

Die Pankreasagenesie des Neugeborenen, ein seltenes, klinisch aber charakteristisches Krankheitsbild

B. TÖPKE und K. MENZEL

Kinderklinik der Medizinischen Akademie Erfurt

(Eingegangen am 19. November 1975)

An zwei Patienten wird die typische Symptomatik der Pankreasaplasie des Neugeborenen

- ausgeprägte Hypotrophie
- Hyperglykämie
- Störungen der Verdauungsfunktion

dargestellt und der Pathomechanismus, der zur Herausbildung dieses charakteristischen Krankheitsbildes führt, diskutiert.

Pankreashypo- bzw. -aplasien werden im Schrifttum nur selten erwähnt [15 2, 9]. Ätiologisch ist eine Noxe anzunehmen, die bereits während der frühen Embryonalentwicklung auf die gemeinsame Anlage von Pankreas, Leber und Gallenwegen des Embryos einwirkt [5]. Da im gleichen Zeitraum auch die Differenzierung anderer wichtiger Organsysteme erfolgt, ist die kongenitale Pankreasagenesie u. U. mit Fehlbildungen weiterer Organe kombiniert [2, 9]; siehe auch Patient Nr. 1). Die Pankreasaplasie des Neugeborenen stellt ein zwar seltenes, klinisch aber eindrucksvolles und typisches Krankheitsbild dar. Störungen sowohl der in-, als auch exkretorischen Pankreasfunktion, gekennzeichnet durch die Leitsymptome

- ausgeprägte Hypotrophie
- Hyperglykämie
- Störungen der Verdauungsfunktion

weisen auf die Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse hin.

Die Symptomatik dieser Erkrankung ist — wie aus den nachfolgenden Kasuistiken ersichtlich — so charakteristisch, daß der klinische Verdacht bereits intra vitam geäußert und die Diagnose soweit wie möglich gesichert werden sollte, um rechtzeitig unbedingt notwendige therapeutische Schritte einleiten zu können.

FALLBERICHTE

1. Patient: K., weibl. 1. lebendes Kind einer III.-Gravida (I. Gravidität: Abortus mens III; II. Gravidität: Neugeborenes in den ersten Lebenstagen an einem Vitium cordis congenitum sowie anderen Mißbildungen verstorben). Nach unauffälliger dritter Schwangerschaft Spontangeburt eines hochgradig hypotrophen Neugeborenen. Gestationsalter 41 Wochen, Geburtsgewicht 1230 g, Länge 37 cm. (Abb. 1).

Aufnahmebefund: Ausreichend vitales, blasses, atrophes Neugeborenes; Clifford

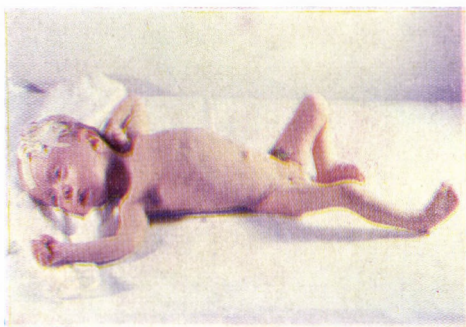


ABB. 1

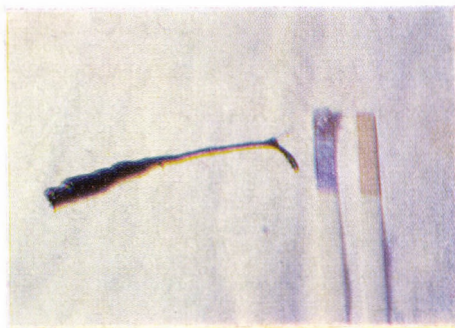


ABB. 2

II–III, sehr schlaffer Hautturgor, Herztöne über der rechten ventralen Thoraxhälfte auskultierbar, kein pathologisches Herzgeräusch. Pulmo klinisch frei, Abdomen weich, Leber und Milz nicht vergrößert tastbar. Apgarscore 7 Punkte.

Röntgen: Verlagerung des Herzens in die rechte Thoraxhälfte, unauffälliger pulmonaler Befund. Magenblase an typischer Stelle.

Laborbefunde: Hb 11,8 g%, Hk 37 vol %, Leukozyten 26 300, Thrombozyten 130 000. Wiederholte Blutzuckerspiegel zwischen 300 und 450 mg%, Glukosurie. Stuhluntersuchung: Steatorrhoe; Shwachman-Test: Keine Eiweißverdauung. Serologische Virusdiagnostik: Parainfluenza-, Mumps-, Adeno-, Influenza A₂-, Influenza B-, Ornithosevirus und Mykoplasma negativ.

