

## Posttransplantations-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung

# Untere gastrointestinale Blutung als Erstmanifestation

Miriam Flückiger<sup>a</sup>, Debora Capiaghi<sup>a</sup>, Heather Dawson<sup>b</sup>, Verena Obmann<sup>c</sup>, Monica Rusticeanu<sup>a</sup>, Benny Wohlfarth<sup>a</sup>, Beat Schnüriger<sup>a</sup>, Daniel Candinas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital; <sup>b</sup> Institut für Pathologie, Universität Bern; <sup>c</sup> Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie, Inselspital

### Fallbeschreibung

#### Anamnese

Ein 57-jähriger Patient mit Status nach Herztransplantation vor zwölf Jahren und Immunsuppression mit Tacrolimus stellte sich wegen Hämatochezie, krampfartiger Unterbauchschmerzen sowie zweimaligen Erbrechens ohne Blutbeimengung auf der Notfallstation vor.

Es bestanden keine abdominalen Voroperationen und keine B-Symptome.

Im Rahmen der letzten Koloskopie zehn Monate zuvor wurden drei tubuläre Adenome komplikationslos abgetragen. Als Nebendiagnose bestand eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz.

#### Status

Der kreislaufstabile und afebrile Patient präsentierte initial ein unauffälliges Abdomen. Während der Vorbereitung zur Koloskopie kam es neben der Hämatochezie zum klinischen Bild einer Passagestörung mit hochgestellten Darmgeräuschen, diffuser Druckdolenz im Unterbauch und Erbrechen.

### Befunde

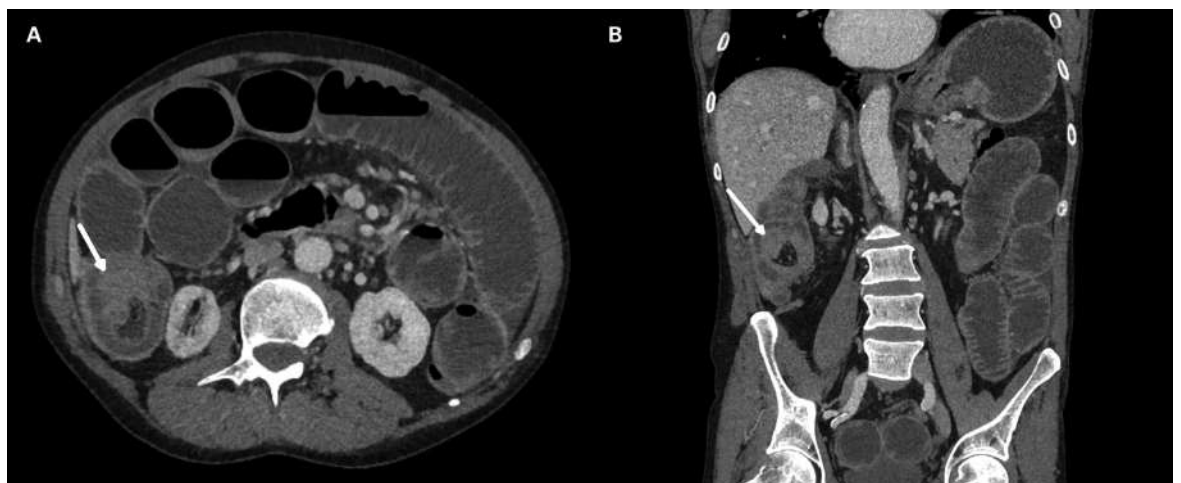
Laboranalytisch zeigte sich eine leichte Anämie (Hämoglobinkonzentration von 120 g/l) sowie ein inflammatorisches Syndrom mit einem leicht erhöhten CRP (26 mg/l) bei normwertiger Leukozytenzahl (9,5 G/l). Die Computertomographie (CT) des Abdomens zeigte eine Kokarde im Bereich des Zökums, ein typisches Zeichen einer Darminvagination (Abb. 1A und B). In der Koloskopie wurde der Befund einer ileozökalen Invagination bestätigt, es fand sich im Zökum ein durch die Ileozökalklappe invaginiertes, bläulich verfärbtes Ileum (Abb. 2).

