

Strukturierte Diagnostik

Schwere prolongierte Diarrhoe im Säuglingsalter – eine Fallstudie

Emilie Kaufmann^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Susanne Schibli^a; Dr. med. Mafalda Trippel^b;
PD Dr. med. Christiane Sokollik^a

^a Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Kinderklinik, Inselspital, Universität Bern; ^b Institut für Pathologie Universität Bern

Hintergrund

Akute Diarrhoe bei Säuglingen ist ein häufiger Konsultationsgrund auf dem Notfall. Anhand dieses Fallbeispiels möchten wir aber näher auf die Ursachensuche bei prolongierter Diarrhoe eingehen, insbesondere wenn die Routinediagnostik unauffällig ist.

Fallbericht

Anamnese

Ein sechs Wochen altes, termingeborenes, voll gestilltes Mädchen (Schwangerschaftswoche 41 4/7, Geburtsgewicht 3205 g [Perzentile (P) 10–25], -länge 50 cm [P10–25], Kopfumfang 33 cm [P3–10]) wird in einem peripheren Spital vorgestellt wegen seit zwei Tagen bestehenden Erbrechens und wässriger Durchfälle. Es wies einen Gewichtsverlust von >6% auf gegenüber der 1-Monats-Kontrolle (aktuelles Gewicht 3720 g [P3–10], 1-Monats-Kontrolle 3920 g [P10–25]). Die Umgebungsanamnese war negativ für eine akute Gastroenteritis. Die pränatale Entwicklung und die Entwicklung im ersten Lebensmonat waren unauffällig. Die Stuhluntersuchung auf Viren war negativ und die Leberwerte und das Albumin normwertig. Unter rein supportiver Therapie persistierte eine schwere Diarrhoe mit 6–10 wässrigen Stuhlgängen pro Tag, sodass nach einer Woche die Verlegung ins Zentrum zur weiteren Abklärung und Betreuung erfolgte.

Klinik

Bei Eintritt zeigte das Mädchen einen kompensierten reduzierten Allgemeinzustand (Gewicht 3500 g, Puls 163/min, Atemfrequenz 40/min, Blutdruck 86/69 mm Hg, afebril). Die klinische Untersuchung war nicht richtungsweisend. Das Hautkolorit erschien blass, es zeigten sich keine Hauteffloreszenzen und keine Ödeme. Trotz kühler Peripherie war die Rekapillarisation prompt. Die Fontanelle war leicht unter Niveau, die enoralen Schleimhäute feucht. Es lagen keine Dysmorphiezeichen vor. Die Darmgeräusche waren

rege, das Abdomen war weich und indolent und es lag keine Hepatosplenomegalie vor.

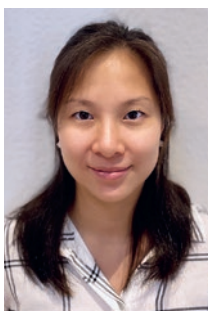
Das Labor bei Eintritt zeigte eine schwere Hypalbuminämie von 13 g/l (Norm: 38–54 g/l), normale Leber- und Nierenwerte (Aspartat-Aminotransferase [ASAT] 350 nmol/l [Norm: <583 nmol/l], Alanin-Aminotransferase [ALAT] 467 nmol/l [Norm: <583 nmol/l], INR 1,3 [Norm: 0,7–1,4], Kreatinin 20 µmol/l [Norm: <34 µmol/l], Harnstoff 1,6 mmol/l [Norm: 1,4–5,0 mmol/l]), einen für Proteine negativen Urinstatus sowie eine Leukozytose (18,9 G/l [Norm: 3–15 G/l]) mit Neutrophilie (11,3 G/l [Norm: 1,5–10 G/l]), ein Hämoglobin von 98 g/l (Norm: 95–150 g/l), ein Hämatokrit von 0,28 (Norm: 0,28–0,45) und Thrombozyten von 347 G/l (Norm: 150–450 G/l).

Verlauf

Bei sehr wässriger Diarrhoe wurde zur besseren Unterscheidung der Stuhlverluste und Urinausscheidung ein Blasenkatheter gelegt. Aufgrund der hohen intestinalen Verluste (690 ml/24 Stunden) unter Muttermilchernährung wurde das Mädchen im ersten Abklärungsschritt für 24 Stunden nüchtern gelassen und erhielt eine totalparenterale Ernährung, um zwischen einer sekretorischen und osmotischen Diarrhoe unterscheiden zu können. Unter vollständiger Nahrungskarenz war der Stuhlverlust mit 330 ml/24 Stunden etwas reduziert, jedoch weiterhin signifikant. Bei nicht blutiger Diarrhoe mit hohem sekretorischem Anteil haben wir primär an ein infektiöses Geschehen gedacht, ohne dass ein Keimnachweis gelang. Daher wurde die Ursachendiagnostik entsprechend Thiagarajah et al. [5] erweitert (Tab. 1), ohne dass eine Ursache der Diarrhoe gefunden werden konnte.

Im Rahmen der Einlage eines zentralvenösen Katheters zur (teil)parenteralen Ernährung erfolgte in gleicher Narkose eine Endoskopie.

Eine Whole-Exome-Sequenzierung zur Aufdeckung einer ursächlichen genetischen Mutation wurde angeordnet, jedoch hierauf nach Erhalt der Endoskopiebefunde verzichtet.



Emilie Kaufmann

Differentialdiagnosen und Abklärungen (Tab. 1)

Ösophagogastroduodenoskopie und Rektosigmoidoskopie zeigten makroskopisch bis auf eine unspezifische Hyperämie unauffällige Verhältnisse. In der Histologie konnten eine mässiggradige chronisch aktive Gastritis, eine Dünndarmzottenatrophie und eine schwere Kolitis mit Ausbildung von Kryptenabszessen nachgewiesen werden. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung sowie im immunhistochemischen Antigennachweis fanden sich Zytomegalievirus-(CMV)-positive Zellen im Magen wie auch im Kolon (Abb. 1–3).

Elektronenmikroskopisch zeigten die Enterozyten eine unauffällige Morphologie.

Bei positivem CMV-Nachweis in der Histologie erfolgten eine erneute Kurzkultur und CMV-Antigen-Bestimmung im Urin, die nun positiv ausfielen. Zusätzlich gelang im Blut und Urin ein CMV-Nachweis mittels Polymerase-Chain-Reaction (PCR). Zur Unterscheidung einer kongenital erworbenen von einer postnatal erworbenen CMV-Infektion wurde auch die Trockenblutkarte für den Guthrie-Test auf CMV untersucht, die ein negatives Resultat ergab.

Tabelle 1: Erfolgte Abklärungen angelehnt an Thiagarajah et al. [5] bei chronischer Diarrhoe im Säuglingsalter bei unserem Patienten mit Dokumentation der wichtigsten Resultate.

Differentialdiagnosen	Abklärungen/Resultate (Normwerte/Referenzbereich)
Infektion	
Noro-, Adeno-, Rota-, Enterovirus	Stuhlkulturen negativ
Salmonellen, Shigellen, <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium difficile</i>	Stuhlkulturen negativ
Zytomegalievirus (CMV)	1. Probe (15. Krankheitstag): Kurzkultur und Antigennachweis im Urin negativ 2. Probe (25. Krankheitstag): Kurzkultur und Antigennachweis positiv, PCR im Urin 15500 Kopien/ml, PCR im Blut 144000 Kopien/ml
Nahrungsmittelintoleranz/-allergie	
Kongenitaler Saccharase-Isomaltase-Mangel	Unwahrscheinlich, da persistierende Diarrhoe unter Nahrungskarenz
«Food protein-induced enterocolitis syndrome» (FPIES)	Unwahrscheinlich, da persistierende Diarrhoe unter Nahrungskarenz und aminobasierter Säuglingsmilch, IgE gesamt 165,6 µg/l (<168 µg/l)
Immundefekt	
Humanes Immundefizienzvirus (HIV)	Serologie negativ
«Severe combined Immunodeficiency» (SCID), Agammaglobulinämie	Normale Neutrophilen- (6,9 G/l [1,5–10 G/l]) und Lymphozytenzahl (4,4 G/l [3,4–7,6 G/l]) Immunoglobuline normwertig (IgG 3,18 g/l (2,32–14,11 g/l), IgA 0,62 g/l (<0,83 g/l), IgM 0,11 g/l (<0,24 g/l)) Guthrie-Test (schwerer kombinierter Immundefekt [SCID] und schwere T-Zell-Lymphopenie) unauffällig
Septische Granulomatose	Nitro-Blue-Tetrazolium-Test Normalbefund
IPEX-(«immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked»-)Syndrom, ADAM17-Mangel	Klinisch kein Hinweis, da keine Haut- oder Haarauffälligkeiten, keine endokrinologischen Störungen
Strukturelle Veränderungen der Enterozyten und Transporterdefekte	
«Microvillus inclusion disease»	Elektronenmikroskop (EM) unauffällige Enterozytenmorphologie, keine internalisierten Mikrovilli, keine Störung der Mikrovilli an der Enterozytenoberfläche
Intestinale epitheliale Dysplasie (Tufting-Enteropathie)	EM unauffällige Enterozytenmorphologie; keine typische Häufung von Enterozyten (Tufts)
Kongenitale Chlorid- oder Natriumdiarrhoe	Stuhlelektrolyte (Chlorid [Cl] 93 mmol/l (<90 mmol/l), Natrium [Na] 122 mmol/l, Kalium [K] 10 mmol/l [Normal: Cl<Na+K]) und Blutelektrolyte unauffällig, keine Alkalose wie bei Chloriddiarrhoe
Glucose-Galactose-Malabsorption	Unwahrscheinlich, da persistierende Diarrhoe unter Nahrungskarenz
Andere	
Intestinale Lymphangioektasie (primär/sekundär)	IgG 3,18 g/l (2,32–14,11 g/l) Lymphozyten 4,4 G/l (3,4–7,6 G/l) normwertig In Histologie kein Nachweis erweiterter lymphatischer Gefässe
Neuroendokriner Tumor	Neuronenspezifische Enolase im Serum 31,5 µg/l (<17,0 µg/l) (nicht signifikant erhöht für einen neuroendokrinen Tumor), Vasoaktives intestinales Peptid 31,5 ng/l (<99 ng/l) Dopamin im Urin 721 nmol/mmolCr (<2200 nmol/mmolCr) Adrenalin <1 nmol/mmolCr (<45 nmol/mmolCr) Noradrenalin 108 nmol/mmolCr (<280 nmol/mmolCr)

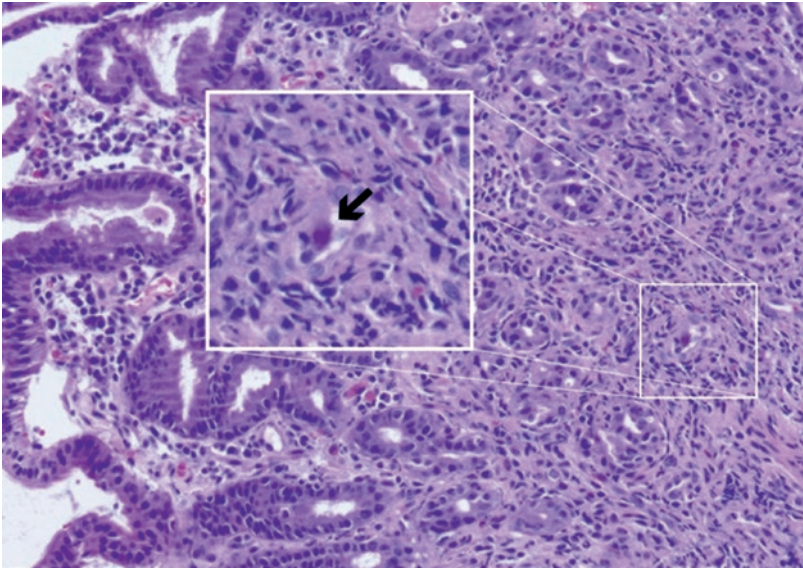


Abbildung 1: Histologie der Magenbiopsie mit chronischer Gastritis und viralen zytologischen Veränderungen einer Epithelzelle mit eosinophilem intranukleärem Einschluss (Pfeil), passend zu einer Zytomegalievirus-Infektion (Hämatoxylin-Eosin-[HE]-Färbung; Vergrößerung 200×).

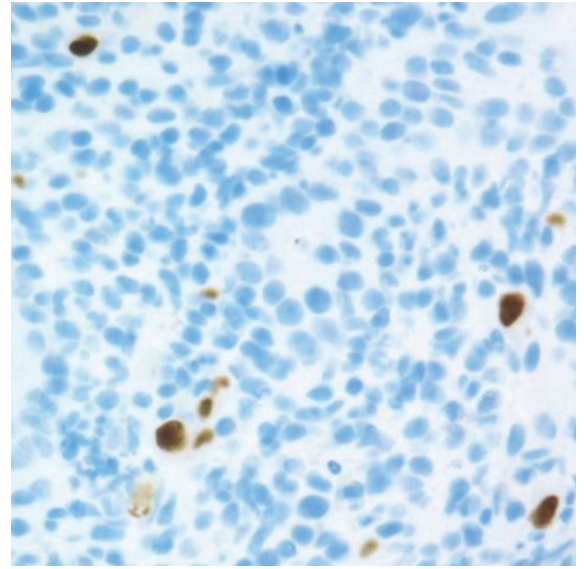


Abbildung 3: Die immunhistochemische Färbung der Kolonschleimhaut zeigt Zytomegalievirus-(CMV-)positive Zellen (braune Zellen mit immunhistochemischer Färbung mit monoklonalen Anti-CMV-Antikörpern, Vergrößerung 400×).

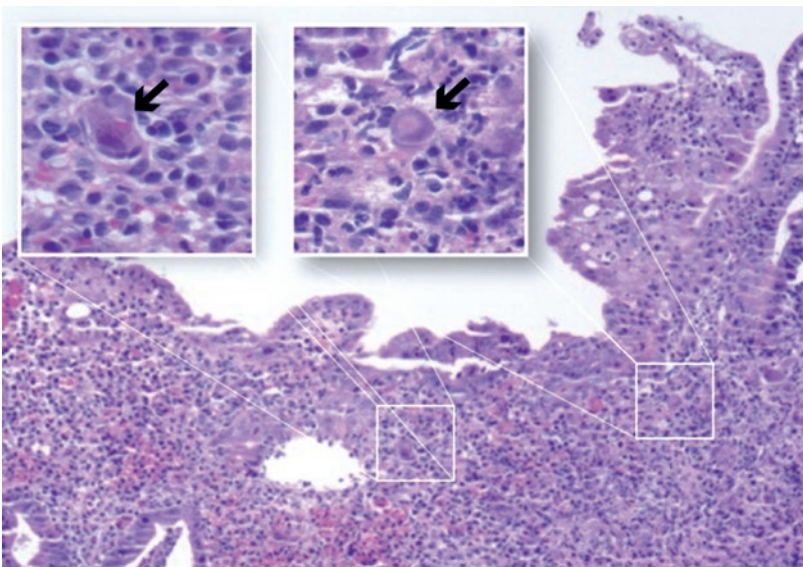


Abbildung 2: Histologie der Kolonbiopsie mit entzündlicher Zellinfiltration, hauptsächlich bestehend aus neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen und Lymphozyten (Hämatoxylin-Eosin-[HE]-Färbung; Originalvergrößerung 200×). Einsatz: Virale zytoplasmatische Veränderungen von Endothelzellen und Epithelzellen mit eosinophilen intranukleären Einschlüssen (Pfeil), passend zu einer Zytomegalievirus-Infektion.

Diagnose

Bei dem Mädchen wurde die Diagnose einer postnatal erworbenen CMV-Enterokolitis beim immunkompetenten Säugling gestellt. Als wahrscheinlichste Übertragungsquelle sehen wir bei vollgestilltem Kind die Muttermilch an. Aufgrund einer fehlenden Konsequenz und zur Vermeidung einer Schuldzuweisung

gegenüber der Mutter, haben wir auf eine CMV-Bestimmung in der Muttermilch verzichtet.

Weiterer Verlauf

Eine kausale Therapie mit intravenösem Ganciclovir wurde diskutiert. Wegen der bekannten Nebenwirkungen von Ganciclovir mit dem Risiko einer Myelosuppression und Nephrotoxizität bis hin zum Nierenversagen, der Notwendigkeit einer vier bis sechswöchigen intravenösen Therapie sowie der spontanen langsamen klinischen Erholung mit sinkender Stuhlfrequenz und des verminderten parenteralen Energiebedarfes entschieden wir uns gegen eine kausale Therapie und bevorzugten ein abwartendes Verhalten. Bis zur Entlassung erfolgten eine Bilanzierung und je nach Bedarf die Bestimmung der Serumelektrolyte, um die parenterale und enterale Ernährung entsprechend anzupassen.

Nach einer Hospitalisationsdauer von insgesamt sieben Wochen konnte das Mädchen in gutem Allgemeinzustand unter mit ausschliesslich enteraler Ernährung nach Hause entlassen werden.

In der Verlaufskontrolle zehn Tage später, im Alter von fünf Monaten, hatte das Mädchen bereits 300 g zugenommen (Gewicht 4,85 kg [$<P3$]) und die Stuhlgänge hatten sich mit drei pro Tag von körniger Konsistenz normalisiert. Das Albumin war auf 35 g/l gestiegen. Der weitere Verlauf war unauffällig mit gutem Gedeihen und problemloser Einführung von Brei- und schliesslich Tischkost.

Diskussion

Der beschriebene Fall zeigt das strukturelle Vorgehen zur Ursachenfindung bei prolongierter Diarrhoe auf und illustriert eindrücklich, dass auch immunkompetente Säuglinge an einer schweren CMV-Enterokolitis erkranken können.

Anfällig für eine postnatal erworbene CMV-Infektion sind vor allem Frühgeborene und immunkompromitierte Säuglinge. Typische Symptome sind hier ein sepsisähnliches Krankheitsbild, Hepatitis, Pneumonie, Enzephalitis und Enterokolitis. Bisher wurde bei termingeborenen und immunkompetenten Kindern angenommen, dass sich eine postnatal erworbene CMV-Infektion asymptomatisch oder nur mit leichten Symptomen wie passagerem Fieber, gastrointestinalen Symptomen (Diarrhoe, Erbrechen), Hepatosplenomegalie, milder Pneumonie oder mit Blutbildveränderung (Lymphozytose, -penie, Thrombozytose, -penie) präsentiert [3].

In den letzten zehn Jahren wurden jedoch mehrere Fälle von CMV-Enterokolitiden bei immunkompetenten Säuglingen beschrieben [1, 2, 4]. Klinisch stellten sich diese, wie auch unsere Patientin, mit einer schweren und häufig prolongierten, wässrigen Diarrhoe vor. Teils wurden auch blutige Diarrhoen beschrieben. Die Dauer der Beschwerden reichte von wenigen Tagen bis 14 Monaten. Das Durchschnittsalter bei Präsentation war 2,5 Monate (1,5–12 Monate) [4]. Die meisten Patientinnen und Patienten wurden gestillt und die Muttermilch wurde als der wahrscheinlichste Übertragungsweg angesehen [1, 2, 4]. Die Diagnosesicherung gelang in den meisten Fällen mittels CMV-Nachweis in der

Histologie. Auch in einem anderen Fall war, wie bei unserem, die initiale CMV-Antigen-Bestimmung im Urin negativ [4].

Neun von 13 Säuglingen der in der Literatur beschriebenen Fälle von immunkompetenten Säuglinge wurden mit einer antiviralen Therapie mit Ganciclovir behandelt [1, 2, 4], jedoch heilte auch bei den restlichen Säuglingen die CMV-Enterokolitis ohne weitere kausale Therapie spontan ab [4]. Als Entscheidungskriterium für eine antivirale Therapie wurde meist der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten herangezogen, so wurden vor allem die schwer kranken und tendenziell jüngeren (Alter <3 Monaten) therapiert.

Auch wir haben die Indikation für eine Ganciclovirtherapie diskutiert, jedoch von einer kausalen Therapie trotz nachgewiesener Viruslast im Urin und Serum bei spontaner klinischer Verbesserung abgesehen. Die Vor- und Nachteile einer antiviralen Therapie müssen jedoch bei jeder Patientin / jedem Patienten individuell abgewogen werden. Noch ist nicht geklärt, ob auch eine orale Virostatikagabe eine Therapieoption darstellen würde, ob hiermit höhere lokale Medikamentenspiegel erreicht werden könnten und ob die Nebenwirkungsrate geringer wäre [4]. So kommen bei solider Organtransplantation in der Kinderheilkunde sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie orale Virostatika bereits zum Einsatz.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

- 1 Abdulhannan P, Sugarman ID, Wood P, Puntis JW. Primary CMV colitis in an immunocompetent infant, successfully treated by ganciclovir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(2):203–5.
- 2 Novakova V, Hamprecht K, Müller AM, Arellano-Galindo J, Ehlen M, Horneff G. Severe postnatal CMV colitis with an extensive colonic stenosis in a 2-month-old male immunocompetent term infant infected via breast milk. *J Clin Virol.* 2014;59(4):259–63.
- 3 Rafailidis PI, Mourtoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J.* 2008;5:47.
- 4 Sue PK, Salazar-Austin NM, McDonald OG, Rishi A, Cornish TC, Arav-Boger R. Cytomegalovirus Enterocolitis in Immunocompetent Young Children: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(5):573–6.
- 5 Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, Goldsmith JD, Roland JT, Lencer WI, et al. Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants. *Gastroenterology.* 2018;154:2045–59.

Korrespondenz:
Emilie Kaufmann,
dipl. Ärztin
Pädiatrische Gastroentero-
logie, Hepatologie und
Ernährung,
Kinderklinik,
Inselspital Bern
Freiburgstrasse 15
CH-3010 Bern
emilie.kaufmann[at]insel.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Eine schwere Zytomegalievirus-(CMV-)Enterokolitis beim immunkompetenten Säugling ist selten, sollte jedoch bei prolongierter Diarrhoe abgeklärt werden.
- Bei dringendem Verdacht auf eine CMV-Infektion ist die Abklärung (mittels Immunhistologie aus Gewebe oder PCR aus Blut/Gewebe) zu wiederholen.
- Nutzen und Risiko einer antiviralen Therapie sind von Fall zu Fall abzuwägen.