

Systemerkrankungen

M. Burdelski, T. Lang, D. von Schweinitz

- 20.1 Systemerkrankungen mit Leberbeteiligung – 532**
- 20.2 Gallensteine – 534**
- 20.3 Zystische Leber- und Nierenerkrankungen – 536**
 - 20.3.1 Choledochuszysten – 536
 - 20.3.2 Solitäre Leberzysten – 537
 - 20.3.3 Caroli-Syndrom – 537
 - 20.3.4 Kongenitale Leberfibrose – 538
 - 20.3.5 Autosomal-rezessiv vererbte polyzystische Nierenerkrankung – 538
 - 20.3.6 Autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung – 538
- 20.4 Lebertumoren – 539**
 - Literatur – 542**

20.1 Systemerkrankungen mit Leberbeteiligung

M. Burdelski

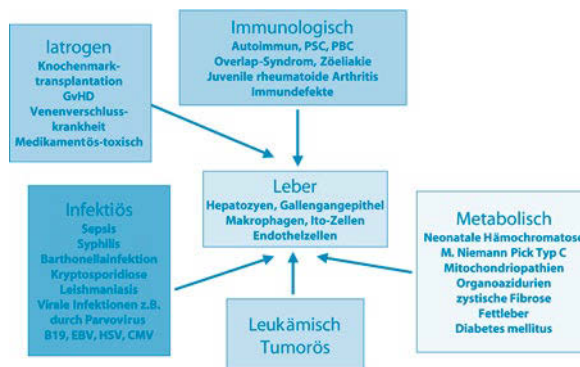
Systemerkrankungen weisen häufig eine Leberbeteiligung auf. Die Affektion der Leber wird dabei in unterschiedlicher Form manifest. So kann man hierbei mit einem akuten Leberversagen, einem Cholestasesyndrom oder einer Hepatopathie konfrontiert werden. Schwerpunkt der diagnostischen Bemühungen muss die Zuordnung der Lebererkrankung zu einer Grunderkrankung und damit zu einer Therapie sein. Im Gegensatz zu primären Lebererkrankungen stellt die Lebertransplantation bei Systemerkrankungen in der Regel keine therapeutische Option dar.

■ Epidemiologie und Genetik

Systemerkrankungen als Ursache einer Lebererkrankung sind häufig, ohne dass man genaue Zahlen angeben kann. Die verschiedenen Grunderkrankungen sind für sich betrachtet zwar selten, nur dadurch, dass viele Erkrankungen in Betracht gezogen werden müssen, ergibt sich eine relative Häufung. Durch Fortschritte auf dem Gebiet der molekularbiologischen Diagnostik insbesondere bei den Stoffwechselerkrankungen lassen sich heute bereits viele der in Frage kommenden Grunderkrankungen eindeutig nachweisen. Allerdings ist bei keiner der Erkrankungen ein hundertprozentiger molekularbiologischer Nachweis möglich. Damit ergibt sich eine sichere Diagnose nur bei einem positiven Nachweis. Bei fehlendem Nachweis einer bisher bekannten für die Erkrankung spezifischen Mutation bleibt die Zuordnung entweder enzymatischen Tests oder klinischer Diagnose vorbehalten. Insbesondere bei der Manifestation als akutes Leberversagen ist die für die Diagnosesicherung erforderliche Zeit damit oft nicht vorhanden.

■ Pathophysiologie

Die Leber ist bei Systemerkrankungen Ziel von immunologischen, Makrophagen-, T- oder B-Zell-vermittelten, von infektiösen, metabolischen, leukämischen, tumorösen oder iatrogenen (medikamentös-toxischen) Schädigungen (Abb. 20.1). Die ausgelösten Läsionen sind oft nicht auf eine Ursache beschränkt, sondern Resultat einer Mehrfachschädigung. Beim **Down-Syndrom** kann es so durch ein transientes myeloproliferatives Syndrom zu einer T-Zell-vermittelten Cholestase kommen, die eine extrahepatische Gallengangarterie nachahmen kann. Beim M. **Niemann-Pick Typ C** entsteht durch die intrazelluläre Cholesterinstoffwechselstörung eine Riesenzellhepatitis mit intrahepatischer Gallenganghypoplasie, die wahrscheinlich zytokinvermittelt ist. **Immundefekte** mit IgG-Subklassendefekt oder einem Hyper-IgM-Syndrom können mit einer sklerosierenden Cholangitis einhergehen, die sich durch eine zusätzliche Infektion mit Kryptosporidien auszeichnet. Die Peliosis hepatis wird vor allem bei Patienten mit einem Immundefektsyndrom und gleichzeitiger Barthoneleininfektion beobachtet. Die **Zöliakie** ist als immunologische Erkrankung häufig mit einer Lebererkrankung mittleren bis erheblichen Schweregrades assoziiert. Da ähnliche Manifestationen auch bei der **kuhmilchproteininduzierten Enteropa-**



■ **Abb. 20.1** Leberbeteiligung bei verschiedenen Systemerkrankungen. *CMV* Zytomegalievirus, *EBV* Epstein-Barr-Virus; *GvHD* Graft-versus-Host-Krankheit; *HSV* Herpes-simplex-Virus; *PBC* primär biliäre Zirrhose; *PSC* primär sklerosierende Cholangitis

thie beobachtet werden, nimmt man an, dass die Ursache der Leberschädigung in der veränderten Permeabilität der Dünndarmmukosa zu suchen ist. Als weitere auslösende Faktoren können die bei **Autoimmunerkrankungen** häufigen HLA-Klasse-2-Haplotypen DR3 und DQ2 in Frage kommen, die sowohl bei der Zöliakie, aber auch bei primär sklerosierender Cholangitis, primär biliärer Zirrhose und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet werden.

Eine zunehmende Bedeutung wächst der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) zu, bei der ein nicht geringer Prozentsatz über eine Steatosis hepatis (NASH) in eine chronische, progressive Lebererkrankung mündet.

■ Klinisches Bild

Die im Rahmen von Systemerkrankungen auftretenden Leberschäden können sich als Cholestasesyndrom, akutes Leberversagen oder Hepatopathie manifestieren.

Auf ein **Cholestasesyndrom** weisen Juckreiz mit Kratzspuren, konjugierte Hyperbilirubinämie, Hepatosplenomegalie, bei dekompensierten Leberzirrhosen auch ein Aszites mit sekundären Leberhautzeichen wie Spider-Nävi, Palmarerythem, Trommelschlegelfinger sowie Uhrglasnägel hin. Diese Symptome treten neben den anderen Organmanifestationen wie Kolitis, rezidivierenden Lungenentzündungen, schweren Haut- und Knochenkrankungen durch Staphylokokken oder Arthritis auf.

Das **akute Leberversagen** ist die bevorzugte Manifestation der neonatalen Hämochromatose, des M. Niemann-Pick Typ C, Mitochondriopathie oder der verschiedenen Organoacidurien. Es ist definiert als schwere Gerinnungsstörung mit einem Quick-Wert <20 % was einer International Normalized Ratio (INR) von 4,0 entspricht, mit oder ohne Enzephalopathie. Bei der neonatalen Hämochromatose können neben der Leber auch das Herz, die Nieren und das Pankreas betroffen sein. Beim M. Niemann-Pick Typ C steht neben der Lebererkrankung die neurologische Manifestation im Vordergrund, die sich vor allem durch eine Muskelhypotonie, gelegentlich auch durch Krampfanfälle äußert. Gleiches gilt für die Mitochondriopathien und Organoacidurien. Eine Familiarität muss bei diesen

Erkrankungen immer aktiv erfragt werden. Das Prädispositionsalter der Autoimmunhepatitis ist die beginnende Pubertät. Bis zu 11 % der Patienten mit dieser Erkrankung werden erst mit einem akuten Leberversagen auffällig, welches dann eigentlich einem „acute-on-chronic liver failure“ zuzuordnen ist.

Die Manifestation einer **Hepatopathie** im Zusammenhang mit einer Systemerkrankung ist klinisch weniger imponierend und in der Regel eher als Zufallsbefund nur bei sorgfältiger klinischer Untersuchung durch eine Hepatosplenomegalie zu erfassen. Bei dieser Manifestation sind Screeninguntersuchungen von Alaninaminotransferase (ALAT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), γ -Glutamyltransferase (γ -GT) und Pseudocholinesterase (CHE) als Marker für einen Leberzellschaden, Cholestase und Syntheseleistung von besonderer Bedeutung. Diese Laboruntersuchungen müssen gezielt bei den in der nachfolgenden ▶ Übersicht dargestellten Erkrankungen eingesetzt werden, um die Leberbeteiligung bei den verschiedenen Grunderkrankungen nicht zu übersehen.

