

Aus der Infektionsklinik, Prag 8, Bulovka (Vorstand Prof. Dr. JAROSLAV PROCHÁZKA)
und der pathologisch-anatomischen Abteilung des Krankenhauses Prag 8, Bulovka
(Vorstand Doz. Dr. JOSEF VIKLICKÝ)

Letale Fälle von infektiöser Mononukleose

Von

KAREL KOUBA, JOSEF VIKLICKÝ und LUDMILA ŠRÁMKOVÁ

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. Oktober 1960)

In der Weltliteratur finden sich zunehmend Berichte über einen schweren, ja letalen Verlauf der infektiösen Mononukleose, welche bisher als eine Erkrankung von gutartigem Charakter betrachtet wurde. Im tschechischen Schrifttum haben schon im Jahre 1941 PROCHÁZKA und VACEK 4 solche Fälle beschrieben. In unserer Klinik haben wir in den letzten 7 Jahren über 600 Patienten mit infektiöser Mononukleose behandelt. In einigen Fällen war das Leben der Patienten unmittelbar bedroht, bei 2 Patienten ist es uns nicht gelungen, ihr Leben zu retten.

Unseren eigenen Erfahrungen nach kann ein das Leben gefährdender Zustand der infektiösen Mononukleose sowohl im akuten, als auch im chronischen Stadium der Krankheit entstehen.

I. Akutes Stadium

Im akuten Stadium gelten als bedrohlich:

1. **Symptome der Dyspnoe**, welche bei den schwereren anginösen Formen und bei dem Kehlkopfödem vorkommen. Nicht selten muß man zur Rettung des Patienten von der Tracheotomie Gebrauch machen (BREZA, JONES u. a.). Wenn der Patient zu spät hospitalisiert wird, beginnt ein Wettkampf um Sekunden. Von den Mißerfolgen erfahren wir bei BECK u. Mitarb., LEOPOLD u. a. Wir selbst können 2 Fälle anführen — eines 10jährigen Knaben Č. J. und eines anderthalb Jahre alten Knaben M. V. Diese Patienten waren vor der Einführung der Kanüle ohne Atem und Puls. Beide Kinder kamen nach der Tracheotomie wieder zu sich und wurden später gesund nach Hause entlassen.

2. **Blutungen** weisen bei der infektiösen Mononukleose glücklicherweise einen gutartigen Charakter auf — Blutungen in den weichen Gaumen (HOLZELs Zeichen) und andere Schleimhäute, in die Haut, hämorrhagische Exantheme. Seltener kommt es zur Blutung aus dem Urogenital- oder Gastrointestinaltrakt. Wir selbst haben einmal bei einer 15jährigen Patientin eine rectale Hämorrhagie festgestellt (KOUBA).

3. **Transitorische Myokarditis** kann bei den Erkrankungen an infektiöser Mononukleose, nach unseren Beobachtungen ungefähr in 25% der Fälle, festgestellt werden. In einzelnen Fällen kann es aber auch zu einer ernsteren Schädigung (PITHART), ja sogar zum Exitus (FISH u. Mitarb.) kommen.

4. In Fällen mit *Beteiligung des ZNS* kann das Guillain-Baré-Syndrom das Leben bedrohen (DURFEY u. Mitarb., M. H. SAMUELS u. a.). Wir haben auch einen schweren koma-tösen Zustand bei einer jungen Frau beobachtet. Ursache dieses Zustandes war eine Meningo-encephalitis mononuclearis.

5. **Die Ruptur der Milz** ist eine weitere Komplikation des akuten Stadiums der infek-tiösen Mononukleose (CARLISLE u. Mitarb., BELTON u. a.) bei der als einzige Rettung das augenblickliche chirurgische Einschreiten gilt. Glücklicherweise kommt dieser Fall selten vor.

II. Chronisches Stadium

Im chronischen Stadium der Krankheit kommt als dominierendes Symptom die chronische Leberläsion vor (KOUBA u. Mitarb. u. a.), die in einzelnen Fällen in Cirrhose ausarten kann (LEIBOWITZ u. a.).

III. Infektiöse Komplikationen

In verschiedenen Stadien der Krankheit können sich im Laufe der infektiösen Mononukleose auch zusätzliche infektiöse Komplikationen einstellen:

1. Pyogene Komplikationen (Sinusitis, Otitis, Bronchopneumonie u. ä.) sind heute dank der Antibiotica verhältnismäßig selten. Man muß aber doch Superinfektion mit Staphylokokken als gefährlich ansehen (s. unseren Fall Nr. 1).

2. Virussuperinfektionen haben gleichfalls einen sehr ernsten Charakter, und zwar aus ähnlichen Gründen wie die Staphylokokkensuperinfektionen: Der angegriffene Organismus ist durch die Grunderkrankung erschöpft und die Möglichkeiten eines aktiven heilenden Eingriffes (z. B. mittels eines wirksamen Antibioticum) sind gering (s. unseren Fall Nr. 2).

Fall Nr. 1. J. K., 12jähriges Mädchen, Prot. Nr. 35340/59. Im September 1959 machte es, wie schon vorher häufiger, eine Angina durch. Seit 1. 10. Schnupfen, seit 10. 10. Exanthem urticariellen Charakters, 11. 10. Temperaturen 40°, Vomitus, Kopfschmerzen, Durchfall. Bei der Aufnahme wurde eine ausgeprägte Rhinolalie, Dysphagie und leichte Dyspnoe festgestellt. Die sehr angeschwollenen Tonsillen beiderseits mit weißlichem Belag bedeckt; die Halslymphknoten beiderseits bis zur Größe einer Kinderfaust angeschwollen; die inguinalen und axillaren Lymphknoten haselnußgroß. Die Leber 2 Finger, die Milz 1½ Finger unter den Rippenbogen reichend. FW = 45/69. Paul-Bunnell-Reaktion mit nicht abgesättigtem Serum zeigte 1:896, mit dem Serum, welches mit Nierengewebe eines Meerschweinchens abgesättigt war, 1:112 und mit Rinder-Erythrocyten 1:14.

Blutbild: Ery 4380000, Hb 81%, FI 0,94, Leuko 15700, seg. 35, stabk. 5, Lympho 34, Mono 4, Eos 0, atypische Zellen 21; nach 4 Tagen: rot unverändert, Leuko 8000, seg. 50, stabk. 17, Lympho 17, Mono 3, Eos. 0, atypische Lymphocyten 9. Aus den *Tonsillen* wurde Streptoc. alfa, Staphylococcus pyogen. aureus haemolyt. gezüchtet, aus der Nase Staphylococcus albus, Escherichia Coli, Therapie mit Aureomycin, Cortison, Plasmatransfusionen, Diät. Nach vorübergehender Besserung des lokalen Befundes und des allgemeinen Zustandes diffuse Aussaat von aphthösen Efflorescenzen im Gaumen, auf welchem sich bald ein gelbweißlicher Belag bildete, Temperaturen etwa 40°, Dyspnoe, Verschleimung, Cyanose, tonische Krämpfe, Tod. Klinisch wurde eine schwere Form der infektiösen Mononukleose mit Staphylokokkensuperinfektion angenommen.

Aus dem *Obduktionsbefund* (Obd. Prot. Nr. 804/59) führen wir an: Beide Tonsillen bedeutend vergrößert, ihre Umgebung ödematös. Die Zunge belegt. In der linken Tonsille kraterartige Defekte, an der Oberfläche eine schmutzig grünliche Pseudomembran, die sich bis in den Recessus pyriformis links zieht. Die Epiglottis ist angeschwollen, an ihrer laryngealen Seite graue Knötchen sichtbar. Diese Veränderung der Schleimhaut reicht bis zu den Stimmbändern, welche leicht angeschwollen sind. Die Schleimhaut der Trachea dunkelrot, mit Schleim bedeckt. Die *Halslymphknoten* geschwollen, besonders links, bis zur Größe einer Mandel.

Die *Milz* wiegt 180 g. Die Kapsel ist gespannt. Die Pulpa weich. Der folliculäre Apparat scheint verwischt. In der subcapsulären Zone zahlreiche Blutungen. Die mesenterialen Lymphknoten und diejenigen an der Leberforte leicht vergrößert.

Histologie. Im *Pharynx* eine pseudomembranöse Entzündung mit Nekrose der obersten Schleimhautschichten. In der Tiefe der Schleimhaut eine ausgedehnte, die ganze Wand durchsetzende entzündliche Infiltration. Auf der Oberfläche der Pseudomembran zahlreiche Kolonien von grampositiven Kokken. In den *Tonsillen* tiefe Nekrosen. Die Schleimhaut an der inneren Seite der Epiglottis angeschwollen, an der Oberfläche nekrotisch. In den besser erhaltenen Schichten dichte Infiltration mit mononuklearen Zellen. In den Halslymphknoten die Struktur verwischt. Die Lymphknotenkapsel mit kleinen und größeren Lymphocyten

infiltriert. Die Sinus bedeutend erweitert und mit ein- und mehrkernigen Zellen angefüllt, unter denen zahlreiche sog. Maulbeerformen, d.h. besonders vergrößerte Histiocyten, deren Cytoplasmaleib mit winzigen Vacuolen gefüllt und deren Kern zur Zellperipherie verlagert ist, festzustellen sind. In den Sinusoiden zahlreiche größere Lymphocyten mit unregelmäßigem Kern. Daneben zahlreiche Makrophagen und einzelne Plasmazellen. Manche Sinus mit Lymphocyten gefüllt. Auch die Wand mancher größeren Gefäße von kleinen und größeren rundkernigen Zellelementen durchdrungen (Abb. 1). In den Trabekeln hie und da größere Zellen mit hyperchromatischen Kern unregelmäßiger Form (Abb. 2, Makrolymphocyten).

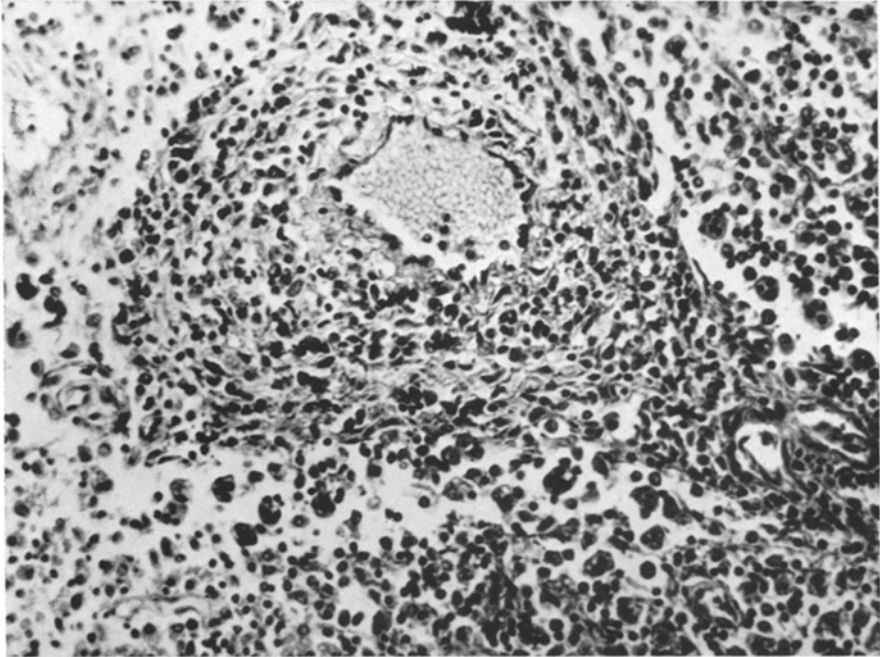


Abb. 1. Patientin J. K. Halslymphknoten. Infiltration der Gefäßwand mit Lymphocyten, Erweiterung der Sinus. HE, 140 ×

Fall Nr. 2. M. V., 4 $\frac{1}{2}$ Jahre alter Junge (Beh. Prot. Nr. 32234/59). Seit 30. 4. Lymphadenitis. Da er in Kontakt mit Masern gekommen war, wurde sofort γ -Globulin angewandt. Die Temperaturen gingen nicht zurück. Am 2. 5. Angina lacunaris. Deswegen wurde er zu uns geschickt. In unserer Abteilung konnte dann eine infektiöse Mononukleose nachgewiesen werden. Der Verlauf war mittelschwer mit einer deutlichen Schädigung der Leber (Leber 3 Finger unter dem Rippenbogen, Milz 2 $\frac{1}{2}$ Finger). Der Allgemeinzustand des Kindes war zunächst sehr gut. Die Temperatur fiel im Laufe von 2 Tagen ab und nach 4 Tagen war die Angina abgeheilt. Am 15. 5. erkrankte er an Masern, obwohl er mit γ -Globulin behandelt worden war. Die Masernerkrankung verlief von Anfang an sehr schwer, mit Temperaturen von 40°, mit hämorrhagischem Exanthem. Kopliksche Flecke bedeckten die gesamte Schleimhaut der Mundhöhle. Trotz intensiver Behandlung entwickelte sich am 25. 5. eine massive interstitielle Pneumonie. Der Zustand verschlechterte sich rapide und es kam trotz energischer Behandlung am 26. 5. zum Exitus.

Aus dem *Obduktionsbefund* erwähnen wir: Unter dem Lungenfell kleine dunkelviolette, leicht eingesunkene Herde. Vorwiegend in den Unterlappen beider Lungenflügel zerstreut gelegene, unscharf begrenzte körnige Herde. *Lymphknoten* leicht vergrößert, weich. Tonsillen klein, an der Oberfläche gefurcht, leicht braunrot. *Milz* klein (100 g). Auf dem Schnitt die Lymphonoduli gut erkennbar. *Leber* (1380 g) Oberfläche glatt. Gewebe braunrot, fest.

Histologie. Der Befund in verschiedenen Lymphknoten war gleichartig, aber unterschiedlich stark ausgeprägt. Stärkste Veränderungen fanden sich an den *Halslymphknoten*.

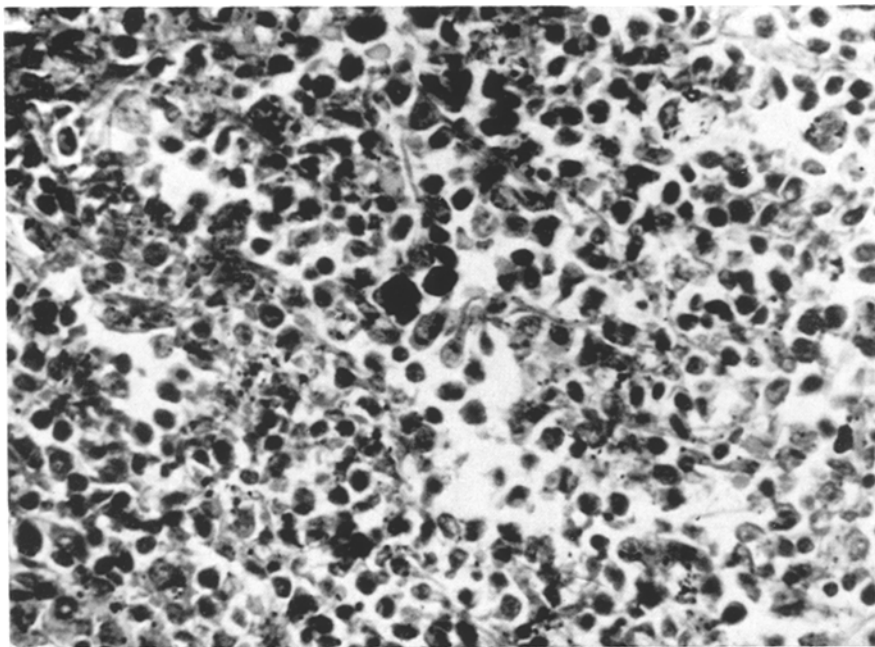


Abb. 2. Patientin J. K. Halslymphknoten. Größere lymphatische Zellen mit hyperchromatischem Kern. HE, Immers.

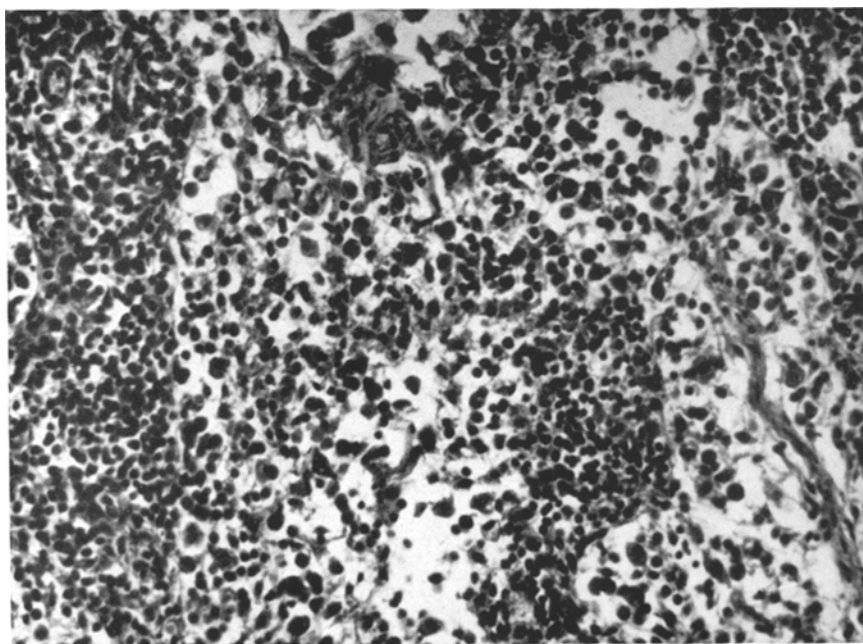


Abb. 3. Patient M. V. Halslymphknoten. Erweiterung der Sinus, welche vorwiegend Histiocyten enthalten. Fixation Formol, HE, 140 ×

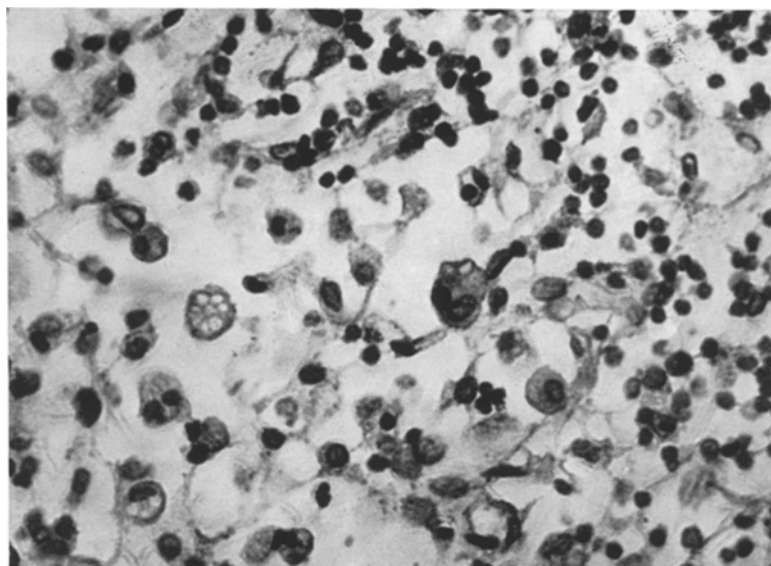


Abb. 4. Patient M. V. Halslymphknoten. Lymphocyten, ein- und mehrkernige Histiocyten, sowie phagocytierende und maulbeerartige Histiocyten in den Sinus. Fixation Carnoy, Methylgrün-Pyronin, 260 \times

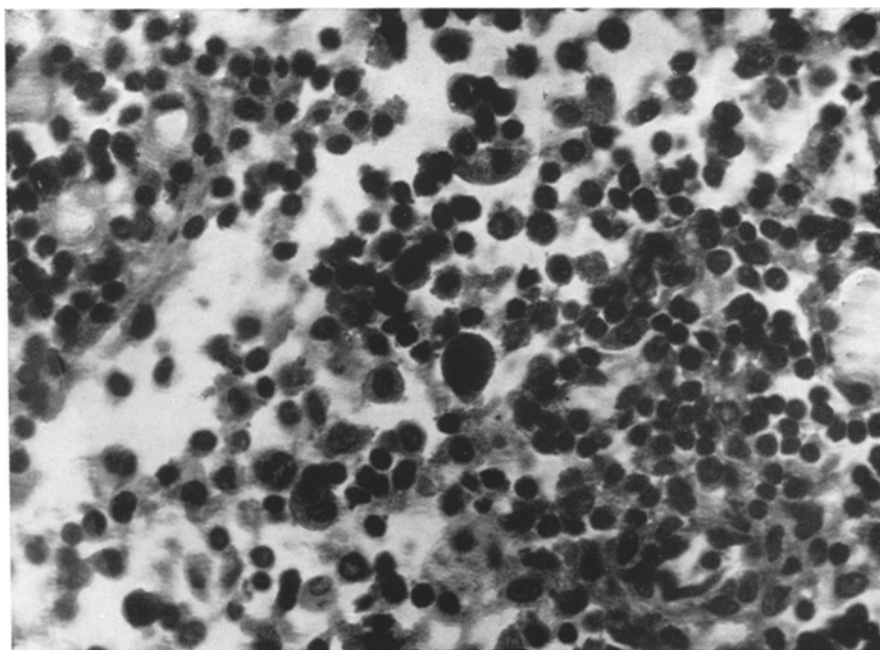


Abb. 5. Patient M. V. Halslymphknoten. Größere lymphoide Zelle mit hyperchromatischem Kern. Fixation Formol, HE, 260 \times

Gefäße und insbesondere Sinusoide erweitert (Abb. 3), Follikelzeichnung fast ganz aufgehoben, jedoch die reticuläre Struktur gut erhalten. In den Sinusoiden zahlreiche Zellen, unter denen Histiocyten mit breitem eosinophilem Cytoplasmaleib, der von Vacuolen (Abb. 4) durchsetzt

ist, überwiegen. Monozyten mit einzelnen oder mehreren Kernen kommen oft vor. Die Zellkerne dabei in der Mitte der Zelle oder kranzartig im peripheren Cytoplasmasaum gelegen. Sodann kommen hier zahlreiche große plasmareiche Lymphocyten mit hyperchromatischem Kern (Abb. 5) sowie mäßig atypischer Form vor. In den Trabekeln zahlreiche Zellen, unter denen Lymphocyten überwiegen. Manche Zellen sind aber größer und besitzen einen großen unregelmäßigen Kern.

In den Bauchlymphknoten besteht eine Hyperplasie des lymphatischen Apparates und Erweiterung der Sinusoide. In diesem nur vereinzelt Histiocyten mit stärker vacuolisiertem Cytoplasma. In der *Milz* die Reaktionszentren der Lymphonoduli gut erhalten, der Lymphocytensaum dabei schmal. In der roten Pulpa reichlich Erythrocyten. Im *Knochenmark* auffällige Vermehrung der eosinophilen Myelocyten. In den *Lungen* besteht das typische Bild einer interstitiellen Masernpneumonie mit Bildung von metaplastischem Epithel in den Bronchiolen.

Diskussion

Die Obduktionsbefunde zusammenfassend kann folgendes gesagt werden: In dem *ersten, floriden Fall* waren auffallend geschwollene Lymphknoten vorhanden, in denen Veränderungen gefunden wurden, die bereits mehrfach, in letzter Zeit z. B. von REINAUER, beschrieben worden sind. Es handelt sich dabei vor allem um eine Erweiterung der Sinusoide, welche mit histiocytären Zellen angefüllt sind. Diese Zellen, die von den Sinusendothelien abzuleiten sind, präsentieren sich als vielkernige Elemente einerseits mit zentral gelegenen Kernen, andererseits aber mit peripher im Zellkörper gelegenen kranzartig angeordneten Kernen. Sie enthalten zahlreiche kleine cytoplasmatische Vacuolen, so daß sie maulbeerartige Formen annehmen. Diese Vacuolen sind optisch leer, sie werden durch keine histochemische Reaktion (PAS, Fette, Lipide) angefärbt. Es scheint, daß sie durch Ausfallen der phagocytierten Teile bei der beginnenden Degeneration der Histiocyten entstehen. Außer diesen Histiocyten finden sich hier zahlreiche Lymphocyten, einige davon mit großem Kern und breitem eosinophilem Plasma-saum. Die Zahl der vorhandenen Plasmazellen ist klein. In den zahlreichen Trabekeln werden auch größere, mononukleäre Elemente mit breitem Plasma gefunden. Schließlich besteht eine zellige Infiltration der Gefäßwände sowie der Lymphknotenkapsel.

Im *zweiten Falle* handelt es sich um eine infektiöse Mononukleose ohne makroskopische Veränderungen des lymphatischen Apparates. Trotzdem war es auch hier möglich, am lymphatischen System histologische Veränderungen zu finden: Verwischung der Lymphknotenstruktur mit Verschwinden der Keimzentren sowie eine erhebliche Dilatation der Sinusoide waren insbesondere in den zentralen Teilen der Lymphknoten nachweisbar. In Sinusoiden einiger Lymphknoten wurden phagocytierende Histiocyten, in den Trabekeln einige atypische Elemente der lymphoiden Reihe gefunden.

In beiden Fällen war an der Leber eine Aktivierung der Kupfferschen Zellen ersichtlich, welche durch ihre Vergrößerung (besonders des Kernes) durch Kernhyperchromasie und Vermehrung der mononukleären Elemente in den Sinusoiden deutlich gemacht wurde.

In den halsfernen Lymphknoten waren die Veränderungen nicht mehr spezifisch, ebensowenig in der Milz. Nur im ersten akuten verlaufenen Fall wurden hier vereinzelt größere unregelmäßige mononukleäre Elemente gefunden. Im lymphatischen Gewebe des Darmes und der Appendix waren ebenfalls die Veränderungen nicht spezifisch, es bestand lediglich eine Hyperplasie.

Zum Unterschied von den Befunden einiger anderer Autoren (z. B. ONDRUŠ) haben wir in Lungen und Myokard keine Infiltration durch atypische Zellelemente feststellen können, auch keine stärkeren Veränderungen in der Leber. Man muß jedoch hervorheben, daß unsere beiden Fälle mit Steroiden behandelt wurden und daß die Obduktion in der absteigenden Phase der Krankheit vorgenommen wurde.

Der ungewöhnlich rasche Eintritt und Verlauf der therapieresistenten Masernpneumonie des zweiten Patienten M. V. ist unseres Erachtens durch die kurz vorher abgelaufene infektiöse Mononukleose mit starker Leberschädigung beeinflußt worden. Nicht einmal die augenblickliche Anwendung von γ -Globulin nach dem Kontakt des Kindes mit Masern hat die Entwicklung der Erkrankung und ihren fatalen Verlauf verhindert.

Zum Verlauf der Erkrankung bei der ersten Patientin J. K. muß betont werden, daß nach den bekannten klinischen Erfahrungen fettleibige Patienten auf die Infektionen stärker reagieren. Außerdem hat wahrscheinlich die einen Monat zuvor durchgemachte Angina zur Minderung der Widerstandsfähigkeit des Organismus beigetragen. Die infektiöse Mononukleose verlief bei dieser Patientin vom Anfang an schwer. Trotz massiver Therapie waren die Krankheitsercheinungen erst am 5. Tage geringer geworden; das Halsödem war zurückgetreten, die Atmung hatte sich gebessert und die atypischen Zellelemente in dem Blutbilde waren an Zahl vermindert. So schien es, daß die Erkrankung schon allmählich in Rekonvaleszenz übergehen würde. Aber in dieser Periode kam es zur Superinfektion mit Staphylokokken. Diese Komplikation bestand zuerst in einer Aphthösen, später einer pseudomembranösen Pharyngotonsillitis mit starken allgemeinen Zeichen der Intoxikation.

Die Typenbestimmung sowie die Toxizitätsteste (Dr. SOUČKOVÁ, Serum- und Impfstoffinstitut Prag) an isolierten Staphylokokken dieser Patientin zeigten, daß es sich um einen äußerst toxischen und virulenten Stamm handelte, der eine Resistenz gegen die angewandten Antibiotica, einschließlich Erythromycin, aufwies.

Man muß die infektiöse Mononukleose als eine Abweichung von dem normalen immunbiologischen Zustand des Organismus werten, wofür z. B. die veränderten serologischen Reaktionen sprechen. Aus uns bisher nicht ganz bekannten Umständen und Bedingungen kommt es hier zu einer Reaktion des lympho-reticulären Gewebes mit der Ausgestaltung ungewöhnlicher Zellformen, welche mit größter Wahrscheinlichkeit keine normale Abwehrfunktion besitzen. Die Bildung dieser atypischen Elemente hört nach einer gewissen Zeit auf. Die vorhandenen atypischen Zellen werden dann durch Phagocyten beseitigt, allerdings wahrscheinlich weit langsamer als die normalen Lymphocyten.

Auf Grund der angeführten Erfahrungen möchten wir betonen, daß die infektiöse Mononukleose nicht in jedem Fall als eine gutartige Erkrankung angesehen werden kann. Die Krankheit ist vielmehr dann, wenn Komplikationen eintreten oder eine Superinfektion hinzukommt, mit größtem Ernst zu betrachten und gleich von Anfang an mit den wirksamsten Heilmitteln zu behandeln.

Zusammenfassung

Es werden die klinischen Bilder und pathologisch-anatomischen Befunde von 2 letalen Fällen der infektiösen Mononukleose beschrieben. Auf Grund dieser Erfahrungen wird betont, daß diese Erkrankung beim Auftreten von Komplikationen oder einer Superinfektion mit größtem Ernst zu betrachten ist.

Summary

The clinical picture and the pathological findings of two fatal cases of infectious mononucleosis are described. On the basis of these experiences it is emphasized, that with the appearance of complications or a superinfection this disease must be seriously regarded.

Literatur

- BECK, G. E., CL. WILD et B. SCAZZIGA: Un cas mortel de maladie de Pfeiffer. *Rev. méd. Suisse rom.* **73**, 654 (1953).
- BELTON, C. H.: Rupture of the spleen in inf. mononucleosis. *N. Z. med. J.* **51**, 11 (1952).
- BREZA, J.: Inf. mononukleóza a její zriedk. komplikácie v oblasti hor. dych. ciest. *Bratisl. lék. Listy* **31**, 313 (1951).
- CHARLISLE, P., and M. M. SHIFFMAN: Spontaneous splenic rupture in mononucleosis. *Calif. Med.* **86**, 257 (1957).
- DURFEY, J. Q., and J. E. ALLEN: Guillaine-Barré Syndrom in inf. mononucleosis. *New Engl. J. Med.* **254**, 279 (1956).
- FISH, M., and H. R. BARTON: Heart involv. in inf. mononucleosis. *Arch. intern. Med.* **101**, 636 (1958).
- HOLZEL, A.: Petechial enanthem of inf. mononucleosis. *Lancet* **1954 II**, 1054.
- JONES, G. P., and E. JONES: Ang. typ of glandular fever. *Brit. med. J.* **1949 II**, 1212.
- KOUBA, K.: Rektale Hämorrhagie bei inf. Mononukleose. *Kinderärztl. Prax.* **27**, 324 (1959).
- , u. K. MAŠEK: Chronische Leberschädigung bei inf. Mononukleose. *Z. ges. inn. Med.* **15**, 244 (1960).
- LEIBOWITZ, SIDNEY: Inf. mononucleosis. New York: Grune & Stratton 1953.
- LEOPOLD, P. G.: Beitrag zur Klinik der inf. Mononucleosis. *Z. ges. inn. Med.* **13**, 456 (1958).
- MELVIN, H. SAMUELS: Inf. mononucleosis complicated by Landry's paralysis. *Calif. Med.* **86**, 271 (1957).
- ONDRUŠ, B.: Letální případ inf. mononukleózy. *Bratisl. lék. Listy* **38**, 484 (1958).
- PITHART, K.: Neobvyklý případ Adamsova-Stokesova Syndromu. *Prakt. Lék. (Praha)* **23**, 1107 (1959).
- PROCHÁZKA, F., u. V. VACEK: Příspěvek ke klin. obrazu inf. lymfocytosy. *Čas. Lék. čes.* **31**, 1207 (1941).
- REINAUER, H.: Morphologische Befunde an Lymphknoten bei inf. Mononukleose. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 56 (1959).

Dr. KAREL KOUBA, C. Sc., Prag 8/ČSSR, Bulovka, Infektionsklinik