

Akutes Abdomen der besonderen Art

Multiple endokrine Neoplasie Typ IIb

Dr. med. Silvan Hämmerli^a; Raul Depner^a, dipl. Arzt; Dr. med. Christof Letzkus^b; Prof. Dr. med. Jörg Glatzle^a

Klinikum Konstanz, Konstanz, Deutschland: ^a Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie; ^b Institut für Pathologie

Fallbericht

Ein 15 Jahre junger Patient mit bekannter chronischer Obstipation stellte sich mit einem extrem geblähten, akuten Abdomen in unserer Kinderklinik vor. Die Übersichtssonographie des Abdomens zeigte eine massive Erweiterung des Kolons, das den gesamten Bauchraum einnahm. Weiterhin lag eine starke Atemnot vor. In der Blutgasanalyse wurde eine respiratorische Globalinsuffizienz nachgewiesen, die wir auf das abdominale Kompartmentsyndrom zurückführten. Eine notfallmässige, perkutane Nadeldekompression war frustrierend, es liess sich nur Stuhl aspirieren. Rektale Abführmassnahmen waren ebenfalls erfolglos. Sogleich erfolgte die Indikation zur explorativen Laparotomie. Nach Einleitung einer Vollnarkose mit «Rapid Sequence Induction» wurde eine Längslaparotomie durchgeführt. Bei Eingehen ins Abdomen zeigte sich neben wenig serösem Aszites eine massivste Erweiterung des Kolons: ein Megakolon. Als erstes erfolgte daher eine Dekompression des Kolons mit dem Ileus-Sauger. Erst nach einer Stunde Operationsdauer und Absaugen von 15 Litern sehr zähen, schaumigen Stuhlgangs (Abb. 1) liess sich das Kolon aus dem Abdomen herausluxieren.

Der geblähte Kolonabschnitt wurde nun als Sigma (Abb. 2–3) identifiziert.

Auch nach proximal zeigte sich das Kolon bis zum Colon transversum stark erweitert, sodass eine Sigmaresektion mit Anlage eines Descendostoma durchgeführt wurde. Zudem wurde eine transmurale Biopsie des Colon transversum entnommen.

Postoperativ wurde der Patient intubiert auf die Intensivstation verlegt. Am Folgetag konnte er extubiert werden. Das Stoma förderte auf Anhieb, der postoperative Verlauf war regelrecht. Das Abdomen zeigte sich rosig und schlank, der Patient wurde zehn Tage postoperativ in gutem Allgemeinzustand entlassen.

Anamnestischer Hintergrund

Da bei dem Vater eine multiple endokrine Neoplasie Typ IIb bekannt war, erfolgte bei dem Patienten im Alter von zwei Jahren eine genetische Untersuchung, wobei wie

bei dem Vater eine M918T-Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens gefunden wurde. Somit wurde die Diagnose einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) IIb gestellt. Der Vater gab an, eine frühere genetische Untersuchung initial nicht gewollt zu haben, da er einerseits schlecht informiert gewesen sei und andererseits nicht habe wahrhaben wollen, dass sein Kind die gleiche Erkrankung haben könnte. Eine ebenso bestehende Sprachbarriere bei damals schlechten Deutschkenntnissen wurde vom Vater weiterhin als Grund für die eher späte Diagnosestellung genannt. Nach genetischer Bestätigung der Diagnose erfolgte eine Thyreoidektomie. In der Histologie zeigte sich ein medulläres Schilddrüsenkarzinom im Frühstadium. Weiterhin bestand ein marfanoider Habitus und seit dem zweiten Lebensjahr machte sich eine Obstipationsneigung bemerkbar. Diese wurde mit Laxantien sowie Einläufen zweimal wöchentlich durch die Mutter therapiert. Insbesondere die chronischen Verstopfungen und der resultierende Meteorismus belasteten den Patienten und sein soziales Leben seit der Adoleszenz sehr. In der Schule führte dies dazu, dass er die Flatulenz oft unterdrückte und dann über Mittag jeweils eine Stunde lang unter starken Bauchkrämpfen litt. Vier Jahre vor der Operation stellte sich der Patient bereits einmal mit einem paralytischen Ileus in der Klinik vor, damals führten konservative Therapiemassnahmen zur Besserung der Symptome. Im Vorfeld der Operation hatte der Patient insgesamt vier Wochen keinen Stuhlgang mehr gehabt, es erfolgten mehrere ärztliche Vorstellungen, wobei jeweils medikamentöse abführende Massnahmen angeordnet, aber bei schlechter Compliance nicht oder nur reduziert durchgeführt wurden. Leider waren diese Massnahmen



