

Quiz FMH 34/FMH-Quiz 34

Daniela

Daniela est une adolescente de 17 ans qui vous est jusqu'ici inconnue et qui souffre d'une mucoviscidose classique. Elle se présente avec sa maman, son pédiatre étant absent.

Question 1

Lorsque le diagnostic a été posé, alors qu'elle avait 6 semaines, elle aurait présenté une hyperbilirubinémie (bilirubine totale: 195 $\mu\text{mol/l}$, bilirubine directe: 52 $\mu\text{mol/l}$) qui s'est corrigée spontanément. Comment expliquez-vous cette hyperbilirubinémie «néonatale» passagère tardive (ictère prolongé) dans le contexte d'une mucoviscidose?

Question 2

A l'âge de 4 ans, Daniela a été traitée pour des calculs rénaux. Les calculs étaient formés d'oxalate de calcium. Quelle relation existe entre calculs rénaux et mucoviscidose?

Question 3

Depuis quelques mois Daniela se réveille la nuit à cause de difficultés respiratoires et douleurs dans l'hémithorax gauche. L'examen clinique révèle une tachypnée à 38/min (norme: <25/min) et une péjoration de la saturation en oxygène (diminution de 90–92% à 80–85%). Quelle complication classique de la mucoviscidose craignez-vous devant cette anamnèse et cette clinique?

Question 4

Daniela souffre souvent de douleurs assez fortes dans la fosse iliaque droite (parfois accompagnées de vomissements). La palpation de l'abdomen révèle une résistance à cet endroit. De quoi s'agit-il?

Question 5

Un étudiant en médecine présent à la consultation, mentionne qu'environ 1:1600 nouveaux-nés souffrent d'une mucoviscidose. Quel pourcentage de la population vivant en Suisse est donc porteur du gène hétérozygote pour la mucoviscidose? (Important: ne considérez pas le fait que la maladie est parfois diagnostiquée déjà in utero.)

Daniela

Daniela ist eine Ihnen bis anhin unbekannte 17-jährige Jugendliche, die an einer klassischen cystischen Fibrose leidet. Sie sucht Sie zusammen mit ihrer Mutter auf, da ihr Facharzt für Kinder und Jugendliche abwesend ist.

Frage 1

Als bei ihr die Diagnose im Alter von etwa 6 Wochen gestellt wurde, soll sie eine mässige Hyperbilirubinämie aufgewiesen haben (Bilirubin total: 195 $\mu\text{mol/l}$, direktes Bilirubin: 52 $\mu\text{mol/l}$), die spontan abgeklungen sei.

Wie erklären Sie sich diese passagere, spät aufgetretene «neonatale» Hyperbilirubinämie (Ikterus prolongatus) im Kontext einer cystischen Fibrose?

Frage 2

Daniela musste im Alter von 14 Jahren wegen Nierensteinen behandelt werden. Die Steine bestanden aus Kalziumoxalat. Welcher Zusammenhang besteht zwischen cystischer Fibrose und Nierensteinen?

Frage 3

Vor einigen Monaten erwachte Daniela nachts wegen plötzlich neu aufgetretener

Atemnot und Schmerzen im linken Hemithorax. Bei der klinischen Untersuchung fand sich eine Tachypnoe von 38/Minute (Norm: <25/Minute) und eine deutliche Verschlechterung ihrer Sauerstoffsättigung (Absinken von 90–92% auf 80–85%). Welche klassische Lungenkomplikation der cystischen Fibrose vermuten Sie bei dieser Anamnese und Klinik?

Frage 4

Daniela leidet ziemlich oft unter heftigen Bauchschmerzen im rechten Unterbauch (manchmal verbunden mit Erbrechen). Bei der klinischen Untersuchung palpieren Sie eine Resistenz in der rechten Fossa iliaca. Worum handelt es sich?

Frage 5

Der anwesende Medizinstudent erwähnt, dass etwa 1:1600 Neugeborene an cystischer Fibrose leide. Wie viele Prozent der in der Schweiz lebenden Bevölkerung sind somit heterozygote Genträger für cystische Fibrose? (Wichtig: Vernachlässigen Sie die Tatsache, dass die Krankheit gelegentlich bereits in utero diagnostiziert wird).



Quiz FMH 34: Commentaires

Jürg Barben¹⁾, Pascal Müller²⁾,
Martin H. Schöni³⁾

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Réponse et commentaire 1

L'ictère prolongé dans le cadre d'une mucoviscidose est dû au refoulement de bile dans le sens d'un syndrome d'hyperviscosité, connu aussi sous le nom de «insipated bile duct syndrom». On l'observe chez environ 15% des nouveau-nés avec mucoviscidose. Cette forme de cholestase néonatale se manifeste parfois aussi sous forme de selles acholiques, raison pour laquelle il faut considérer la mucoviscidose dans le diagnostic différentiel de l'atrésie des voies biliaires.

Réponse et commentaire 2

Le risque élevé pour le patient avec une mucoviscidose de développer des calculs rénaux est dû à la combinaison d'hyperoxalurie secondaire, hypercitraturie et volume urinaire réduit. Chez ces patients, les calculs rénaux ne se manifestent cliniquement qu'à l'adolescence ou jeune âge adulte; il s'agit typiquement de calculs d'oxalate de calcium.

Les deux mécanismes suivants jouent un rôle central dans la pathogénèse de cette forme d'hyperoxalurie secondaire: la bactérie *Oxalobacter formigens*, présente dans le colon, réduit l'oxalate intestinal et diminue ainsi la résorption d'oxalate et par conséquent aussi la quantité d'oxalate éliminé par l'urine. La colonisation de l'intestin avec *Oxalobacter formigens* corrèle avec un risque diminué de formation de calculs d'oxalate de calcium. L'hyperoxalurie et le risque accru de calculs rénaux chez les patients avec mucoviscidose est associé avec l'inhibition resp. l'absence totale de croissance d'oxalobacter suite aux traitements antibiotiques fréquents. Dans le cadre d'une malabsorption (stéatorrhée) le calcium intestinal est fixé plus intensément aux acides gras libres, il se forme donc moins d'oxalate de calcium dans l'intestin et l'oxalate est résorbé en quantité plus importante, ce qui augmente à son tour le risque de formation de calculs rénaux.

1) Président du Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF), médecin chef pneumologie/allergologie, Kinderspital, St-Gall

2) Chef de clinique gastroentérologie, Kinderspital, St-Gall

3) Médecin chef Ambulatorium, Clinique pédiatrique universitaire, Inselspital, Berne

Un autre élément important dans la genèse des calculs est l'hypocitraturie fréquente chez les patients avec mucoviscidose. Lors d'acidose métabolique et/ou surcharge en acides (p.ex. alimentaire) et d'un déficit en potassium, la réabsorption tubulaire accrue et le métabolisme rénal du citrate provoquent une hypocitraturie. Le citrate urinaire réduit la formation de cristaux et donc la formation de calculs, sa diminution accroît donc le risque de formation de calculs.

Il n'est pour l'instant pas clair quel mécanisme physiopathologique est responsable en premier lieu pour l'hypocitraturie chez les patients avec mucoviscidose. Ces patients ont aussi un volume urinaire globalement réduit, surtout en raison des pertes plus importantes d'eau par la peau et le tube digestif. L'augmentation de la densité urinaire qui en résulte, augmente encore le risque de formation de calculs.

L'importance d'autres facteurs responsables de la formation de calculs rénaux chez les patients avec mucoviscidose fait encore l'objet d'études.

Réponse et commentaire 3

L'inflammation chronique des voies respiratoires engendre au stade avancé d'une mucoviscidose une destruction progressive du poumon avec bronchiectasies et formation de bulles. Lorsqu'elles sont placées en périphérie, ces dernières peuvent éclater suite à une quinte de toux et provoquer un pneumothorax avec douleur et dyspnée. La gravité de la maladie et l'âge sont des facteurs de risque favorisant l'apparition d'un pneumothorax. La présence de *Pseudomonas aeruginosa* et *Aspergillus fumigatus* est aussi considérée comme un facteur de risque possible. Des symptômes semblables, mais moins marqués, peuvent aussi apparaître suite au «mucus plug syndrom», c'est à dire l'obstruction aiguë d'une bronche moyenne par un bouchon muqueux desséché et visqueux.

Réponse et commentaire 4

La plupart des douleurs abdominales chez les patients avec une mucoviscidose sont dues à un trouble de la motilité intestinale et à un contenu intestinal épaissi (moins de liquide, production accrue de mucus intestinal, sécrétions des voies respiratoires supérieures et inférieures avalées et mal digérées) responsables d'une constipation chronique. Lorsque l'obstruction est totale, on parle du syndrome d'obstruction

intestinale distal ou «équivalent de l'iléus méconial» qui se présente par des douleurs abdominales violentes, une distension abdominale et la présence d'une masse palpable à la fosse iliaque droite. On l'observe chez 10–47% des patients avec mucoviscidose, le plus souvent à l'âge scolaire. Les diagnostics différentiels sont l'appendicite, l'invagination et la colopathie fibrosante (très rare de nos jours). L'abdomen à vide montre typiquement des masses stercorales dans le colon droit, souvent avec des niveaux aériens dans le grêle. Ce syndrome obstructif est probablement le résultat de résidus alimentaires insuffisamment digérés, de déshydratation, de troubles de la motilité avec stase du contenu intestinal et se présente la plupart des fois au passage de l'iléum terminal au colon ascendant. Le traitement consiste à corriger la déshydratation et en un traitement évacuateur intensif avec des laxatifs osmotiques (p.ex. Fordtran, Transipeg) ou N-Acétylcystéine ou par des lavements de gastrographine. Une intervention chirurgicale n'est que rarement nécessaire.

Réponse et commentaire 5

La mucoviscidose est – outre l'hémochromatose héréditaire – la deuxième maladie héréditaire autosomique récessive la plus fréquente de la population blanche. Comme pour beaucoup de maladies génétiques, la fréquence de la mucoviscidose dépend de l'origine ethnique d'une population. Alors que dans la population asiatique seulement 1 enfant sur 100 000 ou dans la population afro-américaine 1 enfant sur 17 000 souffre de cette maladie, l'incidence en Amérique du Nord et en Europe se situe entre 1:2500 et 1:1600; en Suisse elle est actuellement estimée à 1:2500. En Europe environ 4–5% des personnes sont porteurs sains d'une mutation pour la mucoviscidose, ce qui a pour conséquence que chez 1/600 resp. 1/400 couples, les deux partenaires portent une gène sain et un gène muté. Ces couples encourent avec chaque grossesse un risque de 25% d'avoir un enfant malade (1:25 x 1:4 = 2500).

Références

voir le texte allemand

Correspondance

Juerg.barben@kispisg.ch

FMH-Quiz 34: Kommentar

Jürg Barben¹⁾, Pascal Müller²⁾,
Martin H. Schöni³⁾

Antwort und Kommentar 1

Der ikterus prolongatus bei cystischer Fibrose (CF) ist Folge einer Rückstauung von Galle im Sinne eines Hyperviskositäts-Syndrom, bekannt auch als «insipated bile duct syndrom». Er wird bei ca. 15% der Neugeborenen mit CF beobachtet. Diese Form der neonatalen Cholestase präsentiert sich zum Teil auch mit acholischen Stühlen, weshalb die CF als eine der Differentialdiagnosen der Gallengangsatresie zu betrachten ist.

Antwort und Kommentar 2

Das erhöhte Risiko, als Patient mit cystischer Fibrose Nierensteine zu entwickeln,

- 1) Präsident SWGCF, LA Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen
- 2) OA Gastroenterologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen
- 3) Chefarzt Ambulatorium, Universitätskinderklinik, Inselspital, Bern

ist Folge einer Kombination einer sekundären Hyperoxalurie, einer Hypocitraturie und einem tieferem Urinvolumen. Klinisch manifeste Nierensteine treten bei diesen Patienten in der Regel erst ab dem Adoleszenten- und jungen Erwachsenenalter auf, wobei es sich typischerweise um Kalziumoxalat-Steine handelt.

Folgende zwei Mechanismen sind zentral in der Pathogenese der vorliegenden Form der sekundären Hyperoxalurie: Das im Kolon vorkommende Bakterium *Oxalobacter formigens* baut intestinales Oxalat ab und reduziert damit die Oxalatreabsorption und damit konsekutiv auch die Menge des renal auszuscheidenden Oxalates. Die Kolonisierung des Darmes mit *Oxalobacter formigens* korreliert mit einem verminderten Risiko, kalziumoxalathaltige Nierensteine zu bilden. Die Hyperoxalurie und das damit erhöhte Risiko für Nierensteine bei CF-Patienten wird mit dem vollständigen Fehlen bzw. Hemmung des Oxalobakterwachstumes nach häufigen Antibiotikatherapien assoziiert. Im Rahmen einer Malabsorption (Steatorrhoe)

bindet intestinales Kalzium aber auch vermehrt an freie Fettsäuren, so dass sich weniger Kalziumoxalat luminal bilden kann und dafür mehr Oxalat resorbiert wird, was das Risiko einer Hyperoxalurie und Steinbildung ebenfalls erhöht.

Ein weiteres wichtiges Merkmal der Lithogenese ist die Hypocitraturie, die bei CF-Patienten gehäuft vorkommt. Bei chronischer metabolischer Azidose und/oder Säurebelastung (zum Beispiel diätetisch) sowie bei Kaliummangel führen die vermehrte tubuläre Reabsorption und renale Metabolisierung von Citrat zu einer Hypocitraturie. Da Citrat im Urin die Kristallisation und somit die Steinbildung vermindert, ist eine Hypocitraturie mit einem erhöhten Lithiasisrisiko verbunden. Welche pathophysiologischen Mechanismen bei CF-Patienten hauptsächlich für die Hypocitraturie verantwortlich sind ist noch nicht abschliessend geklärt. Schliesslich wurde bei CF-Patienten insgesamt ein vermindertes Urinvolumen festgestellt, dies vor allem infolge grösserer Wasserverluste über Haut und Gastrointestinaltrakt. Die dadurch resultierende Konzen-



trationserhöhung im Urin erhöht das Risiko zur Steinbildung zusätzlich.

Die Bedeutung weiterer möglicher Faktoren in der Pathogenese der Nephrolithiasis bei CF-Patienten ist derzeit noch Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Antwort und Kommentar 3

Bei fortgeschrittener CF entwickelt sich infolge chronischer Entzündung der Atemwege eine progressive Zerstörung der Lunge mit Bronchiektasen und Bullaeformationen. Letztere können bei peripherer Lage leicht durch Hustenstöße platzen und führen dann zu einem Pneumothorax mit akuten Schmerzen und Atemnot. Risikofaktoren für einen Pneumothorax sind der Schweregrad der Atemwegsobstruktion und das Alter. Ausserdem werden das Vorkommen von *Pseudomonas aeruginosa* und *Aspergillus fumigatus* als Risikofaktoren diskutiert. Ähnliche Symptome, aber in deutlich geringerem Ausmass, können auch Folge eines «mucus plug» Syndrom sein, d.h. einer akuten Verlegung eines mittleren Bronchus durch einen dehydrierten hochviskösen Schleimpfropf.

Antwort und Kommentar 4

Die meisten passageren Bauchschmerzen bei CF sind Folge einer Darmmotilitätsstörung und eines eingedickten Darminhaltes (infolge geringem Flüssigkeitsgehalt, vermehrter intestinaler Mukusbildung, geschlucktes und schlecht verdaubares Sputum bzw. Rachenschleim), was zu chronischer Obstipation führt. Bei vollständiger Obstruktion spricht man von einem distalen intestinalen Obstruktions-Syndrom (DIOS, früher auch «Meconium ileus equivalent» genannt), welches mit der Trias aus heftigen Bauchschmerzen, abdomineller Distension und einer tastbaren Masse im rechten Unterbauch einhergeht. Es tritt in ca. 10 bis 47% der Patienten mit CF auf, am häufigsten ab dem Schulalter. Differentialdiagnostisch muss an eine Appendizitis, eine Invagination oder an eine (heute sehr seltene) fibrosierende Kolopathie gedacht werden. Eine Abdomenleeraufnahme zeigt typischerweise verhärtete Stuhlmassen im rechten Kolon, häufig mit Luft-Flüssigkeitsspiegeln im Dünndarm. Das DIOS ist wahrscheinlich Folge von unvollständig verdauten Nahrungsresiduen, Dehydratation, Dysmotilität und Stase von Darminhalt und tritt meistens am Übergang des terminalen Ileums und

aufsteigenden Kolons auf. Die Therapie besteht aus einer Korrektur der Dehydratation und aus intensivem peroralem Abführen mit osmotischen Laxativa (z. B. Fordtran, Transipeg) oder N-Acetylcystein oder auch mit Gastrographin-Einläufen. Eine Operation ist nur in sehr schweren Fällen notwendig.

Antwort und Kommentar 5

Die CF ist – neben der hereditären Hämochromatose – die zweithäufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit der weissen Bevölkerung. Wie viele andere genetische Krankheiten tritt die CF in Abhängigkeit vom ethnischen Ursprung einer Bevölkerungsgruppe mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. Während in der asiatischen Bevölkerung nur 1 Kind unter 100 000 oder in der afrikanischen-amerikanischen Bevölkerung 1 Kind unter 17 000 erkrankt, liegt in Nord-Amerika und Europa die Inzidenz zwischen 1 : 2500 und 1 : 1600, in der Schweiz aktuell geschätzt 1 : 2500. In Europa sind etwa 4–5% der Bevölkerung gesunde Träger einer CF-Mutation, was zur Folge hat, dass bei 1 unter 600 bzw. 1 unter 400 Ehepaaren beide Partner ein gesundes und ein mutiertes CF-Gen besitzen. Diese Paare haben bei jeder Schwangerschaft ein Risiko von 25%, dass ihr Kind an CF erkranken wird ($1 : 25 \times 1 : 25 \times 1 : 4 = 1 : 2500$).

Referenzen

- Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006 Jul;43 Suppl 1: S. 49–55. Review.
- Lamireau T, Monnereau S, Martin S, et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. J Hepatol. 2004 Dec; 41(6): 920–5.
- Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. Am J Kidney Dis. 2003; 42(1): 1–11.
- Kaufmann DW, Kelly JP, Curhan GC, Anderson TE, Dretler SP, Preminger GM, et al. Oxalobacter formigenes may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. J Am Soc Nephrol. 2008; 19: 1197–2003.
- Hafen GM, Ukoumunne OC, Robinson PJ. Pneumothorax in cystic fibrosis: a retrospective case series. Arch Dis Child. 2006; 91(11): 924–5.
- Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest. 2005; 128(2): 720–8.
- Khoshoo V, Udall JN Jr. Meconium ileus equivalent in children and adults. Am J Gastroenterol. 1994; 89(2): 153–7.
- Gallati S. Genetik der CF. Kapitel 1 in: Cystische Fibrose. Hrsg.: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH, Springer-Verlag 2001. S. 1–20.

Korrespondenzadresse

Juerg.barben@kispisg.ch