erythematösen Hand- und Fußflächen, Konjunktivitis, einem über Tage anhaltenden Fieber und einem Exanthem. In der Frühphase kann die Manifestation noch inkomplett sein. Bei etwa 60 % der betroffenen Kinder finden sich vor der Diagnosestellung unspezifische gastrointestinale Symptome wie Erbrechen, Durchfall oder Bauchschmerzen. Die häufigste gastrointestinale Manifestation ist eine Stomatitis, ein paralytischer Ileus oder ein Gallenblasenhydrops. Bis zu 5 % der Kinder mit einem Kawasaki-Syndrom werden initial mit einem akuten Abdomen vorgestellt. Klinisch finden sich ein gespanntes Abdomen, Erbrechen, eine Hepatosplenomegalie und ein Ikterus.

■ Diagnostik

Die Diagnostik der gastrointestinalen Manifestation einer systemischen Vaskulitis umfasst neben der expliziten Anamneseerhebung und der körperlichen Untersuchung die abdominale **Sonographie** sowie **Magnetresonanztomographie**. Weitere diagnostische Maßnahmen wie Endoskopie oder Röntgendiagnostik (Übersichtsaufnahme des Abdomens) sind speziellen Fragestellungen vorbehalten.

■ Therapie

Die Therapie der gastrointestinalen Manifestation einer systemischen Vaskulitis richtet sich nach der Grunderkrankung. Spezielle krankheitsbezogene Therapiemaßnahmen sind bei den einzelnen Erkrankungen erwähnt.

43.4 Graft versus Host Disease

U. Baumann

Die intestinale Graft versus Host Disease (GvHD) ist eine der bedeutendsten Morbiditätsfaktoren unter den Komplikationen der allogenen Knochenmarktransplantation. Sie entsteht durch eine Abwehrreaktion transplantierte (allogener) T-Zellen gegen Gewebeeigenschaften des Empfängers, also vermehrt bei Disparität der HLA-Eigenschaften zwischen Spender und Empfänger. An der Entstehung dieser Abwehrreaktion sind antigenpräsentierende Zellen des Empfängers entscheidend beteiligt. Da diese überwiegend in Darm und Haut angesiedelt sind, kommt es vornehmlich dort zur Manifestation der GvHD. Auch die Wahl des Konditionierungsregimes vor der Transplantation, die Immunsuppression danach und das Auftreten von Virusinfektionen beeinflussen die Entstehung einer GvHD.

■ Epidemiologie

Die Prävalenz der intestinalen GvHD nach allogener Knochenmark- oder Stammzelltransplantation liegt bei 30–60 %. Etwa zwei Drittel der Fälle treten als frühe Abstoßungsreaktionen (als sog. akute GvHD) innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation auf. Rezidivierende Verläufe sind möglich. Bei einem Drittel bis 50 % der Patienten findet sich ein isolierter Darmbefall der GvHD, bei den anderen tritt die

gastrointestinale Manifestation in Kombination mit einem Befall der Haut und/oder der Leber auf.

■ Pathophysiologie

Bei der GvHD sind die T-Zellen des Spenders pathophysiologisch essenziell. Die Entfernung von T-Zellen aus dem Spendermaterial verhindert praktisch die GvHD, erhöht allerdings auch deutlich das Risiko eines Erkrankungsrezidivs. Eine vorbestehende Darmerkrankung oder -entzündung ist mit einem erhöhten GvHD-Risiko verbunden, vermutlich da durch vorbestehende Mukosalläsionen intestinale Endotoxine eindringen und Entzündungsprozesse aktivieren oder in Gang halten können, bei denen es auch zu einer Aktivierung der T-Lymphozyten des Spenders kommt.

■ Klinisches Bild

Die klinische Symptomatik der akuten **intestinalen GvHD** ist von der Lokalisation abhängig und beginnt typischerweise etwa 3 Wochen nach Knochenmarktransplantation. Der Befall des oberen Gastrointestinaltrakts ist durch Übelkeit, Erbrechen und eine Anorexie gekennzeichnet, die Erkrankung des Dickdarms ist mit abdominalen Koliken und einer Diarrhö vergesellschaftet. Das parallele Auftreten eines Hautexanthems und/oder einer Hepatitis mit oder ohne Cholestasezeichen ist zu beachten. Häufig legen die klinischen Symptome an Haut, Darm und Leber dem erfahrenen Hämatologen die Diagnose der GvHD nahe. Die in den USA geforderte regelmäßige histologische Untersuchung von Darmmukosa wird in Deutschland nicht konsequent durchgeführt. In der Praxis sind gelegentlich infektiöse Adenovirus- oder Zytomegalievirus-(CMV-)Enteritiden oder monosymptomatische Formen ohne Hautbeteiligung schwieriger abzugrenzen, und eine histologische Untersuchung sollte mindestens in diesen Fällen erfolgen. Ebenfalls dringend erforderlich zur Diagnosesicherung ist die histologische Untersuchung bei Verdacht auf chronische GvHD.

■ Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine intestinale GvHD sind zur Diagnostik radiologische, endoskopische und histopathologische Untersuchungen erforderlich.

Radiologisch finden sich bei der computertomographischen und der präferenziell durchzuführenden sonographischen Untersuchung dilatierte, flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen, eine verdickte Darmwand, eine ödematöse Schwellung der Submukosa, z. T. mit nachfolgendem Verschluss des Darmlumens, eine Zunahme der mesenterialen Durchblutung mit gesteigertem Kontrastmittel-Enhancement und eine Vermehrung der freien Flüssigkeit im Peritoneum. Diese Veränderungen sind sensitiv, allerdings nicht spezifisch und finden sich auch bei den wesentlichen Differenzialdiagnosen, insbesondere bei infektiöser Enteritis. Bei der intestinalen GvHD zeigen sich häufig keine vergrößerten mesenterialen Lymphknoten. Die differenzialdiagnostische Wertigkeit der Magnetresonanztomographie und insbesondere der Doppelsonographie mit Messung des arteriellen Blutflusses in der Darmwand ist bei geringerer Strahlenbelastung zu nutzen.

