

Schwere Form einer Malabsorption mit ausgeprägter Kwashiorkor-Encephalopathie bei einer abdominellen Form des Burkitt-Tumors

E. Schmutzhard^{1), 2)}, F. Gerstenbrand¹⁾

1 = Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

2 = Hospital Mnero, Nachingwea, Tanzania, 1978–1982

Einleitung

Beim Burkitt-Tumor handelt es sich um eine lymphoretikuläre Geschwulst, die erstmals 1958 von Denis BURKITT (3) in Uganda beschrieben wurde. Hauptverbreitungsgebiet ist die feuchtwarme Klimazone Afrikas südlich der Sahara (3, 13). In neuerer Zeit mehren sich Einzelbeobachtungen (2, 9, 10, 14, 16) aus allen Teilen der Welt, auch aus gemäßigten Klimaregionen, wie z. B. den Vereinigten Staaten von Amerika, Deutschland, Israel, Palästina und Japan. Bevorzugt befallen sind Kinder im Schulalter; im ersten Lebensjahr kommt ein Burkitt-Lymphom nicht vor (3, 5, 16).

Das Epstein-Barr-Virus wurde bereits 1964 mit dem afrikanischen Burkitt-Lymphom in Verbindung gebracht (4, 7, 12), der genaue Zusammenhang bleibt bis heute noch unklar (21). In den letzten Jahren gibt es mehrere Berichte über Chromosomen-Abnormalitäten, und zwar Translokationen, vor allem die Chromosomen 8 und 14 betreffend – im Sinne 8q– 14q+ (19, 22) – bei Patienten mit Burkitt-Lymphom.

Symptomatik

Die klinische Symptomatik ist in Tabelle 1 aufgezeigt. Die spezifisch neurologischen Symptome sind aus Tabelle 2 ersichtlich. Über den Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) berichten verschiedene Autoren (17, 21, 23). Nach Gesichtsschädel und Abdomen ist das ZNS die dritthäufigste Lokalisation des Burkitt-Lymphoms (5). NKRUHAH (1976) bemerkt eine deutlich höhere Rate einer ZNS-Beteiligung bei der abdominellen Form des Burkitt-Lymphoms (17 aus 32) als bei der facialis Form (11 aus 42). Bei dieser ZNS-Beteiligung handelt es sich um einen direkten Befall des zentralen Nervensystems (17). Unseres Wissens gibt es jedoch bis jetzt noch keinen Bericht über eine indirekte ZNS-Beteiligung beim Burkitt-Tumor. Von einer indirekten ZNS-Beteiligung sprechen wir bei einer massiven Ausbreitung der Tumormassen im gesamten Dünndarmmesenterium, ähnlich wie dies auch beim Hodgkin-Lymphom beschrieben wird (6, 8, 11). Es kommt dadurch zu einer Malabsorption, die schließlich zu einer globalen Malnutrition führt. Im Rahmen dieser Malnutrition entwickelt sich neben Polyneuropathie und Myelopathie eine Kwashiorkor-Symptomatik, und schließlich eine Kwashiorkor-Encephalopathie (13, 15, 18). Die detaillierte Beobachtung und Dokumentation eines derartigen Krankheitsverlaufes war im Mnero-Hospital, Tanzania, Ostafrika, möglich.

TABELLE 1: Klinische Symptomatik und anatomische Verteilung in 110 Fällen mit Burkitt-Tumor (nach NKRUHAH, 17)

Klinisch-anatomische Symptomatik	Anzahl der Fälle
Gesichtsschädelknochen	84
Abdomen	48
ZNS	23
Subcutane Laesionen	3
Speicheldrüsen	3
Knochen (andere als Gesichtsschädel)	2
Thyroidea	2
periphere Lymphknoten	1
Pleura	1
Testis	1

TABELLE 2: Neurologische Symptomatik in 24 Patienten mit Burkitt's Tumor (nach ZIEGLER, 23)

	Mit maligner Pleozytose	Ohne maligne Pleozytose	Total
Paraplegie	3	7	10
Hirnnervenausfälle	6	2	8
Änderung der Bewußtseinslage	1	1	2
Asymptomatisch	4	–	4
	14	10	24

Fallbericht

Ein bis ins Alter von ca. 3 Jahren gesundes, männliches Kind aus einem Bantu-Stamm nahm, trotz unveränderter und vor allem auch ausreichender Ernährung, bei den über Monate hindurch erfolgten regelmäßigen Kontrollen an der Mutter-Kind-Vorsorgeklinik des Mnero-Hospitals nicht mehr an Gewicht zu. Nach 6 Monaten zeigten sich die ersten Zeichen einer Kwashiorkor-Symptomatik in Form von Unlust, Apathie und Weinerlichkeit. Schließlich waren Ödeme der unteren Extremitäten und des Gesichtes zur Entwicklung gekommen. Die Mutter berichtete auffälligerweise über häufige Diarrhoen seit mehreren Monaten.

