

Seltener Befund beim Adoleszenten

Hämatochezie – und jetzt?

Dr. med. Tania Bildstein^a; Prof. Dr. med. Peter Bauerfeind^b; Dr. med. Yannick Buccella^c; Dr. med. Annelies Schnider^d; Dr. med. Kathrin Zaugg^{e,f}; Anja Korntheuer^g, dipl. Ärztin; Dr. med. George Marx^{a,h}

^a Pädiatrische Gastroenterologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen; ^b Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^c Klinik für medizinische Onkologie und Hämatologie, Stadtspital Triemli, Zürich; ^d Klinik für Viszeralchirurgie, Stadtspital Triemli, Zürich; ^e Klinik für Radio-Onkologie, Stadtspital Triemli, Zürich; ^f Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern; ^g Institut für klinische Pathologie, Stadtspital Triemli, Zürich; ^h Pädiatrische Gastroenterologie, Stadtspital Triemli, Zürich

Fallbeschreibung

Seit seinem 12. Lebensjahr betreuten wir einen nun 18-jährigen jungen Mann wegen eines chronischen Reizdarmsyndroms mit Fruktosemalabsorption. In einer Verlaufskontrolle im Alter von 16 Jahren berichtete er erstmals und nebenbei über seit Monaten gelegentlich auftretende Frischblutabgänge im Stuhl und eine Stuhlentleerungsproblematik mit klassischen Obstipationszeichen im Wechsel mit «spritzigen Stühlen». Vor Auftreten der beschriebenen Hämatochezie waren seine Reizdarmsymptome unter fruktosearmer Ernährung und Iberogast[®] für mehrere Jahre unter Kontrolle gewesen, zudem hatte sich ein perzentilengerechtes Wachstum gezeigt.

Frage 1

Welche Differentialdiagnose trifft am wenigsten zu?

- a) Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)
- b) Funktionelle Obstipation mit Überlauf-Enkopresis
- c) Hämorrhoiden
- d) Hämatochezie als typischer Befund bei Fruktoseunverträglichkeit
- e) Intestinale Polypen

Stuhlentleerungsprobleme und Hämatochezie können erste Anzeichen einer CED sein, ebenfalls kann eine Hämatochezie durch Rhagadenbildung bei Obstipation oder aufgrund von Hämorrhoiden auftreten. Frischblutabgänge ab ano sind keinesfalls normal bei einer Fruktoseunverträglichkeit. Bei jüngeren Kindern sind juvenile Polypen der häufigste Grund für eine meist schmerzlose Hämatochezie.

Zum Zeitpunkt des letzten grösseren Blutabgangs präsentierte sich der Adoleszent in gutem, afebrilem Allgemeinzustand und ohne Gewichtsverlust. Der klinische Status war unauffällig, insbesondere zeigten sich keine perianalen Läsionen. Laborchemisch fielen ein normales Blutbild ohne Anämie, ein unauffälliger Ferritinwert, normale Entzündungs-

Nieren- und Leberparameter sowie normwertige Elektrolyte auf. Das Vitamin D war mit 22 nmol/l zu tief. Das fäkale Calprotectin war zwischenzeitlich leicht erhöht (245 µg/g) und zeigte sich im Verlauf regredient (134 µg/g). Aufgrund der wiederkehrenden, schmerzlosen Hämatochezie und der leicht erhöhten fäkalen Calprotectin-Werte wurde eine weitere Diagnostik empfohlen.

Frage 2

Ist eine diagnostische Gastro- und Koloskopie zu diesem Zeitpunkt indiziert?

- a) Ja, da die Ursache der Hämatochezie unklar ist und das leicht erhöhte Calprotectin nicht zur Anamnese passt.
- b) Nein, da der Patient weder Schmerzen noch Gewichtsverlust hat.
- c) Nein, da keine «Red Flags» vorhanden sind und das fäkale Calprotectin regredient ist.
- d) Nein, ein Ultraschall des Abdomens ist ausreichend.
- e) Nein, eine Magnetresonanztomographie des Abdomens ist ausreichend.

