

Strukturierte Diagnostik bei einer schweren prolongierten Diarrhoe im Säuglingsalter – eine Fallstudie

E. Kaufmann¹, Dr. med. S. Schibli¹, Dr. med. M. Trippel², PD Dr. med. C. Sokollik¹

¹ Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Kinderklinik, Inselspital, Universität Bern

²Institut für Pathologie Universität Bern, Bern, Schweiz

Hintergrund:

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

Fallbericht:

Anamnese:

Ein 6 Wochen altes termingeborenes voll gestilltes Mädchen (SSW 41 4/7, Geburtsgewicht 3205g (P10-25), -länge 50cm (P10-25), Kopfumfang 33cm (P3-10)) wird in einem peripheren Spital vorgestellt wegen seit 2 Tagen bestehendem Erbrechen und wässrigen Durchfällen. Es wies einen Gewichtsverlust von > 6% auf gegenüber der 1- Monatskontrolle (aktuelles Gewicht 3720g (P3-10), 1- Monatskontrolle 3920g (P10-25)). Die Umgebungsanamnese war negativ für eine akute Gastroenteritis. Die pränatale Entwicklung und die Entwicklung im 1. 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, so dass nach einer Woche die Verlegung ins Zentrum zur weiteren Abklärung und Betreuung erfolgte.

Klinik:

Bei Eintritt zeigte das Mädchen einen kompensierten reduzierten Allgemeinzustand (Gewicht 3500g, Puls 163/min, Atemfrequenz 40/min, Blutdruck 86/69mmHg, afebril). Die klinische Untersuchung war nicht richtungsweisend. Das Hautkolorit war 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 weich und indolent und es lag keine Hepatosplenomegalie vor.

Das Labor bei Eintritt zeigte eine schwere Hypalbuminämie von 13g/l (Normwert 38-54g/l), normale Leber- und Nierenwerte (ASAT 350nmol/l (Normwert <583nmol/l), ALAT 467nmol/l (Normwert <583nmol/l), INR 1.3 - (Normwert 0.7-1.4), Kreatinin 20umol/l (Normwert <34umol/l), Harnstoff 1.6mmol/l (Normwert 1.4-5.0mmol/l), Urinstatus negativ für Proteine, sowie eine Leukozytose (18.9G/l (Normwert 3-15G/l) mit Neutrophilie (11.3G/l (Normwert 1.5-10G/l)), Hämoglobin 98g/l, (Normwert 95-150g/l), Hämatokrit 0.28 (Normwert 0.28-0.45), Thrombozyten 347G/l (Normwert 150-450G/l).

Verlauf:

Bei sehr wässriger Diarrhoe wurde zur besseren Unterscheidung der Stuhlverluste und Urinausscheidung ein Blasenkatheter gelegt. Aufgrund der hohen intestinalen Verlusten (690ml/24h) unter Muttermilchernährung wurde das Mädchen im 1. Abklärungsschritt für 24h nüchtern gelassen und erhielt eine total- parenterale Ernährung, um zwischen einer sekretorischen und osmotischen Diarrhoe unterscheiden zu können. Unter vollständiger Nahrungskarenz war der Stuhlverlust mit 330ml/24h etwas reduziert, war jedoch weiterhin signifikant. Bei nichtblutiger Diarrhoe mit hohem sekretorischen Anteil haben wir primär an ein infektiöses Geschehen gedacht, ohne dass ein Keimnachweis gelang. Daher wurde die Ursachendiagnostik entsprechend Thiagarajah et al. [5] erweitert (Tabelle 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, um eine ursächliche genetische Mutation aufzudecken wurde angedacht, jedoch hierauf nach Erhalt der Endoskopiebefunde verzichtet.

Differentialdiagnosen und Abklärungen (siehe Tabelle 1):

Endoskopie und Histologie:

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

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

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 fehlender 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 den bekannten Nebenwirkungen von Ganciclovir mit dem Risiko einer Myelosuppression und Nephrotoxizität bis hin zum Nierenversagen, der Notwendigkeit einer 4- bis 6-wöchigen intravenösen Therapie, sowie der spontanen langsamen klinischen Erholung mit sinkender Stuhlfrequenz und verminderten parenteralen Energiebedarfes, entschieden wir uns gegen eine kausale Therapie und bevorzugten ein abwartendes Verhalten. Bis zur Entlassung erfolgte eine Bilanzierung und je nach Bedarf die Bestimmung der Serumelektrolyte, um die parenterale und enterale Ernährung entsprechend anzupassen.