Silvan Hämmerli

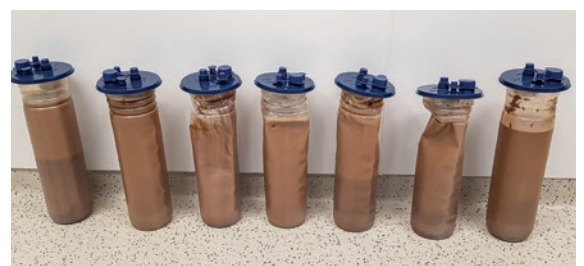


Abbildung 1: Abgesaugter Stuhlgang.



Abbildung 2: Herausluxiertes Colon sigmoideum während Dekompression.

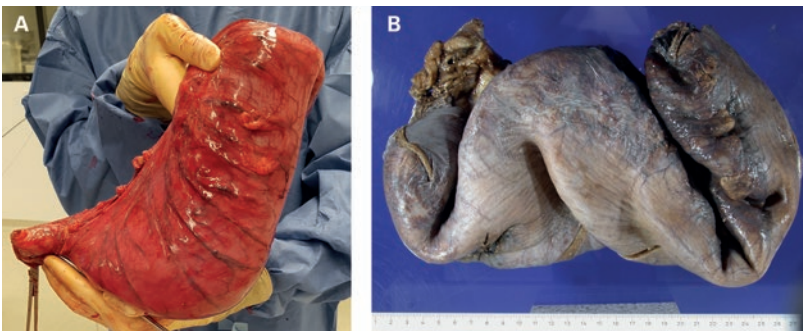


Abbildung 3: Operationspräparat perioperativ (A) und nach Fixation in 4% gepuffertem Formalin (B).

insgesamt letztlich frustrierend, sodass es zu einem operationsbedürftigen akuten Abdomen mit respiratorischem Versagen kam.

Diskussion

Die MEN Typ II ist eine seltene, autosomal dominant vererbte Erkrankung, bei der das medulläre Schilddrüsenkarzinom die Leiterkrankung und auch häufigste Todesursache darstellt. Die verantwortliche Keimbahnmutation liegt auf dem RET-Gen, das ein Protoonkogen ist und auf dem Chromosom 10q11.2 liegt. Das Gen kodiert für einen Tyrosinkinase-Rezeptor. Es wird autosomal dominant vererbt, was bedeutet, dass bereits bei Mutation von einem Allel eine Aktivierung des Rezeptors erfolgt. Dieser führt als Onkogen über mehrere Zwischenstufen zu einem Wachstum von Tumorzellen und somit zu bösartigen Tumoren [1]. Es besteht eine Geno-Phänotyp-Korrelation mit unterschiedlich aggressiven Verlaufsformen je nach exakter Lokalisation der Mutation auf dem Gen, was auch unterschiedliche Verläufe der Patientinnen und Patienten erklären kann.

Neben der MEN zeigen auch 50% der Hirschsprung-Betroffenen eine Mutation des RET-Gens. Zudem finden sich bei 30% der Patientinnen und Patienten mit einem papillärem Schilddrüsenkarzinom chromosomale Translokationen, die das RET-Gen aktivieren [2].

