

Kasuistik / Casuistry

Beitrag zu einer seltenen Mikroangiopathie: Das Moschcowitz-Syndrom

G. Weiler und K.-D. Erkrath

Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, D-4300 Essen 1,
Bundesrepublik Deutschland

Contribution to an Unusual Case of Microangiopathy: The Moschcowitz Syndrome

Summary. A case report of an acute thrombotic microangiopathy—the Moschcowitz syndrome—observed in a 33-year-old woman is given and the histological results of arterioles and capillaries are presented. The short progress of illness, the principal symptom of haemolytic anaemia gave cause to suspect an intoxication and the negligence of another person.

Key words: Microangiopathy – Thrombotic thrombocytopenic purpura – Moschcowitz syndrome

Zusammenfassung. Bericht über eine akute thrombotische Mikroangiopathie — sog. Moschcowitz-Syndrom — bei einer 33jährigen Frau mit Darstellung der histologischen Befunde an Arteriolen und Kapillaren. Der kurze Krankheitsverlauf mit dem Leitsymptom der hämolytischen Anämie erweckte den Verdacht einer Intoxikation und eines Fremdverschuldens.

Schlüsselwörter: Mikroangiopathie – Moschcowitz-Syndrom

Auch der Einsatz modernster klinischer Untersuchungsmethoden ermöglicht nicht in jedem Fall die diagnostische Einordnung eines Krankheitsbildes. Tritt der Tod eines Patienten ein, so bleiben bei fehlender klinischer Diagnose Todesursache und u.U. Todesart gleichfalls unklar. Ist ein jüngerer Mensch betroffen, der bis zum plötzlichen Auftreten von Krankheitszeichen als gesund galt, und ist der Krankheitsverlauf kurzzeitig, so kann die ungeklärte Todesursache auch den Gedanken an einen nicht natürlichen Tod aufkommen lassen. Der Verdacht auf Fremdverschulden wird sich dann einstellen, wenn das Spektrum der Krankheitssymptome

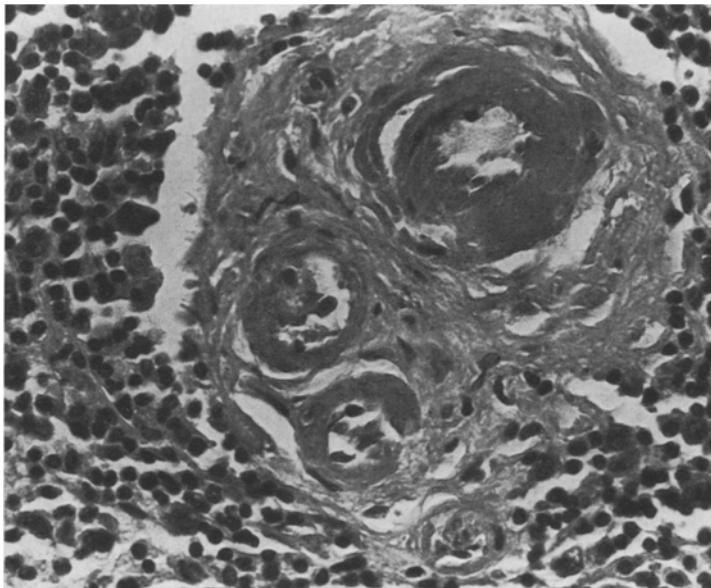


Abb. 1. Homogene, hyalin-fibrinoide und schwach PAS-positive Verquellungen der Gefäßwände von Arteriolen der Milz mit Lumeneinengung. PAS, 400×

eine unbekannte Intoxikation wahrscheinlich macht und keine Anhaltspunkte für eine alimentäre oder suicidale Vergiftung vorliegen.

Eine seltene Erkrankung, deren morphologische Charakteristika vorgestellt werden, soll einen derartigen Fall paradigmatisch belegen.

Anamnese und klinischer Verlauf

Die 33jährige Frau und Mutter eines Kindes war bis zum 08.09.1979 gesund. An diesem Tag setzten Krankheitszeichen mit Zahnfleischbluten, Blässe und leichten Oberbauchbeschwerden ein. In den folgenden Tagen traten zudem petechiale Blutungen an den Beinen und einzelne blaue Flecken auf. Am 19.09., also 11 Tage später, verschlimmerten sich die Beschwerden. Es traten starke Bauchschmerzen, Schwindel, Kollapsneigung und passagere Somnolenz auf. Flüchtige neurologische Ausfälle mit taubem Gefühl im linken Arm und im Gesicht, erschwerte bis lallende Sprache und zeitweiser Verwirrtheit sowie Halluzinationen waren Zeichen cerebraler Beteiligung. Am 20.09. erfolgte die stationäre Krankenhausaufnahme in bewußtlosem Zustand. Aufällige klinische Daten waren ein Hb-Wert von 6,2 g% und eine rektale Körpertemperatur bis 39°C. Der Liquorbefund war unauffällig, im EEG ergab sich der Verdacht auf einen rechtsseitigen Hirnprozeß. Die Verdachtsdiagnose lautete: hämolytische Anämie bei unbekannter Intoxikation.

Am 22.09.1979 wurde die comatöse Patientin in das Essener Universitätsklinikum verlegt. Der Aufnahmefund vermerkte eine flüchtige Nackensteifigkeit, eine Parese des linken Armes, Streckkrämpfe bei Schmerzreiz, petechiale Blutungen konjunktival sowie an Hand- und Fußsohlen, zusätzlich einige Hämatome, Blutkrusten an Nase und Lippen, Zahnfleischbluten, eine vaginale Blutung sowie eine Körpertemperatur von 39°C. Es bestanden Anämie, Thrombozytopenie und ein mäßiger Ikterus. Das Computer-Tomogramm ergab am 22. und am 25.09. keine auffälligen Befunde. Ebenfalls unauffällig waren die Untersuchungen von Liquor und

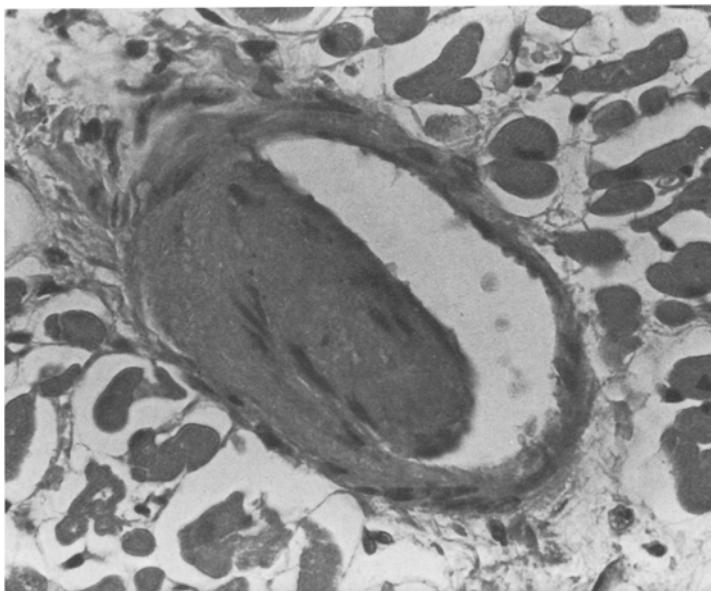


Abb. 2. Stärkere exzentrische Gefäßeinengung durch vermutlich parietalen, hyalinen, endothelialisierten Thrombus. Arteriole des Herzens. PAS, 400×

Knochenmark. Der Gerinnungsstatus war nicht verändert; virologische, bakteriologische und röntgenologische Untersuchungen und auch das EKG erbrachten keine zusätzlichen Erkenntnisse über Art und Ursache der Erkrankung. Eine toxikologische Urin- und Blutuntersuchung zu dieser Zeit ergab lediglich Spuren nicht sicher identifizierbarer Metaboliten, die dem Wirkstoff Diazepam zugeordnet werden könnten.

Das Ergebnis der konsiliarischen neurologischen Untersuchung ließ auf eine Mittelhirnsymptomatik mit Streckmechanismen der Arme und Bulbuspendeln schließen, eine Herdencephalitis konnte nicht ausgeschlossen werden. Die Patientin verstarb am 26.09.1979, 4 Tage nach der dramatischen Verschlechterung der Krankheitserscheinungen, unter dem Bild zunehmender cerebraler Krämpfe. Als Verdachtsdiagnose wurde ein Coma unbekannter Genese bei hämolytischer Anämie und fraglicher Intoxikation angenommen.

Da die Frage der Todesart — ob natürlich oder unnatürlich — klinisch nicht geklärt werden konnte, erfolgte eine gerichtliche Obduktion. In die behördliche Ermittlungstätigkeit wurde der Aspekt eines Fremdverschuldens, womöglich eine Giftbeibringung, einbezogen. Dieser Verdacht fand zunächst noch Nahrung, nachdem auch der makroskopische Obduktionsbefund keine Organerkrankung, die als Todesursache in Betracht kommen konnte, aufdeckte.

Obduktionsbefunde

33 Jahre alt gewordene Frau in mäßig reduziertem Ernährungszustand mit Zeichen der Anämie und eines geringen Ikterus.

Als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese bestehen petechiale und bis linsengroße Blutungen in den Konjunktiven, am Grunde der Kopfschwarze, unter der Muskelhaut der Schläfenmuskeln, in mehreren vorderen Halsmuskeln, in der Zungenmuskulatur, subpleural sowie im Lungenparenchym, in der Magenschleimhaut, im ZNS und im Herzen. Zerebral erreichen die Blutungen Stecknadelkopfgröße und liegen beidseits occipital sowohl im Rindenband, nicht jedoch in der Sehrinde, als auch im Marklager. Die kardialen Blutungen sind subepikardial, subendokardial und im Myokard lokalisiert, wobei das rechte Herz deutlich stärker betroffen ist. Die Blutungen sind am rechten Herzen ausgedehnt und flächenhaft, so daß

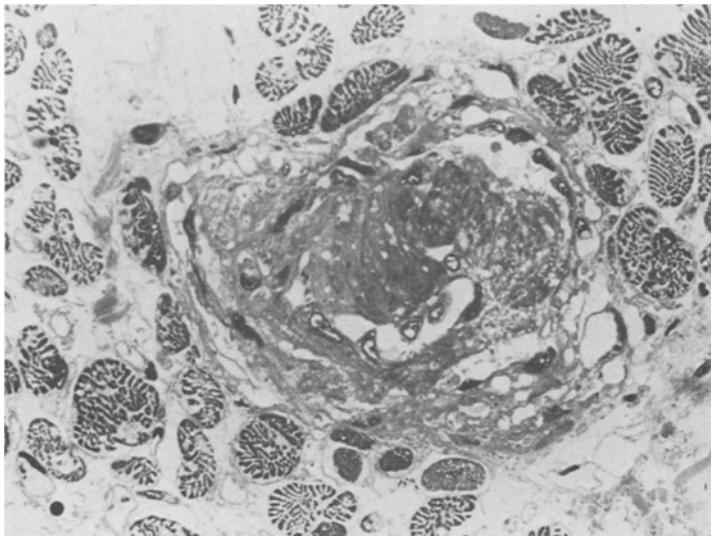


Abb. 3. Fast vollständige Obliteration einer Arteriole des Herzens durch hyalinen Thrombus bei starker Endothelzellhypertrophie. Semidünnsschnitt, 160×

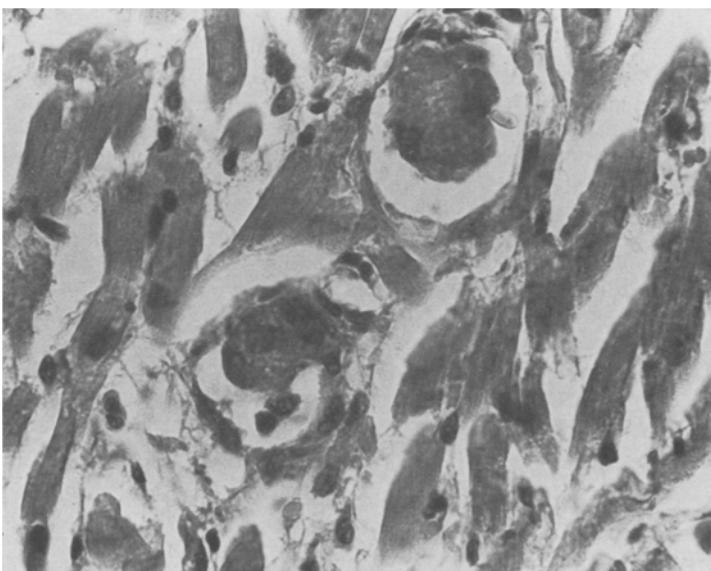


Abb. 4. Weitgehende Obliteration von Kapillaren des Herzens („glomeruläres“ Aussehen). PAS, 400×

große Teile der rechten Kammer und der gesamte Vorhof blutig durchsetzt erscheinen. Zusätzlich bestehen ein stärkeres Lungenoedem, eine mäßige Hepatosplenomegalie und eine leicht stenosierende Atheromatose der Koronararterien.

Histologisch kann an fast allen inneren Organen, mit Ausnahme von Leber, Niere und Lunge, ein pathologischer Gefäßbefund im Bereich von Arteriolen und Kapillaren erhoben werden. Diese

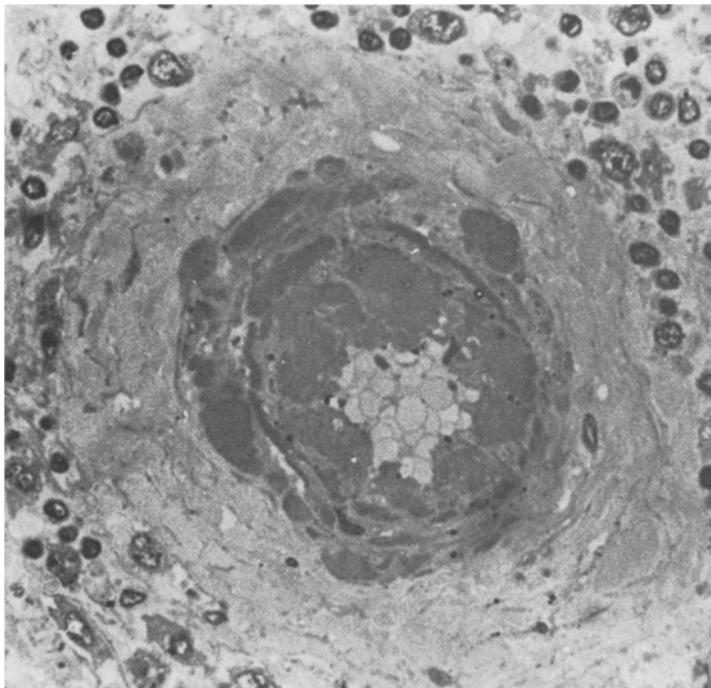


Abb. 5. Hyalin-fibrinoide Verquellungen und Nekrosen in Intima und Media einer kleinen Trabekelarterie der Milz. Semidünnsschnitt, 160×

Mikroangiopathie zeichnet sich durch hyaline, teils auch fibrinoide Wandverdickungen bzw. -verquellungen aus, wodurch es zu herdförmigen Aufbuckelungen oder auch zu einer mehr diffusen Lumeneinengung bis hin zur Obliteration kommt (Abb. 1–3). Diese das Lumen einengenden Vorwölbungen sind von Endothel überzogen, die Endothelzellkerne sind dabei hochgradig geschwollen bzw. aufgetrieben (Abb. 3). In den Restlichtungen finden sich meist Erythrocyten (Abb. 2 und 5). Neben den kleinen Arterien und Arteriolen sind auch die Kapillaren betroffen (Abb. 4), die unterschiedlich stark eingeengt oder garobliteriert sind. Der krankhafte Gefäßprozeß befällt topographisch völlig unregelmäßig Arteriolen und Kapillaren, einzeln oder regional, wobei insgesamt mehr erkrankte als gesunde Gefäße anzutreffen sind. Die Intimaverdickungen und -vorwölbungen erweisen sich meist als PAS-positiv, in einigen Arteriolen ist stellenweise auch eine fibrinoide Verquellung bei der Ladewig-Färbung nachweisbar. Im Semidünnsschnitt scheinen die hyalinen Verquellungen bzw. Nekrosen sowohl in der Intima als auch der Media lokalisiert zu sein (Abb. 5), man gewinnt sogar den Eindruck, daß hier und da auch perivasal eine derartige herdförmige Ablagerung entstanden ist.

Diskussion

Das nach Moschcowitz (1925) benannte Syndrom, auch thrombotische Mikroangiopathie Moschcowitz genannt, stellt eine seltene, meist nach uncharakteristischen Prodromal-Erscheinungen recht akut einsetzende thrombotisch-thrombozytopenische Purpura mit disseminierter intravasaler Gerinnung dar. Hierbei stehen neben der hämolytischen Anämie und hämorrhagischen Diathese vorüber-

gehende neurologische und psychische Störungen bei gleichzeitig erhöhter Körpertemperatur und leichtem Ikterus im Vordergrund des klinischen Krankheitsbildes.

Patho-morphologisch werden beim Moschcowitz-Syndrom hyaline Thromben sowohl in den Arteriolen als auch Kapillaren fast aller Organe beschrieben. Der individuelle Organbefall ist hierbei sehr wechselhaft, jedoch in aller Regel ausgedehnt. Die Meinungen über die Natur dieser amorphen hyalinen Massen in der Gefäßwand und in der Gefäßlichtung sind in der Literatur (Übersicht bei Köhn 1955) keineswegs einheitlich. So wird von einem Teil der Untersucher die Blutplättchenatur der hyalinen Thrombenmassen bezweifelt und diese als in die Gefäßlichtung abgestoßene hyaline Wandeinlagerungen angesehen (Gore 1950; Chediak et al. 1952; Meacham et al. 1951). Unsere eigenen Befunde stützen die Auffassung, daß der Schwerpunkt dieser Erkrankung primär in einer Gefäßwandschädigung zu sehen ist, da auch wir zum Teil ausgedehnte hyaline und PAS-positive Einlagerungen in Intima und Media nicht thrombosierter Arteriolen und Kapillaren fanden, wodurch die Intima stellenweise deutlich verdickt und auch vorgebuckelt wird. Begleitet wird dieser Gefäßwandprozeß von einer Endothelzellproliferation und -hypertrophie. Vereinzelt konnten wir auch das homogene hyaline Material nicht nur in der Gefäßwand, sondern auch kleinfleckig im angrenzenden perivasalen Gewebe, wie etwa im Gehirn und der Milz, auffinden, ein Befund, der in Übereinstimmung mit Beobachtungen von Meacham et al. (1951) steht. Durch die nachfolgende Endothelschädigung sollen dann Thrombozytenaggregate und Thromben entstehen. Diese werden endothelialisiert, in die Gefäßwand inkorporiert (Rotter 1975) und können so auch als hyalin-fibrinoide Verquellung imponieren. Die morphologischen Veränderungen der Gefäßwände erlauben nach Hunziker u. Oechslin (1957) eine Einteilung in drei Stadien: In die präthrombotische Phase, die thrombotische Phase und die Phase der ischämischen Parenchymenschäden. Im ersten Stadium wird dabei das Endothel der betroffenen Arteriole oder Kapillare durch fibrinoide Einlagerungen polsterartig vorgewölbt. Kommt es zudem zum Einriß der Lamina elastica interna, resultieren sackförmige Aneurysmen.

Das histologische Bild wird somit entscheidend vom Erkrankungsstadium bestimmt werden. Lediglich im akuten Krankheitsfall, der meist in wenigen Tagen zum Tode führt, wird mit Gefäßwandschädigungen ohne eigentliche Thrombenbildung zu rechnen sein, während in den fortgeschrittenen Stadien sekundäre Thrombenbildung und Organisationsvorgänge, einschließlich Rekanalisation, das histomorphologische Bild bestimmen werden. Hierbei können auch im präthrombotischen Stadium vollständige Obliterationen von Gefäßlichtungen im Arteriolen- oder Kapillarbereich auftreten. Eine zellige entzündliche Reaktion wird nicht beobachtet. Lichtoptisch und auch histochemisch läßt sich in vielen Fällen jedoch nicht sicher entscheiden, ob es sich um eine hyaline Wandverquellung und -verdickung durch Abscheidung derartiger Massen handelt oder um einen parietalen, endothelialisierten Plättchenthrombus.

Pathologisch gesteigerte fibrinolytische Aktivität könnte die Plättchenaggregation und den frischen Thrombus bereits unmittelbar nach ihrer Entstehung so umwandeln, daß ihr Nachweis nicht mehr gelingt.

Die klinisch zu beobachtende hämolytische Anämie erklärt sich durch die Fragmentation der Erythrozyten als Folge der disseminierten Thrombenbildung

bzw. Gefäßstenosierungen. Die reine „Thrombenthese“ bietet eine zwanglose Erklärung für die meist vorhandene, jedoch nicht obligate, Thrombozytopenie des Krankheitsbildes. Die kennzeichnenden wechselnden neurologischen Ausfälle während des Krankheitsverlaufes sind durch die regionalen Durchblutungsstörungen bei vorliegenden Gefäßverengungen erklärbar.

Die Ätiologie dieses Krankheitsbildes bzw. Syndroms, von dem vorwiegend aus klinischer Sicht etwa 300 Fälle, fast ausschließlich im anglo-amerikanischen Bereich, beschrieben sind, ist nach wie vor unklar (Heberer et al. 1974). Nach den vorliegenden Erkenntnissen kann ein Zusammenhang mit vorangegangenen Infektionen bestehen (Umlas u. Kaiser 1970). Pathogenetisch wird sowohl eine immunovaskuläre Gefäßwandschädigung als auch eine toxisch-allergische Entstehung diskutiert. Es bietet sich überdies auch eine Einordnung der Gefäßwand schädigung in den rheumatischen Formenkreis einer Vasculitis an. Klinik und Morphologie dieser Erkrankung sind jedoch so charakteristisch, daß sie sich von anderen Syndromen mit Mikroangiopathie deutlich abgrenzen läßt. Kennzeichnend ist der maligne Verlauf dieser Mikroangiopathie, von der mehr Frauen als Männer im Verhältnis 3:2 betroffen sind und deren Altersgipfel zwischen 25 und 34 Jahren liegt (Heberer et al. 1974).

Aus forensischer Sicht ist von zusätzlicher Bedeutung, daß die Symptomatik des häufig kurzen Krankheitsverlaufs, bei den bis dahin gesunden und meist jüngeren Menschen, auch an eine Intoxikation denken läßt. Daß dies nicht nur in unserem Fall über das Leitsymptom der hämolytischen Anämie bei regelrechtem Knochenmarksbefund geschah, beweist die Vermutung der Erstbeschreiberin Moschcowitz, die bei dem dort betroffenen 16jährigen Mädchen als Ursache der Angiopathie eine Vergiftung vermutete. Bei einem von Hunziker u. Oechslin (1957) vorgestellten Fall wurde bei dem betroffenen Kind klinisch eine Thrombozytopenie infolge Nahrungsmittelvergiftung angenommen.

Der histologische Untersuchungsbefund vermochte in vorliegendem Fall nicht nur die Todesursache zu klären, sondern es konnte hierdurch der gegen den Ehemann gerichtete Verdacht ausgeräumt werden.

Literatur

- Chediak M, Barquet-Chediak A, Pardo V (1952) Arch Med Int (Habanna) 12:101. Zit nach Köhn K (1955) Dtsch Med Wochenschr 80:573-576
Gore I (1950) Disseminated arteriolar and capillary platelet thrombosis. Am J Pathol 26: 155-175
Heberer G, Rau G, Schoop W (Hrsg) (1974) Angiologie, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
Hunziker A, Oechslin R (1957) Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der thrombotischen Mikroangiopathie. Ziegler Beitr Pathol Anat 117:456-472
Köhn K (1955) Zur Kenntnis der „thrombotischen thrombozytopenischen Purpura“. Dtsch Med Wochenschr 80:573-576
Meacham GC, Orbison J, Heinle RW, Steele HJ, Schaefer JA (1951) Thrombotic thrombozytopenic purpura. A disseminated disease of arterioles. Blood 6: 706-719
Moschcowitz E (1925) An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease. Arch Int Med 36:89-93
Rotter W (1975) Mikroangiopathie. Med Welt 26: 1115-1117
Umlas J, Kaiser J (1970) Thrombohemolytic thrombocytopenic purpura (TTP). Am J Med 49: 723-728