Bei der Aufnahme im Mnero-Hospital am 22. Jänner 1980 ließen sich bei dem ca. 3½ Jahre alten Kind – das genaue Geburtsdatum war der Mutter nicht mehr bekannt – folgende Befunde erheben:

Allgemeinbefund:

10,5 kg Körpergewicht, Marasmus, Unterschenkelödeme, Gesichtsoedeme, Kwashiorkor-dermatose mit Hyperpigmentierung und Hyperkeratose sowie Erythem, Glossitis, Mundwinkelrhagaden, Abdomen stark meteoristisch gebläht, Hepatosplenomegalie ohne sonstige abdominal tastbare Resistenz. Lungen auskultatorisch und perkutorisch frei, ebenso Herz. Keine Lymphadenopathie feststellbar.

Neurologischer Befund:

Hirnnerven motorisch und sensibel frei, deutlich positive Frontalhirnzeichen, Hyperreflexie an allen Extremitäten mit Ausnahme von herabgesetzten ASR beidseits, ange-deutetes positives Babinskiphänomen beidseits, gesteigerter Muskeltonus im Sinne einer Rigidospastizität, ausgeprägte, distal betonte Muskelatrophie mit Paresen vor allem im Fußgelenk beidseits und beim Fingerspreizen und Faustschluß beidseits.

Psychischer Befund:

Vigilität vermindert, Apathie, antriebslos, verlangsamt, depressiv, ängstlich, weinerlich, emotionell-affektiv irritabel, Sprachentwicklung unter dem zu erwartenden Altersniveau.

Laborbefunde:

Hb 35% nach Sahli, Leukozyten- und Differentialblutbild unauffällig, Blutausstrich für Plasmodium falciparum positiv, im Harnbefund Eiweiß negativ, keine Zylinder, vereinzelt Leukozyten, keine Schistosomiasiseier; es wurden massige, sehr übelriechende, fettreiche Stühle 4- bis 6mal täglich abgesetzt, Untersuchung auf Wurmeier negativ, pH des Stuhl war sauer.

Aufnahms-Diagnose:

Kwashiorkorsymptomatik mit beginnender Encephalopathie, Polyneuropathie, Myelopathie, ätiologisch im Rahmen einer Malabsorption. Verdacht auf Lactoselintoleranz, ausgeprägte Anaemie, Verdacht auf Hypocalcaemie.

Therapie:

„High protein diet“ – Trockenmilch, Zucker, Sesamöl, Maismehl (13) – per Magensonde; Wegen Verstärkung der Durchfallssymptomatik wurde die high protein diet auf eine lactosefreie Diät umgestellt, um eine Beeinflussung der Lactoseintoleranz zu erreichen; trotzdem nur unvollständige Besserung der massigen, übelriechenden Stühle; Zusätzlich Verabreichung von Eisen in Injektionsform, Vitamin-B-Komplex sowie Lasix 10 mg tgl. als cardialer Schutz, ferner Elektrolytzusatz per Magensonde, Behandlung der Malaria tropica. Im weiteren Verlauf Verschlechterung der Kwashiorkorsymptomatik, vor allem der Encephalopathiesymptome. Nach 3 Wochen Zeichen eines Subileus und palpierbarer Tumor im Abdomen. Wegen Auftreten einer Ileussymp-tomatik Laparotomie, dabei Aufdecken einer totalen Durchsetzung des Dünndarm-mesenteriums mit knolligen harten Tumormassen, als mechanische Ursache für den Ileus. Postoperative rasche Verschlechterung der Encephalopathie trotz Infusionstherapie und Bluttransfusionen. Nach einer Woche generalisierter epileptischer Anfall, der sich mehrmals wiederholte bei zunehmender Somnolenz. Blutausstrich für Plasmodium mehrmals negativ, Liquorbefund normal, insbesondere ohne Eiweißberhöhung und ohne Pleozytose bei normalem zytologischen Befund. Schließlich Entwicklung eines Mittelhirnsyndroms unter raschem Eintreten in das Vollbild (Phase 4) mit Coma, Streckkrämpfen und vegetativer Enthemmung, am 8. postoperativen Tag Exitus im Bulbärhirnsyndrom.

Die bei der Laparotomie gewonnene Biopsie:

Befundet am Patholog. Institut des Muhimbili Med. Centre in Dar-es-Salaam: Mikroskopisches Bild eines Burkitt-Lymphoms.

Die geplante Endoxanthherapie war wegen des schlechten Allgemeinzustandes und rascher Progredienz nicht mehr möglich. Eine Obduktion war aus den örtlichen Gegebenheiten eines afrikanischen Hospitals nicht durchzuführen.