Häufigste Manifestationsformen der Leberbeteiligung bei verschiedenen Systemerkrankungen

- Cholestase:
 - Autoimmun bedingte sklerosierende Cholangitis
 - Primär sklerosierende Cholangitis
 - Immundefektsyndrome
 - Kryptosporidieninfektion
 - Juvenile rheumatoide Arthritis
 - Systemischer Lupus erythematodes
 - Zystische Fibrose
 - Transientes myeloproliferatives Syndrom
- Akutes Leberversagen:
 - Neonatale Hämochromatose
 - M. Niemann-Pick Typ C
 - Mitochondriopathien
 - Organoacidurien
 - Sepsis
 - Medikamentös/toxisch
 - Graft-versus-Host-Krankheit
 - Venenverschlusskrankheit
 - Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose
- Hepatopathie:
 - Neonataler Lupus erythematodes
 - Virushepatitis
 - Leukämien
 - Myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome
 - Tumoren
 - Zöliakie
 - Nichtalkoholische Steatosis hepatis
 - Overlap-Syndrom

■ Diagnostik

Die Diagnostik der Systemerkrankungen mit Leberbeteiligung basiert neben den klinisch-chemischen Untersuchungen in-

klusive Tandemmassenspektrometrie von Urin und Serum vor allem auf der **bildgebenden Diagnostik**. Je nach vermuteter Grunderkrankung wird neben der Ultraschalluntersuchung mit Dopplersonographie ein MRT oder ein Spiral-CT eingesetzt. Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) kann neben der Endoskopie des oberen und unteren Verdauungstraktes bei cholestatischen Verlaufsformen erforderlich werden. Bei der MR-Untersuchung können spezielle Techniken wie die MR-Spektroskopie zum Nachweis einer erhöhten Laktatkonzentration im Gehirn bei den Mitochondriopathien oder einer Eisenspeicherung nicht nur in der Leber, sondern auch in Herz, Niere und Pankreas bei der neonatalen Hämochromatose erforderlich werden. Neben der histologischen Diagnostik durch entweder Leberblindpunktion oder offene (auch laparoskopische) Biopsie sind auch Knochenmarkpunktion und, wie z. B. beim M. Niemann-Pick, sogar Lungenbiopsien erforderlich. Nur durch diese komplexe Diagnostik ist es möglich, die Grundlage für eine therapeutische Entscheidung für oder gegen eine Lebertransplantation zu treffen.

■ Therapie und Prognose

Eine Therapie setzt eine sichere Diagnose voraus. Sie kann je nach bestätigter Grunderkrankung als

- Immunsuppression (autoimmun bedingte sklerosierende Cholangitis, primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis, juvenile rheumatoide Arthritis),
- Immunmodulation (Immundefekt-Syndrome, Graft-versus-Host-Krankheit, Venenverschlusskrankheit),
- Chemotherapie (Leukämien, Tumoren),
- Antioxidanzien-/Immunglobulin-Therapie (neonatale Hämochromatose),
- Antibiotikatherapie (Sepsis, zystische Fibrose, Barthollininfektion),
- antivirale Therapie (hepatotrope Viren) oder
- diätetisch (Zöliakie, NASH)

durchgeführt werden.

Die Prognose der verschiedenen Erkrankungen ist sehr unterschiedlich. Sie ist relativ ungünstig bei der primär sklerosierenden Cholangitis sowie den Immundefektsyndromen, sehr ungünstig bei den Stoffwechselerkrankungen wie beim M. Niemann-Pick Typ C, den Mitochondriopathien, Organoacidurien und der familiären hämophagozytischen Lymphohistiozytose, da bei diesen Erkrankungen eine Lebertransplantation kontraindiziert ist. Eine Lebertransplantation kann versucht werden bei zystischer Fibrose, Graft-versus-Host-Krankheit, Venenverschlusskrankheit und Autoimmunhepatitis. Eine Knochenmarktransplantation – bevorzugt von einem HLA-identischen Spender – kann bei der septischen Granulomatose, der familiären hämophagozytischen Lymphohistiozytose oder anderen Immundefektsyndromen in Frage kommen. Für die neonatale Hämochromatose sind inzwischen Studien zu einer erfolgreichen Behandlung mit hochdosierten Immunglobulinen sowohl bei der Mutter als auch beim Kind publiziert worden.

20.2 Gallensteine

T. Lang

Über die Prävalenz des Gallensteinleidens im Kindesalter gibt es nur sehr wenige Informationen. Screeninguntersuchungen in Schweden und Italien mittels Sonographie an Schulkindern ergaben eine Häufigkeit zwischen 0,1 % und 0,14 % für das Gesamtkollektiv an untersuchten Kindern, bei Mädchen über 13 Jahren lag die Prävalenz bei 0,26 %. Neben geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Häufigkeit der Gallensteine scheinen auch ethnische und regionale Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen.

■ Pathophysiologie

Hinsichtlich ihrer Ätiologie und Beschaffenheit werden 3 Typen von Gallensteinen unterschieden: Cholesterinsteine, Bilirubinsteine (Pigmentsteine) und gemischte Cholesterin-Bilirubin-Steine. Während bei Erwachsenen die Cholesterinsteine und die gemischten Steine überwiegen, herrschen bei Kindern die **Bilirubinsteine** (70 %) vor (Cholesterinsteine: 25 %; gemischte Steine: 5 %).

■ ■ Pigmentsteine

Besonders **hämolytische Erkrankungen** (Sichelzellenanämie, Thalassämie, Sphärozytose, Eliptozytose, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Pyruvatkinasemangel, künstliche Herzklappen, Autoimmunhämolyse) begünstigen infolge des vermehrten Anfalls von unkonjugiertem Bilirubin die Entstehung von Pigmentsteinen. Eine Hämolyse führt zu einer Erhöhung der Bilirubinkonzentration in der Galle, wo sich das Bilirubin mit Kalzium zum schwer löslichen Kalziumbilirubinverbindet. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Bilirubinsteinen sind:

- Hyperkalzämie,
- Hyperphosphatämie,
- parenterale Ernährung,
- Ceftriaxontherapie,
- cholestatiche Lebererkrankung,
- Leberzirrhose,
- endokrinologische Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels.

In **Abb. 20.2** ist ein typischer Pigmentstein dargestellt, und in **Tab. 20.1** ist die Ätiologie der Bilirubinsteine im Kindes- und Jugendlichenalter zusammengefasst.

■ ■ Cholesterinsteine

Cholesterinsteine sind bei Kindern die zweithäufigsten Gallensteine. Sie treten meist nach der Pubertät auf. Durch Aggregation von Cholesterinmonohydratkristallen infolge einer **Cholesterinübersättigung** der Galle kommt es zur Steinbildung. Mit Cholesterin übersättigte Vesikel aggregieren zu Clustern, aus denen durch weitere Anlagerung schließlich die Cholesterinmonohydratkristalle entstehen.

Neben der zystischen Fibrose spielen vor allem **familiäre Faktoren** eine wichtige Rolle in der Entstehung von Cholesterinsteinen. Das Risiko ist bei Kindern, deren Eltern an Cholezy-



■ **Abb. 20.2** Pigmentsteine

tolithiasis leiden, auf das 15-Fache erhöht. Etwa 90 % der Patienten mit Adipositas haben eine cholesterinübersättigte Galle. Hormonelle Faktoren wie Einnahme oraler Antikonzeptiva, Schwangerschaft und Hypothyreose können ebenfalls zu einer Cholesterinübersättigung der Galle führen und stellen weitere Risikofaktoren für die Entstehung der Cholesterinsteine dar. Malabsorptionssyndrome, entzündliche Darmerkrankungen und Ileumresektion führen zu einer Verminderung des Gallensäurenpoools und so zu einer Verminderung der gemischten Mizellen. Eine Störung der Phospholipidsekretion in die Galle infolge eines genetischen Defekts im *ABCB4*-Gen geht mit einem erhöhten Risiko für Cholesterinsteine einher.

■ ■ Gemischte Steine

Diese Art der Gallensteine treten im Kindesalter sehr selten auf. Nur <5 % der bei Kindern gefundenen Gallensteine zeigen die Charakteristika der gemischten Steine. Meist führt ein **Abflusshindernis** in den abführenden Gallenwegen zu einem erhöhten Risiko einer Cholangitis. Durch die Stase der Gallenflüssigkeit sowie vermehrt anfallenden Zelldetritus und neutrophile Granulozyten kommt es zur Entstehung der gemischten Steine.

■ Klinisches Bild

Die klinischen Zeichen einer Gallensteinerkrankung können im Kindesalter sehr unspezifisch sein. Nicht selten sind die Patienten asymptomatisch. Die charakteristischen kolikartigen Oberbauchschmerzen werden nur bei größeren Kindern beobachtet. Bei Kindern unter 3 Jahren können Unruhe, Erbrechen, Diarrhö und eine pathologische Aktivitätssteigerung der γ -Glutamyltranspeptidase (γ -GT) auf das Vorliegen von Gallensteinen hinweisen. Das laborchemische Korrelat einer Cholestase findet sich bei Kindern über 3 Jahren in Zusammenhang mit Gallensteinen nur sehr selten.

■ Diagnostik

■ ■ Labordiagnostik

Cholestaseparameter und Leberenzymaktivitäten geben nur sehr selten einen Hinweis auf das Vorliegen isolierter Gallen-

■ **Tab. 20.1** Ätiologie der Bilirubinsteine im Kindes- und Jugendlichenalter (Häufigkeitsangaben in %)

Ursachen	Alter		
	<3 Jahre	Vorschulalter	Schulalter
Hämolytische Erkrankungen	19	64	68
Parenterale Ernährung	47	7	8
Ceftriaxontherapie	15	0	0
Idiopathisch	17	18	18
Cholestase, Zirrhose	2	11	6

steine. Lediglich Steine infolge einer Choledochuszyste oder stenosierender Prozesse in den abführenden Gallenwegen und intrahepatische Steine manifestieren sich mit den Zeichen einer Cholestase (Erhöhung der Bilirubinkonzentration sowie der Enzymaktivitäten von γ -GT, alkalischer Phosphatase und Glutamatdehydrogenase). So steht die Labordiagnostik der Gallensteinerkrankung eher an zweiter Stelle hinter den bildgebenden Verfahren, kann jedoch wichtige Aufschlüsse hinsichtlich der Ätiologie der Gallensteine liefern.