Verlauf: Unter täglich sechsmaliger Blutzuckerkontrolle konnte die Hyperglykämie mittels zweimaliger Verabreichung von je 1/4 E Altinsulin gut eingestellt werden. Die Ernährung erfolgte parenteral mit Glukose, Lipofundin und Proteinen, weiterhin wurden mehrere Bluttransfusionen durchgeführt, Digitoxin, Ampicillin–Cloxacillin und Gentamycin verabreicht.

In den ersten Lebenstagen entwickelte sich ein Mekoniumpfropfsyndrom. Nach wiederholten Darmspülungen mit Meglumin und intravenösen Panthendgaben wurde ein sehr heller, schleimiger Mekoniumpfropf entleert, danach kam es zu einer

regelmäßigen Mekoniumentleerung. (Abb. 2).

Trotz Normalisierung der Blutglukosewerte unter der Insulintherapie und Ingangkommen der Mekoniumentleerung starb das Kind am 5. Lebenstag unter den Zeichen eines akuten Herzversagens.

Die Obduktion ergab eine Aplasie des Pankreas, Hypoplasie der Gallenblase und Gallengänge sowie einen Truncus arteriosus communis. Die Herzmißbildung ist dabei als unmittelbare Todesursache anzusehen.

2. Patient: B., weibl. 1. Kind gesunder Eltern. Nach unauffälliger Schwangerschaft Geburt eines hochgradig dystrophen Neugeborenen (Gestationsalter 40 Wochen, Geburtsgewicht 1760 g, Länge 47 cm) durch Sectio caesarea. Trotz hochkalorischer Ernährung und zusätzlicher parenteraler Verabreichung von Glukose und Plasma sowie mehreren Bluttransfusionen kam es im Heimatkrankenhaus zu einem rapiden Gewichtsverlust in der Postnatalperiode. Am 14. Lebenstag erfolgte die Verlegung in unsere Klinik mit einem Gewicht von 1370 g (Gewichtsabnahme 390 g = 22% des Körpergewichtes).

Aufnahmebefund: Atrophisches, blasses, hypertones Neugeborenes, sehr schlaffer Hautturgor. Herzaktion bradykard, kein Herzgeräusch, Leber und Milz nicht vergrößert tastbar. Apgarscore 7 Punkte. Entleerung heller, massiger, fettglänzender Stühle.

Laborbefunde: Hb 14,6 g%, Hk 40

vol%, Leukozyten 11 200, Thrombozyten 116 800. Blutzucker zwischen 250 und 520 mg%, Glukosurie.

Serologische Virusdiagnostik: Pathologisch erhöhter Titer des Grippe-Virus A₂.

Verlauf: Die Ernährung wurde parenteral mit Glukose, Lipofundin und Alvesin durchgeführt, weiterhin erfolgte eine Bluttransfusion. Am 17. Lebenstag starb das Kind unter den Zeichen einer akuten kardialen und pulmonalen Dekompensation.

Die Obduktion ergab eine hochgradige Atrophie des Pankreas im Kopf- und Schwanzbereich sowie eine Gallenblasenaplasie.

DISKUSSION

Kongenitale Pankreashypo- bzw. -aplasien führen beim Neugeborenen zu einer Insuffizienz sowie der inkretorischen als auch der exkretorischen Pankreasfunktion. Das Insulin bewirkt als einziges Hormon eine Energiespeicherung in Form von Glykogen und Fett in den Körpergeweben [14]. Unter Insulineinfluß kommt es zu einer beschleunigten Passage von Glukose [33], aber auch von Galaktose, D-Xylose, L-Arabinose, einigen Aminosäuren, langkettigen Fettsäuren, anorganischen Phosphaten und Natrium in das Zellinnere und infolge des somit erhöhten intrazellulären Substratangebotes zur Förderung weiterer Stoffwechselprozesse [14]. Als wichtigste Sekundäreinwirkung des Insulins sind dabei die Steigerung der Lipogenese und Hemmung der Lipolyse anzusehen [31], da Fettsäuren neben Glukose der Hauptenergielieferant sind. Analog dazu wird durch ansteigendes Glukosenangebot an die Zelle und be-

schleunigte Glukoseutilisation der Eiweißanabolismus gefördert [24].

Bei der Neugeborenenhyperglykämie sind differentialdiagnostisch neben perinatalen Stammhirnläsionen [34, 23] und erhöhten Glukosespiegeln unter parenteraler Glukosezufuhr im Rahmen der Infusionstherapie [28] insbesondere zwei Krankheitsbilder abzugrenzen: Der echte, meist genetisch bedingte Diabetes mellitus des Neugeborenen [19, 16, 8] und das »transitorische Diabetes mellitus-Syndrom« [17, 30, 20, 10, 29]. Als pathogenetische Ursachen letztgenannten Krankheitsbildes sind eine unzureichende Stimulation des Inselapparates während der Fetalperiode infolge niedrigen kindlichen Blutzuckers bei mütterlicher Hypoglykämie und placentarer Dysfunktion [17, 7], eine verzögerte Reifung der beta-Zellen [13, 25, 29] sowie erhöhte Werte von biologisch inaktivem, aber immunreaktivem Insulin [25] zu diskutieren.

Bei den im Schrifttum dargestellten Krankheitsbildern von Neugeborenen mit transitorischem Diabetes mellitus handelt es sich ausschließlich um pränatal Dystrophie [1, 22, 11, 17, 13, 26]. Analog dazu muß bei der kongenitalen Pankreashypo-, bzw. -aplasie der Insulinmangel als ursächlicher Faktor der hochgradigen Hypotrophie des Neugeborenen angesehen werden, da das mütterliche Insulin nicht plazentagängig ist [35, 18]. Demgegenüber imponieren Kinder diabetischer Mütter infolge des fetalen Hyperinsulinismus häufig als Riesenkinder [3, 6].

Die exkretorische Pankreasinsuffizienz äußert sich beim Neugeborenen als Mekoniumpfropfsyndrom bzw. als Verdauungsinsuffizienz mit Steatorrhoe. Exkretorische Funktionsstörungen des Pankreas treten in erster Linie im Rahmen der Mukoviszidose auf [12, 4, 21]. Von zahlenmäßig untergeordneter Bedeutung sind isolierte Hypoplasien des exkretorischen Pankreasgewebes mit kongenitaler Lipomatose [36, 27], angeborene Pankreashypoplasien [15, 9, 2] sowie weitere seltene kongenitale Pankreasinsuffizienzen [32].

In der Postnatalperiode standen bei unseren beiden Patienten neben der hochgradigen Hypotrophie bzw. Atrophie und der Hyperglykämie Störungen der exkretorischen Pankreasfunktion (Mekoniumpfropfsyndrom bzw. Steatorrhoe, verbunden mit der Entleerung massiger Stühle und starker Gewichtsabnahme) im Vordergrund.

Durch die begleitende Herzmißbildung war bei unserem erstgenannten Patienten trotz frühzeitiger Korrektur der Stoffwechsellage und des Mekoniumpfropfsyndroms der Tod unvermeidbar. Bei dem zweiten Patienten wurde die ungünstige Ausgangslage dadurch verschlechtert, daß der Verdacht auf eine Störung der Pankreasfunktion erst im Alter von 16 Tagen nach einer Gewichtsabnahme von 390 g (= 22% des Geburtsgewichtes) gestellt wurde. Zu diesem Zeitpunkt kamen sämtliche therapeutische Bemühungen zu spät. Inwieweit bei diesem Patienten der erhöhte Titer von Influenza-A₂-Virus

im Serum als pathognomonisch gewertet werden kann, ist unbestimmt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AREY, ST. L.: Transient diabetes in infancy. *Pediatrics* **11**, 140 (1953).
2. AUBURN, R. P., FELDMAN, S. P., GADACZ, T. R., ROWE, M.: Meconium ileus secondary to partial aplasia of the pancreas: Report of a case. *Surgery* **65**, 689 (1969).
3. BAIRD, J. D., FARQUAR, J. W.: Insulin-secreting capacity in newborn infants of normal and diabetic women. *Lancet* **1**, 71 (1962).
4. BÉTOULIÈRES, P., NÉGRE, E., BRURUL, D., SÉNÉGAS, A.: Faux micro-colon congénital et iléus méconial par insuffisance pancréatique. *J. Radiol. Electrol.* **34**, 107 (1953).
5. BOENIG, H., BERTOLINI, R.: Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Thieme-Verlag, Leipzig 1962.
6. CARDELL, B. S.: The infants of diabetic mothers: A morphological study. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* **60** 834. (1963).
7. CORNBATH, M., SCHWARTZ, R.: Transient diabetes mellitus in early infancy. In: *Disorders of Carbohydrate Metabolism in Infancy*, Herausg. M. Cornblath. W. B. Saunders Co. Philadelphia (1966).
8. DORCHY, H., OOMS, H., LOEB, H.: Permanent neonatal diabetes mellitus: A case report with plasma insulin studies. *Z. Kinderheilk.* **118**, 271 (1975).
9. DOUROV, N., BUYL-STOUVENS, M. L.: Agénésie du pancréas. Observation anatomo-clinique d'un cas de diabète sucré avec stéatorrhée et hypotrophie, chez un nouveau-né. *Arch. franç. Pediat.* **26**, 641 (1969).
10. DOYER, M. N., DICKINSON, J. P.: Transient neonatal hyperglycaemia, hyperlipidaemia, and hypermethioninaemia. *Arch. Dis. Childh.* **47**, 134 (1972).
11. ENGLESON, G., ZETTERQVIST, P.: Congenital diabetes mellitus and neonatal pseudodiabetes mellitus. *Arch. Dis. Childh.* **32**, (1957), 193.
12. FARBER, S.: Relation of pancreatic achylia to meconium ileus. *J. Pediat.* **24**, 387 (1944).
13. FERGUSON, A. W., MILNER, R. D. G.: Transient neonatal diabetes mellitus in sibs. *Arch. Dis. Childh.* **45**, 80 (1970).
14. FISCHER, U.: Zum Wirkungsmechanis-

- mus von Insulin. In: Insulin und Behandlung des Diabetes mellitus. Herausg. H. Bibergeil. Berlin-Chemie, Berlin 1971.
15. FREUDENBERG, E.: Zur Frage der Hypoplasie des Pankreas. *Ann. Paediat. (Basel)*, **183**, 321 (1954).
 16. GAIRDNER, D., GANDY, G.: Permanent diabetes mellitus in a neonate. *J. Pediat.* **80**, 334 (1972).
 17. GERRARD, J. W., CHIN, W.: The syndrome of transient diabetes. *J. Pediat.* **61**, 89 (1962).
 18. GLÖCKNER, E.: Immunological aspects of insulin in normal and diabetic pregnancy. Abstr. 4. Symposium Pathophysiologie des fetalen und neonatalen Organismus. Jena 1975.
 19. GRENEWOOD, R. G., TRAISMAN, H. S.: Permanent diabetes mellitus in a neonate. *J. Pediat.* **79**, 296 (1971).
 20. HAGER, H., HERBST, R.: Das transitorische Diabetes mellitus-Syndrom des Neugeborenen, ein Krankheitsbild sui generis. *Z. Kinderheilk.* **95**, 324 (1966).
 21. HARNAPP, G. O.: Mukoviszidosis, Diagnose und Neues in ihrer Behandlung. *Z. ärztl. Fortbild.* **61**, 724 (1967).
 22. KEIDAN, S. E.: Transient diabetes in infancy. *Arch. Dis. Childh.* **30**, 281 (1955).
 23. KOUVALAINEN, K., VÄÄNÄNEN, J., HIEKKALA, H.: Neonatal pseudodiabetes mellitus. Report of a case. *Ann. Paediat. Fenn.* **7**, 242 (1961).
 24. KRAHL, M. E.: The action of insulin on cells. McGraw-Hill, New York 1961.
 25. LE DUNE, M. A.: Insulin studies in temporary neonatal hyperglycemia. *Arch. Dis. Childh.* **46**, 392 (1971).
 26. MILNER, R. D. G., FERGUSON, A. W., NAIDU, S. H.: Aetiology of transient neonatal diabetes. *Arch. Dis. Childh.* **46**, 724 (1971).
 27. NEZELOF, CH., WATCHI, M.: L'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine chez l'enfant. Deux observations et revue de la littérature. *Arch. franç. Pédiat.* **18**, 1135 (1961).
 28. ORTLIEB, R.: Parenterale Ernährung in der Neugeborenenperiode. *M Schr. Kinderheilk.* **123**, 77 (1975).
 29. PAGLIARA, A. S., KARL, J. E., KIPNIS, D. B.: Transient neonatal diabetes: Delayed maturation of the pancreatic beta cells. *J. Pediat.* **82**, 97 (1973).
 30. PERELMAN, R., LESTRADET, H.: Diabète néonatal. *Ann. Paediat. (Basel)* **40**, 283 (1964).
 31. RANDLE, P. J., HALES, C. N., GARLAND, P. B., NEWSHOLME, E. A.: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* **1**, 785 (1963).
 32. REGINSTER, L., HAINUT, H., CHAPELLE, P.: Hypoplasie de la fonction exocrine du pancreas. *Acta paediat. belg.* **23**, 166 (1969).
 33. ROSENKRANZ, A.: Diabetes mellitus im Kindesalter. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1967.
 34. SCHEFFNER, S. D.: Zentraler geburts-traumatischer Diabetes mellitus. *Ann. Paediat.* **197**, 743 (1961).
 35. WEF, H., SABATA, V., FRERICHS, H., STUBBE, P.: Evidence for the impermeability of the human placenta for insulin. *Hormone metabol. Res.* **1**, 274 (1969).
 36. ZUNIN, C., ROMANO, C.: Considérations sur un cas d'hypoplasie congénitale du parenchyme exocrine du pancreas. *Sem. Hôp. Paris* **1**, 870 (1958).

Dr. med. B. TÖPKE

Kinderklinik der Medizinischen Akademie

DDR 50 Erfurt

Am Schwemmbach 32a