Nur eine obere und untere Endoskopie kann eine präzise Antwort geben. Trotz des Fehlens von Schmerzen oder Gewichtsverlust sollte man die Symptome ernst nehmen. Man sollte sich keinesfalls mit einem regredienten fäkalen Calprotectin zufriedengeben, denn auch ein

leicht erhöhter Wert kann ein Zeichen von aktiver Darmentzündung sein. Eine Bildgebung mittels Ultraschall oder Magnetresonanztomographie kann im besten Fall eine Darmwandverdickung anzeigen, gibt jedoch keine klaren Antworten hinsichtlich der Ursache des Problems und ist somit eine ungenügende Diagnostikmassnahme.

Es besteht grundsätzlich keine Endoskopie-Indikation beim Reizdarmsyndrom im Kindesalter, da diese Diagnose in der Regel klinisch gestellt wird. Bei unklarer Anamnese und zur Ausschlussdiagnostik somatischer Ursachen sollte dies jedoch in Erwägung gezogen werden. Im Erwachsenenalter ist aufgrund des höheren Krebsrisikos häufiger eine viel frühere endoskopische Intervention angezeigt.

In den darauffolgenden zehn Monaten persistierten die Hämatochezie-Episoden und das fäkale Calprotectin normalisierte sich nicht (Norm <50 µg/g). Ein Ultraschall des Abdomens war nicht zielführend, da sich auch ohne Darmwandverdickung in der Bildgebung die Ursache nicht erklären liess. Somit wurde trotz regredienten, aber nicht normalisierten fäkalen Calprotectin-Werts mehrfach eine obere und untere Endoskopie empfohlen. In diese willigte der nun knapp 18-jährige Adoleszent nach einigen Monaten ein.

In der Gastroskopie fielen polypoide Veränderungen im Magenantrum auf, in der ers-



Abbildung 1: Kolonoskopie. Makroskopisch multiple Polypen im gesamten Colon (>100 Polypen) (A, B).

ten Kolonoskopie imponierte eine ausgeprägte Polyposis mit mehreren Hundert Polypen im gesamten Kolon (Abb. 1).

Frage 3

Was ist die am wahrscheinlichsten zugrunde liegende Diagnose?

- a) CED mit multiplen Pseudopolypen
- b) Peutz-Jeghers-Syndrom
- c) Juvenile Polyposis
- d) Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
- e) Abgeschwächte FAP

Eine schwere CED kann mit sogenannten Pseudopolypen auftreten, die jedoch die Zahl von hundert Polypen typischerweise nicht überschreitet. Das Peutz-Jeghers-Syndrom kann durchaus Polypen im oberen Gastrointestinaltrakt aufweisen, jedoch nicht mit über hundert Polypen im Kolon. Ebenso ist die beschriebene Anzahl von Polypen nicht typisch für die juvenile Polyposis, hingegen sehr typisch für die FAP. Die abgeschwächte FAP zeigt deutlich weniger Polypen.

Es wurden zwei duodenale, drei gastrale, zwei ösophageale und multiple Biopsien aus dem Kolon entnommen. Eine CED konnte ausgeschlossen werden. Histologisch zeigten sich tubulo-villöse Adenome ohne Nachweis einer High-grade-Dysplasie (Abb. 2).

Bei fehlender Anämie und ohne typische Hautveränderungen im Status sowie ohne histologisch nachweisbare hamartomatöse Polypen konnte ein Peutz-Jeghers-Syndrom ausgeschlossen werden. Der häufigste Polyp im Kindesalter ist der juvenile Polyp, der in der Regel benigne ist und untypisch für das Alter unseres Patienten. Die genetische Testung erbrachte 1,5 Monate später die Bestätigung einer Heterozygotie für eine Variante des Adenomatöse-Polyposis-coli-(APC)-Gens im Sinne einer FAP.

Aufgrund der ausgeprägten Polyposis, des mit einer FAP vereinbaren genetischen Befundes, des erhöhten Risikos für die Entstehung eines Karzinoms sowie des Alters des Patienten erfolgte zeitgleich eine Zuweisung an die Kollegen der Erwachsenen gastroenterologie.

Innerhalb der nächsten drei Monate litt der Patient an starken perinealen Schmerzen. Vor einer möglichen chirurgischen Sanierung (Kolektomie) erfolgte eine erneute endoskopische Beurteilung mittels Rektosigmoidoskopie, in der fünf Monate nach der ersten Endoskopie gezieltere und tiefere Biopsien entnommen werden konnten. Histologisch bestätigte sich ein Rektumkarzinom (Abb. 3 und 4).