■ ■ Bildgebung

Die Methode der Wahl zur Diagnostik von Gallensteinen ist das nichtinvasive Verfahren der **Sonographie**. Mit einer Spezifität von 96 % und einer Sensitivität von 98 % kann ein Großteil der Steine allein durch dieses Untersuchungsverfahren diagnostiziert werden. Im Rahmen der Oberbauchsonographie stellen sich Gallensteine charakteristisch als echoreiche Konkremente in der flüssigkeitsgefüllten Gallenblase mit dorsaler Schallauslöschung dar. ■ Abb. 20.3 zeigt ein charakteristisches Oberbauchsonogramm mit Darstellung eines solitären Gallenblasenkonkrements.

Vorstufen der Gallensteine präsentieren sich bei der Sonographie als Sludge oder Sludgeball; in diesen Fällen fehlt die dorsale Schallauslöschung. Intrahepatische Gallensteine oder Steine im Ductus choledochus entgehen häufig der Sonographie, hier können nur bei einer Erweiterung der intrahepatischen Gallenwege Vermutungen zum Vorliegen von Gallensteinen getroffen werden.

Besteht der Verdacht einer intrahepatischen Konkrementansammlung, kann dieser nur durch direkte Darstellung des Gallengangsystems bestätigt werden. Hierzu bieten sich die **endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie** (ERCP) als invasives Verfahren oder die **Magnetresonanzcholangiopankreatikographie** (MRCP) als nichtinvasives bildgebendes Verfahren an. Die ERCP galt bislang als Standardmethode zum Nachweis von intrahepatischen Steinen; sie bietet den Vorteil einer therapeutisch-endoskopischen Intervention (endoskopische Steinextraktion). Jedoch ist die Anwendung dieser Methode nicht ohne Risiken: Pankreatitiden und Choledochusperforationen stellen die schwerwiegendsten Komplikationen dieser Methode dar. Die MRCP hingegen ist mit keinen Komplikationen verbunden, ermöglicht allerdings auch keine direkte therapeutische Intervention und gilt auf-

grund mangelnder Erfahrungen bei Kindern noch nicht als Standardverfahren. Wie bei der ERCP, stellen sich auch bei der MRCP intraluminale Konkremente als Kontrastmittelausparungen dar.

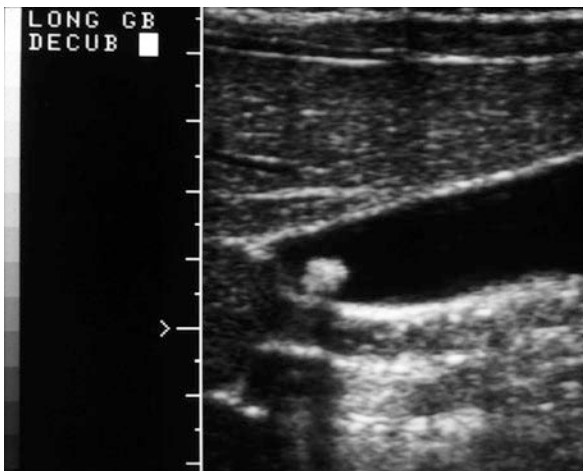
Durch ERCP und MRCP findet die **perkutane Cholangiographie** nur noch selten und lediglich bei speziellen Indikationen Anwendung, und zwar bei Konkrementen im Ductus choledochus mit Erweiterung der intrahepatischen Gallenwege, die durch die oben genannten Verfahren nicht dargestellt werden können. Die bei Erwachsenen noch immer durchgeführte orale Cholezystographie sollte in der Pädiatrie keine Anwendung mehr finden.

■ Therapie

Die **operative Entfernung** der Gallenblase stellt nach wie vor die therapeutische Methode der Wahl dar. In den letzten Jahren hat hierbei die laparoskopische Cholezystektomie aufgrund geringerer Traumatisierung, kürzerer Verweildauer in der Klinik und ausgezeichneter Ergebnisse hinsichtlich Komplikationen die konventionelle Cholezystektomie als operatives Verfahren der Wahl verdrängt. Aufgrund einer erhöhten Inzidenz an Cholangiokarzinomen nach Cholezystektomie im Erwachsenenalter wurde die Diskussion um die Cholezystektomie als Alternativverfahren wieder aufgenommen. Daten bei Kindern existieren hierzu jedoch nicht.

Die Zertrümmerung solitärer, nicht röntgendichter Konkremente mittels der **extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie** stellt heute keine therapeutische Option mehr dar. Die anatomischen Verhältnisse bei kleinen Kindern (geringer Gallengangdurchmesser) und die hohe Rate an Rezidiven ließen dieses Verfahren in den Hintergrund treten.

Eine **medikamentöse Therapie** der Gallensteine kann auch im Kindesalter gelingen. Eine choleretische Behandlung mit Ursodesoxycholsäure stellt eine sinnvolle therapeutische Option bei Gallenblasen-Sludge und kleinen solitären Cholesterinkonkrementen mit einer Größe unter 5 mm dar. Eine Steinauflösung bei multiplen oder größeren Konkrementen gelang nur in Einzelfällen. Zudem erstreckt sich diese Therapie über mehrere Wochen, was ihre Anwendung bei symptomatischen Gallensteinen verbietet. Ursodesoxycholsäure findet vor allem in der Prävention von Steinrezidiven nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie und zur Vermeidung intrahepatischer Steinrezidive Anwendung. Da aber im päd-



■ **Abb. 20.3** Oberbauchsonogramm einer 13-jährigen Patientin mit symptomatischem Gallenstein: intraluminales Konkrement in der Gallenblase mit dorsaler Schallauslöschung. Mit freundl. Genehmigung von PD Dr. K. Schneider, Radiologie, Universitätskinderklinik München

iatrischen Krankengut die Bilirubinsteinen überwiegen, findet dieser Therapieansatz bei Kindern nur selten Anwendung.

Eine chemische Auflösung von Gallensteinen ist obsolet.

Eine Besonderheit hinsichtlich der Therapie stellen Gallensteine dar, deren Entdeckung sich nicht auf klinische Symptome begründet, sondern mehr dem medizinischen Zufall zu verdanken ist. Patienten mit asymptomatischen Gallensteinen sollten regelmäßig klinisch untersucht werden, von einer operativen Therapie ist jedoch Abstand zu nehmen.

20.3 Zystische Leber- und Nierenerkrankungen

T. Lang

20.3.1 Choledochuszysten

■ Epidemiologie

Choledochuszysten sind kongenitale, segmentale, zystische Erweiterungen des Gallengangs. Die Gruppe der Choledochuszysten wird entsprechend der **Klassifikation nach Todani** in 5 Subtypen eingeteilt.

Klassifikation der Choledochuszysten nach Todani

- Typ I
 - A: zystische, sackförmige Erweiterung des Ductus hepaticus communis
 - B: kurzstreckige, segmentale Erweiterung des Ductus hepaticus communis
 - C: diffuse, zylindrische Erweiterung des Ductus hepaticus communis
- Typ II: Divertikel des Ductus hepaticus communis und der Gallenblase

- Typ III: Choledochozele
- Typ IV:
 - A: multiple intra- und extrahepatische Zysten
 - B: multiple extrahepatische Zysten
- Typ V: Caroli-Krankheit

Die **Häufigkeit** der Choledochuszysten wird auf 1 : 13.000 bis 1 : 2.000.000 geschätzt. Die höchsten Prävalenzen werden aus dem asiatischen Raum berichtet (50 % aus Japan). Etwa die Hälfte der Patienten wird in den ersten 2 Lebensjahren diagnostiziert. Am häufigsten werden die Typen I und IV beobachtet. Mädchen sind 4-mal häufiger betroffen als Jungen.

■ Pathophysiologie

Die Ursache der Choledochuszysten ist unklar. Lokale Wandschwächen der Gallengangwand, isoliert erhöhte Proliferationen des Gallengepithels, Common-channel-Syndrom und Reflux von Pankreassaft in das distale Gallengangs-system mit daraus resultierenden entzündlich bedingten Stenosierungen sowie eine neuromuskuläre Dysfunktion scheinen zur Entstehung beizutragen. Choledochuszysten stellen in der Regel eine **isolierte Fehlbildung** dar.

➤ **Choledochuszysten gehen mit einem erhöhten Risiko von Gallengangkarzinomen einher. Am häufigsten werden Adenokarzinome beobachtet. Die Resektion der Zysten senkt das Risiko eines Gallengangkarzinoms signifikant.**

■ Klinisches Bild

Selten werden Choledochuszysten bereits mittels pränataler Ultraschalldiagnostik entdeckt. Die als charakteristisch beschriebene Symptomentrias aus Oberbauchschmerzen, abdominalen Raumforderung und Ikterus führt nur bei etwa 20 % der Patienten zur Diagnose. Häufiger werden Choledochuszysten bei der Abklärung unspezifischer **Oberbauchbeschwerden** oder einer unklaren **Cholestase** diagnostiziert. Die folgende Übersicht fasst die häufigsten klinischen Symptome zusammen.

