

Frühkindliche thrombotisch- thrombozytopenische Purpura mit foudroyantem Verlauf und Exitus letalis

Eine seltene Differenzialdiagnose
eines malignen Hirnödems

S. Tüchert¹, T. Grieser¹, M. Baumgartner²,
J. Demharter¹, A. Berlis¹, K. Vollert¹

¹Klinik für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie und Neuroradiologie
mit Funktionsbereich Kinderradiologie,
Universitätsklinikum Augsburg;
²Kinderklinik Augsburg,
Universitätsklinikum Augsburg

*Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura –
Hirnödem – MRT – Kind*

pädiatrische praxis 92, 99–106 (2019)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

■ Einleitung

Unser Fallbericht soll exemplarisch aufzeigen, wie in der Diagnostik akuter Krankheitsbilder klinischer Befund, Laborchemie, Bildgebung sowie letztlich die Pathologie ineinander greifen und zur Diagnose führen. Gerade bei unspezifischen Symptomen, wie sie im klinischen Alltag täglich auftreten, müssen sorgfältig Differenzialdiagnosen erwogen und voneinander abgegrenzt werden, um eine adäquate Therapie einleiten zu können. In unserem Beispiel gibt die Bildgebung entscheidende Hinweise zu einer eigentlich hämatologischen Erkrankung, die dann post mortem laborchemisch und histologisch diagnostiziert wird.

■ Patientenbericht

Wir berichten über einen sechs Monate alten männlichen Säugling, dessen Eltern bei ihm im Verlauf einer Nacht mehrere Krampfanfälle beobachtet hatten. Im Rahmen der zunächst selbstlimitierenden Krampfereignisse kam es zu Erbrechen, einer Blickdeviation nach links, Spastik des rechten Armes und schließlich zu Apnoe-Phasen. Bei Eintreffen in der Notaufnahme unserer Kinderklinik mit dem Rettungsdienst bestand ein Status epilepticus, weshalb der Säugling unmittelbar auf die Intensivstation aufgenommen wurde. Bei Aufnahme ließ sich eine Bewusstseinsstrübung feststellen bei spontaner Atmung mit O₂-Vorlage und eine allgemeine Tonuserhöhung mit intermittierenden Kloni. Das Kind hatte kein Fieber. Das Hautkolorit war unauffällig – weder Petechien noch ein Ikterus waren erkennbar. Anamnestisch handelte es sich bei dem Jungen um ein ehemaliges Frühgeborenes der 36. SSW, der gut gediehen war. Zwei Wochen vor der Aufnahme litt der Junge an einem Infekt der oberen Luftwege; in den unmittelbar zurückliegenden Nächten hatte der Junge mehrfach erbrochen. Es bestand in der letzten Zeit Kontakt zu Personen mit Gastroenteritis und grippalen Infekten. Im Aufnahmelabor fiel eine gestörte Gerinnung mit u. a. Erniedrigung des Quick auf 74% und Verlängerung der PTT auf 38 sec auf. Die getesteten Antikörper (u. a. ANA- und ANCA-Screening, Autoantikörper

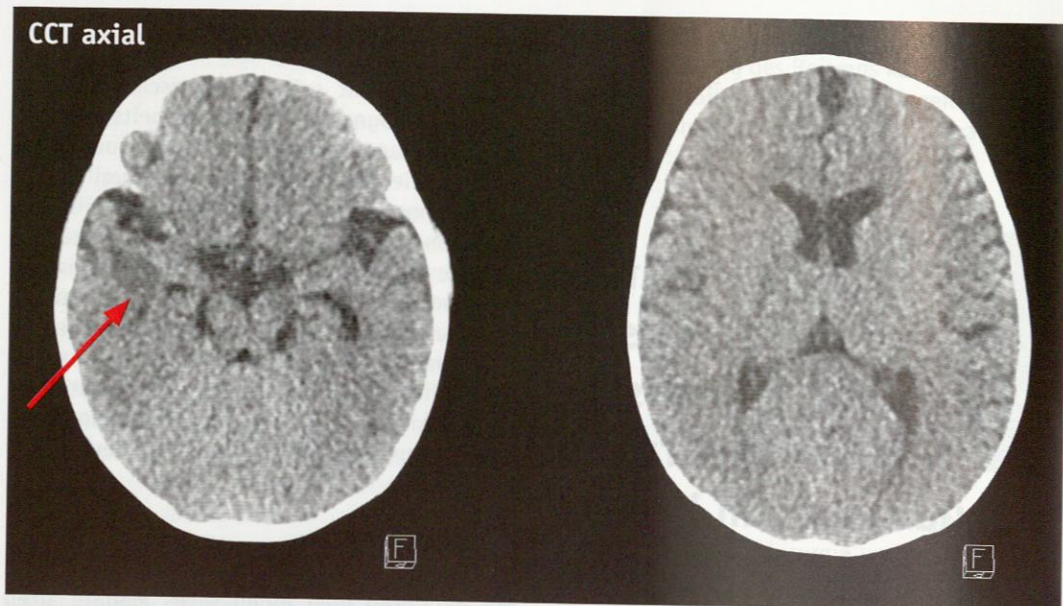


Abb. 1 | Initiales CCT nativ: Hypodensität im rechts temporopolaren Marklager (Pfeil). Keine Hirndruckzeichen

gegen Nieren- und Nervengewebe sowie diverse paraneoplastische und neuronale Antikörper) erwiesen sich als negativ. Im Liquor zeigten sich 3 Zellen/ μL , vereinzelt aktivierte Lymphozyten und Monozyten; Totalprotein 3,4 g/L, Glukose 88 mg/dL, Lactat 3,4 mmol/L. Im Urin fiel eine Protein-erhöhung auf 300 m/dl auf.

Da die Krampfanfälle medikamentös nicht durchbrochen werden konnten, erfolgten eine Narkoseeinleitung und eine Midazolam-Dauerinfusion.

Aufgrund der Bewusstseinsintrübung und der epileptischen Anfälle wurde notfallmäßig eine CCT durchgeführt (►Abb. 1). Die einzige Auffälligkeit in der CCT war eine fokale subkortikale Hypodensität im rechts-temporalen Marklager, die den Status epilepticus erklären könnte. Es zeigten sich keine weiteren Herdbefunde, keine Blutung und keine Ischämie. Bei unauffälliger Weite und Konfiguration der Liquorräume bestand kein Anhalt auf eine Hirndruckerhöhung.

Um den unklaren temporalen Befund ätiologisch weiter abzuklären, wurde unmittelbar im

Anschluss eine MRT des Schädels durchgeführt. Die schon in der CT gesehene Läsion zeigte sich in der FLAIR und in der T2-Wichtung hyperintens, in DWI (b1000) hypo- und ADC hyperintens (►Abb. 2). In der SWI-Sequenz waren multiple kleine Suszeptibilitätsartefakte zu sehen, die als hämorrhagische Diapedese interpretiert wurden. Neben der genannten Marklagerläsion demarkierten sich an multiplen weiteren Stellen, etwa im links frontalen Marklager, im Kleinhirn, in der rechten Vierhügelplatte und im Splenium corporis callosi in der SWI-Sequenz weitere stippchenförmige Einblutungen, zum Teil mit geringem perifokalem Ödem (►Abb. 3). Die Genese blieb zu diesem Zeitpunkt unklar. Bildmorphologisch standen verschiedene Differenzialdiagnosen im Raum, wobei in erster Linie an eine zerebrale Beteiligung bei HUS, des Weiteren auch an eine ADEM oder akute infektiöse Enzephalitis gedacht wurde.

Während sich der klinische Zustand des Jungen unter intensivmedizinischer Therapie mit u. a. Gabe von Antiepileptika sowie Antiinfektiva im Verlauf des Tages zunächst besserte; kam es

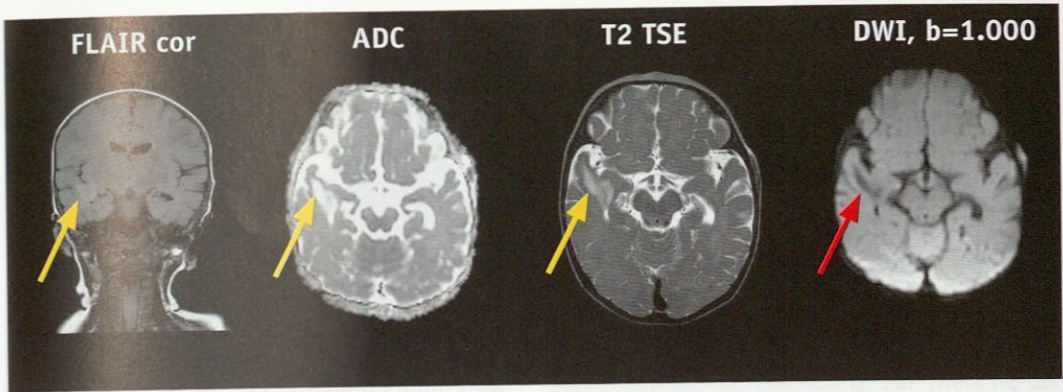


Abb. 2 | Weitere Abklärung mittels MRT Schädel. Die in der CT gesehene Läsion rechts temporal stellt sich in FLAIR, T2 und ADC als subkortikale hyperintense Läsion dar (gelbe Pfeile), die in DWI ($b = 1.000$) hypointens (roter Pfeil) ist und damit einem Ödem entspricht

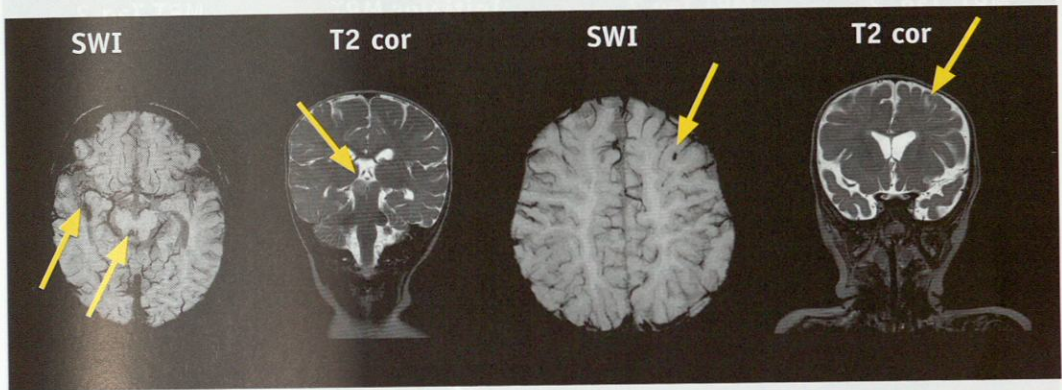


Abb. 3 | Zwei suszeptibilitätsgewichtete axiale Schichten mit entsprechend korrespondierenden T2-gewichteten koronaren Aufnahmen vom initialen MR. Neben den petechialen Blutungen rechts temporopolar lassen sich in der Vierhügelplatte rechts sowie links frontal im Marklager kleine Blutungen mit in T2 erkennbaren perifokalen Ödemen abgrenzen (Pfeile)

am Folgetag zu einer dramatischen Befundverschlechterung: Im Verlauf stiegen die Nierenretentionswerte an (Kreatinin bis max. 1,55 mg/dl), es kam zu einer weiteren Verschlechterung der Gerinnung (Quick minimal 68%, Thrombozyten minimal 155/nl) und zum Nachweis von Fragmentozyten (max. $28/\text{Ery} \cdot 10^3$).

Im als notfallmäßige Bedside-Bildgebung durchgeführten zerebralen Ultraschall zeigten sich 48 Stunden nach Aufnahme die inneren Liquorräu-

me nur noch schlitzförmig, in der Duplexsonographie war ein enddiastolischer reversed flow in den großen intrakraniellen Arterien nachweisbar, Ausdruck einer zerebralen Minderperfusion bei Hirnödemen (►Abb. 4).

Es wurde daraufhin erneut eine MRT (►Abb. 5) durchgeführt, die den sonographischen Befund bestätigte. Es zeigten sich multiple und zur Voruntersuchung zunehmende petechiale Blutungen und ein generalisiertes massives infra- und su-

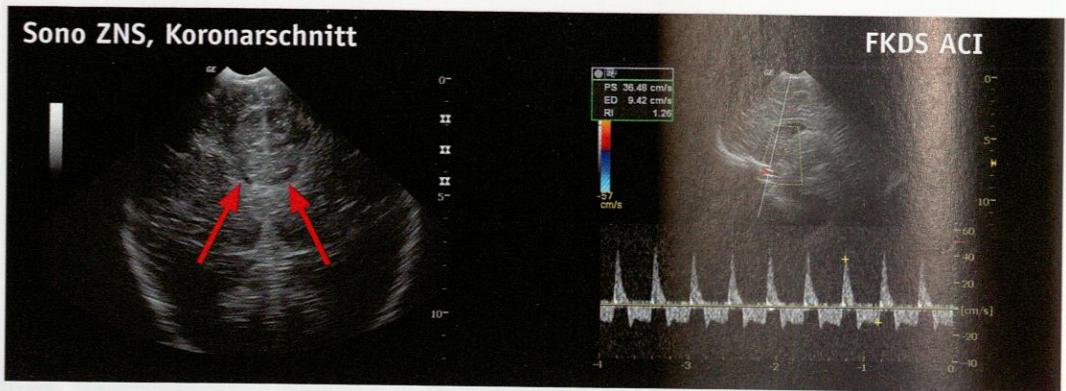


Abb. 4 | Bedside-Sonographie bei akuter Verschlechterung der Klinik. Die Seitenventrikel sind komprimiert (Pfeile). Reversed flow in der ACI

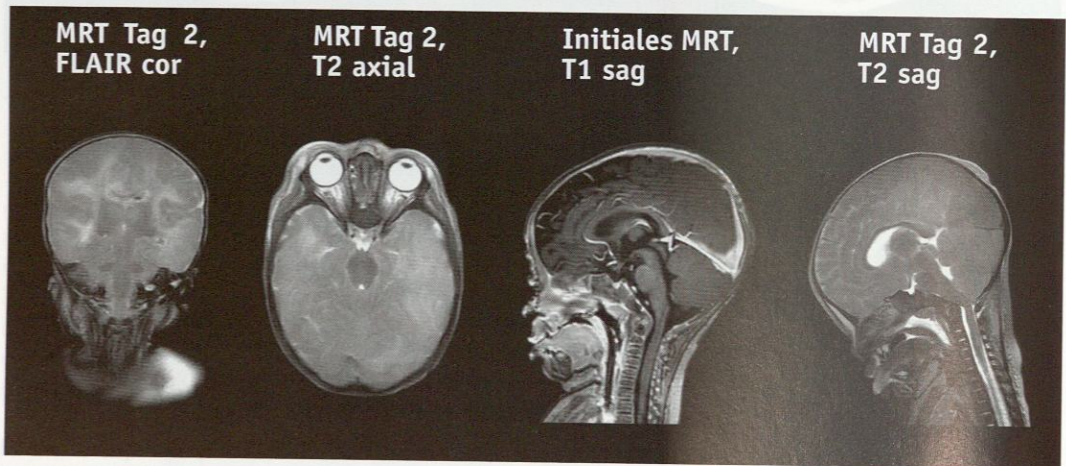


Abb. 5 | MRT am Tag 2 nach stationärer Aufnahme: Massives Hirnödem mit Kompression aller Liquorräume. Insbesondere im Vergleich mit den sagittalen Bildern des initialen MRTs zeigt sich die dramatische Entwicklung des Hirndrucks mit Ponsimpression gegen den Clivus und Eintreten der Kleinhirntonsillen in das Foramen magnum.

pratenorielles Hirnödem. Neben einer beginnenden transtentoriellen Herniation zeigte sich ein Kleinhirnödem mit Ponsimpression durch dessen Verlagerung gegen den Clivus und ein Eintreten der Kleinhirntonsillen in das Foramen magnum.

Die Prognose wurde angesichts dieses Befundes und der fehlenden Behandlungsmöglichkeiten im interdisziplinären Konsens als infaust einge-

schätzt. Im Konsens mit den Eltern wurde das Therapieziel nunmehr als palliativ definiert und das Kind extubiert, woraufhin es verstarb.

■ Differenzialdiagnose

Die Obduktion des Jungen mit zusätzlicher nephro- und neuropathologischer Begutachtung

erbrachte schließlich die Diagnose, die zum Todeszeitpunkt noch unklar war: Übereinstimmend legten sich die Referenzpathologen auf eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura als verantwortlich für die Mikroangiopathie mit petechialen Blutungen, welche sich nicht nur im Gehirn, sondern auch in den Nieren zeigte, fest.