Endoskopisch finden sich makroskopisch oft unspezifische Veränderungen wie Erytheme, Erosionen oder Ulzera im Bereich der Magenschleimhaut. Im Ösophagus sind relativ charakteristische „webs“ zu sehen. Die Wahl des optimalen Vorgehens und ob eher eine Rektum- oder eine Magenbiopsie zur Sicherung der Diagnose entnommen werden sollte, bleibt kontrovers und sollte im Einzelfall und nach der Erfahrung des Transplantationszentrums entschieden werden. Während mehrere Studien eine höhere Nachweisrate in Magenbiopsien im Vergleich zu Rektumbiopsien zeigen konnten, verweisen andere Autoren auf die einfachere Durchführung und niedrigere Komplikationsraten nach Rektumbiopsien als erstem diagnostischem Schritt. Histologisch ist eine GvHD z. T. auch in Mukosaabschnitten nachweisbar, die sich makroskopisch unauffällig präsentieren. Ein erhöhtes Endoskopierisiko besteht bei der GvHD nicht, es sollte aber wenn möglich auf Duodenalbiopsien aufgrund erhöhter, auch intramuraler Blutungsneigung verzichtet werden.

Histologisch ist die intestinale GvHD durch eine Reihe von Veränderungen gekennzeichnet, insbesondere durch eine reduzierte Breite der Mukosa, Läsionen der Mukosa inklusive Ulzerationen, fokale Ödeme der Lamina propia sowie im Dickdarm Dilatation und vermehrte Variation der Kryptengröße sowie vermehrter Nachweis apoptotischer Zellen im Kryptenepithel, insbesondere an der Basis der Krypten („popcorn lesions“).

➤ **Im Rahmen der Endoskopie sollten Möglichkeiten des mikrobiologischen Nachweises (Kultur, Antigennachweis, Polymerasekettenreaktion) genutzt werden.**

Differenzialdiagnostisch sind eine bakterielle Gastroenteritis, eine Zytomegalievirusinfektion, ein Candida-albicans-Befall, eine Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus Typ 1, eine toxische Enteritis und eine thrombotische Mikroangiopathie auszuschließen. In seltenen Fällen kann, typischerweise frühzeitig, auch in den ersten 3 Monaten nach allogener Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, eine posttransplantationslymphoproliferative Erkrankung (PTLD) unter dem klinischen Bild einer GvHD auftreten. Abgegrenzt werden kann die Erkrankung nur histologisch.

■ Therapie und Prognose

Während eine akute intestinale GvHD eine Intensivierung der Immunsuppression erfordert, ist bei den infektiologischen Differenzialdiagnosen eine starke Immunsuppression kontraproduktiv.

Bei terminaler Leberschädigung sind wiederholt isolierte **Lebertransplantationen** durchgeführt worden.

Zur **Prävention der intestinalen GvHD** wird in vielen Transplantationszentren gemäß dem Seattle-Protokoll eine Prophylaxe mit Ciclosporin A (alternativ Tacrolimus) und Methotrexat durchgeführt, z. T. kombiniert mit einer Steroidtherapie. Bei der Behandlung der akuten GvHD wird das Regime um Mycophenolatmofetil (CellCept) – eine Substanz, die insbesondere die Lymphozytenproliferation hemmt – er-

weitert. Eine Behandlung mit Breitbandantibiotika ist indiziert. Der Einsatz monoklonaler Antikörper zur Suppression inflammatorischer Zytokine oder zur Hemmung einer T-Zell-Aktivierung wird derzeit in Studien erforscht. Berichtet wird von einzelnen Versuchen einer topischen Therapie mit Sulfasalazin oder Budenosid.

43.5 Immundefekte mit intestinaler Beteiligung

K.-P. Zimmer, U. Baumann

Primäre Immundefekte sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit angeborener Störung der humoralen oder zellulären Abwehr. Unter den mehr als 150 genetisch differenzierbaren Erkrankungen sind humorale, zelluläre, kombinierte, phagozytische und komplementabhängige Defekte. Zu den häufigsten zählen der selektive IgA-Mangel und das allgemeine variable Immundefektsyndrom (CVID), zu den selteneren die X-chromosomale Agammaglobulinämie (M. Bruton), die chronische Granulomatose und das schwere kombinierte Immundefektsyndrom (SCID). Der XIAP-, NEMO-, IL-10-Defekt und das IPEX-Syndrom werden an anderer Stelle beschrieben (► Abschn. 10.4 und 42.5). Etwa ein Drittel der Kinder und Jugendlichen mit primärem Immundefekt weist biochemische oder klinische Merkmale einer Leberbeteiligung (► Abschn. 18.4) auf. Eine Magendarm-Beteiligung liegt in Abhängigkeit vom Immundefekt bei 5–50 % der Fälle vor und besteht vor allem in Durchfällen und Malabsorption. Der Gastrointestinaltrakt beinhaltet das größte Immunsystem des Körpers und ist von Immunmangelerkrankungen besonders häufig betroffen. Das intestinale Immunsystem hält die Balance zwischen aktiver Immunität (z. B. gegenüber Viren) und Toleranz (z. B. gegenüber Nahrungsmittelantigenen). Häufige und schwere Infektionen führen zu einem chronischen Organschaden, insbesondere wenn die Grunderkrankung zu spät erkannt wird und im therapeutischen Konzept nicht berücksichtigt wird. Neben Infektionen kann es zur Ausbildung von entzündlichen, autoimmunen und malignen Komplikationen kommen.

■ Epidemiologie

Gastrointestinale Erkrankungen stellen nach Erkrankungen der Atemwege (inklusive Nasennebenhöhlen) die häufigste Manifestation primärer Immundefekte dar, dazu gehören z. B. der IgA-Mangel, das allgemeine variable Immundefektsyndroms („common variable immunodeficiency“, CVID) oder das schwere kombinierte Immundefektsyndrom („severe combined immunodeficiency“, SCID). Mit einer Prävalenz von 1:500 stellt der selektive IgA-Mangel den häufigsten Immundefekt dar. Das allgemeine variable Immundefektsyndrom kommt in Deutschland mit einer Prävalenz von 1 : 50.000 vor. Die X-chromosomale Agammaglobulinämie (M. Bruton, 1 : 100.000 Lebendgeborene), die chronische Granulomatose (1 : 200.000 Lebendgeborene) und das schwere kombinierte Immundefektsyndrom (1 : 100.000–500.000) stellen seltener angeborne Immundefekte dar.