Nach einer Hospitalisationsdauer von insgesamt 7 Wochen konnte das Mädchen in guten Allgemeinzustand unter ausschliesslich enteraler Ernährung nach Hause entlassen werden.

In der Verlaufskontrolle 10 Tage später, im Alter von 5 Monaten, hatte das Mädchen bereits 300g zugenommen (Gewicht 4.85kg (<P3)) und die Stuhlgänge hatten sich mit 3 Stuhlgängen/Tag von körniger Konsistenz normalisiert. Das Albumin war auf 35g/l gestiegen. Der weitere Verlauf war unauffällig mit gutem Gedeihen, 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 immunkompromittierte 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 10 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 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 Fall, die initiale CMV-Ag Bestimmung im Urin negativ [4].

9 von 13 Säuglingen der in der Literatur beschriebenen Fällen von immunokompetenten Säuglingen 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 Patienten herangezogen, so wurden v.a. die schwer

kranken und tendenziell jüngeren Patienten (<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 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.

Das Wichtigste für die Praxis:

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

Abbildungen

Abbildung 1 Histologie der Magenbiopsie mit chronischer Gastritis und viralen zytopathologischen Veränderungen einer Epithelzelle mit eosinophilem intranukleärem Einschluss (Pfeil), passend zu einer CMV-Infektion (Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung); Vergrößerung 200x)

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

Abbildung 3 Die immunhistochemische Färbung der Kolonschleimhaut zeigt CMV-positive Zellen (braune Zellen mit immunhistochemischer Färbung mit monoklonalem Anti-CMV-Antikörpern, 400x)

Differentialdiagnosen	Abklärungen/Resultate (Normwerte/Referenzbereich)
Infektion	
Noro-, Adeno-, Rota-, Enterovirus	Stuhlkulturen negativ
Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Clostridium difficile	Stuhlkulturen negativ
Cytomegalievirus (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
FPIES (Food protein-induced enterocolitis syndrome)	Unwahrscheinlich, da persistierende Diarrhoe unter Nahrungskarenz und aminobasierter Säuglingsmilch, IgE gesamt 165.6ug/l (<168ug/l)
Immundefekt	
Human immunodeficiency Virus (HIV)	Serologie negativ
Severe combined Immunodeficiency (SCID), Agammaglobulinämie	Neutrophile und normale Lymphozytenzahl 4.4G/l (3.4-7.6G/l) Immunoglobuline normwertig (IgG 3.18g/l (2.32-14.11g/l), IgA 0.62g/l (<0.83g/l), IgM 0.11g/l (<0.24g/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 unauffällig Enterozytenmorphologie. Keine typische Häufung von Enterozyten (Tufts)
Kongenitale Chlorid- oder Natriumdiarrhoe	Stuhlelektrolyte (Chlorid (Cl) 93mmol/l (<90mmol/l), Natrium (Na) 122mmol/l, Kalium (K) 10mmol/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 3.18g/l (2.32-14.11g/l) Lymphozyten 3.9G/l (3.4-7.6G/l) normwertig in Histologie kein Nachweis erweiterter lymphatischer Gefäße
Neuroendokriner Tumor	Neuronenspezifische Enolase im Serum 31.5ug/l (<17.0ug/l) (nicht signifikant erhöht für einen neuroendokrinen Tumor), Vasoaktives intestinales Peptid 31.5ng/l (<99ng/l) Dopamin im Urin 721nmol/mmolCr (<2200nmol/mmolCr) Adrenalin <1nmol/mmolCr (<45nmol/mmolCr) Noradrenalin 108nmol/mmolCr (<280nmol/mmolCr)

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

Literatur

1. Abdulhannan, P., et al., *Primary CMV colitis in an immunocompetent infant, successfully treated by gancyclovir*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008. 47(2): p. 203-5.
2. Novakova, V., et al., *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): p. 259-63.
3. Rafailidis, P.I., et al., *Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review*. Virol J, 2008. 5: p. 47.
4. Sue, P.K., et al., *Cytomegalovirus Enterocolitis in Immunocompetent Young Children: A Report of Two Cases and Review of the Literature*. Pediatr Infect Dis J, 2016. 35(5): p. 573-6.
5. Thiagarajah, J.R., et al., *Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants*. Gastroenterology, 2018. 154: p. 2045-2059.