Klinische Symptome von Choledochuszysten und ihre Häufigkeit im Kindesalter

- Ikterus: 52–90 %
- Erbrechen: 53 %
- Bauchschmerzen: 42–68 %
- Acholische Stühle: 36 %
- Hepatomegalie: 36–63 %
- Gallensteine: <10 %
- Pankreatitis: <5 %

Choledochuszysten gehen mit einem erhöhten Risiko von Cholangitiden, Steinbildung im Gallengangs-system und rezidivierenden Pankreatitiden einher. Selten wird der Verlauf einer Choledochuszyste durch eine **Zystenruptur** kompliziert.

Eine chronische Cholestase und eine daraus resultierende sekundäre biliäre Zirrhose werden bei 26–30 % der Patienten beobachtet.

■ Diagnostik

Als relativ uncharakteristisch sind **laborchemische Auffälligkeiten** zu werten. Neben erhöhten Aktivitäten der γ -Glutamyltranspeptidase (γ -GT) und der alkalischen Phosphatase im Serum sowie anderen auffälligen Cholestaseparametern und erhöhten Transaminasenwerten fallen gelegentlich laborchemische Zeichen einer akuten oder chronischen Pankreatitis auf.

Die entscheidende diagnostische Methode stellt die **Sonographie** des Abdomens dar. Eine genaue Darstellung der anatomischen Gegebenheiten, insbesondere von Strikturen und Anomalien des Pankreasausführungsgangs, ist nur durch eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) möglich. Diese invasive diagnostische Maßnahme sollte jedoch nur nach strenger Indikationsstellung herangezogen werden, da die Auslösung einer akuten Pankreatitis sowie Rupturen durch Injektion des Kontrastmittels in die Zyste beschrieben sind. Durch neue bildgebende Verfahren, insbesondere die Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) ergeben sich weniger invasive diagnostische Möglichkeiten, deren Anwendung jedoch einzelnen Zentren vorbehalten bleibt und deren Wertigkeit in der Darstellung des kindlichen Gallengangsystems noch nicht ausreichend geklärt ist.

■ Therapie

Die einzige therapeutische Option besteht in der kompletten **operativen Entfernung** der Zyste. Versuche einer weniger aggressiven operativen Korrektur in Form einer Drainage der Zyste ohne totale Resektion waren mit einer erhöhten Inzidenz von Strikturen und Rezidiven sowie einem weiterbestehenden Risiko für die Entwicklung von Cholangiokarzinomen verbunden. Als operative Therapie der Wahl gilt nach wie vor die Hepatikoduodenostomie oder für Typ-I-Zysten die Hepatikojejunostomie. Selten kann eine Cholechohepaticostomie erwogen werden. Eine Entfernung der Gallenblase hat sich in allen Fällen bewährt. Zudem kann durch diese Maßnahme das Risiko für die Entstehung von Gallensteinen und Cholangiokarzinomen signifikant gesenkt werden. Nur sehr beschränkte Erfahrungen existieren mit der Therapie der seltenen Formen der Choledochuszysten. Besonders die Therapie der Typ-V-Zysten erweist sich aufgrund der intrahepatischen Dilatationen als sehr schwierig. Der postoperative Verlauf kann durch Strikturen, gestörten Galleabfluss, Entwicklung von intra- und extrahepatischen Konkrementen sowie rezidivierende Cholangitiden kompliziert werden. Der Einsatz von Ursodesoxycholsäure zur Vermeidung von Cholangitiden und zur Prävention der Konkrementbildung zeigte in Einzelberichten und in unserem eigenen Krankengut einen positiven Effekt, jedoch stützen sich diese Beobachtungen nicht auf Therapiestudien mit größeren Patientenkollektiven.

20.3.2 Solitäre Leberzysten

Solitäre Leberzysten sind **seltene Fehlbildungen** der Leber. In der Regel entstammen sie den Gallengängen. Häufig asymptomatisch, werden sie in der Regel zufällig entdeckt. Gelegentlich können sie als Raumforderung im oberen rechten Quadranten des Abdomens imponieren. Einzelfälle von Rupturen, Einblutungen und Infektionen sind beschrieben.

20.3.3 Caroli-Syndrom

Im Jahre 1958 wurden von Caroli und Kollegen zwei Krankheitsbilder charakterisiert, welche mit multiplen **Stenosen** des intra- und extrahepatischen Gallengangsystems in Kombination mit einer polyzystischen Degeneration der Nieren einhergehen.

Der **Typ I** (nach der neuen Nomenklatur „Caroli-Syndrom“) ist durch Stenosierungen und Ektasien der Gallengänge bei einer typischen kongenitalen Fibrose charakterisiert. Der **Typ II** (oder „Caroli-Krankheit“) imponiert durch eine isolierte Stenosierung und Ektasie der Gallenwege ohne die histologischen Zeichen einer kongenitalen Fibrose.

Beide Erkrankungen werden autosomal-rezessiv vererbt und sind in hohem Maße mit einer **polyzystischen Nierenerkrankung** assoziiert. Gelegentlich findet sich ein Caroli-Syndrom bei einer kongenitalen Choledochuszyste. Fälle eines Caroli-Syndroms, welches auf den linken Leberlappen beschränkt ist, sind beschrieben.

■ Klinisches Bild

Intermittierende Bauchschmerzen, Hepatomegalie, rezidivierende Cholangitiden sowie intra- und extrahepatische Gallensteine mit den entsprechenden Symptomen sind die häufigsten klinischen Zeichen. Bei fortgeschrittener Erkrankung kommen die Symptome der portalen Hypertension hinzu.

■ Diagnostik

Die Diagnose eines Caroli-Syndroms kann letztlich nur durch **bildgebende Verfahren** gestellt werden. Neben der Ultraschalluntersuchung des Abdomens, durch die der Verdacht der Erkrankung gestellt werden kann (segmentale Erweiterung der intra- und extrahepatischen Gallenwege), sind MRCP und konventionelle Cholangiographie (perkutan oder mittels ERCP) die bildgebenden Verfahren der Wahl.

■ Therapie

Die Therapie des Caroli-Syndroms erfolgt symptomatisch, bei rezidivierenden Cholangitiden in Form einer breit wirksamen antibiotischen Behandlung. Daten zur Wirksamkeit von Ursodesoxycholsäure stehen nicht zur Verfügung. Es liegt jedoch nahe, dass eine Dilution der Galle einen verbesserten Fluss gewährleistet. Bei lokalisiertem Caroli-Syndrom ist eine Leberteilresektion möglich, bei einem generalisierten Caroli-Syndrom stellt die **Lebertransplantation** die letzte und vielfach einzige therapeutische Option dar.

20.3.4 Kongenitale Leberfibrose

Die kongenitale Leberfibrose ist ein Krankheitsbild, welches durch Störungen in der Organogenese der Leber entsteht. Es ist charakterisiert durch Fibrosierung des Leberparenchyms, eine daraus entstehende portale Hypertension und eine polyzystische Nierenerkrankung. Am häufigsten wird eine Assoziation mit einer autosomal-rezessiv vererbten **polyzystischen Nierenerkrankung** beobachtet. Selten findet sich die hepatische Fibrose auch als singuläres Krankheitsbild oder in Kombination mit der autosomal-dominant vererbten Form der polyzystischen Degeneration der Nieren.

■ Klinisches Bild

Die klinische Manifestation der kongenitalen Leberfibrose ist relativ uncharakteristisch. Es werden **4 klinische Typen** unterschieden:

- kongenitale Leberfibrose mit portaler Hypertension,
- cholangitische Verlaufsform,
- Kombination aus cholangitischer Verlaufsform und portaler Hypertension,
- oligosymptomatische Verlaufsform.

Bis auf laborchemische Veränderungen, wie sie bei jeder portalen Hypertension mit sekundärem Hyperspleniesyndrom zu beobachten sind, finden sich bei der kongenitalen Leberfibrose nur selten Auffälligkeiten der Laborparameter. Die Serumaktivitäten der Transaminasen sind in der Regel normal, ebenso die Lebersyntheseparameter. Die Leber ist palpatorisch in der Regel nicht vergrößert; wenn sie tastbar ist, fällt eine **derbe Konsistenz** auf.

Bildgebende Verfahren wie die Sonographie und die Computertomographie des Abdomens zeigen eine inhomogene, fleckige Leberparenchymstruktur. Durch eine ergänzende Doppleruntersuchung der Lebergefäße können Hinweise auf das Vorliegen einer portalen Hypertension gewonnen werden.

Bei der **histologischen Untersuchung** der Leber zeigt sich ein relativ charakteristisches Bild einer Leberfibrose mit breiten Bindegewebesepten. In den Portalfeldern finden sich die charakteristischen Veränderungen der „ductular plate malformations“ (irreguläre, verzweigte Gallengangproliferationen mit Verbindung zum Gallengangsystem). Im Gegensatz zu vielen anderen Krankheitsbildern, die mit einer Leberfibrose einhergehen, finden sich bei der kongenitalen Leberfibrose kaum entzündliche Infiltrate in den Portalfeldern oder im Leberparenchym. In den Portalfeldern sind hypoplastische Pfortaderäste neben hypertrophierten Ästen der arteriellen Versorgung durch die A. hepatica zu erkennen.