■ Pathophysiologie

Die gastrointestinale Symptomatik primärer und sekundärer Immundefekte ist pathophysiologisch auf Infektionen (erhöhte Infektrate und prolongierte, schwere Infektverläufe) zurückzuführen. Humorale und kombinierte Immundefekte sind zudem durch einen Mangel an sekretorischem IgA gekennzeichnet, so dass die lokale Immunitätsfunktion der Mukosa gestört ist. In der Folge können mikrobiologische und diätetische Antigene ungehindert in die Mukosa eindringen und lokale Entzündungsreaktionen verursachen.

Die HIV-Infektion führt primär zu einer Reduktion der T-Helfer-Zellen. In der Folge findet sich aber auch eine Funktionsstörung der humoralen Immunität mit einer unspezifischen polyklonalen Produktion von Immunglobulinen, in deren Folge sich eine „funktionelle Hypogammaglobulinämie“ einstellt. Diese ist mit einem 10- bis 50-fach erhöhten Risiko bakterieller Infektionen vergesellschaftet.

Bei B-Zell-abhängigen Immundefekten stehen Infektionen mit bekapselten Bakterien (Pneumokokken, Hämophilus influenza Typ B), Parasiten (Lamblien) und Enteroviren (Echovirus, Coxsackie- und Poliovirus) im Vordergrund. Patienten mit T-Zell-abhängigem Immundefekt sind für Infektionen mit bekapselten, gramnegativen und intrazellulären Bakterien, Candida, Zytomegalievirus (CMV), Mykobakterien, Pneumocystis jiroveci und Kryptosporidien anfällig. Phagozytische Immundefekte fallen durch Infektionen mit gramnegativen Bakterien (E. coli, Burkholderia cepacia, Serratia), Staphylokokken und Aspergillus auf.

Im Verlauf der Erkrankung können sich neben der infektiösen Beteiligung entzündliche („Crohn-ähnliche“), autoimmune (z. B. Zöliakie) oder (nach mehrjährigen Verlauf bzw. Immunsuppression) maligne Komplikationen entwickeln.

■ Klinisches Bild

Beim **selektiven IgA-Mangel** ist vermehrt eine Zöliakie, eine Lambliasis oder eine noduläre lymphoide Hyperplasie (NLH) nachweisbar; bei einzelnen Patienten mit IgA-Mangel sind eine perniziöse Anämie, ein perianales Streptokokkenekzem, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, ein Lymphom oder ein Magenkarzinom feststellbar.

Patienten mit **allgemeinem variablem Immundefektsyndrom** erkranken gehäuft an einer Gastroenteritis mit chronischem Durchfall aufgrund eines Befalls mit Lamblien, Rotaviren, Campylobacter jejuni oder Campylobacter fetus, Zytomegalievirus, Kryptosporidien, Strongyloides stercoralis oder Pilzen. Insgesamt zeigen 20–60 % dieser Patienten eine gastrointestinale Symptomatik. In der Folge prolongierter Infektionen kann es zu einer milden Zottenatrophie, einer erhöhten Fettsäureausscheidung mit dem Stuhl und dem klinischen Bild einer Malabsorption kommen. Die Differenzialdiagnostik zur Zöliakie gestaltet sich aufgrund der Hypogammaglobulinämie schwierig, wobei Plasmazellen in der Darmmukosa fehlen; der Ausschluss einer Zöliakie gelingt nur über den fehlenden Effekt einer glutenfreien Diät und die HLA-DQ2/8-Negativität. Eine bakterielle Überbesiedlung ist Kennzeichen einer mangelnden mukosalen Immunität. Histologisch finden sich unspezifische (Crohn-ähnliche) Enterokolitiden, die sich

unter Immunglobulinsubstitution genauso wenig zurückbilden wie die gehäuft nachweisbare noduläre lymphoide Hyperplasie (NLH). Neben Veränderungen im Dünn- und Dickdarm zeigen die Patienten gehäuft eine atrophische Gastritis mit erhöhtem Karzinomrisiko.

Kinder mit **schwerem kombiniertem Immundefektsyndrom (SCID)** entwickeln neben interstitieller Pneumonie, ekzemartigen Hautausschlägen und rezidivierenden opportunistischen Infektionen oft eine therapierefraktäre Diarrhö mit Gedeihstörung und Nachweis einer Zottenatrophie innerhalb der ersten Lebensmonate.

Die **X-chromosomale Agammaglobulinämie (M. Bruton)** fällt gastroenterologisch durch eine chronische Diarrhö/Malabsorption, Infektionen mit Lamblien und Enteroviren, aber auch durch Crohn-ähnliche Erkrankungen auf.

Bei der **chronischen Granulomatose** treten oft chronische Durchfälle mit exsudativer Enteropathie und granulomatöser Kolitis, multifokale Abszesse und rekurrende Infektionen auf, bei denen sich oft Staphylococcus aureus, gramnegative Bakterien oder Pilze wie Candida albicans oder Aspergillus fumigatus als pathogene Mikroorganismen finden.

Das **X-chromosomale Hyper-IgM-Syndrom** verursacht bei etwa 30 % der Patienten rezidivierende protrahierte Durchfälle; bei einem Teil der Patienten sind Kryptosporidien nachweisbar (s. auch Leberbeteiligung, ► Abschn. 18.4).

Beim **DiGeorge-Syndrom (CATCH 22)** kann eine mukokutane Candidiasis zusammen mit Dysmorphiezeichen (s. auch Vitium, LKG-Spalte, Hypoparathyreoidismus) diagnostisch hinweisend sein.

Patienten mit **Wiskott-Aldrich-Syndrom** fallen gastroenterologisch durch blutige Durchfälle mit Ausbildung einer Malabsorption auf.

Beim **Hermansky-Pudlak-Syndrom** besteht in etwa 15 % der Fälle eine granulomatöse (Crohn-ähnliche) und transmurale fistelnde Kolitis.

Die gastrointestinale Symptomatik der **HIV-Infektion** mit ihrem sekundären Immundefekt ist durch eine erhöhte Infektionsrate mit opportunistischen Keimen, maligne Erkrankungen und einen Ernährungsmangel mit Gedeihstörung charakterisiert. Als bakterielle Erreger finden sich gehäuft Shigellen, Salmonellen, Campylobacter spp. und Mycobacterium avium intracellulare. Virale Infektionen sind vor allem durch Rota-, Adeno-, Zytomegalie- oder Herpes-simplex-Viren bedingt. Weiterhin muss bei einer gastrointestinalen Symptomatik bei HIV-positiven Kindern und Jugendlichen aktiv nach Parasiten (Kryptosporidien, Lamblien, Mikrosporidien, Cyclospora cayetanensis, Strongyloides stercoralis) und Pilzen (Candida albicans) gesucht werden. Während das Kaposi-Sarkom im Erwachsenenalter eines der häufigsten malignen Komplikationen bei zugrunde liegender HIV-Infektion ist, erkranken Kinder und Jugendliche gehäuft an abdominalen Non-Hodgkin-Lymphomen und Tumoren der glatten Muskulatur (Leiomyome, Leiomyosarkome).