Diskussion

Die therapieresistente Protein-Kalorien-Malnutritions-Symptomatik, die Polyneuropathie, die ausgeprägte Anämie, die Hypocalcämie zusammen mit den massigen, fettreichen, übelriechenden Stühlen haben eindeutige klinische Hinweise auf eine Malabsorption ergeben. Diese wird offensichtlich durch Blockierung der intestinalen Lymphbahnen durch Tumorgewebe verursacht, wie dies EIDELMANN (1966) und J. TRIER (1978) für intestinale Lymphome beschrieben haben (6, 20). Nur in seltenen Fällen eines Burkitt-Lymphoms kommt es zu einer direkten Infiltration der Dünndarmmukosa mit malignen Zellen (6, 20).

Die Kwashiorkor-Encephalopathie beginnt gewöhnlich mit einer gesteigerten Reizbarkeit des Kindes, rasch folgt aber eine Vigilanzminderung mit Apathie. Unter weiterer Zunahme der Bewußtseinstörung treten häufig extrapyramidale Symptome hinzu, vor allem als Rigor der Extremitätenmuskulatur, vereinzelt aber auch als Flapping-Tremor der Hände. Vielfach treten Myoklonien auf. Im Endstadium der Kwashiorkor-Encephalopathie entwickelt sich ein apallisches Syndrom mit der typischen Körperhaltung im Sinne einer Beugehaltung der oberen und unteren Extremitäten. Die Kwashiorkor-Encephalopathie ist nach BALMER et al. (1) als Ausdruck einer Störung des cerebralen Wasser- und Elektrolythaushaltes zu erklären. Für diese Annahme spricht bei dem vorgestellten Patienten der progredient sich verschlechternde Verlauf mit der phasenhaften Entwicklung eines Mittelhirn- und Bulbärhirnsyndroms ohne faßbare cerebrale Herdläsion. Aus diesen Gegebenheiten und unter Berücksichtigung des negativen Liquorbefundes sowie des negativen Ergebnisses mehrmaliger Kontrollblutausstriche sind eine cerebrale Malaria, eine Meningoencephalitis wie auch der direkte Tumorbefall des ZNS auszuschließen.

EEG-Befund und CT-Untersuchung zur Feststellung der Diagnose sind, wie die Durchführung einer Obduktion heute und wahrscheinlich auch in absehbarer Zukunft, unter den Gegebenheiten eines Entwicklungslandes nicht möglich.

Zusammenfassung

Es wird der seltene Fall eines abdominalen Burkitt-Tumors vorgestellt, der durch den Mechanismus einer Blockierung der intestinalen Lymphbahnen eine progrediente Malabsorption mit nachfolgender therapieresistenter Protein-Kalorien-Malnutritions-Symptomatik mit Exitus letalis im Vollbild einer Kwashiorkor-Encephalopathie vorgestellt. Die histologische Diagnose wurde durch eine Probelaparotomie und Biopsieentnahme am Pathologischen Institut des Muhimbili Med. Centre in Dar-es-Salaam, Tanzania, gesichert.

Summary

Severe Malabsorption with fatal Kwashiorkor-Encephalopathy in a patient with abdominal Burkitt's lymphoma.

A case report on a 3 years old child, seen at Mnero-Hospital, Tanzania, suffering from a severe progressive protein calorie malnutrition due to malabsorption is presented.

This malabsorption was caused by a very extensive abdominal Burkitt lymphoma which eventually led to this severe malabsorption. During the course of the PCM disease the child developed signs of a Kwashiorkor encephalopathy, which led to the development of a midbrain and, finally, bulbar brain syndrome. The histological diagnosis was done by the Pathological Institute of Muhimbili Medical Centre, Dar-es-Salaam, Tanzania.

