


Eine ungewöhnliche Komplikation nach EBV-Infektion

Ingeborg Wegner, Jürg H. Beer, Matthias Zobrist

Departement Innere Medizin, Kantonsspital, Baden

Fallbeschreibung

Ein 38-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas (BMI 37,3 kg/m²) und arterieller Hypertonie präsentierte sich in der Hausarztpraxis mit Unwohlsein, Müdigkeit, generalisierten Muskelschmerzen, Schüttelfrost und Fieber bis 40 °C. Die Beschwerden wurden im Rahmen einer Sinusitis interpretiert. Es erfolgte eine antibiotische und symptomatische ambulante Therapie. Nach 3 Wochen entwickelte der Patient akute linksseitige Oberbauchschmerzen, Schmerzen über der linken Flanke sowie rezidivierende Emesis. Die Schmerzen nahmen bei tiefer Inspiration zu. Die Vitalparameter waren bis auf einen tachykarden Sinusrhythmus unauffällig. In der Blutgasanalyse zeigte sich eine respiratorische Partialinsuffizienz (paO₂ 59,7 mm Hg, paCO₂ 24,9 mm Hg, SpO₂ 91,7%). Bei erhöhten D-Dimeren (0,75 mg [Norm <0,5 mg]) und LDH (1086 U/l [Norm <400 U/l]) erfolgte eine Computertomographie des Thorax und Abdomens. In dieser zeigte sich eine parazentrale Lungenembolie des Unterlappen links, multiple Milzinfarkte (insgesamt ¼ der Milz) (Abb. 1 ) , eine Hepatosplenomegalie, generalisierte Lymphadenopathie und ein 6-mm-messender Rundherd im rechten Oberlappen. Eine Duplex-Sonographie der Beine brachte eine Thrombose der V. tibialis posterior rechts zutage. Eine transthorakale Echokardiographie ergab keine Auffälligkeiten, insbesondere keine Hinweise für ein persistierendes offenes Foramen ovale oder eine floride Endokarditis. Eine Epstein-Barr-Virus-Serologie bestätigte eine akute Infektion mit einem EBV-VCA-IgM-Titer von 2781 U/ml (Norm <400 U/ml), EBV-VCA-IgG 204 U/ml (Norm <150 U/ml) und einer Lymphozytose von 6380 Zellen/µl (Norm <4000 Zellen/µl). Im akuten Krankheitsstadium zeigten sich leicht erhöhte, nach 12 Wochen und 6 Monaten negative Anti-Cardiolipin- und Anti-Beta-2-Glykoprotein-Antikörper. Das Lupus-Antikoagulans war bei neu etablierter Antikoagulation nicht verwertbar. Eine weiterführende Gerinnungsabklärung erfolgte aus diesem Grund noch nicht.

Die Lungenembolie wurde initial mit unfractioniertem Heparin im unteren therapeutischen Bereich Thrombinzeit-gesteuert behandelt, um eine Blutungskomplikation der infarzierten Milz möglich niedrig zu halten. Nach stabiler klinischer Situation wurde überlappend mit Phenprocoumon (Marcoumar®) begonnen, für insgesamt 9 Monate. In einer Verlaufs-CT nach 3 Monaten hatten sich die Milzläsionen bereits etwas zurückgebildet, die generalisierte Lymphadenopathie war nicht mehr nachweisbar, und der kleine Rundherd im rechten Oberlappen zeigte sich 3 und 8 Monate später unverändert. Nach Absetzen der OAK traten innerhalb der ersten

2 Monate (Zeitpunkt des *Case reports*) keine erneuten thromboembolischen Ereignisse auf.

Diese thromboembolischen Ereignisse mit arteriellen Milzinfarkten und Lungenembolie (arteriell und venös) waren somit am ehesten als Komplikation einer EBV-Infektion mit Hepatosplenomegalie, mediastinaler, biliärer und periportal Lymphadenopathie, passagerem Exanthem und Hyperkoagulopathie zu interpretieren.

