

# Von sympathischen «Sommersprossen» zu malignen Karzinomen

Aurélien Emmanuel Martinez<sup>a</sup>, Mirjam Osthoff<sup>a</sup>, Marcus Vetter<sup>b</sup>

Universitätsspital, Basel

<sup>a</sup> Klinik für Innere Medizin, <sup>b</sup> Klinik für Onkologie


## Fallbericht


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

Ein 30-jähriger, bis vor kurzem noch auf dem Balkan wohnhafter Patient stellte sich wegen Fieber und Gewichtsverlust auf der Notfallstation vor. Der Patient berichtete von einem Gewichtsverlust von 25 kg in zwei Monaten sowie von ausgeprägtem Nachtschweiss und rezidivierendem Fieber seit zwei bis drei Wochen. In der

persönlichen Anamnese erwähnte der Patient eine Dünndarmoperation bei Volvulus vor ca. zehn Jahren im Herkunftsland. Die Akten diesbezüglich waren leider nicht verfügbar. Die Familienanamnese für maligne Erkrankungen war unauffällig.

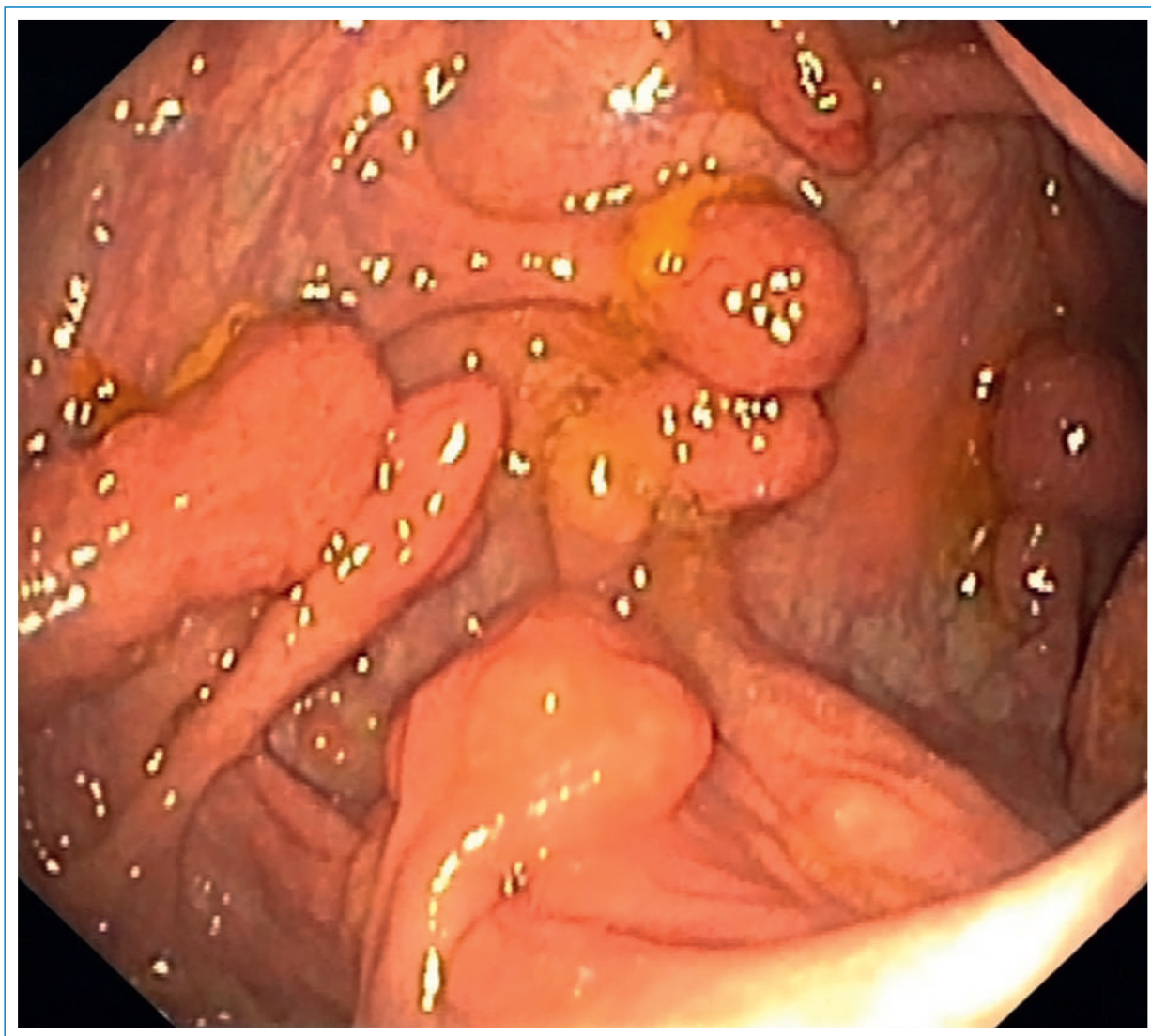
In der körperlichen Untersuchung präsentierte sich ein kachektischer Patient in schlechtem Allgemeinzustand mit auffälligen periorbitalen (vor allem des Oberlids) und perioralen Pigmentflecken, einer derb vergrösserten Leber sowie einem palpablen Tumor im Bereich der 5. Rippe links lateral. Laborchemisch fielen erhöhte Entzündungs- und Cholestaseparameter sowie eine Hyperkalzämie auf.

Bei Verdacht auf ein Malignom erfolgte ein CT des Thorax, des Abdomens und des Beckens. Dieses zeigte multiple metastasenverdächtige Läsionen in der Leber und eine osteolytische Raumforderung im Bereich der 5. Rippe lateral links (Abb. 1 ) ohne klaren Hinweis auf einen Primarius. Zur Diagnosesicherung wurde sowohl ein Leberherd als auch der Rippentumor biopsiert. Die histologische Aufarbeitung ergab ein wenig differenziertes Karzinom mit fokaler neuroendokriner Differenzierung, jedoch liess sich die primäre Lokalisation des Karzinoms auch mittels Immunhistochemie nicht sicher bestimmen.

Zur weiteren Abklärung wurden eine Gastroskopie und Koloskopie durchgeführt. In der Koloskopie wurde eine ausgeprägte Polypose diagnostiziert mit deutlich über 50 Polypen (Abb. 2 und 3 ). Die Gastroskopie zeigte eine diffuse Schleimhautverdickung des Magens sowie zwei polypoide Veränderungen im Bereich des Pylorus. In Zusammenschau der auffälligen mukokutanen Pigmentationen periorbital, peri- und enoral und der typischen gastrointestinalen Befunde stellten wir die klinische Diagnose eines Peutz-Jeghers-Syndroms. Mit Hilfe eines Übersetzers klärten wir den Patienten über die Befunde und die Prognose auf. Dies gestaltete sich aufgrund der Schwere der Erkrankung, der Sprachbarriere und der sozialen Situation des Patienten (aktuell in einem Asylverfahren) schwierig. Therapeutisch wurde eine palliative Chemotherapie mittels Etoposid und Cisplatin initiiert. Der Patient sprach auf die Therapie klinisch gut an, das Fieber war regredient und auch der Nachtschweiss verschwand. Nach zwei Zyklen Chemotherapie wurde eine erste Verlaufsbildgebung durchgeführt, die insgesamt eine deutliche Grössenregredienz der hepatischen Läsionen zeigte. Nach weiteren vier Zyklen Chemotherapie ist der Patient beschwerdefrei und kann sogar wieder Sport treiben, so dass eine Watch-and-wait-Strategie mit ihm vereinbart wurde.



**Abbildung 1**  
Multiple Lebermetastasen sowie Knochenmetastase der 5. Rippe links.



**Abbildung 2**  
Multiple gestielte Polypen in der Kolonoskopie.

## Kommentar

Das Peutz-Jeghers-Syndrom ist ein seltenes genetisches Syndrom, das autosomal dominant vererbt wird. Bei circa 25% der betroffenen Patienten besteht keine positive Familienanamnese. Bei untersuchten Familien konnte meistens eine Mutation der Proteinkinase LKB1 (Gen STK11), die auf Chromosom 19 kodiert ist, festgestellt werden. In einer soeben erschienenen Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein Verlust dieser Kinase zu einer Erhöhung des zellulären Metabolismus führt [1]. Inwiefern dies mit dem Phänotyp der betroffenen Patienten zusammenhängt, bleibt jedoch unklar [2]. Die Häufigkeit des Syndroms wird je nach Publikation zwischen 1:25 000 und 1:280 000 angegeben. Klinisch zeigen sich bei den betroffenen Patienten lentiginöse Pigmentflecken, insbesondere periorbital, an der Wangenschleimhaut, an den Genitalien und an Händen und Füßen.

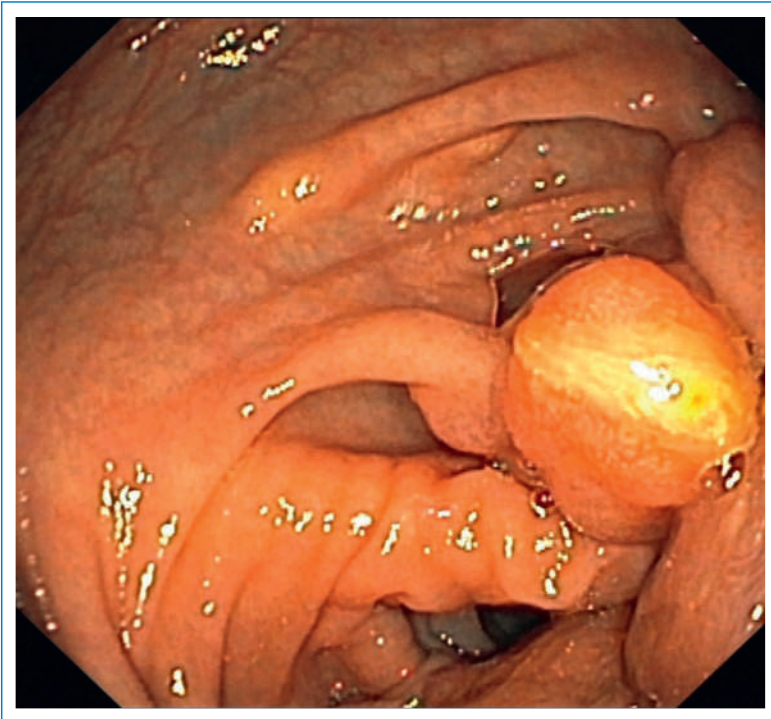
Diese treten typischerweise innerhalb der ersten zwei Lebensjahre auf und blassen nach der Pubertät zuneh-

mend ab. Die weitere Manifestation besteht aus einer intestinalen Polypomatose durch multiple Hamartome, wovon vor allem Dünndarm und Kolon betroffen sind. Die Hamartome sind häufig bereits im ersten Lebensjahrzehnt nachweisbar und führen bei circa 40% der Patienten zu einer operationsbedürftigen Komplikation (Invagination, Obstruktion, Volvulus).

Die Diagnose kann klinisch gestellt werden, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft [3]:

- 2 oder mehr histologisch bestätigte Peutz-Jeghers-Polypen;
- eine beliebige Anzahl von Peutz-Jeghers-Polypen bei einer Person mit erstgradig Verwandten mit Peutz-Jeghers-Syndrom;
- typische mukokutane Pigmentflecken bei Personen mit erstgradig Verwandten mit Peutz-Jeghers-Syndrom.

Das Karzinomrisiko der betroffenen Patienten ist deutlich erhöht (relatives Risiko für alle Malignome: 9,9–18 gegenüber der Allgemeinbevölkerung, für gastrointesti-



**Abbildung 3**  
Multiple gestielte Polypen in der Kolonoskopie.

nale Tumore 30, für gastrointestinale Tumore bei Frauen 150!) [4, 5]. Es gibt keine eindeutigen Hinweise dafür, dass die Hamartome in jedem Fall Präkanzerosen darstellen; eine präventive Resektion dieser Läsionen zur Karzinomprävention ist deshalb umstritten. Verschiedene Autoren empfehlen ein regelmässiges Follow-up zur Karzinom-Frühdignose; die verschiedenen Protokolle unterscheiden sich jedoch [3, 4]. Gemeinsame Punkte sind:

- Jährliches klinisches und laborchemisches Follow-up;
- regelmässige Koloskopien und Gastroskopien in Intervallen von 2–5 Jahren, erstmalig bereits im Kindesalter oder mit 20 (unterschiedliche Protokolle);
- 3-jährliche Videokapselendoskopie und/oder MR-Enteroklyse ab dem Kindesalter;
- bei Frauen regelmässige Mammographie und MR-Mammographie sowie Unterleibsuntersuchung ab dem frühen Erwachsenenalter.

Im Falle unseres Patienten stellte sich aufgrund der leider schlechten Prognose die Frage nach einem Follow-up zur Frühdignose weiterer Karzinome nicht. Hinsichtlich des Kindes des Patienten im Säuglingsalter haben wir eine Abklärung durch die Kollegen der medizinischen Genetik ggf. mit genetischer Testung angeboten, da eine solche eventuell relevant bezüglich Vorsorgeuntersuchungen sein könnte. In der aktuell psychosozial stark belastenden Situation hat der Patient dies jedoch abgelehnt; die nachbehandelnden Kollegen werden das Angebot zu gegebener Zeit wiederholen. Die gezielte Familienanamnese nach enoralen Pigmentflecken ergab, dass ein Bruder ebenfalls solche aufweise und wohl auch regelmässig in gastroenterologischer Behandlung sei. Genauere Angaben dazu konnte der Patient nicht machen.

### Fazit

Das Peutz-Jeghers-Syndrom ist ein seltenes autosomal-dominant vererbtes genetisches Syndrom. Bei Patienten mit auffälligen kutanen oder gastrointestinalen Befunden sollte daran gedacht werden. Bei Angehörigen von Patienten sollte das Syndrom aufgrund des hohen Karzinomrisikos aktiv gesucht werden, um entsprechende Vorsorgeuntersuchungen anbieten zu können.

### Danksagung

Wir danken der Klinik für Radiologie und Gastroenterologie im Universitätsspital Basel für das Erstellen und Befunden des Bildmaterials.

### Korrespondenz:

Dr. med. Aurélien Emmanuel Martinez  
Innere Medizin  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[aurelien.martinez\[at\]usb.ch](mailto:aurelien.martinez[at]usb.ch)

### Literatur

- 1 Faubert B, et al. Loss of the tumor suppressor LKB1 promotes metabolic reprogramming of cancer cells via HIF-1alpha. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(7):2554–9.
- 2 Westerman AM, et al. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet*. 1999;353(9160):1211–5.
- 3 Beggs AD, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975–86.
- 4 van Lier MG, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1258–64; author reply 1265.
- 5 Giardiello FM, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med*. 1987;316(24):1511–4.