Literatur

- 1) BALMER, S., G. HOWELLS, B. (1968): The acute encephalopathy of Kwashiorkor. *Develop. Med. Child. Neurol.* 10, 766–769.
- 2) BORNKAMM, G. W., B. KADUK, G. KACHEL, U. SCHNEIDER, K. D. FRESEN, G. SCHWANITZ, P. HERMANEK (1980): Epstein-Barr Virus-positive Burkitt's-Lymphoma in a German woman during pregnancy. *Blut.* 40, 167–177.
- 3) BURKITT, D. P. (1958): A Sarcoma involving the Jaws in African Children. *Br. J. Surg.* 46, 218–233.
- 4) BURKITT, D. P. (1969): Etiology of Burkitt's lymphoma. An alternative hypothesis to a vectored virus. *J. Natl. Cancer Inst.* 42, 19–24.
- 5) DAVEY, W. W. (1968) *Companion to Surgery in Africa*. 1st ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York. 7–16.
- 6) EIDELMANN, S., R. A. PARKINS, C. E. RUBIN (1966): Abdominal lymphoma presenting as malabsorption, a clinico-pathologic study of nine cases in Israel and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 45, 111–137.
- 7) EPSTEIN, M. A., B. G. ACHONG, Y. M. BARR (1964): Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* I, 702–706.
- 8) FREEMAN, H. J., W. M. WEINSTEIN, T. K. SHNITZKA (1977): Primary abdominal lymphoma. Presenting manifestation of celiac sprue of complicants dermatitis herpetiformis. *Am. J. Med.* 63, 585–594.
- 9) GOLDBLUM, N., H. BEN BASSAT, S. MITRANI, M. ANDERSSON-ANVRET, T. GOLDBLUM, E. AGHA, G. RAMOT, G. KLEIN (1977): A case of an Epstein-Barr virus (EBV) Genome – carrying lymphoma in an Israeli Arab Child. *Eur. J. Cancer* 13, 693–696.
- 10) GRAVELL, M., P. H. LEVINE, R. F. MCINTIRE, V. J. LAND, J. S. PAGANO (1976): Epstein Barr virus in an American patient with Burkitt's lymphoma: Detection of viral genome in tumor tissue and establishment of a tumor derived cell line (NAB). *J. Nat. Cancer inst.* 56, 701–703.
- 11) *Harrison's Principles of Internal Medicine* (1980): ed. by K. J. ISSELBACHER, R. D. ADAMS, E. BRAUNWALD, R. G. PETERSDORF, J. D. WILSON. 8th ed., New York, Mc Graw Hill, 1644–1645.
- 12) HENLE, G., W. HENLE, P. CLIFFORD, V. DIEHL, G. W. KAFUKO, B. G. KIRYA, G. KLEIN, R. H. MORROW, G. M. R. MUNUBE, P. PIKE, P. M. TUKEI, J. H. ZIEGLER (1969) Antibodies to Epstein-Barr Virus in Burkitt's lymphoma and control groups. *J. Natl. Cancer Inst.* 43, 1147–1157.
- 13) MANSON-BAHR, P. E. C., F. I. C. APTED (1982): *Manson's Tropical Diseases*: 18th ed., London, Baillere Tindall, p. 12.
- 14) MIYOSHI, J., S. HIRAKI, T. TSUBOTA, J. UNO, K. NAKAMURA, T. OTA, T. HIKITA, K. HAYASHI, M. KATAOKA, T. TANAKA, J. KIMURA, T. SAIRENJI, Y. HINUMA (1978): Epstein-Barr Virus-positive Japanese Burkitt's lymphoma. *Gann* 69, 449–452.
- 15) MORLEY, D. (1973): *Paediatric Priorities in the Developing World*, London-Boston: Butterworths, 158–169.
- 16) NAUCK, E. G. (1975): *Lehrbuch der Tropenkrankheiten*, hrsg. v. W. Mohr, H. H. Schuhmacher, F. Weyer, 4. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme, 398–399.
- 17) NKURUMAH, F. K., I. V. PERKINS, A. B. HYG (1976): Burkitt's lymphoma a clinical study of 110 Patients; *Cancer* 37, 671–676.
- 18) POEWE, W., F. GERSTENBRAND, J. RAINER, E. SCHMUTZHARD (1981): Zur Klinik neurologischer Komplikationen bei Fehlernahrung. *Mitt. Österr. Ges. Tropenmed.* 3, 33–40.

- 19) ROWLEY, J. D., D. VARIAKOJIS, Y. KANEKO, M. CIMINO (1981): A Burkitt-Lymphoma Variant Translocation (2 p-; 8 q+) in a Patient with ALL, L3 (Burkitt Type). *Hum. Gen.*, 58, 166–167.
- 20) TRIER, J. S., Z. M. FALCHUK, M. C. CAREY, D. S. SCHREIBER (1978): Celiac sprue and refractory sprue. *Gastroenterology* 75, 307–316.
- 21) WALLEN, W. C., R. J. BIGGAR, P. H. LEVINE, M. V. IVANAINEN (1983): Oligoclonal IgG in CSF of Patients with African Burkitt's Lymphoma. *Arch. Neurol.* 40, 11–13.
- 22) ZECH, L., V. HAGLUND, K. NILSSON, G. KLEIN (1976): Characteristic Chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphoma. *Int. J. Cancer* 17, 45–56.
- 23) ZIEGLER, J. L., A. Z. BLUMING, R. H. MARROW, L. FASS, P. P. CARBONE (1970): Central Nervous System Involvement in Burkitt's Lymphoma: *Blood* 36, 6, 718–728.

ANSCHRIFT DER AUTOREN:

Dr. E. Schmutzhard
Universitätsklinik für Neurologie
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck