

Koinzidenz von ischämischer Enzephalopathie und essentieller Thrombozythämie: zerebrale kortikale Venenthrombose?

Thomas Hundsberger^a, Stefanie Müller^a, Andreas Sommacal^b, Christian Fretz^c, Barbara Tettenborn^a

^a Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, Switzerland

^b Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen, Switzerland

^c Institut für Radiologie, Kantonsspital St. Gallen, Switzerland

Funding/potential conflict of interest: No funding. No conflict of interest.

Summary

Coincidence of ischaemic encephalopathy and essential thrombocythaemia: cerebral cortical vein thrombosis?

We here report a 39-year-old woman with an ischaemic encephalopathy in temporal association with the first diagnosis of an essential thrombocythaemia. Diagnosis was difficult due to cognitive impairment, a long lasting period of progressive symptoms, a former febrile infection, relevant weight loss and ambiguous findings in brain imaging. Meningeal and brain biopsy obtained the diagnosis of an ischaemic encephalopathy and reliably delineated this finding from an infectious or malignant disease of the brain. According to the persistent thrombocytosis subsequent bone marrow biopsy revealed a JAK-2 positive essential thrombocytosis. In the absence of any other pathology we suspected a subacute cortical vein thrombosis as the most likely cause of the ischaemic encephalopathy triggered by the underlying essential thrombocythaemia. After initial anticoagulation she was therefore treated with aspirin for prophylaxis of further vascular events and hydroxyurea for cytoreduction. Follow up examination revealed good recovery from neurological symptoms.

Key words: Essential thrombocythaemia; ischaemic encephalopathy; cortical vein thrombosis; brain biopsy; cerebral vasculitis

Anamnese

Eine 39-jährige Patientin erkrankte Monate vor der stationären Aufnahme an einer fieberhaften Sinusitis, welche antibiotisch erfolgreich behandelt wurde. Nachfolgend entwickelte sie ein allgemeines Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen mittlerer Intensität sowie ein periorales Taubheitsgefühl rechts und rezidivierende Krampi der rechten Hand. Im weiteren Verlauf traten Wortfindungs- und Gedächtnisstörungen auf und es kam zu einem Gewichtsverlust von fünf Kilogramm. Nach zweimonatiger Progredienz der neurologischen Symptomatik zeigte die zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) eine linksseitige parieto-okzipitale, Gadolinium (Gd)-aufnehmende Läsion mit nekrotischen Arealen (nicht dargestellt). Daraufhin erfolgte die Zuweisung in die neurologische Klinik. Eigenanamnestisch liessen sich keine wesentlichen Vorerkrankungen eruieren, familienanamnestisch wurde über das Vorliegen einer ungeklärten Thromboseneigung berichtet. Drogen- und Nikotinabusus bestanden nicht, bis auf ein orales Kontrazeptivum wurden keine Medikamente eingenommen.

Befunde

In der klinischen Untersuchung präsentierte sich eine schlanke Patientin (BMI: 18,6 kg/m²) in deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Blutdruck 120/70 mm Hg, Puls 76/min, regelmässig, Temperatur 36,8°C aurikulär, Eupnoe, vesikuläres Atemgeräusch. Kardial reine Herztöne, keine Insuffizienzzeichen, Abdomen weich, normofrequente Darmgeräusche, keine Druckdolenz, muskuloskelettal unauffälliger Befund. Neurologisch fand sich eine mittelschwere Aphasie mit Wortfindungs- und Benennstörungen, leichtes Absinken und Pronieren im Armvorhalteversuch rechts, Pyramidenbahnzeichen zum rechten Bein mit verbreiterten Reflexzonen und positivem Babinski-Zeichen. Unauffällige Sensibilität, diskrete Stand- und Gangunsicherheit. Psychisch war die Patientin inadäquat stimmungsgeloben, dabei ängstlich-agitiert, was die Anamneseerhebung teils erheblich erschwerte.

Laborchemisch fanden sich bis auf eine Thrombozytose von $518 \times 10^9/l$ unauffällige Werte inklusive dem D-Dimer. Die am Eintrittstag durchgeführte Liquordiagnostik ergab einen Normalbefund (Zellen 1/ μ l, Eiweiss 0,25 g/l, Laktat 2,0 mmol/l, Glukose 3,5 mmol/l, keine oligoklonale Banden). Die extra- und intrakranielle farbkodierte Duplex-Sonographie zeigte unauffällige Befunde in allen hirnversorgenden Arterien, Duplex-sonographisch wurde eine tiefe Beinvenenthrombose ausgeschlossen. Unauffällige transösophageale Echokardiographie. Die thorakale Computertomographie zum Ausschluss einer Sarkoidose und eines Malignoms ergab Normalbefunde, ophthalmologisch kein Anhalt für entzündliche Augenhintergrundveränderungen, sonographisch kein Anhalt für eine abdominale Organomegalie.

Diagnosestellung und Therapie

Der vorliegende Verlauf mit einer langsam progredienten neurologischen Ausfallsymptomatik im Anschluss an eine fieberhafte Erkrankung liess zunächst an ein infektiö-

Korrespondenz:
Dr. Thomas Hundsberger
Klinik für Neurologie
Kantonsspital
Rorschacherstr. 95
CH-9007 St. Gallen
thomas.hundsberger@kssg.ch

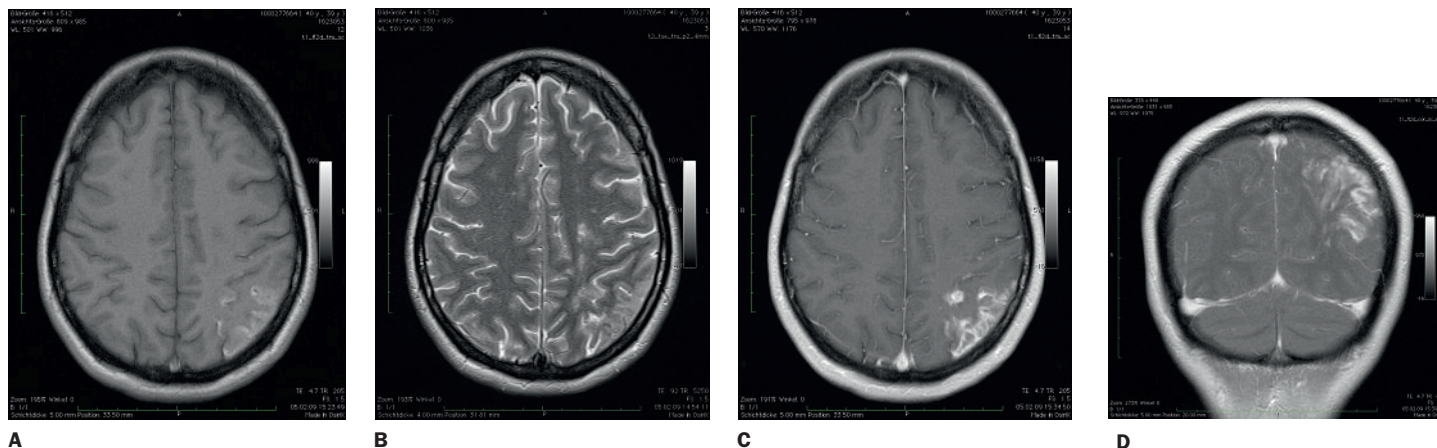
Abbildung 1

Native (A, B) und kontrastmittelverstärkte (C) MRT des Neurokraniums.

A T1-gewichtete Sequenz mit überwiegender kortikaler Hyperintensität bei proteinreicher Nekrose parietal links.

B T2-gewichtete Sequenz mit Nachweis fokaler, kortikal betonter geringer Atrophie und subkortikaler Gliose.

C, D T1-gewichtete, KM-verstärkte Sequenz mit kräftiger Gd-Aufnahme kortikal und subkortikal sowie gering leptomeningeal in transversaler (C) und koronarer (D) Schichtführung.



ses Geschehen denken. Bei aktuell mehrmonatigem fieberfreien Intervall, normalem Liquorbefund und unauffälligen Infektparametern und hierfür nicht kongruentem zerebralen MRT (Abb. 1A–D) ergab sich initial kein Anhalt für eine Meningoenzephalitis. Für eine septische Komplikation in Form eines Abszesses oder einer septischen Herdenzephalitis auf dem Boden einer infektiösen Endokarditis fand sich laborchemisch und echokardiographisch kein Hinweis. Eine fortgeleitete septische Sinusthrombose konnte in der Bildgebung ausgeschlossen werden. Aufgrund des protrahierten Verlaufes, des jungen Lebensalters sowie der fehlenden kardialen und vaskulären Risikokonstellation war ein ischämischer Hirninfarkt sehr unwahrscheinlich. Auch hinsichtlich eines arteriellen Grenzzoneninfarktes im Versorgungsbereich der A. cerebri posterior und media fanden sich keine entsprechenden arteriellen Gefäßstenosen und MRT-Befunde.

Als weitere Differentialdiagnosen kamen eine zerebrale maligne Raumforderung, ein zerebral-vaskulitischer Prozess oder eine subakute kortikale Venenthrombose in Betracht. Die im kurzen Abstand wiederholte zerebrale MRT konnte eine Thrombose der grossen venösen Blutleiter sowie eine kortikale Venenthrombose allerdings nicht belegen. Jedoch fand sich eine pyramidenförmige, hämorrhagisch imhierte, kortikal betonte Läsion mit stellenweise beginnender kortikaler Atrophie im Bereich des Lobus parietalis superior sowie im Gyrus postcentralis links (Abb. 1A, 1B). Darüber hinaus zeigten sich Diffusionsstörungen im Centrum semiovale als Nachweis einer mehrzeitigen ischämischen Komponente und eine kräftige, diffus-noduläre, leptomeningeale sowie kortikale und subkortikale Gd-Aufnahme in den vorgenannten Regionen (Abb. 1C, D).

Zur raschen Klärung der Diagnose bei progredientem Leiden, der potentiell schwerwiegenden therapeutischen Konsequenzen (Immunsuppression, onkologische Therapie, Antikoagulation) und dem Umstand einer erschwerten Anamneseerhebung (organisch bedingte psychische Störung) und einer über Wochen verschleppten Symptomatik, entschlossen wir uns zur Durchführung einer meningealen und parenchymatösen Hirnbiopsie der oberflächlich

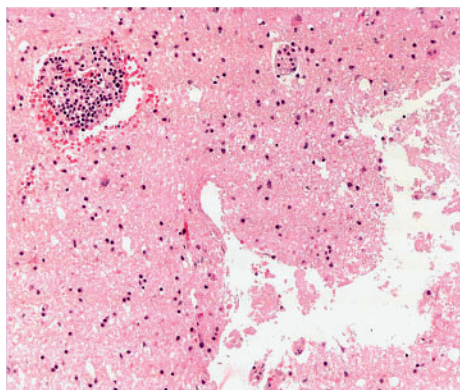
gelegenen Läsion. Diese zeigte von zahlreichen schaumzelligen Makrophagen durchsetzte Nekrosen (Abb. 2A, 2B) neben astrozytären Proliferaten, ferner perivenöse lymphozytäre Infiltrate ohne Nachweis einer vaskulitischen Komponente oder Malignitätsnachweis (Abb. 2C). Die Dura-Anteile waren bis auf einige dystrophe Verkalkungen unauffällig. Insgesamt war der Befund vereinbar mit einer ischämischen Enzephalomalazie. Aufgrund des histopathologischen Befundes konnte ein malignes und vaskulitisches Geschehen somit ausgeschlossen werden.

Bei Persistenz der Thrombozytose (Thrombozytenfolgewert: $618 \times 10^9/l$), die initial als reaktiv fehlinterpretiert wurde, ergab die histologische und genetische Diagnostik der Knochenmarkbiopsie den Befund einer essentiellen Thrombozythämie (ET) mit dem Nachweis der sogenannten Janus-Kinase-2/Val617Phe-Mutation (JAK-2/V617F). Da diese myeloproliferative Neoplasie insbesondere in Assoziation mit der vorgenannten Mutation mit einer pathologisch erhöhten Thrombozytenaggregation mit thrombotischen und thromboembolischen Ereignissen vergesellschaftet ist [1], gingen wir in Abwesenheit anderer Pathologien im vorliegenden Fall von einer subakuten zerebralen Venenthrombose als Ursache der ischämischen Enzephalopathie aus. Im Gegensatz zu der klassischen zerebralen Venen- und Sinusthrombose, die eine mehrmonatige strikte Antikoagulation erfordert, wurde aufgrund der Thrombozytopathie nach einer initialen parenteralen Antikoagulation eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Azetylsalizylsäure 100 mg eingeleitet. Neben der logopädischen, ergotherapeutischen und physiotherapeutischen Behandlung der neurologischen Symptome wurde die organisch bedingte psychische Störung mit Mirtazapin und Quetiapin behandelt, worunter sich das klinische Bild deutlich besserte.

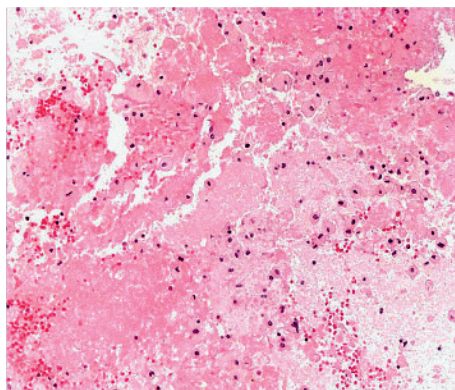
In der klinischen Verlaufsuntersuchung nach vier Wochen Rehabilitation ergab sich erfreulicherweise eine deutliche Besserung der neurologischen und neuropsychologischen Defizite. Bei weiterer Zunahme der Thrombozytose wurde jedoch eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea notwendig.

Abbildung 2 HE-gefärbte Schnitte der diagnostischen Hirnbiopsie links parietal.

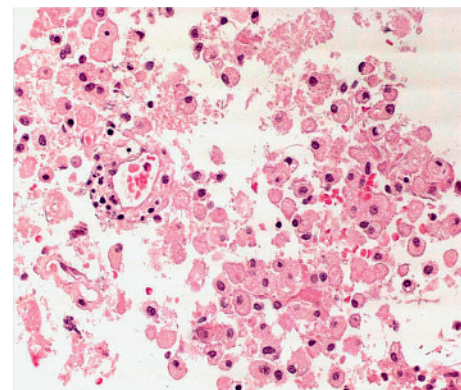
- A Rechts unten im Bild zeigt sich eine nicht mehr frische (Alter über 2 Wochen) Enzephalomalazie mit schaumzelligen Makrophagen und umgebender reaktiver Astroglie. Links oben perivenöse, reaktive lymphozytäre Infiltrate (100fache Vergrößerung).
- B Von schaumzelligen Makrophagen und Erythrozyten durchsetzte Hirnnekrose, vereinbar mit nicht mehr frischer ischämischer Malazie (100fache Vergrößerung).
- C Die Wand einer kleinen Kapillare in der hier überwiegend schaumzellig durchsetzten Enzephalomalazie zeigt ein gemischtzelliges lympho-granulozytäres, reaktives Infiltrat (200fache Vergrößerung).



A



B



C

Diskussion

Die ET ist neben der Polycythämia vera, der chronisch myeloischen Leukämie und der idiopathischen Myelofibrose eine der chronisch myeloproliferativen Neoplasien, die auf einer klonalen Proliferation hämatopoetischer Stammzellen beruht [2]. Unter diesen hat die ET die günstigste Überlebensprognose. Lebenslimitierende Komplikationen sind Thrombosen, Blutungen und die Transformation in eine Myelofibrose oder eine akute myeloische Leukämie. Junge Patienten mit Thrombozytenwerten unter $1,5 \times 10^{12}/l$ haben ein geringes Risiko für Blutungen und Thrombosen. Höhere Thrombozytenwerte und ein Lebensalter über 60 Jahre stellen eine Indikation für eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea dar [3]. Der zusätzliche Nachweis der JAK-2/V617F-Mutation führt bei normalen oder erhöhten Thrombozytenwerten gehäuft zu thromboembolischen und thrombotischen Komplikationen im Vergleich zu Patienten, die diese Mutation nicht tragen. Neben einer zytoreduktiven Therapie wird eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Azetylsalizylsäure durchgeführt. Besteht darunter eine inadäquate Inhibition der Thrombozytenaggregation, ist eine duale Hemmung unter zusätzlichem Einsatz von Clopidogrel sinnvoll.

Der vorliegende Fall ist in mehrerer Hinsicht bemerkenswert. Eine mehrmonatige Latenz bis zur Einleitung der adäquaten Diagnostik führte zu schwer interpretierbaren klinischen und radiologischen Befunden. Der Beginn der Symptome war nur ungenau zu bestimmen. Auch der Bezug zum vorausgegangenen fieberhaften Infekt muss letztlich ungeklärt bleiben. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass ein Infekt über die Ausschüttung von Interleukin-6 und hierdurch induzierter Synthese von Thrombopoetin als Schlüsselhormon der Megakaryozytenproliferation zu einer sekundären Thrombozytose führt [4]. Somit kann spekuliert werden, dass der Infekt die bis dahin noch kompensierte, subklinische ET als mögliche kortikale Venenthrombose symptomatisch werden lies, die in einer ischä-

mischen Enzephalopathie mündete. Dies würde auch das Auftreten einer Thrombose im Rahmen einer ET bei noch relativ geringen Thrombozytenwerten $<1,5 \times 10^{12}/l$ gut erklären. Zudem wissen wir nicht, wie ausgeprägt die Thrombozytose zum Zeitpunkt der ersten Symptome war, welche bereits schon Wochen bis Monate vor der Erstdiagnose bestanden haben sollte.

Die zerebrale MRT zeigte ein gemischtes Bild von Nekrosen, Atrophie sowie kortikaler und subkortikaler leptomeningealer Gd-Aufnahme und multilaparen Diffusionsstörungen in einem pyramidenförmigen Bezirk, der nicht mit einem klassischen arteriellen Versorgungsgebiet in Einklang zu bringen war (Abb. 1A, D). Die teils frischen, teils subakuten und älteren Bezirke waren zudem über den gesamten Läsionsbereich verteilt und zeigten eine die kortikale Seite betonte geringe hämorrhagische Transformation. Es ist wahrscheinlich, dass die Patientin schon im Vorfeld unter klinisch stummen venösen Mikrozirkulationsstörungen gelitten hat. Trotz des fehlenden Hinweises auf den Verschluss eines venösen Sinus oder einer kortikalen Vene zeigte die Hirnbiopsie eine ischämische Enzephalopathie, die wir auf dem Boden der langsam progredienten neurologischen Ausfallsymptome, der Kopfschmerzen und dem fehlenden Bezug zu den arteriellen Versorgungsgebieten auf eine mittlerweile rekanalisierte kortikale Venenthrombose beziehen. Dieser Befund unterscheidet sich von den ähnlichen aus der Literatur beschriebenen arteriellen oder venösen Thrombosen durch eine hirnbiosische Sicherung des Befundes, allerdings bei fehlendem Verschlussnachweis einer zerebralen Arterie oder Vene bei beschriebener Patientin mit einer ET [5–7].

Im vorliegenden Fall trug die Hirnbiopsie entscheidend zur Diagnosestellung und vor allem zum Ausschluss anderer Erkrankungen bei. In der differentialdiagnostischen Abgrenzung zerebral-vaskulitischer Prozesse beträgt die diagnostische Sensitivität der Hirnbiopsie 75% [8]. Allerdings wird nur in der Hälfte der Fälle eine Vaskulitis bestätigt. Vielmehr können maligne oder chronisch-entzündliche Prozesse, die

ein komplett anderes Therapieregime erfordern, durch eine Hirnbiopsie diagnostiziert werden. Hier ist in erster Linie das seltene intravaskuläre B-Zell-Lymphom zu nennen. Durch die ausschliessliche Proliferation der Lymphomzellen innerhalb der kleinen arteriellen Gefässe kommt es bei diesem Leiden bei über 30% der Patienten zu einer neurologischen Mitbeteiligung in Form von zeitlich und örtlich disseminierten ischämischen Infarkten [9].

Trotz niedriger Inzidenz sollte bei einer entsprechenden Laborkonstellation, insbesondere dem Vorliegen einer reproduzierbaren Thrombozytose, und dem Verdacht einer zerebralen Sinus- oder kortikalen Venenthrombose auch an die ET als prädisponierende Erkrankung gedacht werden. Dies umso mehr, als die Sekundärprophylaxe der Wahl die Thrombozytenaggregationshemmung und nicht die orale Antikoagulation ist.

Literatur

- 1 Lapecorella M, Tabilio A, Lucchesi A, Napolitano M, Colagrande M, Di Ianni M, et al. Evidence of jak2 val617phe positive essential thrombocythemia with splanchnic thrombosis during estroprogestinic treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(5):453–7.
- 2 Barbui T, Finazzi G. When and how to treat essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):85–6.
- 3 Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1132–6.
- 4 Schafer AL. Thrombocytosis. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1211–9.
- 5 De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Farina G, Chiusolo P, et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):708–14.
- 6 Vemmos KN, Spengos K, Tsivgoulis G, Manios E. Progressive stroke due to essential thrombocythemia. *Eur J Intern Med*. 2004;15(6):390–2.
- 7 McDonald TD, Tatemichi TK, Kratzler SJ, Chi L, Hilal SK, Mohr JP. Thrombosis of the superior sagittal sinus associated with essential thrombocytosis followed by MRI during anticoagulant therapy. *Neurology*. 1989;39(11):1554–5.
- 8 Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angitis of the central nervous system. *Neurology*. 1999;53(4):858–60.
- 9 Ponzoni M, Ferreri AJ. Intravascular lymphoma: a neoplasm of “homeless” lymphocytes? *Hematol Oncol*. 2006;24(3):105–12.