### Therapie

Bei endoskopisch nichtreponibler Invagination und beginnender Ischämie wurde eine notfallmässige Laparoskopie durchgeführt. Intraoperativ fanden sich eine deutliche Dilatation des gesamten Dünndarms und die vorbeschriebene Invagination (Abb. 3). Nach Durchführung einer medianen Minilaparotomie konnte die Invagination des terminalen Ileums in das Zökum gelöst werden. Dabei zeigte sich das terminale Ileum deutlich wandverdickt mit einer 5 cm grossen tumorösen Raumforderung 15 cm vor der Ileozökalklappe.



Miriam Flückiger



Abbildungen 1A und B: Invagination des terminalen Ileums in das Zökum.

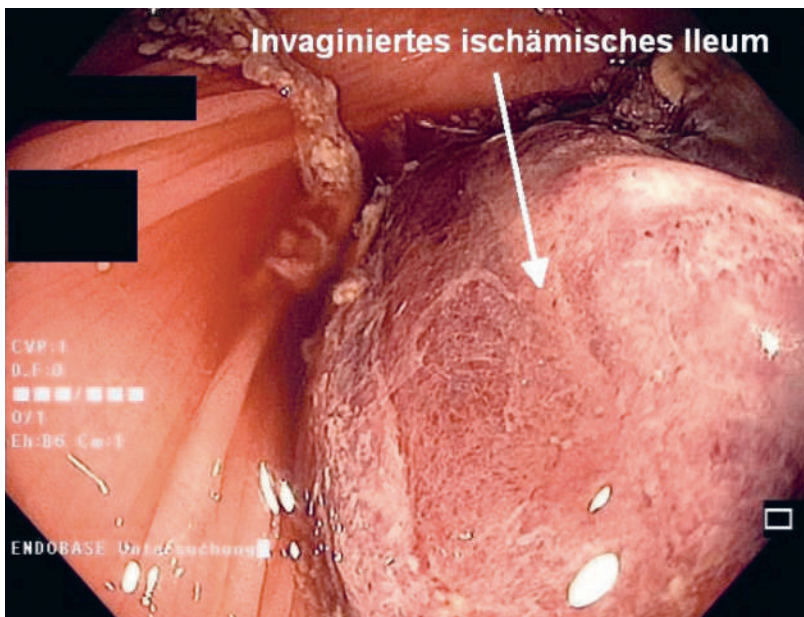


Abbildung 2: Invaginiertes terminales Ileum mit bläulicher Verfärbung.

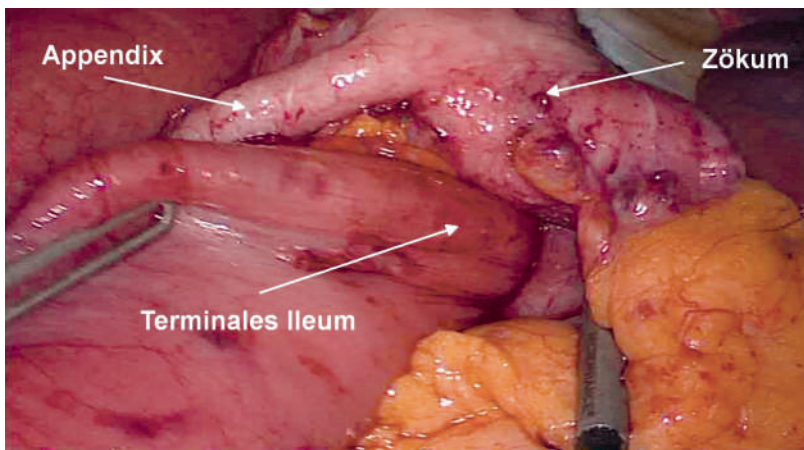


Abbildung 3: Intraoperativer Situs.

klappe. Es erfolgte die Ileo-zökalresektion mit nachfolgender Ileo-Ascendostomie.

### Diagnose und Verlauf

In der histopathologischen Endbeurteilung wurde die Diagnose eines diffusen, grosszelligen B-Zell-Lymphoms im Sinne einer monomorphen posttransplantations-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder, PTLD) gestellt. Die zusätzlich durchgeführte EBER (Epstein-Barr encoding region)-In-situ-Hybridisierung auf Epstein-Barr-Virus (EBV) des Exzissats war negativ (Abb. 4). Ebenso waren die bestimmte EBV-PCR im Blut, der HIV-Suchtest sowie die Hepatitis-B- und -C-Serologie des Patienten negativ. In den zusätzlichen Untersuchungen (PET/CT sowie Knochenmarkspunktion) fanden sich keine Hinweise für weitere Lymphommanifestationen.

Nach abgeschlossener Wundheilung erfolgte eine wöchentliche Monotherapie mit Rituximab über einen Monat. Die anschliessend durchgeführte PET/CT zeigte einen intensiv stoffwechselaktiven Lymphknoten am rechten Nierenunterpol, weswegen bei ungenügendem Therapieansprechen die Therapie auf R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) erweitert wurde. Ein Re-Staging ist nach Abschluss der Immunchemotherapie in drei Monaten geplant.

### Diskussion

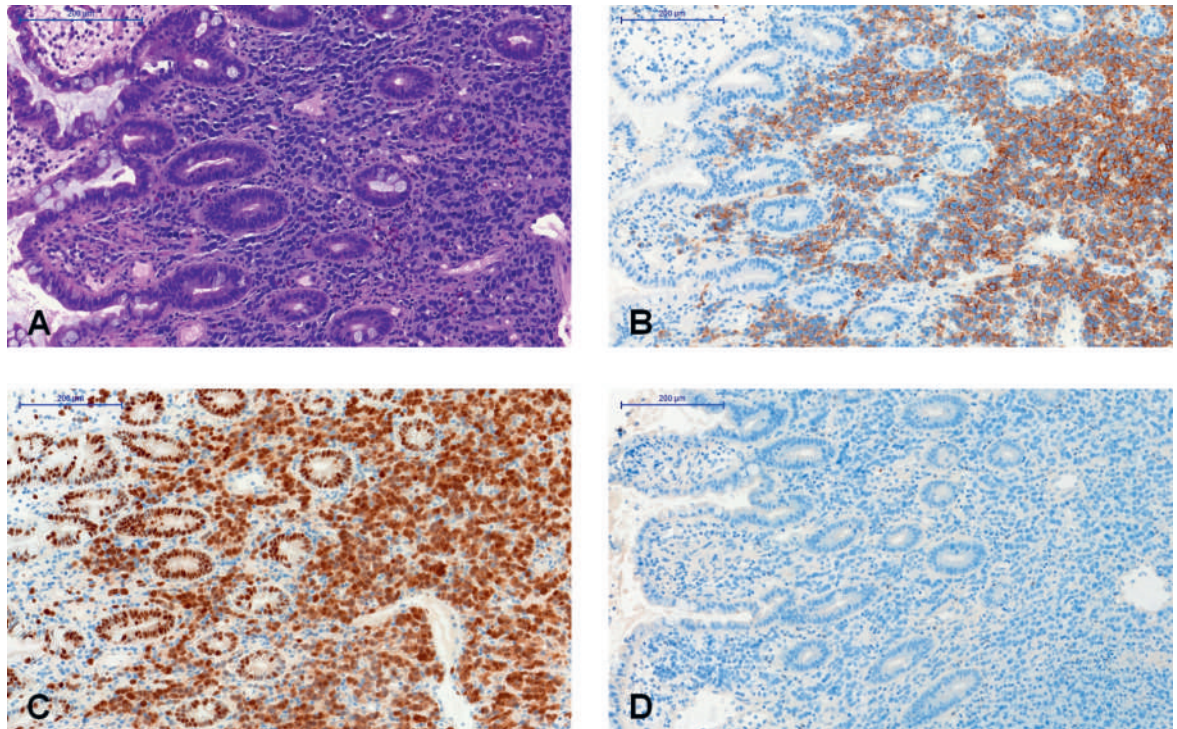
Die häufigsten Ursachen eines mechanischen Ileus beim Erwachsenen sind postoperative Adhäsionen und Hernien. Weitere Ursachen sind Strikturen, Tumore und Metastasen, Entzündungen (Appendizitis, Divertikulitis, Abszesse), Fremdkörper, Gallensteine, Volvulus und Hämatome. Invaginationen sind beim Erwachsenen selten und nur in 1–5% die Ursache eines mechanischen Ileus.

Bei der Invagination kommt es zu einer Einstülpung eines Darmabschnittes in den aboral davon gelegenen Darmteil, was zu Darmobstruktion, Entzündung und Ischämie führen kann. Entstehungsorte können entero-enterisch, ileo-kolisch oder kolo-kolisch sein. Die pädiatrische Präsentation mit der typischen Trias von Abdominalkrämpfen, blutiger Diarrhoe und palpabler abdominaler Masse fehlt beim Erwachsenen häufig, was die Diagnose verzögern kann. Die Symptome sind unspezifisch und beinhalten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Änderung der Stuhlgewohnheiten, Obstipation oder Blutungen.

Anders als beim Kind, wo häufig eine Dysfunktion der Darmmotilität (z.B. im Rahmen einer Gastroenteritis) zur Invagination führt, findet sich beim Erwachsenen in mehr als 90% der Fälle eine morphologische Struktur als Ursache (Meckel-Divertikel, Kolondivertikel, Polyp, Karzinom, Metastase), die ein operatives Vorgehen notwendig macht. In rund der Hälfte der Fälle handelt es sich dabei um ein Malignom [1, 2].

Immunsupprimierte Patienten sind einem erhöhten Malignomrisiko ausgesetzt. PTLD gehören neben nicht-melanozytärem Hautkrebs zu den häufigsten malignen Komplikationen nach Organtransplantation und machen rund 15% aller Krebserkrankungen aus. Nach unserem Wissen wurden bisher nur einzelne Fälle einer Invagination als Erstmanifestation einer PTLD in der Literatur beschrieben [3].

Die Lymphominzidenz nach Organtransplantation ist mit 1% in 10 Jahren rund 30–50-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die Diagnose wird im Mittel 30–40 Monate nach erfolgter Organtransplantation



**Abbildung 4:** Histologie. **A:** HE-Färbung. Das Lymphom infiltriert die Lamina propria des Ileums. **B:** CD20-Positivität der Tumorzellen. **C:** Die Ki67-Färbung weist eine hohe Proliferationsrate nach (ca. 80%). **D:** EBER-in-situ-Hybridisierung (negativ).

gestellt. Es kann jedoch jederzeit nach Transplantation zu einer PTLD kommen.

Als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer PTLD zählen der Grad der T-Zell-Immunsuppression sowie eine EBV-Infektion, wobei letztere in über 80% der PTLD-Fälle vorhanden ist und mit der EBV-Risikokonstellation zum Zeitpunkt der Transplantation korreliert (seropositiver Donor/seronegativer Empfänger). Weitere Risikofaktoren sind Infektionen mit Hepatitis C, Zytomegalievirus (CMV) und Humanem Herpesvirus 8 (HHV-8) sowie das transplantierte Organ (Dünndarm > Lunge > Herz > Leber > Niere) und das Alter des Empfängers (erhöhtes Risiko bei Kindern unter 10 Jahren bzw. Erwachsenen über 60 Jahren).

Das klinische Bild variiert je nach Typ und Entstehungsort der PTLD von unspezifischer B-Symptomatik über akute Ereignisse aufgrund einer intestinalen Perforation oder isolierte Funktionseinschränkungen aufgrund eines befallenen Organs bis zum Multiorganversagen aufgrund einer fulminanten disseminierten PTLD.

Die Therapie richtet sich je nach Art der PTLD sowie Zeitpunkt der Entstehung und umfasst die Reduktion der Immunsuppression, monoklonale Antikörper (Rituximab) – entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie – und die lokale Radiothera-

pie. Ein operatives Vorgehen ist bei bereits entstandenen Komplikationen wie Obstruktion oder Perforation indiziert [4, 5].

## Das Wichtigste für die Praxis

Bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation und akut aufgetretenen intestinalen Beschwerden sollte aufgrund des erhöhten Neoplasierisikos frühzeitig auch an die Möglichkeit eines Invaginations-Ileus gedacht werden.

### Disclosure statement

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

### Literatur

- 1 Marinis A, Yiallourou A, Samanides L, Dafnios N, Anastopoulos G, Vassiliou I, et al. Intussusception of the bowel in adults: A review. *World J Gastroenterol.* 2009;15(4):407–11.
- 2 Azar T, Berger DL. Adult intussusception. *Ann Surg.* 1997;226:134–8.
- 3 Joo SH, Acun Z, Stefanovic A, Blieden CR, Ikpat OF, Moon J. Post-transplant lymphoproliferative disorder presented as small bowel intussusception in adult liver transplant patient. *J Korean Surg Soc.* 2012;82:50–3.
- 4 Penn I. The role of immunosuppression in lymphoma formation. *Springer Semin Immunopathol.* 1998;20:343–55.
- 5 Singavi AK, Harrington AM, Fenske TS. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Cancer Treat Res.* 2015;165:305–27.

Korrespondenz:  
Dr. med. Miriam Flückiger  
Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
miriam.flueckiger[at]  
insel.ch