Diskussion

Mehr als 90% der erwachsenen Bevölkerung weisen serologisch eine durchgemachte Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus, der infektiösen Mononukleose, auf. Der klassische klinische Symptomenkomplex besteht aus Fieber, Lymphadenopathie, Pharyngitis und Exanthem – häufig begleitet von einer Splenomegalie und Hepatopathie. Ein Teil der Primärinfektionen, insbesondere in den frühen Lebensjahren, verlaufen asymptomatisch. Zum Nachweis einer EBV-Infektion gibt es auf der einen Seite den weniger sensitiven Schnelltest (Paul-Bunnell-Test oder Latexagglutinationstest), welcher z.T. bei anderen Erkrankungen (Lymphoma, Rubella, Autoimmunerkrankungen, HIV usw.) falsch-positive Ergebnisse liefert. Deswegen sollte eine Bestätigung durch die Auswertung mittels ELISA (VCA-IgM und VCA-IgG) erfolgen. Die Assoziation zwischen thromboembolischen Ereignissen und viralen Erkrankungen, insbesondere der Herpesviridae (CMV, Varicella Zoster), Parvovirus B19, Hepatitis C und HIV, wird in der Literatur wiederholt beschrieben. Als prothrombotische Ursachen werden, nach Ausschluss der üblichen Thrombophilie-Ursachen, eine gesteigerte Thrombozyten- und Leukozyten-Adhäsion an infizierte Endothelzellen, eine erhöhte Aktivität des endothelialen Faktor-VII-/Tissue-factor-Komplexes oder eine vermehrte Konzentration des Faktors VIII diskutiert. Ätiologisch für eine Milzinfarzierung kann in vielen Fällen eine arterielle Embolie nicht ausgeschlossen werden. Im Zusammenhang mit der CMV-Mononukleose wird die Milzinfarzierung gelegentlich mit einer arteriellen Insuffizienz assoziiert und der raschen Vergrößerung der Milz zugeschrieben [1]. Vereinzelt kritisch wird als Provokationsfaktor eines thromboembolischen Ereignisses bei einer viralen Infektion die vermehrte Produktion von Anti-Phospholipidantikörpern (APLA), das sogenannte transiente Antiphospholipidsyndrom, gesehen. Ein unspezifischer, nicht-pathogener Anstieg der APLA als infektiologisches Epiphenomen wird jedoch häufig beobachtet. Nach Abklingen der Infektion sind die APLA meist vollständig oder partiell regredient [1, 2].

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



Abbildung 1
CT-Abdomen mit multiplen Milzinfarkten.

Thromboembolische Ereignisse und insbesondere eine Milzinfarzierung im Rahmen einer infektiösen Mononukleose durch EBV war Bestandteil erst weniger *Case reports* [3–5]. In zwei der uns bekannten dokumentierten Fälle wurde eine Assoziation mit einem transienten Antiphospholipidsyndrom vermutet [2]. In den meisten Fällen blieb die Pathogenese der thromboembolischen Ereignisse unklar.

In unserem Fall stellten wir die Diagnose einer konkomitanten Lungenembolie und einer Milzinfarzierung bei akuter EBV-Infektion. Ein leicht erhöhtes CMV-IgM war im Rahmen einer Kreuzreaktion zu interpretieren. Wir untersuchten andere Ursachen für arterielle und venöse Thromboembolien. Adipositas, Immobilisation

und Dehydratation waren gewisse Risikofaktoren, welche die TVT miterklären mochten, jedoch nicht die arterielle Embolie mit Milzinfarzierung. Die leichtgradig erhöhten Beta-2-Glykoprotein-IgM von 35 U (Norm <20) und Cardiolipin-IgM von 28 MPL Units (Norm <20) normalisierten sich nach 3 Monaten und waren als Epiphänomen zu interpretieren – als kausaler prothrombotischer Komechanismus konnten sie im Sinne eines transienten Antiphospholipidsyndroms jedoch nicht ausgeschlossen werden. Wir vermuten, dass ähnliche Pathomechanismen, welche für CMV-Infektionen berichtet wurden (thrombotische Mikroangiopathie, endotheliale Dysfunktion, Expression von Tissue-Faktor und verminderte Fibrinolyse), in diesem Fall zum prothrombotischen Mechanismus beigetragen haben.

Korrespondenz:

Dr. med. Matthias Zobrist
GZO Spital Wetzikon
Spitalstrasse 66
CH-8620 Wetzikon
[matthias.zobrist\[at\]gzo.ch](mailto:matthias.zobrist[at]gzo.ch)

Literatur

- 1 Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N, Steinvil. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2011;22:195–9.
- 2 Kiminobu T, Nakatsuka D, Tanaka E, Inoue T, Sakuramoto M, Minakuchi M, et al. Pulmonary Thrombosis with Transient Antiphospholipid Syndrome after Mononucleosis-like Illness. *Inter Med.* 2009;48:1231–4.
- 3 Van Hal S, Senanayake S, Hardiman R. Splenic infarction due to transient antiphospholipid antibodies induced by acute Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol.* 2005;32:245–7.
- 4 Garten AJ, Mendelson DS, Halton KP. CT manifestations of infectious mononucleosis. *Clin Imaging.* 1992;16:114–6.
- 5 Trefenzoli M, Sattin A, Sgarabotto D, Francavilla E, Cattelan AM. Splenic infarct during infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis.* 2001;33:550–1.