Bei Vorliegen einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (im Folgenden als TTP abgekürzt, Synonym: Morbus Moshkovitz) ist die Aktivität der ADAMTS-13 (**A** Desintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo**S**pondin-1-like domains **13**) nicht vorhanden oder stark vermindert. Diese Metalloprotease spaltet physiologischerweise das ULvWF (unusual large von Willebrand factor)-Multimer, das stark adhäsiv und hyperreaktiv ist, in den nur gering adhäsiven von-Willebrand-Faktor. Eine verminderte Aktivität der ADAMTS-13 führt somit zu einer okklusiven mikrovaskulären Angiopathie durch exzessive Plättchenaggregation, konsekutive Thrombozytopenie und Erythrozytenfragmentation [11]. In der Folge kann es zu erheblichen Organdysfunktionen kommen – Gehirn und Nieren stellen dabei Prädilektionsorte dar, es kann jedoch auch zur Beteiligung des Herzens, der Lunge oder des Gastrointestinaltraktes kommen. Der Symptomkomplex ist insgesamt unspezifisch, was die Diagnose erheblich erschwert.

Die kongenitale Form der TTP mit ADAMTS-13-Defizienz wird auch Upshaw-Schulman-Syndrom genannt. Die erworbene Form der TTP wird auf die Bildung von Autoantikörpern zurückgeführt [7]. Aufgrund des frühen Manifestationszeitpunkts der Erkrankung bei unserem Patienten wurde zunächst das Vorliegen einer konnatalen Form angenommen, jedoch zeigte die Exomanalyse keine Mutation im ADAMTS-13-Gen. Es handelte sich bei unserem Patienten somit um den seltenen Fall einer frühkindlich aufgetretenen sekundären TTP.

■ Therapie

Angesichts der bis zum Tod unklaren Diagnose wurde unser Patient symptomorientiert behan-

delt. Bei Verdacht auf eine infektiöse Genese der Erkrankung wurde sowohl eine Breitbandantibiose als auch eine antivirale Therapie verabreicht. Zu einer Nierenersatztherapie kam es aufgrund des fulminanten Verlaufs nicht.

Um die TTP adäquat zu behandeln, wird bei allen Formen initial eine Plasmapherese durchgeführt. Bei der kongenitalen Form muss regelmäßig eine Plasmainfusion zum Ersatz der fehlenden ADAMTS-13 durchgeführt werden. Als weitere Option wird momentan eine rekombinante ADAMTS-13 entwickelt. Zur Therapie der autoinflammatorisch induzierten Formen der TTP kommen auch Immunsuppressiva wie Steroide, Rituximab oder andere Antikörper zum Einsatz [7].

■ Diskussion

Neben der unspezifischen Symptomatik der TTP bleibt leider auch die Bildmorphologie dieser Erkrankung unspezifisch. Es existiert kein spezifisches Verteilungsmuster für die im Rahmen der TTP auftretenden zerebralen Veränderungen.

Differenzialdiagnostisch musste angesichts des CCT- und cMRT-Befundes auch an andere Krankheitsentitäten gedacht werden. Im Vordergrund der Überlegungen stand dabei zunächst das HUS, da sowohl Klinik als auch die initiale Laborchemie passten. Im Verlauf wurden sowohl ein typisches als auch ein atypisches HUS ausgeschlossen. Dies geschah aufgrund des fehlenden Nachweises von Shigatoxin sowie des Fehlens einer Komplementaktivierung. Rein bildmorphologisch war das HUS nicht auszuschließen, da auch beim HUS petechiale Einblutungen in das Hirnparenchym auftreten können. In der Literatur finden sich Fallberichte, in denen hämorrhagische Infarkte beschrieben werden. Die Veränderungen sind in der weißen Substanz und in den Basalganglien zu finden. Der klinische Verlauf kann unserem geschilderten Fallbeispiel ähneln: Auf einen Infekt folgt eine rapide neurologische Verschlechterung, die innerhalb von Stunden zum Tod führen kann [4, 9, 10].

Des Weiteren wurde differenzialdiagnostisch an eine Form der akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) gedacht. Es handelt sich hierbei um eine autoimmun vermittelte, akut demyelinisierende Erkrankung infolge einer Infektion oder Impfung. Die klinisch schwerste Verlaufsform ist die akute hämorrhagische Enzephalomyelitis (AHEM), auch als akute hämorrhagische Leukoenzephalitis (AHLE) oder Hurst-Enzephalitis bekannt. Entsprechend ihrer Bezeichnung kommt es bei dieser Erkrankung zu Hämorrhagien, die in der MRT in diffusions- bzw. suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen gut detektiert werden können. Ein spezifisches Verteilungsmuster existiert nicht. Es werden Assoziationen mit diversen Viren wie z. B. Influenza (H1N1), aber auch dem Malaria-Erreger *Plasmodium vivax* beschrieben. Ohne eine rasche immunosuppressive Therapie und ggf. Plasmapherese kann auch die AHEM einen fulminanten, letalen Verlauf zeigen [3, 5, 8, 12].

Schließlich war auch eine akute infektiöse Enzephalitis eine Differenzialdiagnose. Beweisen bzw. wie in unserem Fallbeispiel ausschließen lässt sich diese durch ggf. wiederholte serologische Testungen von Liquor und Blut. Die Bildgebung kann im besten Fall pathognomonisch sein. Die Ursache für eine limbische Enzephalitis ist häufig eine HSV-Infektion, kann aber auch durch andere Viren wie etwa HHV6 oder HIV sowie durch das Bakterium *Treponema pallidum* im Rahmen der Syphilis hervorgerufen werden. MR-morphologisch finden sich T2-Hyperintensitäten mit Diffusionsrestriktion, was wiederum die Abgrenzung zur ADEM erschwert [1, 2]. Bei der Herpes-Enzephalitis des Neugeborenen sind verschiedene bevorzugt befallene Areale bekannt: Der inferiore Frontallappen, temporomesial und -polar sowie der kortikospinale Trakt [6].

■ Fazit für die Praxis

Zeigt ein Kind nach einem zunächst harmlos erscheinenden, scheinbar überstandenen Infekt neurologische Symptome und eine rapide Verschlechterung seines klinischen Zustands, sollte es schnell einer differenzierten Diagnostik im

klinischen Setting zugeführt werden. Der geschilderte Fall zeigt wie Klinik, Labordiagnostik und Bildgebung für die Diagnostik insbesondere seltener Erkrankungen ineinandergreifen. In unserem Fall gab die Bildgebung zwar schon früh Hinweise auf ein systemisches Mikroangiopathie- bzw. Gerinnungsproblem, ließ aber die erreger- oder autoimmunbedingte Genese der Erkrankung offen.

■ Zusammenfassung

Ein sechs Monate alter männlicher Säugling wird nach nächtlichen Krampfanfällen im Status epilepticus stationär aufgenommen. Abgesehen von gestörten Gerinnungswerten waren alle initialen Laborwerte einschließlich des Liquorbefundes negativ bzw. unauffällig. Die initial durchgeführte kraniale MRT zeigte multifokale petechiale Blutungen. Im weiteren Verlauf fielen am Folgetag u. a. ein Kreatininanstieg bei abnehmender Diurese, ein Abfall von Hämoglobin und Thrombozyten, der Nachweis von Fragmentozyten und ein LDH-Anstieg auf. Unter intensivmedizinischer symptomatischer und antiinfektiver Therapie zeigte die Folge-MRT am zweiten Tag nach stationärer Aufnahme ein ausgeprägtes generalisiertes Hirnödem mit Zeichen der supra- und infratentoriellen Einklemmung. Im Konsens aller Beteiligten und der Eltern wurde der Säugling aufgrund der infausten Prognose extubiert, worauf er verstarb. Postmortal bestätigte die Pathologie den sich erhärtenden Verdacht (mittlerweile Nachweis einer pathologisch niedrigen Aktivität der Metalloprotease ADAMTS-13) auf eine zugrundeliegende thrombotisch-thrombozytopenische Purpura. Differenzialdiagnostisch war an ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), eine akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) oder ihre akut hämorrhagische Verlaufsform (AHEM bzw. AHLE) sowie eine akute infektiöse Enzephalitis gedacht worden. In Zusammenschau von Bildgebung, Klinik und Laborchemie erhärtete sich die Verdachtsdiagnose einer frühkindlichen TTP, die bei foudroyantem Verlauf erst durch Obduktion und postmortal vorliegende spezifische Laborparameter gesichert werden konnte.

Literatur

1. Bertrand A, Leclercq D, Martinez-Almoyna L, Girard N, Stahl JP, De-Broucker T. MR imaging of adult acute infectious encephalitis. *Medicine et Maladies Infectieuses* 2017; 47: 195–205.
2. Gupta K, Banerjee A, Saggar K, Ahluwalia A, Saggar K. A prospective study of magnetic resonance imaging patterns of central nervous system infections in pediatric age group and young adults and their clinico-biochemical correlation. *Journal of pediatric neurosciences* 2016; 11: 46–51.
3. Jeganathan N, Fox M, Schneider J, Gurka D, Bleck T. Acute hemorrhagic leukoencephalopathy associated with influenza A (H1N1) virus. *Neurocritical care* 2013; 19: 218–221.
4. Jeong YK, Kim IO, Kim WS, Hwang YS, Choi Y, Yeon KM: Hemolytic uremic syndrome: MR findings of CNS complications. *Pediatric radiology* 1994; 24: 585–586.
5. Kao HW, Alexandru D, Kim R, Yanni D, Hasso AN. Value of susceptibility-weighted imaging in acute hemorrhagic leukoencephalitis. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2012; 19: 1740–1741.
6. Kidokoro H, de Vries LS, Ogawa C, Ito Y, Ohno A, Groenendaal F, Saitoh S, Okumura A, Ito Y, Natsume J. Predominant area of brain lesions in neonates with herpes simplex encephalitis. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2017; 37: 1210–1214.
7. Knobl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo* 2018; 11: 220–226.
8. Mader I, Wolff M, Niemann G, Kuku W. Acute haemorrhagic encephalomyelitis (AHEM): MRI findings. *Neuropediatrics* 2004; 35: 143–146.
9. Manton N, Smith NM, Byard RW: Unexpected childhood death due to hemolytic uremic syndrome. *The American journal of forensic medicine and pathology* 2000; 21: 90–92.
10. Martin SE, Allen SD, Faught P, Hawley DA, Bonnin JM, Hattab EM: A 2-year-old boy with hemolytic uremic syndrome and pneumocephalus. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 2012; 22: 121–124.
11. Moake J L: von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Seminars in hematology* 2004; 41: 4–14.
12. Venugopal V, Haider M: First case report of acute hemorrhagic leukoencephalitis following *Plasmodium vivax* infection. *Indian journal of medical microbiology* 2013; 31: 79–81.

Tüchert S, Grieser T, Baumgartner M, Demharter J, Berlis A, Vollert K:
Infantile thrombotic thrombocytopenic purpura with fulminant progression and exitus letalis – a rare differential diagnosis of malignant cerebral edema

Summary: A six-month-old male infant is hospitalized in status epilepticus following nocturnal seizures. Apart from disturbed coagulation parameters, all initial laboratory values including the CSF findings were without pathological findings. Initial cranial MRI showed multifocal petechial haemorrhages. The next day, a rise in creatinine with decreasing diuresis, a decrease in hemoglobin and platelets, the detection of fragmentocytes and an increase in LDH were noticed. The patient received intensive care therapy with anti-infective medication. Follow-up MRI on the 2nd day after hospital admission revealed a marked cerebral edema with signs of infra- and supratentorial herniation. In consensus of all concerned and the parents, the infant was extubated, whereupon he died. Post-mortem pathology confirmed growing suspicion (now evidence of pathologically low activity of the metalloprotease ADAMTS 13) of an underlying infantile thrombotic thrombocytopenic purpura. The differential diagnosis also included hemolytic uremic syndrome (HUS), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) or its acute hemorrhagic course (AHEM or AHLE), and acute infectious encephalitis. Thanks to applying a comprehensive work of imaging modalities and clinical investigation as well as a plenty of lab tests and postmortem pathology, the final diagnosis of infantile TTP could be successfully established eventually.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura – cerebral edema – MRI – infant

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlung des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. Stefanie Tüchert
Klinik für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie und Neuroradiologie mit Funktions-
bereich Kinderradiologie
Universitätsklinikum Augsburg
Stenglinstr. 2
86156 Augsburg
stefanie.tuechert@uk-augsburg.de