Bei der MEN Typ IIa führen entsprechende unterliegende Mutationen zu einem obligaten medullären Schilddrüsenkarzinom, zudem leiden 50% der Betroffenen unter Phäochromozytomen und zirka ein Drittel unter einem primären Hyperparathyreoidismus [2]. Mit einer Prävalenz von 1:500 000 ist die MEN vom Typ IIb deutlich seltener als der Typ IIa und besteht aus Neuromen der Mukosa, Phäochromozytomen und medullären Schilddrüsenkarzinomen. Ein komplettes Bild zeigen etwa 50% der Betroffenen, 40% haben medulläre Schilddrüsenkarzinome und Neurome, wenige Patientinnen und Patienten Neurome und Phäochromozytome. Typischerweise besteht auch ein marfanoider Habitus [3]. Bei Verwandten ersten Grades wird eine genetische Untersuchung im Säuglingsalter empfohlen. In der Regel wird nach Diagnosestellung eine prophylaktische Thyreoidektomie vorgenommen. Zur Entscheidung des korrekten Zeitpunkts muss jedoch der entsprechende Genotyp in Betracht gezogen werden. Erste klinische Zeichen sind oft Neurome auf Lippen, Zunge oder der bukkalen Mukosa. Häufig sind auch Störungen der gastrointestinalen Motilität, die durch eine intestinale Ganglioneuromatose ausgelöst werden.

Somit zeigen sich bei unserem Patienten typische Ausprägungen des MEN-IIb-Syndroms. Bisher wurde glücklicherweise kein Phäochromozytom diagnostiziert, obschon die unterliegende Mutation einen aggressiven Verlauf der Erkrankung vermuten lässt. Es erfolgen jährliche Kontrollen der Metanephriene und Normetanephriene aus dem Plasma im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen durch den behandelnden Endokrinologen. Vor chirurgischen Interventionen sollten prinzipiell immer die Katecholamine bestimmt werden, um ein Phäochromozytom auszuschliessen. Bei unserem Patienten konnte aufgrund der Schwere der akuten Symptomatik mit respiratorischem Versagen präoperativ lediglich eine Blutgasanalyse durchgeführt werden [2].

Gastrointestinale Symptome

Zwei Drittel aller Patientinnen und Patienten mit MEN IIb leiden unter einem Megakolon. Gemäss aktueller Literatur sollte auf den Nachweis eines Megakolons immer auch eine MEN IIb in Betracht gezogen werden [4]. Alle Patientinnen und Patienten in zwei aktuellen Veröffentlichungen berichteten von Verdauungsstörungen, am häufigsten hierbei Obstipation und Meteorismus [4, 5]. Eine konservative Therapie und regelmä-

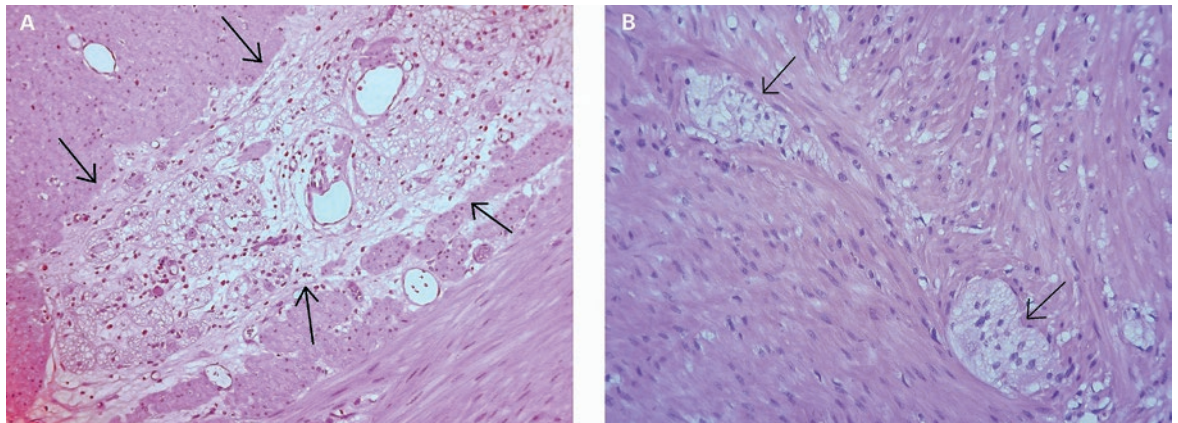


Abbildung 4: Proliferation von Ganglienzellen, Schwann-Zellen und perineuralen Stromazellen im Plexus myentericus (A) und zum Vergleich unauffälliger Plexus myentericus (B). Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung: 100x.

sige klinische Kontrollen gehören bereits heute zum Standard der MEN-IIb-Therapie. Über chirurgische Interventionen und insbesondere Notoperationen bei MEN IIb ist weniger bekannt. Generell ist ein konservatives Vorgehen einem chirurgischen wenn möglich vorzuziehen. In einer 2002 veröffentlichten Arbeit benötigten 4 von 28 Patientinnen und Patienten (14,3%) eine chirurgische Intervention, wobei es bei allen zu einem akuten Abdomen durch Perforation oder Obstruktion durch Ganglioneurome respektive einem grossen intestinalen Neurom kam. Alle Patientinnen und Patienten berichteten von Besserungen der gastrointestinalen Symptome postoperativ [4].

Die histologische Untersuchung in unserem Fall zeigte dann auch bei intakter Mukosa eine ausgeprägte Gan-

glioneuromatose, insbesondere des Plexus submucosus und des Plexus myentericus mit einer ausgeprägten Hypertrophie von mesenterialen Nerven (Abb. 4) als Ursache für die chronische Motilitätsstörung des Kolons. Auch der Appendix und die entnommene transmurale Biopsie im Colon transversum waren von der Ganglioneuromatose betroffen. Ein Ileus mit akutem Abdomen und chirurgischer Interventionsbedürftigkeit aufgrund einer Motilitätsstörung ohne Obstruktion oder Perforation ist eine sehr seltene Komplikation der MEN Typ IIb und bisher in der Literatur, soweit uns bekannt, nicht vorbeschrieben. Die Ganglioneuromatose kann prinzipiell im gesamten Gastrointestinaltrakt vorkommen. Die Hypertrophie der mesenterialen Nerven führt zu einer Hypofunktionalität der Darmmotilität und ist damit verantwortlich für die chronische Obstipation der Patienten [4]. Nach gut sechs Monaten konnte das Descendostoma erfolgreich zurückverlegt werden. Aktuell bestehen kaum mehr Obstipationsbeschwerden.

Ethische Richtlinien wurden gemäss der Deklaration von Helsinki (Version 2013) eingehalten. Der Veröffentlichung aller Bilder und Informationen haben alle betroffenen Personen zugestimmt.

Disclosure statement

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

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08675>.

Korrespondenz:
Dr. med. Silvan Hämmerli
Zeughausstrasse 55
CH-8004 Zürich
[silvan.haemmerli\[at\]gklkn.de](mailto:silvan.haemmerli[at]gklkn.de)

Das Wichtigste für die Praxis

- Die häufigste Todesursache der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ II ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Die anderen Erkrankungen sind weniger häufig.
- Gastrointestinale Symptome sind bei der MEN IIb sehr häufig. Die regelrechte Aufrechterhaltung der Magen-Darm-Passage ist für die Lebensqualität mitentscheidend.
- Bei therapieresistenter Obstipation könnte eine elektive chirurgische Intervention zur Besserung der Symptomatik führen.
- Zu den präoperativen Vorbereitungen gehört bei allen Patientinnen und Patienten mit einer MEN II die Bestimmung der Katecholamine zum Ausschluss eines Phäochromozytoms.
- MEN-II-Betroffene sollten zwingend von spezialisierten Endokrinologinnen/Endokrinologen betreut werden.