■ ■ Auf Immundefekt hinweisende Symptomatik

Bei prolongierten oder ungewöhnlich schweren gastrointestinalen Infektionen sollte insbesondere beim Nachweis

opportunistischer oder ungewöhnlicher Erreger differenzialdiagnostisch das Vorliegen eines primären oder sekundären Immundefekts in Betracht gezogen werden.

Als Hinweise für zugrunde liegende primäre Immundefekterkrankungen bei frühkindlicher intestinaler chronischer Darmentzündung (CED) gelten folgende Charakteristika:

- frühes Manifestationsalter (<5 Jahre)
- begrenzter Erfolg antibiotischer Behandlung,
- schwere klinische Verlaufsformen (Gedeihstörung, perianale Veränderungen und Abszesse),
- Konsanguinität der Eltern oder mehr als zwei betroffene Familienmitglieder,
- rekurrende Infektionen (Lunge, Nasennebenhöhlen, Darm) inklusive Abszesse, Mundsoor/Ekzem nach dem 1. Lebensjahr (bei fehlender Immunsuppression),
- pathologische Befunde im Blutbild bzw. immunologischen Status,
- Darmhistologie: Nachweis von Granulomen bei jungen CED-Patienten oder Hinweise auf eine chronische Granulomatose.

■ Diagnostik

Bei einer gastrointestinalen Symptomatik, wie chronischen Durchfällen oder Gedeihstörung bei bekanntem primärem oder sekundärem Immundefekt, ist eine umfangreiche mikrobiologische Diagnostik erforderlich, auch unter Berücksichtigung ungewöhnlicher bakterieller, viraler und parasitärer Erreger und Pilze. Eine endoskopische Untersuchung hilft, die Ausdehnung entzündlicher Veränderungen zu diagnostizieren; die histologischen Merkmale sind oft unspezifisch.

Differenzialdiagnostisch sind eine bakterielle Gastroenteritis, eine Zytomegalievirusinfektion, ein *Candida albicans*-Befall, eine Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus Typ 1, eine toxische Enteritis und eine thrombotische Mikroangiopathie auszuschließen. Auch bei Fiebersyndromen bzw. autoinflammatorischen Erkrankungen (familiäres Mittelmeerfieber, systemische juvenile idiopathische Arthritis, Tumor-Nekrose-Faktor-assoziiertes periodisches Syndrom, PFAPA-Syndrom [periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis], cryopyrinassoziierte periodische Syndrome, Hyper-IgD-Syndrom) kann es zu einer gastrointestinalen Beteiligung kommen. Dies gilt auch für einzelne Formen der familiären hämophagozytischen Lymphohistiozytose (z. B. FHL Typ 5 mit MUNC18-2/STXBP2-Mutationen).

■ Therapie und Prognose

Bei Vorliegen eines primären oder sekundären Immundefekts steht die Behandlung der Grunderkrankung über die Substitution von Immunglobulinen z. B. beim allgemeinen variablen Immundefektsyndrom oder in Form einer Knochenmarktransplantation, z. B. beim schweren kombinierten Immundefektsyndrom (NEMO, chronische Granulomatose, Hyper-IgM-Syndrom) im Vordergrund. Bei kombiniertem zellulärem und humoralem Immunmangel ist eine reine Immunglobulinsubstitution nicht ausreichend.

Infektiöse Gastroenteritiden sind angemessen antimikrobiell zu behandeln. Zusätzlich bedürfen die Patienten einer

hygienischen Schulung, um das Risiko für ungewöhnliche Infektionen, die meist über den oral-fäkalen Weg erworben werden, zu vermeiden. Antibiotische, antivirale und antimykotische Therapiemöglichkeiten (Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Gancyclovir, Fluconazol, Ambisone) müssen konsequent (u. U. präventiv) eingesetzt werden. Die Crohn-ähnliche Erkrankung der septischen Granulomatose macht bei abdominalen Abszessen gelegentlich auch eine chirurgische Intervention erforderlich. Bei dieser Erkrankung können auch immunmodulierende Substanzen wie rekombinantes humanes γ -Interferon, Sulfasalazin, Ciclosporin A oder Kortikosteroide zu einer Verbesserung beitragen.

Fehl- oder Mangelernährungen im Rahmen der primären oder sekundären Immundefekte bedürfen einer z. T. parenteralen Ernährung.

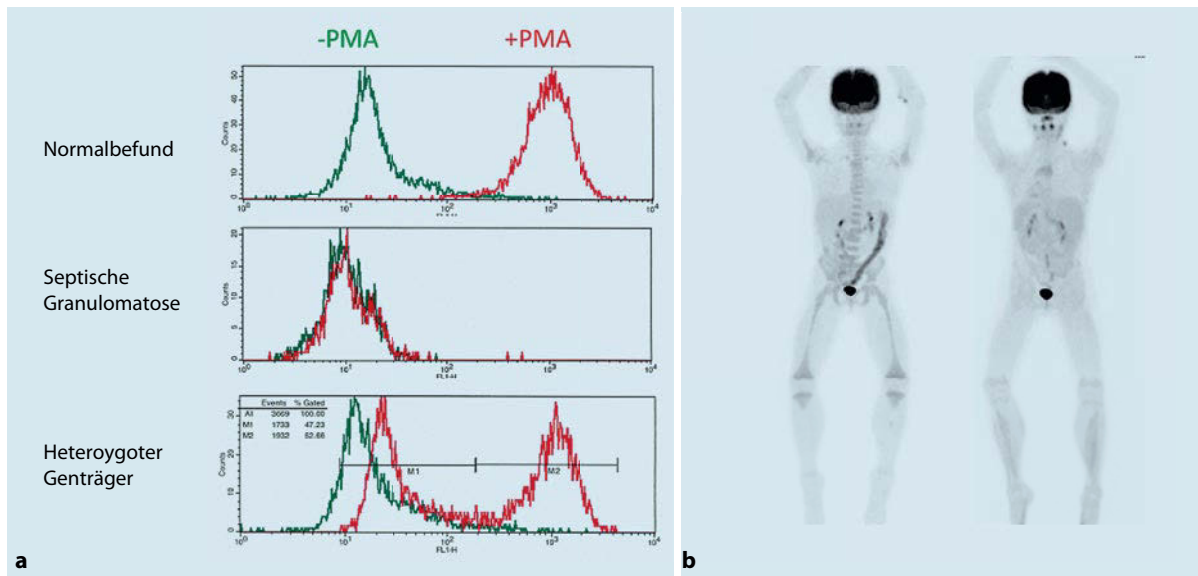
43.6 Gastrointestinale Symptome als Primärmanifestation angeborener Immundefekte

C. Speckmann, S. Ehl

Angesichts der wesentlichen Immunfunktion des Gastrointestinaltrakts ist es nicht überraschend, dass sich viele Kinder mit angeborenen Immundefekten mit gastrointestinalen Symptomen präsentieren. Nicht bei allen diesen Kindern besteht auch eine Infektanfälligkeit, so dass eine primäre Vorstellung beim Gastroenterologen mit Symptomen wie Malabsorption, Diarrhö, Hepatomegalie oder entzündlicher Darmerkrankung erfolgen kann. Diese Symptome sind Zeichen einer Störung der Immunregulation, die unabhängig von Infektionen die primäre Manifestation des Immundefekts sein kann. Eine sorgfältige Anamnese und Analyse der histologischen Befunde kann Hinweise geben, dass es sich um eine immunologische Erkrankung handelt und sollte weitere gezielte Laboruntersuchungen nach sich ziehen. Die Identifikation eines Immundefekts hat wesentliche therapeutische Konsequenzen für die Prognose, die Wahl einer immunsuppressiven Therapie und das therapeutische Konzept, insbesondere die Möglichkeit einer kurativen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT).

43.6.1 Septische Granulomatose

Ursache der septischen Granulomatose (CGD) ist ein Defekt der Phagozytenoxidase (NADPH-Oxidase). Die häufigste Form der 4 genetischen Subtypen wird X-chromosomal vererbt, 85 % der Betroffenen sind männlich. Die gestörte Sauerstoffradikalbildung bei CGD führt nicht nur zu einer verminderten antimikrobiellen Abwehr, sondern auch zu einer Störung von antiinflammatorischen Prozessen. Bei knapp 10 % der Patienten mit CGD ist eine Kolitis die erste Krankheitsmanifestation; im Verlauf zeigen ca. 50 % der Patienten entsprechende Symptome (van den Berg et al. 2009). Typisch ist eine granulomatöse Kolitis mit blutigen Stühlen, häufiger verbunden mit aphtöser Stomatitis, perianalen Ab-



■ **Abb. 43.2 a,b.** Dihydrorhodamin-(DHR-)Test und Positronenemissionstomographie (PET) vor und nach Stammzelltransplantation bei CGD-Kolitis. **a** Fehlende Aktivierbarkeit der NADPH-Oxidase nach Stimulation der Granulozyten mit Phorbol-Myristat-Acetat (PMA) im DHR-Test. Der Test erlaubt auch eine Identifikation von mütterlichen Konduktorinnen. **b** Floride Kolitis eines CGD-Patienten im PET (*links*) und Befundverlauf nach Stammzelltransplantation (*rechts*). (Aus Bode S, Vraetz T, Schulze I, Strahm B, Ehl S, Speckmann C [2012] Kinderärztliche Praxis 83, S. 158–160, Nr. 3, mit freundl. Genehmigung)

szessen und Strikturen, manchmal auch mit Fissuren und Fistelbildung.

Die Histologie ist nicht spezifisch, Kryptenabszesse und Granulombildungen sowie Infiltrationen von Eosinophilen und Makrophagen gehören zu den häufigeren Befunden; Neutrophile sind im Vergleich zur Kolitis ulcerosa eher erniedrigt (Schäppi et al. 2003). Mit dem **Dihydrorhodamin-(DHR-)Test** steht ein einfacher funktioneller diagnostischer Test zur Verfügung, der einen Defekt der NADPH-Oxidase mittels Durchflusszytometrie (FACS) sicher nachweisen kann. Insbesondere bei früh beginnender, schwer zu behandelnder Kolitis sollte ein DHR-Test – auch bei Mädchen – großzügig durchgeführt werden. Mit der HSZT steht eine wirkungsvolle Therapie zur Verfügung.

43.6.2 IPEX-Syndrom

Dem IPEX-Syndrom (Immundefekt, Polyendokrinopathie, Ekzem, X-chromosomal vererbt) liegt ein **Defekt des Transkriptionsfaktors FOXP3** zu Grunde. Dies führt zu einem Defekt sog. regulatorischer T-Zellen (T_{reg}), die eine wichtige Rolle bei der Unterdrückung von Autoimmunreaktionen haben. Bei einem Teil der IPEX-Patienten manifestiert sich die Krankheit ausschließlich mit gastrointestinaler Symptomatik. Typisch ist die sekretorische Diarrhö im Säuglingsalter. Ein früh beginnendes Ekzem wird oft als „einfache“ Neurodermitis fehlgeleitet (■ Abb. 43.3a). Ein Diabetes oder eine Hypothyreose entwickelt sich oft erst im späteren Krankheitsverlauf, so dass ein Fehlen endokrinologischer Symptome die Erkrankung nicht ausschließt. Ein stark erhöhtes IgE ist

charakteristisch, aber ebenfalls nicht obligat. Jungen mit einer früh beginnenden Enteropathie sollten auf IPEX untersucht werden. IPEX-ähnliche Krankheitsverläufe sind auch bei der CD25- und STAT5b-Defizienz beschrieben. Letztere geht mit einem Kleinwuchs einher.

Histologisch zeigt sich oft das Bild einer Autoimmunenteropathie mit Zottenverlust (■ Abb. 43.3b), serologisch können oft AIE-75-Antikörper nachgewiesen werden. Die Untersuchung auf FOXP3⁺-T-Zellen mittels FACS-Analyse ist nicht immer eindeutig, da auch Gendefekte mit residueller Proteinexpression zum Vollbild der Erkrankung führen können (■ Abb. 43.3c). Zum Ausschluss der Diagnose ist eine **genetische Untersuchung** notwendig. Bei geeignetem Spender ist die HSZT die Therapie der Wahl.

43.6.3 IL-10-Rezeptor-Defekt und IL-10-Defekt

Interleukin-10-(IL-10-)Defekte und IL-10-Rezeptor-Defekte sind **autosomal-rezessive Immundefekte**, die sich mit einer früh beginnenden entzündlichen Darmerkrankung präsentieren. IL-10 ist ein Zytokin, dessen wesentliche Funktion die Begrenzung von Immunantworten ist, vor allem an Mucosaoberflächen wie dem Gastrointestinaltrakt. Die bisher beschriebenen Patienten entstammten meist konsanguinen Familien und präsentierten sich innerhalb des 1. Lebensjahres mit einer Crohn-ähnlichen Ileokolitis mit Fistelbildung und histologisch einer Kryptitis und ausgedehnten Ulzerationen. Die Krankheitsverläufe sprachen nicht gut auf Immunsuppression einschließlich Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-)

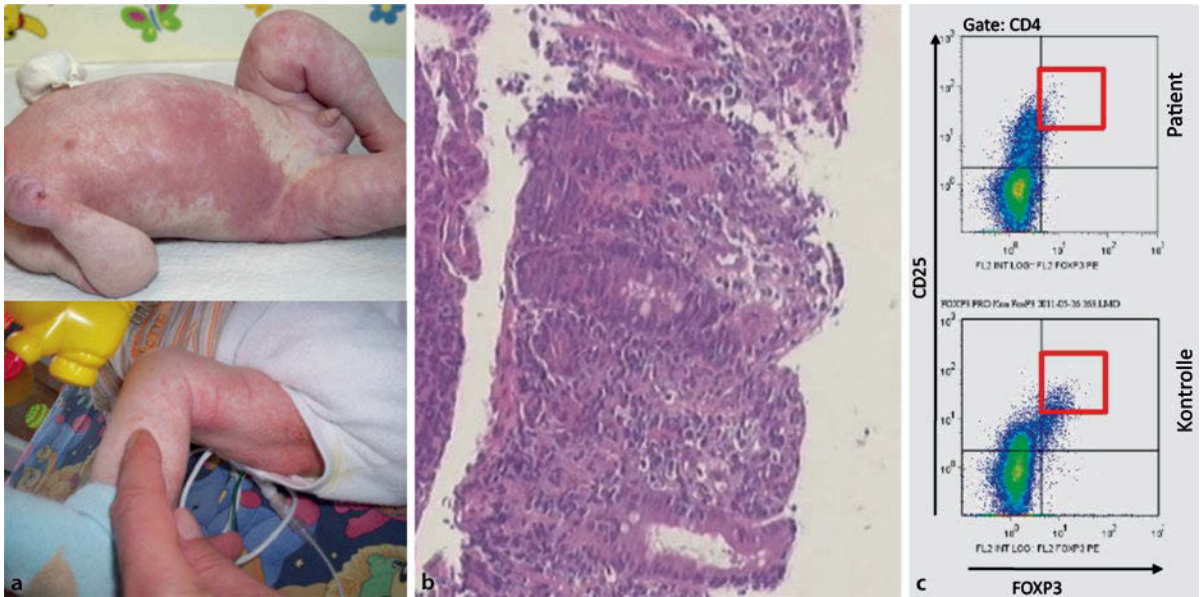


Abb. 43.3 a Unterschiedliche Morphologie eines Säuglingsekzems bei IPEX-Syndrom. b Zottenverlust der Duodenalschleimhaut. c Reduzierte CD4⁺CD25⁺FOXP3-positive Zellen (T_{reg}) bei einem IPEX-Patienten. (Aus Bode S, Vraetz T, Schulze I, Strahm B, Ehl S, Speckmann C [2012] Kinderärztliche Praxis 83, S. 161–162, Nr. 3, mit freundl. Genehmigung)

Therapie an. Bei Verdacht auf IL-10-Rezeptor-Defekt steht mit der Untersuchung der IL-10 vermittelten Suppression der lipopolysaccharid-(LPS-)induzierten TNF-Antwort ein funktioneller immunologischer Test zur Verfügung. Bei beiden Erkrankungen sind hervorragende Ergebnisse nach HSZT berichtet worden (Glocker et al. 2009).

43.6.4 Kombinierte Immundefekte

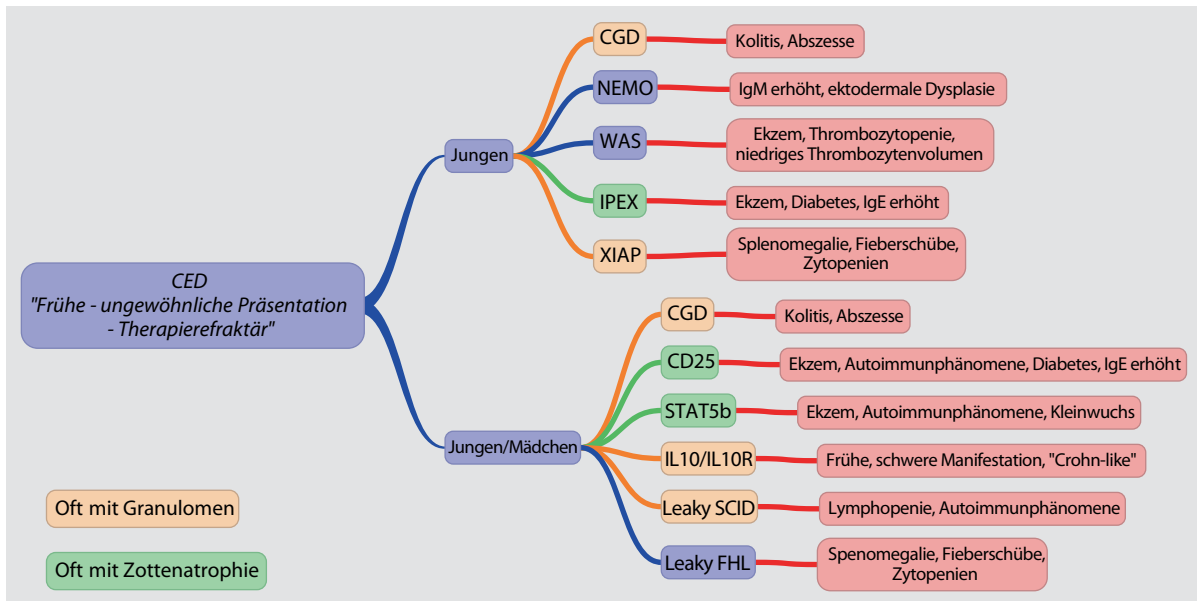
Bei kombinierten Immundefekten sind sowohl **T- als auch B-Zell-Immunität** gestört. Ein Beispiel ist das Wiskott-Aldrich-Syndrom, bei dem entzündliche Darmerkrankungen auftreten können. In der Regel stehen aber Blutungsneigung, Ekzem und Infektanfälligkeit im Vordergrund. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID) sind im 1. Lebensjahr eine wichtige Differenzialdiagnose bei der Beurteilung einer Gedeinstörung und chronischen Diarrhö, da diese Symptome einer Infektanfälligkeit vorausgehen können. Die Diarrhö kann Ausdruck einer chronischen gastrointestinalen Infektion sein, aber auch einer Immundysregulation durch verbleibende eigene oder mütterliche T-Zellen. Es gibt mehr als 20 verschiedene genetische Ursachen für SCID. Bei atypischen Varianten („leaky“ SCID) sind auch Verläufe beschrieben, bei denen eine früh beginnende, schwer zu therapierende chronisch-entzündliche Darmerkrankung mit Granulombildung im Vordergrund stand (Rohr et al. 2010). Eine **Lymphopenie** ist das führende Laborkriterium, das an einen kombinierten Immundefekt denken lassen sollte. Die HSZT ist nicht nur für den kombinierten Immundefekt, sondern in der Regel auch für die entzündliche Darmerkrankung als Ausdruck einer Störung der Immunregulation kurativ.

43.6.5 XIAP-Defekt

„X-linked inhibitor of apoptosis“ (XIAP) ist ein **Regulatorprotein des angeborenen Immunsystems**, das Signalwege von Toll-like-Rezeptoren und NOD1- und NOD2-Rezeptoren moduliert. Eine früh beginnende chronisch-entzündliche Darmerkrankung kann die einzige Manifestation eines XIAP-Defekts (X-chromosomal vererbt) sein (Worthey et al. 2011). Perianale Abszesse und Proktitis sowie eine transmurale Pankolitis mit kolokutanen Fisteln sind beschrieben. Häufiger ist ein Erkrankungsverlauf mit Splenomegalie, rezidivierenden Zytopenien, Hypogammaglobulinämie und begleitender, z. T. intermittierender Durchfallsymptomatik. Charakteristisch ist die Entwicklung einer Epstein-Barr-Virus-(EBV-)induzierten hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH). Das Ansprechen der gastrointestinalen Symptomatik auf Immunsuppression ist schlecht. Die fehlende Expression des XIAP-Proteins in Lymphozyten lässt sich mittels FACS-Analyse einfach nachweisen. Da XIAP sowohl in Immunzellen als auch in Darmepithelzellen eine Rolle spielt, ist die Rolle der HSZT für die gastrointestinalen Manifestationen der Erkrankung noch nicht gesichert.

43.6.6 NEMO-Defekt

Ein Defekt im „NFκB essential modulator“ (NEMO) wird X-chromosomal vererbt und führt zu heterogenen Krankheitsbildern mit Elementen eines Immundefekts und eines epithelialen Defekts (ektodermale Dysplasie und Immundefekt). NEMO spielt eine wichtige Rolle im **NFκB-Signalweg**, der wesentlich ist für die Regulation von Entzündungsreaktionen



■ **Abb. 43.4** Differenzialdiagnose von Immundefekten mit gastrointestinaler Beteiligung. *CED* chronisch-entzündliche Darmerkrankungen; *CGD* septische Granulomatose; *FHL* familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose; *IL* Interleukin; *IPEX* Immundefekt, Polyendokrinopathie, Ekzem, X-chromosomal vererbt; *NEMO* „NFκB essential modulator“; *SCID* „severe combined immunodeficiency“; *STAT5B* „signal transducer and activator of transcription 5B“; *WAS* Wiskott-Aldrich-Syndrom; *XIAP* „X-linked inhibitor of apoptosis“

im angeborenen Immunsystem und für die Signalgebung im spezifischen Immunsystem, aber auch für die Integrität von Epithelzellen (u. a. im Darm) wichtig ist (Nenci et al. 2007). Eine chronische Kolitis kann die krankheitsbestimmende Manifestation beim NEMO-Defekt sein. Sie ist bedingt durch die Störung der epithelialen Integrität in Verbindung mit der gestörten Entzündungsregulation. Zeichen einer ektoдерmalen Dysplasie (vermindertes Schwitzen, trockene Haut, spärlicher Haarwuchs, tonnenförmige bis konische Zähne) und eine breite Infektanfälligkeit sowie eine Incontinentia pigmenti bei Überträgerinnen sind Hinweise auf die Diagnose. Die reduzierte TNF-Produktion von Makrophagen auf LPS-Stimulation ist als funktioneller Test etabliert. Die HSZT kuriert den Immundefekt, nicht aber die epitheliale Störung, so dass die NEMO-Kolitis dieser Therapie nicht ohne Weiteres zugänglich ist. Gegen TNF-α gerichtete Biologika konnten in Einzelfällen die Beschwerden verbessern.

- **Bei Patienten mit ungewöhnlichen Verläufen entzündlicher gastrointestinaler Erkrankungen (sehr frühe Manifestation, Therapieresistenz) und/oder zusätzlichen Manifestationen der gestörten Immunregulation sollte an das Vorliegen eines Immundefekts gedacht werden. Mit der Möglichkeit einer kurativen HSZT kann dies erhebliche therapeutische Konsequenzen haben.**

43.6.7 Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei angeborenen Immundefekten

Der entscheidende Schritt ist, bei Vorliegen von ungewöhnlichen Verläufen gastrointestinaler Erkrankungen (sehr frühe Manifestation, ungewöhnliche Präsentation, Therapieresistenz) an die Möglichkeit eines Immundefekts zu denken. Infektanfälligkeit ist ein wichtiges Leitsymptom, liegt aber nicht immer vor bzw. entwickelt sich oft erst im Verlauf. Von Bedeutung sind zusätzliche Hinweise auf eine gestörte Immunregulation wie Ekzeme, Hepatosplenomegalie, unklares Fieber, Granulome und Autoimmunität (vor allem Autoimmunzytopenien). Immunologische Screeningtests wie die Bestimmung von Antikörpern und Lymphozytenpopulationen sind nur bedingt hilfreich und bei immunsuppressiver Therapie nicht immer einfach zu beurteilen. Auf jeden Fall sollte ein Immundefektspezialist (<http://www.kinderimmunologie.de>) hinzugezogen und gemeinsam eine Abklärung vorgenommen werden. ■ **Abb. 43.4** gibt eine Orientierung zur Differenzialdiagnostik, aber kein Rezept. Die Sicherung einer genetischen Diagnose kann wesentlich sein für die Steuerung einer immunsuppressiven Therapie, vor allem aber auch für die Indikation einer oft, aber nicht immer kurativen HSZT.

Literatur

Literatur zu Abschn. 43.1

- Folwaczny C, Voderholzer W, Riepl RL, Schindlbeck N (1996) Klinik, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie gastrointestinaler Manifestationen der progressiv-systemischen Sklerodermie. *Z Gastroenterologie* 34: 497–508
- Guariso G, Conte S, Galeazzi F et al. (2007) Esophageal involvement in juvenile localized scleroderma: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 25: 786–789
- McNearney TA, Sallam HS, Hunnicutt SE et al. (2009) Gastric slow waves, gastrointestinal symptoms and peptides in systemic sclerosis patients. *Neurogastroenterol Motil* 21: 1269–e120
- Ntoumazios SK, Voulgari PV, Potsis K et al. (2006) Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum* 36: 173–181
- Weber P, Ganser G, Frosch M et al. (2000) Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 27: 2692–2695
- Young MA, Rose S, Reynolds JC (1996) Gastrointestinal manifestation of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 22: 797–823

Literatur zu Abschn. 43.2

- Ashorn M, Verronen P, Ruuska T, Huhtala H (2003) Upper endoscopic findings in children with active juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* 92: 558–561
- Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS et al. (2009) A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 36: 174–182
- Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Michaud L et al. (2010) Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 66: 831–837
- Lahdenne P, Rapola J, Ylijoki H, Haapasaari J (2002) Hepatotoxicity in patients with juvenile idiopathic arthritis receiving longterm methotrexate therapy. *J Rheumatol* 29: 2442–2445
- Ma J, Yang XY, Qiao L, Liang LQ, Chen MH (2008) CYP2C9 polymorphism in non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced gastropathy. *J Dig Dis* 9: 79–83
- Weber P, Brune T, Ganser G, Zimmer KP (2003) Gastrointestinal symptoms and permeability in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 21: 657–662
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 340: 1888–1899

Literatur zu Abschn. 43.3

- Baker AL, Lu M, Minich LL et al. (2009) Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 154: 592–595 e2
- Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL (2004) Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schonlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr* 93: 1427–1431
- Kokkonen J, Arvonen M, Vähäsalo P, Karttunen TJ (2007) Intestinale immun activation in juvenile idiopathic arthritis and connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 36: 386–389
- Laskin BL, Choyce P, Keenan GF, Miller FW, Rider LG (1999) Novel gastrointestinal tract manifestations in juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 135: 371–374
- Lee CK, Ahn MS, Lee EY et al. (2002) Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis* 61: 547–550
- Saps M, Dhroove G, Chogle A (2011) Henoch-Schoenlein purpura leads to functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci* 56: 1789–1793

Tu YL, Yeh KW, Chen LC et al. (2011) Differences in disease features between childhood-onset and adult-onset systematic lupus erythematosus patients presenting with acute abdominal pain. *Semin Arthritis Rheum* 40: 447–454

Zulian F, Falcini F, Zancan L et al. F (2003) Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr* 142: 731–735

Literatur zu Abschn. 43.4

- Claviez A, Tiemann M, Wagner H-J, Dreger P, Suttrop M (2000) Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease after bone marrow transplantation mimicking graft-versus-host disease. *Pediatr Transplantation* 4: 151–155
- Donnelly LF, Morris CL (1996) Acute graft-versus-host disease in children: abdominal CT findings. *Radiology* 199: 265–268
- Sauer M (2007) Graft-versus-Host-Erkrankung. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 155(11): 1021–1030
- Schulenburg A, Turetschek K, Wrba F et al. (2004) Early and late gastrointestinal complications after myeloblastic and nonmyeloblastic allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 83: 101–106
- Sidham VB, Chang CC, Sidham G et al. (2003) Colon biopsies for evaluation of acute graft-versus-host disease (A-GVHD) in allogeneic bone marrow transplant patients. *BMC Gastroenterology* 3: 5
- Takatsuka H, Iwasaki T, Okamoto T, Kakishita E (2002) Intestinal graft-versus-host disease: mechanisms and management. *Drug* 63: 1–15

Literatur zu Abschn. 43.5

- Agarwal S, Mayer L (2010) Gastrointestinal manifestations in primary immune disorders. *Inflamm Bowel Dis* 16: 703–711
- Kalha I, Sellin JH (2004) Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 6: 377–383
- Kobrynski LJ, Mayer L (2011) Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency disease in patients with gastrointestinal symptoms. *Clin Immunol* 139: 238–248

Literatur zu Abschn. 43.6

- Berg JM van den, Koppen E van, Ahlin A et al. (2009) Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS one* 4(4): e5234
- Bode S, Vraetz T, Schulze I et al. (2012a) Zwei Knaben mit rezidivierenden Abszessen. *Kinderärztl Praxis* 83(3): 158–160
- Bode S, Vraetz T, Schulze I et al. (2012b) Ein 4 Monate alter Säugling mit Diarrhö, Gedeihstörung, Infektanfälligkeit und Ekzem. *Kinderärztl Praxis* 83(3): 161–162
- Glocker E-O, Kotlarz D, Boztog K et al. (2009) Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 361(21): 2033–2045
- Nenci A, Becker C, Wullaert A et al. (2007) Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* 446(7135): 557–561
- Rohr J, Pannicke U, Döring M et al. (2010) Chronic inflammatory bowel disease as key manifestation of atypical ARTEMIS deficiency. *J Clin Immunol* 30(2): 314–320
- Schäppi MG, Klein NJ, Lindles KJ et al. (2003) The nature of colitis in chronic granulomatous disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36(5): 623–631
- Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD et al. (2011) Making a definite diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med* 13(3): 255–262