■ Therapie

Die Therapie der kongenitalen Leberfibrose erfolgt zunächst immer **symptomatisch**. In vielen Fällen mit geringer Progredienz der Erkrankung entspricht dieses Vorgehen auch der langfristigen Therapie. Bei der cholangitischen Verlaufsform sind regelmäßige antibiotische Behandlungen indiziert, begleitend sollte eine choleretische Therapie mit Ursodesoxy-

cholsäure hinzukommen. Bei der durch eine portale Hypertension komplizierten kongenitalen Leberfibrose steht die Therapie der Folgeschäden der portalen Hypertension im Vordergrund: Therapie und Prophylaxe der Ösophagusvarizen, in wenigen Fällen Anlage eines portosystemischen Shunts. Die Lebersyntheseleistung der betroffenen Leber ist in der Regel über einen langen Zeitraum nicht eingeschränkt, sofern die drohenden Komplikationen rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Die Lebertransplantation ist die letzte therapeutische Option, die für schwere Verläufe zur Verfügung steht.

20.3.5 Autosomal-rezessiv vererbte polyzystische Nierenerkrankung

Die klinischen Charakteristika der autosomal-rezessiv vererbten polyzystischen Nierenerkrankung sind Veränderungen des Gallengangsystems in der Leber („ductular plate malformation“: kongenitale Leberfibrose mit Gallengangveränderungen bis hin zum Caroli-Syndrom) sowie zystische Veränderungen der Sammelrohre der Nieren. Der **Genlokus** wurde im Jahre 1995 identifiziert, er liegt auf Chromosom 6 (6p21-p12).

■ Klinisches Bild

Der klinische Verlauf ist im Wesentlichen von der **Progredienz** der Erkrankung abhängig. Bei betroffenen Kindern fallen deutlich vergrößerte Nieren, eine derbe Konsistenzvermehrung der Leber und im Fall einer portalen Hypertension, die in der Regel vor dem 12. Lebensjahr komplizierend hinzukommt, eine Splenomegalie auf.

Die **laborchemischen Veränderungen** sind ebenfalls stark von der Schwere der Erkrankung abhängig. Erhöhte Serumharnstoff- und -kreatininwerte finden sich bei einer ausgeprägten Nierenbeteiligung. Die Lebersyntheseparameter, die Transaminasenaktivitäten, die Serumalbuminkonzentration und die Bilirubinwerte sind in der Regel nur leicht erhöht (wenn überhaupt). Erst im Zuge der fortgeschrittenen portalen Hypertension finden sich die charakteristischen laborchemischen Veränderungen eines Hyperspleniesyndroms.

Die Diagnose dieses Krankheitsbildes wird in den meisten Fällen mittels **Ultraschalluntersuchung** gestellt sowie durch Nieren- und Leberbiopsien bestätigt.

■ Therapie

Die Therapie der autosomal-rezessiv vererbten Form der polyzystischen Nierenerkrankung erfolgt **symptomatisch**. Das Spektrum der Therapie reicht von therapeutischen Maßnahmen einer leichten Niereninsuffizienz bis hin zur kombinierten Nieren-Leber-Transplantation.

20.3.6 Autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung

Die autosomal-dominant vererbte Form dieser Erkrankung ist mit einer Häufigkeit von 1 : 400 bis 1 : 1000 eine der Hauptindikationen zur Nierentransplantation. Sie ist durch das

■ **Tab. 20.2** Primäre Lebertumoren des Kindesalters: Altersverteilung und Häufigkeit

Alter	Malignome	Benigne Tumoren
Säuglinge und Kleinkinder	<ul style="list-style-type: none"> – Hepatoblastom: 43 % – Rhabdoidtumor: 1 % – Maligne Keimzelltumoren: 1 % 	<ul style="list-style-type: none"> – Hämangioendotheliom und kavernoöses Hämangiom: 13 % – Mesenchymales Hamartom: 6 % – Teratom: 1 %
Schulkinder und Jugendliche	<ul style="list-style-type: none"> – Hepatozelluläres Karzinom: 23 % – Sarkom: 6 % 	<ul style="list-style-type: none"> – Adenom: 2 % – Fokal-noduläre Hyperplasie: 2 %
Andere Tumoren: 2 %		

gleichzeitige Vorkommen von Leber- und Nierenzysten charakterisiert. Im Gegensatz zur autosomal-rezessiv vererbten ist die dominante Form mit weiteren **Fehlbildungen** assoziiert: Herzvitien (vornehmlich Klappenfehler), Arterienaneurysmen, Pankreaszysten, Kolondivertikel und Inguinalhernien. Die hepatische Beteiligung besteht hauptsächlich in einer polyzystischen Umwandlung, in seltenen Fällen kommen eine kongenitale Leberfibrose oder ein Caroli-Syndrom vor. In den meisten Fällen verläuft die Erkrankung nur sehr langsam progredient, sie wird bei einem Großteil der betroffenen Patienten erst nach dem 40. Lebensjahr klinisch manifest.

20.4 Lebertumoren

D. von Schweinitz

Primäre Lebertumoren sind im Kindesalter sehr selten. Dabei umfassen sie eine große Anzahl von benignen und malignen Neoplasien, die jeweils einer spezifischen Therapie bedürfen. Deshalb ist eine rasche und zielführende Diagnostik wichtig. Bei den häufigeren malignen Neoplasien wird meist eine intensive Chemotherapie mit ausgedehntem chirurgischem Vorgehen notwendig. Selten kommt eine Lebertransplantation infrage. Die häufigsten Tumoren sind das embryonale Hepatoblastom bei jungen und das hepatozelluläre Karzinom bei älteren Kindern. Benigne Tumoren müssen teilweise reseziert, können jedoch teilweise auch beobachtet werden. Wichtig ist, dass alle Malignome in spezialisierten kideronkologischen Einheiten behandelt werden und dass alle Tumorresektionen von Chirurgen durchgeführt werden, die Erfahrung mit der Leberchirurgie bei Kindern haben. Eine aktuelle Monographie gibt über alle Aspekte kindlicher Lebertumoren sehr detailliert Auskunft (Zimmermann et al. 2011).

■ Epidemiologie und Genetik

Primäre Lebertumoren sind im Kindesalter selten. Sie machen lediglich 0,3–2 % aller pädiatrischen Tumoren aus und treten mit einer Rate von 0,5–2,5/1 Mio. Menschen auf. Am häufigsten kommen Hepatoblastome bei jungen und hepatozelluläre Karzinome (HCC) bei älteren Kindern vor (■ Tab. 20.2), wobei es eine relativ typische Verteilung der Tumoren auf die verschiedenen Altersgruppen gibt.

Hepatoblastome kommen gehäuft beim Wiedemann-Beckwith-Syndrom und anderen Hemihypertrophiesyndro-

men vor. Ein gehäuftes Auftreten wird auch bei Kindern nach extremer Frühgeburt beobachtet. Gleiches gilt für Kinder aus Familien mit familiärer Polyposis coli. Dabei findet sich in den Tumoren nur selten eine Mutation des APC-(Adenomatöse Polyposis-coli-)Gens. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass wohl viele Hepatoblastome eine genetische Alteration an einer Stelle des entwicklungsassoziierten WNT-(„Wingless“-) Signalwegs und/oder im IGF-II-(„insulin-like-growth-factor-II-“)Signalweg aufweisen.

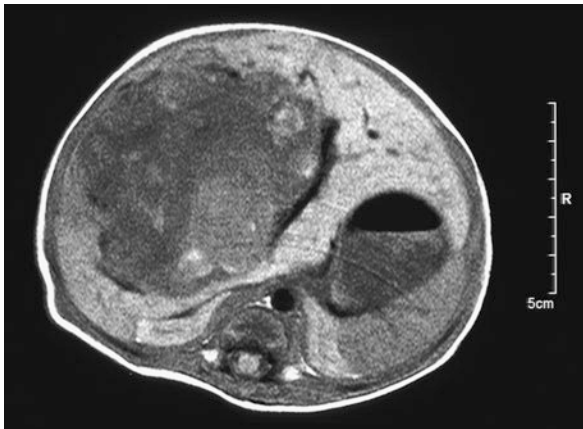
Das HCC ist mit einer Reihe genetischer Syndrome assoziiert (Tyrosinämie, Alagille-Syndrom, Ataxia teleangiectatica, Fanconi-Anämie) und kann bei frühkindlicher Zirrhose auftreten. In der Dritten Welt ist die häufigste Ursache eines kindlichen HCC eine konnatale Hepatitis B oder C. Im Gegensatz zum Hepatoblastom findet man beim HCC gehäuft Mutationen des TP53-Tumorsuppressorgens.

Endotheliale bzw. Gefäßtumoren kommen relativ häufig in der Leber vor. Insbesondere beim Neugeborenen ist das **infantile Hämangioendotheliom** der häufigste Lebertumor überhaupt. Als mesenchymale Tumoren treten in der frühen Kindheit das benigne mesenchymale Hamartom und bei älteren Kindern maligne Sarkome als häufigste Tumoren auf (von Schweinitz 2005).

■ Pathogenese

Heute erscheint es recht sicher, dass Hepatoblastome aus entarteten, frühen, pluripotenten hepatozytären Zellen entstehen. Hierbei könnte einer der dafür notwendigen Gendefekte den **WNT-Signalweg** betreffen. Weitere Ursachen sind noch unklar. Entsprechend des Ausgangsgewebes können Hepatoblastome sowohl rein epithelial als auch gemischt epithelial und mesenchymal wachsen. Histologisch kann die epitheliale Tumorkomponente höher differenziert sein und die fetale Leber imitieren oder weniger differenziert die embryonale. Wenige Hepatoblastome haben undifferenziertes, kleinzelliges Gewebe. Je unreifer das Hepatoblastom, desto aggressiver ist sein Wachstum und desto weniger spricht es auf eine Chemotherapie an. Somit hat der histologische Differenzierungsgrad auch eine prognostische Bedeutung für die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Im Gegensatz zur Dritten Welt kann in Mitteleuropa selten eine Hepatitis B oder C als Ursache eines kindlichen HCC festgestellt werden, in den meisten Fällen besteht auch keine Leberzirrhose. Histologisch gleicht das HCC des Kindes- und



■ **Abb. 20.4** Computertomogramm eines großen, zentral liegenden Hepatoblastoms bei einem 6 Wochen alten Säugling

Jugendlichenalters dem des Erwachsenen mit seinen hoch und gering differenzierten Formen. Eine speziell bei Jugendlichen vorkommende Form ist der **fibrolamelläre Typ**, der histologisch epitheliale Karzinomzellen zeigt, die von fibrösem Gewebe umschlossen sind. Diese Form wächst relativ langsam und metastasiert spät, spricht jedoch kaum auf eine Chemotherapie an. In den vergangenen Jahren wurden zunehmend Tumoren bei Schulkindern beschrieben, die histologische Merkmale sowohl von Hepatoblastomen als auch von HCC tragen und als **transitionelle epitheliale Lebertumoren** bezeichnet werden.

Über die Pathogenese der **seltene Lebertumoren** des Kindesalters ist kaum etwas bekannt; sie unterscheidet sich jedoch nicht von derjenigen vergleichbarer Tumoren anderer Körperregionen. Dies gilt sowohl für maligne Rhabdoidtumoren, maligne Keimzelltumoren und Sarkome als auch für die benignen Tumoren (Teratom, Adenom, fokal-noduläre Hyperplasie). Wie Hämangiome und Hämangioendotheliome anderer Körperregionen entstehen diese auch in der Leber oft durch bereits pränatale Wucherung von Endothelzellen. Hierbei besteht der wesentliche histologische Unterschied darin, dass in Hämangiomen die Endothelzellen große Lagunen umschließen, während sie beim Hämangioendothelium in mehreren Schichten oder auch in soliden Tumorformationen angeordnet sind. Das mesenchymale Hamartom scheint aus einer Fehlentwicklung der Periportalfelder zu entstehen und bietet histologisch das Bild einer fibrösen Formation mit großen Zysten, Gallengängen und insbesondere portalen Gefäßen (Meyers et al. 2011).

■ **Klinisches Bild**

Die meisten Lebertumoren werden als große, schmerzlose, tastbare Raumforderung im Abdomen entdeckt (■ Abb. 20.4). Abgeschlagenheit, Inappetenz oder gar Tumorkachexie kommen nur und vor allem beim HCC im fortgeschrittenen Stadium vor. Auch Ikterus oder Leberfunktionsstörungen und Aszites sind sehr selten. Hohes Fieber bei jungen Kindern oder Pubertas praecox können erste Symptome eines Hepatoblastoms sein. Sehr große Hämangiome oder Hämangio-

endotheliome können bei jungen Säuglingen zu einer Linksherzinsuffizienz und/oder einer Verbrauchskoagulopathie mit Kasabach-Merritt-Syndrom führen. Besonders schwierig kann die Differenzialdiagnose zwischen einem Hepatoblastom, einem Hämangioendothelium, einem mesenchymalen Hamartom und einem Leberbefall durch ein Neuroblastom beim Neugeborenen oder sehr jungen Säugling sein (von Schweinitz 2006).

■ **Diagnostik**

Labordiagnostisch zeigen viele Kinder eine Anämie, beim HCC selten eine Polyzythämie. Beim Hepatoblastom findet sich oft eine ausgeprägte Thrombozytose. Leber- und Gerinnungsdiagnostik ergeben meist normale Befunde. Als virologische Tests werden solche zum Nachweis von Hepatitis-A-, -B- und -C-Virus sowie von Zytomegalie-, Epstein-Barr-Virus und HIV-1 gefordert. Der wichtigste Tumormarker ist α -Fetoprotein, dessen Serumkonzentration beim Hepatoblastom in 80 % der Fälle exzessiv und beim HCC zu 50 % deutlich erhöht ist. Beim Hepatoblastom können auch die Spiegel von β -HCG (humanes Choriongonadotropin β) und Testosteron erhöht sein, unspezifisch sind pathologische Spiegel von LDH (Laktatdehydrogenase), Ferritin und CEA (karzinoembryonales Antigen).

Bei der **bildgebenden Diagnostik** steht die Sonographie der Leber an erster Stelle für die Zuordnung des Tumors zur Leber und zu den Gefäßen. Zusätzlich sollte stets eine Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel (■ Abb. 20.4) und/oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden; eine Angiographie ist nur selten erforderlich. Stets sollte die Bildgebung eine Zuordnung des Tumors zum präoperativen PRETEXT-(„Pretreatment-extension“-)Gruppensystem (■ Abb. 20.5) ermöglichen. Neben einem Thoraxröntgenbild ist immer ein Lungencomputertomogramm notwendig, um Metastasen sicher ausschließen oder nachweisen zu können. Beim HCC ist eine Knochenszintigraphie indiziert, eine zerebrale MRT oder CT muss nur bei klinischer Symptomatik einer zerebralen Metastasierung erfolgen. Das FDG-PET (Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie) und das PET-CT sind in ihrer Aussagekraft noch nicht gesichert.

➤ **Die Konstellation eines großen Lebertumors im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren zusammen mit einer stark erhöhten Serumkonzentration des α -Fetoproteins (>1000 ng/ml und >3-Faches der Altersnorm) und ggf. einer Thrombozytose oder einem erhöhten Serum- β -HCG-Wert macht die Diagnose eines Hepatoblastoms sicher genug, um ohne histologische Bestätigung eine chemotherapeutische Behandlung einzuleiten. Alle anderen Kinder bedürfen jedoch einer histologischen Diagnostik.**

Für eine sichere histologische Diagnose benötigt der Pathologe ausreichend repräsentatives Tumormaterial. Ob hierfür perkutane Stanzbiopsien oder kleine, laparoskopisch entnommene Biopsien ausreichen, ist umstritten. Feinnadelbiopsien

sind abzulehnen. Am sichersten ist die **offene Tumorbiopsie** mit gleichzeitiger Beurteilung der Resektabilität und Entnahme auffälliger Lymphknoten (HCC!) über eine Laparotomie (von Schweinitz u. Till 2010; Zimmermann et al. 2011).

Für ein **Staging** von Hepatoblastom und HCC soll nach internationaler Übereinkunft beim Hepatoblastom und kindlichen HCC das PRETEXT-Gruppensystem der Internationalen Gesellschaft für Kinderonkologie (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, SIOP) verwendet werden, das bereits prätherapeutisch aufgrund der Bildgebung anwendbar ist und eine hohe prognostische Aussagekraft besitzt. Es beschreibt die Ausdehnung des Tumors über die 4 chirurgisch relevanten Sektoren der Leber und hält Gefäßinvasion (V, P), extrahepatische Ausdehnung (E) und Metastasierung (M) fest (Abb. 20.5; von Schweinitz u. Till 2010; Zimmermann et al. 2011).

■ Therapie und Prognose

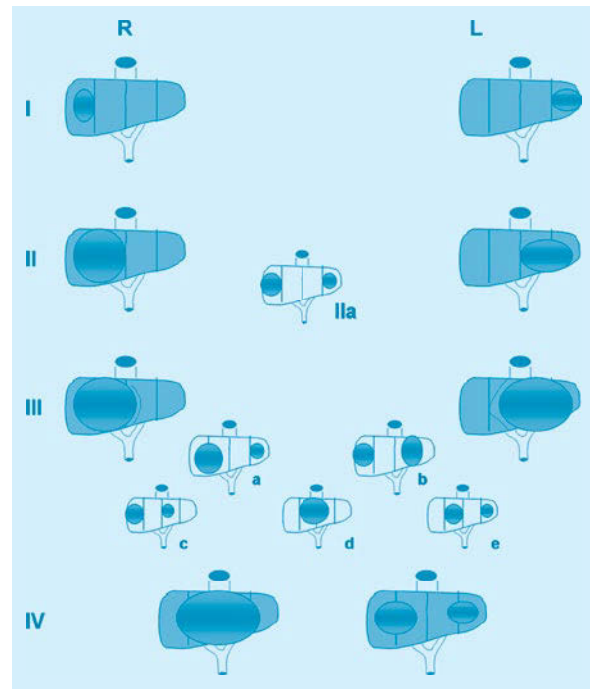
➤ **Prinzipiell gilt für alle malignen Lebertumoren, dass eine Heilung nur nach einer kompletten chirurgischen Entfernung zu erwarten ist.**

■ ■ Hepatoblastom

Da das Hepatoblastom in der Regel gut auf eine **Chemotherapie** anspricht, ist hier eine präoperative Therapie quasi immer indiziert, um eine Resektion einfacher und sicherer werden zu lassen und allfällige (Mikro-)Metastasen zu eliminieren. Eine primäre Resektion ist nur bei sehr kleinen, peripheren Tumoren gerechtfertigt. Cisplatin ist das nachweislich wirksamste Zytostatikum. Dieses wird für Standardrisiko-Hepatoblastome entweder für 2–3 Kurse kombiniert mit Doxorubicin angewendet (Häberle et al. 2003; Pritchard et al. 2000) oder als Monotherapie in 6 Kursen gegeben (Perilongo et al. 2009), gefolgt von der chirurgischen Tumorresektion. Nach jeweils 2 Kursen soll die Resektabilität mit erneuter Bildgebung evaluiert werden. Nach der Resektion sollen entweder noch ein Kurs Cisplatin/Doxorubicin oder 2 Kurse Cisplatin mono verabreicht werden. Bei Hochrisikopatienten mit einem multifokalen, die gesamte Leber einnehmenden Tumor, makroskopischer Gefäßinvasion, Lymphknotenbefall und/oder Fernmetastasen hat die Kombination von Cisplatin/Etoposid als Hochdosischemotherapie mit notwendiger Stammzelltransplantation (von Schweinitz 2005) nur gleich gute Ergebnisse erbracht wie die konventionell dosierte Therapie mit Cisplatin und Carboplatin/Doxorubicin in raschem (2-wöchentlichem) Wechsel über 7 Kurse (Zsiros et al. 2010). Letzteres Regime wird derzeit wegen der leichteren und ökonomischeren Handhabung für diese Patienten empfohlen. Auch hier ist eine postoperative adjuvante Therapie mit 3 Kursen indiziert.

Bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie und fehlendem extrahepatischem Tumor, aber Befall der gesamten Leber ist durchaus eine **Lebertransplantation** erfolgversprechend (Otte et al. 2004). Nach Chemotherapie sollten restliche Lungemetastasen reseziert werden.

Mit einer solchen Strategie kann ein durchschnittliches tumorfreies Langzeitüberleben von ca. 80 % erreicht werden, wobei dies für Standardrisikopatienten bei 90 %, für Hochri-



■ **Abb. 20.5** Das PRETEXT-Gruppensystem der Internationalen Gesellschaft für Kinderonkologie (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, SIOP)

sikopatienten jedoch nur bei 65 % liegt. Kinder mit einem Tumorrezidiv haben eine schlechte Prognose (Meyers et al. 2011).

■ ■ Hepatozelluläres Karzinom

Wegen des schlechten Ansprechens auf eine Chemotherapie sollte bei Verdacht auf ein HCC stets eine primäre radikale **Resektion** angestrebt werden. Bei der Mehrzahl der Fälle ist eine solche jedoch nicht möglich. Hier hat es sich mangels besserer Therapieregimes noch am besten bewährt, die Chemotherapieprotokolle für Hochrisikohepatoblastome zu verwenden. Hier kann mit verschiedenen Zytostatika in 50 % der Fälle ein vorübergehendes Ansprechen beobachtet werden, wonach bei einigen Kindern auch eine chirurgische Sanierung möglich ist. Ob ein im Rahmen einer internationalen Therapiestudie geplantes Regime mit Cisplatin, Doxorubicin und dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib (Schmid et al. 2012) bessere Erfolge erbringt, bleibt abzuwarten. Lokalisierte HCC können mittels arterieller Chemoembolisierung oder Radiofrequenzablation angegangen werden. Die beste vorbeugende Maßnahme in Hepatitis-B-Virus-endemischen Gebieten ist die Reihenimpfung im frühen Kindesalter, wie in Taiwan gezeigt wurde (Chang et al. 1997). Insgesamt liegt die Heilungsrate beim kindlichen HCC bei etwa 40 %, wobei Kinder mit primär resektablen Tumoren eine 90%ige Chance auf ein tumorfreies Überleben haben (Czauderna et al. 2002).

■ ■ Nichtepitheliale Malignome

Diese werden nach den Regeln für die jeweilige Tumorentität auch an anderer Lokalisation entsprechend den pädiatrisch-

onkologischen Protokollen behandelt. Dies gilt für alle Sarkome der Leber sowie für Rhabdoidtumoren, aber auch für Keimzelltumoren. Meist steht, außer bei guter Resektabilität, eine primäre **Induktionschemotherapie** mit mehreren Zytostatika im Vordergrund, um nach Tumorregression eine sicherere Resektion zu erreichen. Hierbei liegt die Heilungsrate für die meisten Sarkome bei 40–60 %, während sie für Rhabdoidtumoren sehr schlecht, für Keimzelltumoren hingegen deutlich besser ist (Meyers et al. 2011).

■ ■ Benigne Lebertumoren

Bei den relativ häufigen **vaskulären Raumforderungen** Hämangiom und infantiles Hämangioendotheliom des Neugeborenen kann bei eindeutigem Befund der bildgebenden Diagnostik, nicht nachweisbaren Tumormarkern und fehlender klinischer Symptomatik zunächst zugewartet und die Läsion mittels geeigneter Bildgebung kontrolliert werden. Auch bei Zeichen der Regression muss man den Tumor bis zur vollständigen Involution beobachten, da vereinzelt die Entstehung eines Angiosarkoms aus Resten gutartiger vaskulärer Tumoren beschrieben wurde. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz durch den Links-rechts-Shunt oder einer Verbrauchskoagulopathie mit Kasabach-Merritt-Syndrom muss die Läsion therapeutisch angegangen werden. Hier kann bei ausreichender Zeit eine medikamentöse Therapie mit Propranolol, ggf. auch mit Kortikosteroiden zum Erfolg führen. Mit stärkeren Nebenwirkungen behaftet ist die Gabe von α -Interferon oder von Zytostatika wie Vincristin oder Cyclophosphamid, während die Anwendung von anderen Angiogenesehemmern noch experimentellen Charakter hat. Eine Bestrahlung ist kaum indiziert. Bei hochakuter Symptomatik kann eine interventionelle Embolisierung der zuführenden Leberarterienäste oder ein chirurgisches Vorgehen mit einer Ligatur des betroffenen A.-hepatica-Astes oder auch eine Resektion Erfolg haben, allerdings verbunden mit den jeweiligen Risiken (von Schweinitz 2006).

Mesenchymale **Hamartome** des Säuglings- und Kleinkindalters sollten wenn möglich reseziert werden, da ihr langfristiges biologisches Verhalten unklar ist und die Entwicklung von Fibrosarkomen in Restläsionen beschrieben wurde. Das Gleiche gilt für die sehr seltenen **Teratome**. Ein bei Klein- und Schulkindern vorkommendes **Adenom** sowie die **fokal-noduläre Hyperplasie** sollten histologisch gesichert werden. Adenome sind wegen der langfristig unsicheren Dignität zu resezieren, wohingegen bei der fokal-nodulären Hyperplasie in ungünstiger Lokalisation oder großer Ausdehnung wegen der fehlenden malignen Potenz und einer relativ großen Rezidivfreudigkeit ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt ist (von Schweinitz 2006).

Literatur

Literatur zu Abschn. 20.1

Davison S (2002) Coeliac disease and liver function. Arch Dis Child 87: 293–296

Flynn DM, Mohan N, McKiernan P et al. (2003) Progress in treatment and outcome for children with neonatal hemochromatosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal 88: F124–127

Hasle H, Niemeyer CM, Chessels JM et al. (2003) A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. Leukemia 17: 2531–2532

Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G (1998) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 12: 417–433

Lavine JE, Schwimmer JB (2004) Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. Clin Liver Dis 8: 549–558

Patton HM, Yates K, Unalp-Arida A et al. (2010) Association between metabolic syndrome and liver histology among children with non-alcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 105: 2093–2102

Rand EB, Karper SJ, Kelly S et al. (2009) Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulins. J Pediatr 155: 566–571

Smyth C, Kelleher D, Keeling PW (2002) Hepatic manifestations of gastrointestinal diseases. Inflammatory bowel disease, celiac disease and Whipple's disease. Clin Liver Dis 6: 1013–1032

Literatur zu Abschnitt 20.2

Bor O, Dinleyici EC, Kebapci M, Aydogdu SD (2004) Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: a prospective study. Pediatr Int 46: 322–324

Bruch SW, Ein SH, Rocchi C, Kim PC (2000) The management of nonpigmented gallstones in children. J Pediatr Surg 35: 729–732

Cahalane MJ, Neubrand MW, Carey MC (1988) Physical chemical pathogenesis of pigment stones. Semin Liver Dis 8: 317–328

Davenport M (2003) Laparoscopic surgery in children. Ann R Surg Engl 85: 324–330

Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E (2010) The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. Semin Liver Dis 30(2): 134–46

De Caluwe D, Akl U, Corbally M (2001) Cholecystectomy versus cholecystolithotomy for cholelithiasis in childhood: long term outcome. J Pediatr Surg 36: 1518–1521

Friesen CA, Roberts CC (1989) Cholelithiasis: clinical characteristics in children. Clin Pediatr 7: 294–298

Gamba PG, Zancan L, Midrio P et al. (1997) Is there a place for medical treatment in children with gallstones? J Pediatr Surg 32: 476–478

Halpern Z, Vinograd Z, Laufer H et al. (1996) Characteristics of gallbladder bile of infants and children. JPGN 23: 147–150

Heubi JE, Lewis LG (1994) Diseases of the gallbladder in infancy, childhood and adolescence. In: Suchy FJ (ed) Liver disease in children. Mosby Year Book, St Louis, pp 605–621

Holcomb GW Jr, Holcomb GW (1991) Cholelithiasis in infants, children, and adolescents. Pediatr Rev 11: 268–274

Johnston DE, Kaplan MM (1993) Pathogenesis and treatment of gallstones. N Engl J Med 328: 412–421

Jüngst D, Lang T, Ritter C v., Paumgartner G (1988) Cholesterol nucleation time in gallbladder bile of patients with multiple or solitary cholesterol gallstones. Hepatology 15: 804–808

Lobe TE (2000) Cholelithiasis and cholecystitis in children. Semin Pediatr Surg 9: 170–176

Reif S, Sloven DG, Lebenthal E (1991) Gallstones in children. AJDC 145: 105–108

Schirmer WJ, Grisoni ER, Gauderer WL (1989) The spectrum of cholelithiasis in the first year of life. J Pediatr Surg 24: 1064–1067

Schweitzer P, Lenz MP, Kirschner HJ (2000) Pathogenesis and symptomatology of cholelithiasis in childhood. A prospective study. Dig Surg 17: 459–467

Literatur

- Shaffer EA (1996) Gallbladder disease. In: Walker EA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*. Mosby Year Book, St Louis, pp 1399–1420
- Stringer MD, Taylor DR, Soloway RD (2003) Gallstone composition: are children different? *J Pediatr* 142: 435–440
- Topal B, Van de Moortel M, Fieuws S et al. (2003) The value of magnetic resonance cholangiopancreatography in predicting common bile duct stones in patients with gallstone disease. *Br J Surg* 90: 42–47
- Ure BM, Jesch NK, Nustede R (2004) Postcholecystectomy syndrome with special regard to children. *Eur J Pediatr Surg* 14: 221–225
- Wesdorp I, Bosman D, Graaff A de et al. (2000) Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31: 411–417
- Zargar SA, Javid G, Khan BA et al. (2003) Endoscopic sphincterotomy in the management of bile duct stones in children. *Am J Gastroenterol* 98: 586–589
- Literatur zu Abschn. 20.3**
- Alvarez F, Bernard O, Brunelle F (1981) Congenital hepatic fibrosis in children. *J Pediatr* 99: 370–375
- Ando H, Kaneko K, Ito F, Seo T, Ito T (1997) Operative treatment of congenital stenoses of the intrahepatic bile ducts in patients with choledochal cysts. *Am J Surg* 173: 491–494
- Asselah T, Ernst O, Sergent G et al. (1998) Caroli's disease: A magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis. *Am J Gastroenterol* 93: 109
- Babitt DP, Starshak RJ, Clemett AR (1973) Choledochal cyst: a concept of etiology. *AJR* 119: 57–62
- Bernstein J, Slovis TL (1992) Polycystic disease of the kidney. In: Edelman CM (ed) *Pediatric kidney disease*, Vol 2. Little Brown, Boston, pp 1139–1153
- Bristow C (1856) Cystic disease of the liver associated with a similar disease of the kidneys. *Trans Pathol Soc Lond* 7: 229–234
- Calvet JP, Grantham JJ (2001) The genetics and physiology of polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 21: 107
- Desmet VJ (1992) What is congenital hepatic fibrosis? *Histopathology* 20: 465
- Desmet VJ (1998) Ludwig symposium on biliary disorders, part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc* 73: 80
- Donovan MJ, Kozakewich H, Perez-Atayde A (1995) Solitary non parasitic cysts of the liver. *Pediatr Pathol Lab Med* 15: 419–428
- Gabow PA (1993) Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 329: 322–342
- Guay-Woodford LM, Mucher G, Hopkins SD (1995) The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease maps to chromosome 6p21.1-p12: implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 56: 1101–1107
- Harjai MM, Bal RK (2000) Caroli syndrome. *Pediatr Surg Int* 16: 431
- Heyman MB, Shapiro HA, Thaler MM (1988) Endoscopic retrograde cholangiography in the diagnosis of biliary malformations in infants. *Gastrointest Endosc* 34: 449–453
- Ishibashi T, Kasahara K, Yasuda Y et al. (1997) Malignant change in biliary tract after excision of choledochal cyst. *Br J Surg* 84: 1687–1691
- Karrer FM, Hall RJ, Steward BA, Lilly JR (1990) Congenital biliary tract disease. *Surg Clin North Am* 70: 1403–1418
- Kerr DNS, Harrison CV, Sherlock S (1961) Congenital hepatic fibrosis. *Q J Med* 30: 91–117
- Kim MJ, Han SJ, Yoon CS et al. (2002) Using MR cholangiopancreatography to reveal anomalous pancreaticobiliary ductal union in infants and children with choledochal cysts. *Am J Roentgenol* 179: 209
- Kim SH, Lim JH, Yoon HK et al. (2000) Choledochal cyst: Comparison of MR and conventional cholangiography. *Clin Radiol* 55: 378
- Kopera T, Vogl S, Satzinger U, Schulz F (1997) Nonparasitic cysts of the liver: Results and options of surgical treatment. *World J Surg* 21: 850
- Lieberman E, Salinas-Madriral L, Gwinn JL (1971) Infantile polycystic kidney disease of the kidney and the liver: clinical pathologic and radiologic correlations and comparison with congenital hepatic fibrosis. *Medicine* 50: 277–318
- Matsubara H, Oya N, Suzuki Y et al. (1997) Is it possible to differentiate between choledochal cyst and congenital biliary atresia (type I cyst) by antenatal ultrasonography? *Fetal Diagn Ther* 12: 306–308
- Miyano T, Yamataka A, Kato Y et al. (1996) Hepaticenterostomy after excision of choledochal cysts in children: a 30-year experience with 180 cases. *J Pediatr Surg* 31: 1417–1421
- Miyano T, Yamataka A (1997) Choledochal cysts. *Curr Opin Pediatr* 9: 283–288
- Miyazaki T, Yamashita Y, Tang Y et al. (1998) Single-shot MR cholangiopancreatography of neonates, infants, and young children. *Am J Roentgenol* 170: 33–37
- Ros E, Navarro S, Bru C et al. (1993) Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet* 342: 404
- Saing H, Han H, Chan KL et al. (1997) Early and late results of excision of choledochal cysts. *J Pediatr Surg* 32: 1563–1566
- Sela-Herman S, Scharshmidt BF (1996) Choledochal cyst, a disease for all ages. *Lancet* 23: 779
- Sharma AK (1995) The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of choledochal cysts in children. *J Pediatr Surg* 30: 65–67
- Sherman P, Kolster E, Davies C, Stringer D, Weber J (1986) Choledochal cysts: clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5: 867–872
- Todani T, Urushihara N, Morotomi Y et al. (1995) Characteristics of choledochal cysts in neonates and early infants. *Eur J Pediatr Surg* 5: 143–145
- Uno K, Tsuchida Y, Karawasaki H, Ohmiya H, Honna T (1996) Development of intrahepatic cholelithiasis long after primary excision of choledochal cysts. *J Am Coll Surg* 183: 583–588
- Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S et al. (2002) The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 30: 259
- Yamaguchi M (1980) Congenital choledochal cyst: analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. *Am J Surg* 140: 653–657
- Literatur zu Abschn. 20.4**
- Chang MH, Chen C-J, Lai MS et al. (1997) Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 336: 1855–1859
- Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G et al. (2002) Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 20: 2798–2804
- Häberle B, Bode U, Schweinitz D von (2003) Differenzierte Therapieansätze für Hoch- und Standardrisiko Hepatoblastome. *Klin Pädiatr* 215: 159–165
- Meyers RL, Aronson DC, Schweinitz D von et al. (2011) Pediatric liver tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds) *Principles and practice of pediatric oncology*, 5th edn. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 838–860
- Perilongo G, Maibach R, Shafford E et al. (2009) Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 361: 1662–1670
- Pritchard J, Brown J, Shafford E et al. (2000) Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach – results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 18: 3819–3828

- Otte JB, Aronson DC, Brown J et al. (2004) Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 42: 74–83
- Schmid I, Häberle B, Albert M et al. (2012) Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 58: 539–544
- Schweinitz D von (2005) Lebertumoren. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (Hrsg) *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 911–921
- Schweinitz D von (2006) Management of liver tumors in childhood. *Semin Pediatr Surg* 15: 17–24
- Schweinitz D von, Till H (2010) Maligne viszerale Tumoren des Kindes. In: Siewert JR (Hrsg) *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie*, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 813–839
- Zimmermann A, Perilongo G, Malogolowkin M, Schweinitz D von (eds) (2011) *Pediatric liver tumors*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Zsiros J, Maibach R, Shafford E et al. (2010) Successful treatment of childhood high risk hepatoblastoma with dose intensive multi-agent chemotherapy and surgery – final results of the SIOPEL-3HR study of the childhood liver tumor strategy group. *J Clin Oncol* 28: 2584–2590