Im weiteren Staging ergab sich im Magnetresonanztomogramm (MRT) der bildgeber-

sche Verdacht auf eine N2-Situation, während sich computertomographisch keine fernmetastasenverdächtige Läsionen nachweisen liessen, sodass letztlich die Diagnose eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms gestellt werden konnte.

Frage 4

Welches ist die empfohlene Behandlung bei einem Rektumkarzinom im Rahmen einer FAP?

- a) Neoadjuvante Chemotherapie und terminale Ileostomie
- b) Alleinige Chemotherapie
- c) Radio- und Chemotherapie
- d) Radio- und Chemotherapie gefolgt von einer Kolektomie
- e) Kolektomie

Eine neoadjuvante Chemotherapie kann eine Option sein, jedoch fehlt in der ersten Antwort die Bemerkung der Notwendigkeit einer Kolektomie. Die Chemotherapie wie auch die Radio- und Chemotherapie sind unzureichend. Bei bestehendem Rektumkarzinom ist die Kolektomie ebenfalls unzureichend.

Insbesondere wegen der mrN2-Situation (Lymphknotenstatus gemäss MRT), aber auch der Sphinkterinfiltration erschien gemäss geltenden Guidelines eine totale neoadjuvante The-

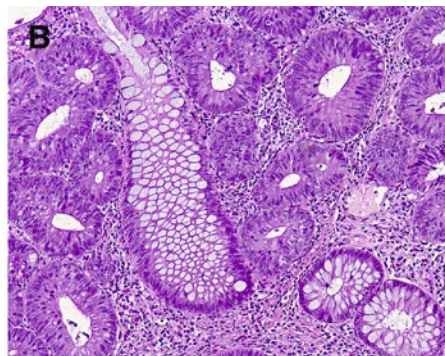
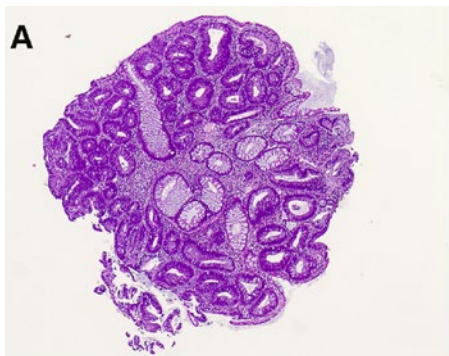


Abbildung 2: Histologischer Befund. Hämatoxylin-Eosin-Färbung in 50-facher (A) und 100-facher (B) Vergrößerung. Anteile eines tubulären Adenoms der Dickdarmschleimhaut mit Low-Grade-Dysplasie.

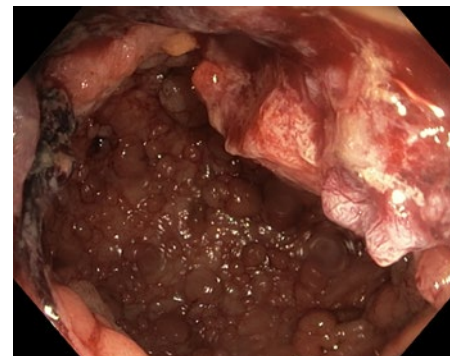


Abbildung 3: Kolonoskopie. Makroskopisch hochgradiger Verdacht auf ein kolorektales Karzinom.

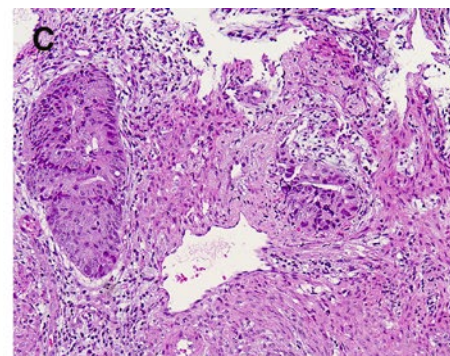
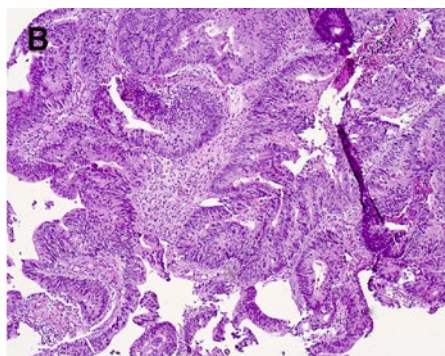
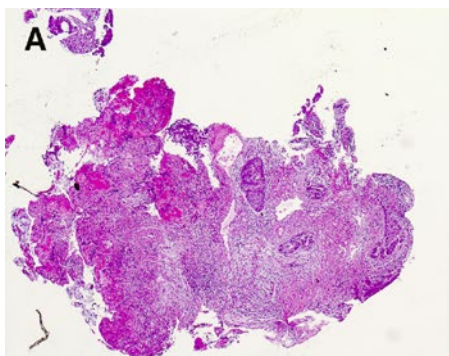


Abbildung 4: Histologischer Befund. Hämatoxylin-Eosin-Färbung in 25-facher (A), 50-facher (B) und 100-facher (C) Vergrößerung. Atypische Drüsen mit umgebender desmoplastischer Stromareaktion neben einem grösseren Gefäss in der Lamina propria, entsprechend Anteilen eines Kolonschleimhautadenoms mit High-Grade-Dysplasie mit Übergang in ein invasives Adenokarzinom vom kolorektalen Typ.

Was ist Ihre Diagnose?

rapie (TNT) sinnvoll, gewählt wurde letztlich das Therapieregime der PRODIGE-23-Studie. Dieses besteht aus 6 Zyklen Induktionschemotherapie gemäss dem mFOLFIRINOX-Schema (modifiziertes Schema aus Folinsäure [FOL], 5-Fluorouracil [F], Irinotecan [IRIN] und Oxaliplatin [OX]) mit anschliessender Long-course-Radio-/Chemotherapie mit 45 Gy sowie einem zusätzlichen Boost im Bereich des Primärtumors und der pathologischen Lymphknoten mit 5,4 Gy – einer Enddosis von 50,4 Gy entsprechend. Konkomitierend erhielt der Patient eine perorale Chemotherapie mit Capecitabin. Bereits während der Induktionschemotherapie beschrieb der Patient eine deutliche klinische Verbesserung insbesondere der perinealen Schmerzen, des Blutabgangs ab ano sowie der Dysurie. Nach Abschluss der Behandlung war er diesbezüglich komplett asymptomatisch. Zwei Monate nach Ende der Radio-/Chemotherapie wurde ein Re-Staging durchgeführt, in dem sich bildgeberisch eine «near complete response» (nCR) zeigte. Bei jedoch histologisch persistierender High-Grade-Dysplasie unter anderem im Sphinkterbereich bestand die Indikation zur operativen Versorgung; wegen der FAP wurden daher nun die totale Proktokolektomie (vollständige Entfernung des Kolons und Rektums mit terminaler Anastomose) und die terminale Ileostomie (dauerhafter künstlicher Darmausgang) geplant.

Diskussion

Wir schildern den Fall eines Adoleszenten mit der Erstdiagnose eines familiären Polyposis-Syndroms (FAP) mit Entwicklung eines Rektumkarzinoms. Hämatochezie im Jugendalter ist ein regelmässiger Vorstellungsgrund in der kindergastroenterologischen Sprechstunde und oft harmloser Genese. Differentialdiagnostisch kommen die chronische Obstipation mit Rhagadenbildung, CED und verschiedene Polyposen infrage. Das Rektumkarzinom ist in diesem Alter eine Rarität, darf aber bei den Überlegungen nicht fehlen.

Die initiale Symptomatik mit Bauchschmerzen und Blähungen ist häufig funktioneller Genese. Stuhlnunregelmässigkeiten und Blutabgang ab ano bedürfen jedoch meist einer weiteren, endoskopischen Abklärung. Bei fehlender positiver Familienanamnese ergaben sich bei unserem Patienten bei langsamem Polypenwachstum jahrelang weder körperliche Einschränkungen noch andere klinische Symptome.

Frage 5

Wie hoch ist das lebenslange Entartungsrisiko bei Menschen mit FAP?

- a) Ebenso hoch wie bei Gesunden
- b) 100% im Alter zwischen 40 und 50 Jahren

- c) Gering (<10%)
- d) Leicht erhöht (10–30%)
- e) Moderat erhöht (30–70%)

Gastrointestinale Polyposis-Syndrome wie das FAP, das Juvenile Polyposis Syndrom, das Peutz-Jeghers-Syndrom und das PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS) sind selten, aber mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert; je nach Syndrom liegt das lebenslange Tumorrisiko bei 50–100% [1]. Meistens werden Polyposis-Syndrome endoskopisch durch einen (pädiatrischen) Gastroenterologen diagnostiziert. Durch die zunehmende Identifikation neuer Gene spielt die genetische Testung bei der Diagnosestellung und für das weitere Management eine wichtige Rolle [2]. Die autosomal-dominant vererbte FAP kann bei bis zu circa 25% der Fälle de novo auftreten, wie bei unserem Patienten. Die Häufigkeit ist mit 1–3 pro 10000 Geburten beschrieben. Klassischerweise treten bereits im Kindes- und Jugendalter Hunderte bis Tausende adenomatöse Polypen im gesamten Gastrointestinaltrakt auf. Diese sind mehrheitlich im Kolorektum lokalisiert, und wenn sie unentdeckt bleiben, entwickelt sich im Alter zwischen 40 und 50 Jahren zu 100% ein Kolorektalkarzinom [3].

Der abgeschwächte Phänotyp («attenuated FAP») präsentiert sich mit 10–100 gastrointestinalen Polypen, die APC-Genmutation ist hier nur in 10% der Fälle nachweisbar und ist häufiger assoziiert mit extraintestinalen Tumoren wie Hepatoblastomen im Kindesalter, Pankreaskarzinomen, Schilddrüsenkarzinomen und Hirntumoren. Bei positiver Familienanamnese wird daher ein genetisches Screening auf ein FAP spätestens im Teenageralter empfohlen. Oft entwickeln Kinder im Alter von 8–12 Jahren die ersten adenomatösen Polypen, sie sind aber in der Regel asymptomatisch.

Ein Kolorektalkarzinom bei unter 20-Jährigen ist äusserst selten (0,2%). In Fallberichten von Kolorektalkarzinomen im Kindes- und Jugendalter werden als Symptome unklare Bauchschmerzen, Anämie und Blut im Stuhl beschrieben. Oft haben diese Kinder bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Stadium erreicht und haben im Vergleich zu Erwachsenen folglich eine schlechtere Prognose [4]. Die europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) wie auch das «National Comprehensive Cancer Network» empfehlen deshalb bei positiver Genetik ab dem 12.–14. Lebensjahr ein endoskopisches Screening alle 1–3 Jahre, abhängig vom klinischen Phänotyp und den endoskopischen Befunden. Eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie ist wegen

der zweithäufigsten Tumorlokalisation nach dem Kolorektalkarzinom, dem Duodenalkarzinom, stets indiziert, trotz langsamen Wachstums und Auftretens bei nur 3–5% der Betroffenen [5]. Die Therapie der FAP ist die Kolektomie oder Proktokolektomie. Der richtige Zeitpunkt im Erwachsenenalter sollte je nach Phänotyp und Genotyp in einem multidisziplinären Team besprochen werden. Regelmässige Endoskopien und die Begleitung betroffener Personen sind auch nach einer Operation lebenslanglich notwendig.

Antworten

Frage 1: d. Frage 2: a. Frage 3: d. Frage 4: d. Frage 5: b.

Korrespondenz

Dr. med. George Marx
Gastroenterologie
Ostschweizer Kinderspital
Claudiusstrasse 6a
CH-9006 St. Gallen
George.marx[at]kispisg.ch

Verdankung

Wir danken Prof. Dr. med. Dr. phil. II Karl Heinemann und seinem Laborteam des Instituts für Medizinische Genetik und Pathologie am Universitätsspital Basel für die molekulargenetische Diagnostik.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 MacFarland SP, Zellei K, Katona BW, Wilkins BJ, Brodeur GM, Mamula P. Gastrointestinal polyposis in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(3):273–80.
- 2 Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1558–71.
- 3 Hyer W, Cohen S, Attard T, Vila-Miravet V, Pienar C, Auth M, et al. Management of familial adenomatous polyposis in children and adolescents: position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(3):428–41.
- 4 Polat E, Bayrak NA, Tutar E, Celikel C, Tokuc G, Ertem D. Colorectal carcinoma in childhood. *JPGN Rep.* 2020;2(1):e039.
- 5 Gutierrez Sanchez LH, Alsawas M, Stephens M, Murad MH, Absah I. Upper GI involvement in children with familial adenomatous polyposis syndrome: single-center experience and meta-analysis of the literature. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(3):648–56.e3.



Dr. med. Tania Bildstein
Pädiatrische Gastroenterologie,
Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen