

Differentialdiagnosen

Lidödem 24 Stunden nach der ersten Impfung gegen COVID-19

Mai-Chi Diane Dao^a, dipl. Ärztin; PD Dr. sc. Onya Opota^b; PD Dr. med. Sabine Blum^c

^a Centre universitaire de médecine générale et santé publique (Unisanté), Université de Lausanne (UNIL), Lausanne; ^b Institut de microbiologie, Centre hospitalier universitaire (CHUV) et UNIL, Lausanne; ^c Service et Laboratoire central d'hématologie, Départements d'oncologie et de médecine de laboratoire et pathologie, CHUV et UNIL, Lausanne

Fallbericht

Eine 23-jährige Frau sucht die Notaufnahme auf, weil sie innerhalb der vorangehenden Woche ein beidseitiges Lidödem bemerkt hat, zudem klagt sie über Asthenie. Sie hat ausserdem das Gefühl, dass ihre Hände und Knöchel stärker anschwellen. Am Vortag hatte sie eine erste Impfdosis gegen COVID-19 (Moderna[®]) erhalten. Des Weiteren ist bei ihr eine Allergie gegen Gräser- und Baumpollen (Hasel, Erle, Esche und Birke) bekannt und wird deshalb seit zwei Monaten mit einem oralen Antihistaminikum und einem nasalen Glukokortikoid behandelt. Ansonsten sind die aktuelle Anamnese und die Familienanamnese unauffällig.

Die klinische Untersuchung ergibt ein bilaterales oberes Palpebralödem, Ödeme an den Händen oder den unteren Extremitäten finden sich keine. Die kardiopulmonale Auskultation ist normal.

Frage 1

Wie lautet Ihre initiale Differentialdiagnose (mehrere Antworten möglich)?

- a) Allergische Reaktion auf den Impfstoff
- b) Dysthyreose
- c) Nephrotisches Syndrom
- d) Periorbitale Cellulitis
- e) Bradykinin-vermitteltes Angioödem

Die häufigsten Ursachen für ein Palpebralödem sind eine allergische Reaktion, lokal oder systemisch, und eine Exposition gegenüber einem potentiellen Allergen, ausserdem sind klinische Hinweise für eine schwerwiegende Erkrankung zu suchen. Bei Dysthyreosen ist nach der Schilddrüse die Beteiligung der Orbita das zweitwichtigste Zielorgan, insbesondere bei autoimmun-bedingten Dysthyreosen; dies kann sich in Form von Augenreizungen, Ödemen oder einer Lidretraktion äussern. Das nephrotische Syndrom ist durch periphere

Ödeme, eine starke Proteinurie (>3,5 g/24 Stunden) und eine Hypoalbuminämie (<30 g/l) definiert. Die periorbitale Zellulitis ist ein diagnostischer Notfall aufgrund ihrer – wenn auch seltenen – Komplikation in Form einer orbitalen Zellulitis (Orbitalphlegmone). Bradykinin-vermittelte Angioödeme entstehen durch eine übermässige Freisetzung oder einen verminderten Abbau von Bradykinin und werden in zwei Kategorien eingeteilt (mit oder ohne C1-Inhibitor-Mangel).

Im Rahmen der COVID-19-Pandemie wurden mehrere Hautreaktionen nach der Impfung mit dem mRNA-Impfstoff dokumentiert (Moderna[®]: 83%, Pfizer[®]: 17%), die hauptsächlich auf Konservierungsstoffe zurückgeführt wurden. Am häufigsten wurden grossflächige, verzögerte lokale Hautreaktionen, Urtikaria, morbilliforme Exantheme, roseoliforme Erytheme sowie seltener ein Angioödem dokumentiert [1]. Diese Reaktionen waren selbstlimitierend und von kurzer Dauer.

Bei unserer Patientin wurden alle diese Differentialdiagnosen berücksichtigt, bis auf die periorbitale Zellulitis, da diese typischerweise einseitig und als Folge einer lokalen Infektion auftritt, die in diesem Fall nicht vorlag.

Frage 2

Welche primären Abklärungen sind Ihrer Meinung nach am besten geeignet?

- a) Kleines Blutbild (KBB), C-reaktives Protein (CRP), Kreatinin, Urinteststreifen
- b) Grosses Blutbild (GBB) und spezifische IgE
- c) KBB, Kreatinin, Albuminämie, Lipidwerte, Spot-Messung und Urinsediment
- d) Bestimmung des Serumspiegels von Faktor C4 sowie gewichts- und funktionsspezifische Bestimmung des C1-Inhibitors
- e) GBB, CRP, Kreatinin, Lebertests, Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH), Glukose (venös), Urinteststreifen

Die erste Abklärung (a) ist nicht vollständig genug, da sie uns hinsichtlich der Diagnose nur wenig Orientierung bietet. Die Abklärungen b, c und d sind ursachenspezifisch und sollten bei einem starken klinischen Verdacht auf eine allergische Reaktion (b), ein nephrotisches Syndrom (c) oder ein Bradykinin-vermitteltes Angioödem (d) in Betracht gezogen werden. Im Fall unserer Patientin mit wenig pathognomonischer Klinik sollte eine breit angelegte Eingangsuntersuchung durchgeführt werden. Das GBB zeigt eine Leukozytose von 15,9 G/l, eine starke Lymphozytose (10,02 G/l) und Monozytose (1,43 G/l). Etwa 10× über die Norm erhöhte Zytolyse-Werte (Alanin-Aminotransferase [ALAT] 445 U/l, Aspartat-Aminotransferase [ASAT] 298 U/l) und eine Cholestase (alkalische Phosphatase [ALP] 150 U/l, γ -Glutamyltranspeptidase [GGT] 62 U/l) waren ebenfalls vorhanden, ohne hepatozelluläre Insuffizienz. Das CRP war negativ, der Kreatininwert normal und der Urinteststreifen ohne Proteinurie. TSH und Glukose (venös) lagen im Normbereich.

Frage 3

Welche zusätzliche Untersuchung erscheint Ihnen zu diesem Zeitpunkt am wenigsten sinnvoll?

- a) Ergänzende Anamnese
- b) Durchflusszytometrie
- c) Peripherer Blutausschuss
- d) Abdominale Ultraschalluntersuchung
- e) Zervico-thorako-abdominale Computertomographie

Bei einer Lymphozytose ist eine umfassende Anamnese unerlässlich, die auf eine reaktive oder maligne Ätiologie abzielt. Die zweite anamnestische Befragung ergab das Vorhandensein einer diskreten Pharyngitis ohne Fieber, B-Symptome oder Reisen bei einer

Was ist Ihre Diagnose?

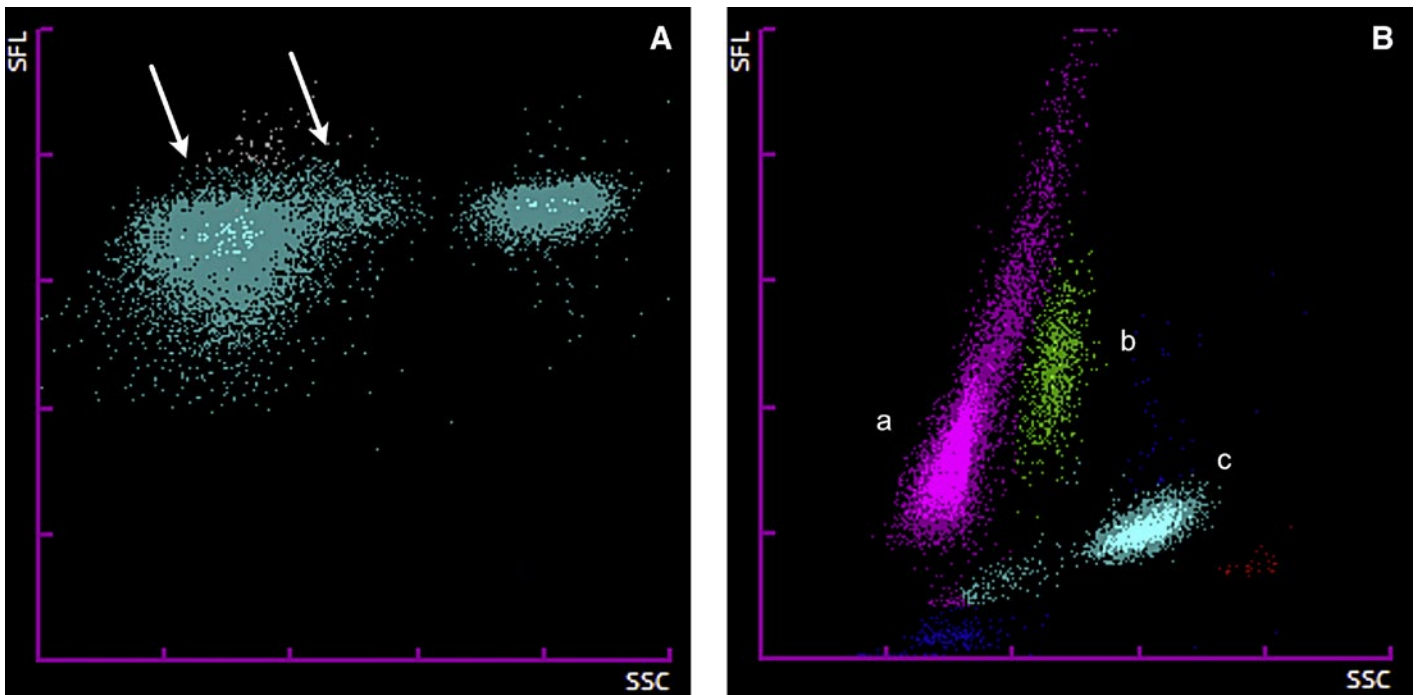


Abbildung 1: Durchflusszytometrie. **A)** WPC-Kanal («white precursor and pathological cells»): Lymphozyten werden durch die grösste Punktwolke auf der linken Seite (linker Pfeil) und Monozyten durch den Schwanzbereich der Wolke (rechter Pfeil) dargestellt. Ihre Differenzierung ist schwierig. Die zweite kleine Wolke rechts entspricht den Granulozyten. **B)** WDF-Kanal («white blood cell differential»): a) rosa Punktwolke = Lymphozyten, der Schwanzbereich der Wolke entspricht atypischen Lymphozyten oder Blasten, die im Fall der Patientin vom Gerät als Monozyten gezählt werden; b) grüne Punktwolke = Monozyten; c) türkisfarbene Punktwolke = Neutrophile. SFL: side fluorescence; SSC: side scatter.

Patientin, die nicht in einer Partnerschaft lebte. Die Untersuchung des Rachenraums war normal, aber es wurden zwei schmerzlose submandibuläre Lymphknoten beidseits ertastet.

Aufgrund der im Hämatologieautomaten festgestellten Anomalien wird eine Durchflusszytometrie (Sysmex®) für das GBB durchgeführt, um eine differenzierte Zählung und Klassifikation der Leukozyten zu erhalten. Bei unserer Patientin waren die Lymphozyten- und Monozytenpopulationen kaum unterscheidbar (Abb. 1).

In der anfänglichen Zellverteilung ist also bei der Patientin eine Pseudomonozytose festzustellen, es handelt sich in Wirklichkeit um reaktive Lymphozyten. Das im Labor korrigierte Blutbild zeigt daher einen Monozytenwert von 0,7 G/l, der im Normbereich liegt, und einen Lymphozytenwert von 10,1 G/l.

Die Untersuchung des Blutaussstrichs ist von entscheidender Bedeutung und gibt Aufschluss über das Vorhandensein charakteristischer morphologischer Anomalien. Bei unserer Patientin wird eine Lymphozytose beobachtet, die aus grossen, atypischen, pleomorphen Lymphozyten mit basophilem Zytoplasma besteht, von denen einige ein «Dutch-Skirt»-Phänomen aufweisen, das typischerweise bei einer Mononukleose-Infektion auftritt (siehe Abb. S1 im Online-Appendix des Artikels).

Der abdominale Ultraschall wird angesichts der hohen Zytolyse und Cholestase durchgeführt, wobei weder eine hepatobiliäre

Schädigung noch eine Splenomegalie in Erscheinung treten.

Eine zerviko-thorako-abdominale Computertomographie war nicht angezeigt, da keine Argumente für eine maligne hämopathische Erkrankung vorliegen.

Frage 4

Welche zusätzliche Untersuchung ist am besten geeignet, um eine endgültige Diagnose zu stellen?

- Lymphknotenbiopsie
- Lymphozyten-Immunphänotypisierung
- Serologien für Hepatitis A, B, C und E
- Serologien für Epstein-Barr-Virus (EBV), Zytomegalievirus (CMV), Humanes Immundefizienzvirus (HIV) und Toxoplasmose
- Schnelltest für heterophile Antikörper (Mono-Schnelltest)

Die Lymphknoten- oder Gewebibiopsie ist der «Goldstandard» für die Diagnose eines Lymphoms. Allerdings ist ihre Durchführung nicht immer möglich und in diesen Fällen stellt die Immunphänotypisierung von Lymphozyten einen echten Vorteil dar. Diese Untersuchungen sind jedoch bei unserer Patientin nicht gerechtfertigt, da keine B-Symptome vorliegen und die Lymphozyten im Blutaussstrich ein monomorphes Aussehen aufweisen.

Bei einer reaktiven Lymphozytose mit atypischen Lymphozyten sollte nach einer akuten Infektion mit EBV, CMV, HIV und

Toxoplasmen gesucht werden. Die Suche nach anderen Virusinfektionen wie Hepatitisvirus A (HAV), B (HBV), C (HCV) und E (HEV) ist bei Hepatitis indiziert.

Die Serologien unserer Patientin waren negativ im Hinblick auf eine Primärinfektion mit EBV, CMV, HIV, Toxoplasmen und virale Hepatitis. Angesichts eines starken klinischen Verdachts auf eine EBV-Primärinfektion bei einer jungen, immunkompetenten Frau, die schnell die Notaufnahme aufsuchte, bevor die Zeit für den Nachweis von IgM-Antikörpern gegen «virus capsid antigen» (anti-VCA) gekommen war, wurde jedoch eine Polymerasekettenreaktion (PCR) auf EBV durchgeführt, die eine hohe Viruslast von 50 600 Kopien/ml (vereinbar mit einer akuten infektiösen Mononukleose) ergab. Die PCR wird normalerweise verwendet, um eine EBV-Reaktivierung bei immunsupprimierten Personen oder eine EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung nachzuweisen. Wir führten sie in diesem Fall aufgrund einer nicht eindeutigen Serologie durch, die eine schnelle Diagnose erforderte. Zu beachten ist, dass ein Schnelltest (Monotest) verfügbar ist, dessen Vorteile in der schnellen Ablesbarkeit, den Kosten und der hohen Spezifität (circa 94%) liegen, dessen Sensitivität für eine Früherkennung jedoch gering ist (falsch-negative Rate von 5–25% in den ersten drei Wochen [2]). Aus diesem Grund wurde er bei unserer Patientin nicht angefordert.

Frage 5

Welche Komplikation ist nicht mit einer EBV-Infektion verbunden?

- a) Guillain-Barré-Syndrom
- b) Nasopharyngeales Karzinom
- c) Lymphome
- d) Milzruptur
- e) Chronische Leberschädigung

Das EBV ist neurotrop und kann in 1–5% der Fälle neurologische Komplikationen verursachen (Guillain-Barré-Syndrom, Fazialislähmung, Meningoenzephalitis, transversale Myelitis usw.) [3].

Nasopharyngealkarzinome sind selten (jährliche Inzidenz <1/100 000), ausser im Fernen Osten und in Nordafrika, und sind stets mit dem EBV assoziiert. [4].

Das Vorhandensein von EBV wurde mit zahlreichen lymphoproliferativen Erkrankungen (zum Beispiel Hodgkin- und Burkitt-Lymphom) in Verbindung gebracht. Obwohl diese Komplikationen spät auftreten und selten sind, sollten sie bei hartnäckigen Lymphadenopathien (wenig beweglich, mehr oder weniger induriert, Lymphknotenpaket), andauerndem Fieber über 3–4 Wochen hinaus oder anderen B-Symptomen vermutet werden [5, 6].

Die Milzruptur ist die am meisten gefürchtete akute Komplikation, da sie potentiell tödlich verläuft und in der Regel zwischen dem 4. und 21. Tag der akuten Infektion auftritt. Die Prävalenz einer Splenomegalie liegt bei 60%, wobei eine Milzruptur jedoch selten (1–2 Fälle/1000) ist und in über 50% der Fälle ohne traumatisches Ereignis auftritt [6–8]. Daher ist es wichtig, die Patientinnen und Patienten darüber zu informieren, dass sie in den ersten drei Wochen jede Form von intensiver körperlicher Aktivität vermeiden sollten. Eine Wiederaufnahme ist laut mehreren Studien nach der vierten Woche möglich, wobei es noch keinen klaren Konsens darüber gibt [9].

Eine Leberschädigung mit einem Anstieg der Transaminasen (im Durchschnitt 5× die Norm) ist sehr häufig (80–90%), jedoch nur vorübergehend mit einem Peak nach 2–3 Wochen und einer Normalisierung der Werte zwischen der 3. und 6. Woche [10, 11].

Diskussion

Das EBV hat eine sehr hohe Seroprävalenz, die mit dem Alter (50% der Kinder unter fünf Jahren und 90–95% der Erwachsenen) und einem niedrigen sozioökonomischen Niveau zunimmt [3]. Die Primärinfektion verläuft in der Mehrzahl der Fälle nur oligo- oder asymptomatisch, ihre typische symptomatische Form ist das Mononukleose-Syndrom (Trias: Fieber, Pharyngitis und zervikale Lymphadenopathie, typischerweise beidseitig) und tritt nach einer

Inkubationszeit von 30–50 Tagen auf. Das EBV ist der wichtigste Erreger der infektiösen Mononukleose (90% EBV, 5% CMV, <5% HIV und Toxoplasmose, sehr selten: HAV, HBV, HCV und Humanes Herpesvirus Typ 6 [HHV6]). [12], die Übertragung erfolgt hauptsächlich über den Speichel, daher der englische Name «student's kissing disease». Der deutsche Begriff «Mononukleose» leitet sich von der Pseudomonozytose im Labor ab, in Wirklichkeit handelt es sich jedoch um reaktive Lymphozyten, die Monozyten sehr ähneln können. Die häufigsten klinischen Manifestationen sind: Ausschlag nach Ampicillin oder Amoxicillin (80–90%), Pharyngitis (70–95%), Fieber (47–90%), zervikale Lymphadenopathie (80%), Asthenie (70%), Hepatitis (50–80%), Splenomegalie (50–60%) und palatinale Petechien (50%). Seltene klinische Formen manifestieren sich als makulopapulärer Hautausschlag und bilaterales Lidödem (10%), Obstruktion der oberen Atemwege und Ikterus (<5%) [13, 14].

Das bilaterale Lidödem oder «Hoagland-Zeichen» wurde erstmals 1952 von Oberst Robert J. Hoagland beschrieben und ist spezifisch für die EBV-Primärinfektion. Es handelt sich um ein beidseitiges, schmerzloses periorbitales Ödem oder Ödem der Oberlider ohne entzündliche Reaktion oder konjunktivale Beteiligung, das nur in den ersten Tagen der Erstinfektion (vor der mononukleotischen Trias) auftritt und sich innerhalb der ersten Woche selbst limitiert. Die Kenntnis des «Hoagland-Sign» ermöglicht somit eine schnelle diagnostische Orientierung zwischen einer akuten EBV-Infektion und einer Pharyngitis anderer viraler oder bakterieller Ätiologie. Als pathophysiologischer Mechanismus wird eine lymphozytäre Infiltration vermutet, die für die Obliteration der Lymphkanäle verantwortlich ist [15, 16]. Die Diagnose wird durch die EBV-Serologie bestätigt, wobei der Schnelltest in der Schweiz nur selten verwendet wird. Die medizinische Behandlung bleibt symptomatisch, wobei die Verwendung von Steroiden bei obstruktiven otorhinolaryngologischen Komplikationen, hämolytischer Anämie oder schwerer Thrombozytopenie empfohlen wird.

Antworten

Frage 1: a, b, c, e. Frage 2: e. Frage 3: e. Frage 4: d. Frage 5: e.

Korrespondenz

Mai-Chi Diane Dao
Centre universitaire de médecine générale
et santé publique
Unisanté
Rue du Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
mcddao[at]gmail.com

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.



Der Online-Appendix ist verfügbar unter
<https://doi.org/10.4414/smf.2023.09156>.

Literatur

- 1 McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):46–55.
- 2 Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician*. 2004;70(7):1279–87.
- 3 Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1993–2000.
- 4 Chang ET, Ye W, Zeng YX, Adami HO. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(6):1035–47.
- 5 Cohen JL. Benign and malignant Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol*. 2003;40(2):116–23.
- 6 Sonderegger J, Karrer U, Huber B, Etter G, Wingeier B, Carp P et al. Mononucleose infectieuse. *Prim Hosp Care Med Int Gen*. 2021;21(6):194–200.
- 7 Aldrete JS. Spontaneous rupture of the spleen in patients with infectious mononucleosis. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(9):910–2.
- 8 Gayer G, Zandman-Goddard G, Kosych E, Apter S. Spontaneous rupture of the spleen detected on CT as the initial manifestation of infectious mononucleosis. *Emerg Radiol*. 2003;10(1):51–2.
- 9 O'Connor TE, Skinner LJ, Kiely P, Fenton JE. Return to contact sports following infectious mononucleosis: the role of serial ultrasonography. *Ear Nose Throat J*. 2011;90(8):E21–4.
- 10 Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A, Christofaki M, Mazokopakis E, Papazoglou G et al. Epstein Barr Virus hepatitis. *Eur J Intern Med*. 2011;22(1):73–6.
- 11 Wilson ME, Cengia BT, Sweetser S. 18-year-old woman with fever, abdominal pain, and elevated liver enzymes. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):e101–4.
- 12 Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci*. 1978;276(3):325–39.
- 13 Jensen HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:263–8.
- 14 Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*. 2013;207:80–8.
- 15 Burger J, Thureau S, Haritoglou C. Bilateral lid swelling during infectious mononucleosis (Hoagland-sign). *Klin Monbl Augenheilkd*. 2005;222:1014–6.
- 16 Nair LJ, Reghukumar A, Gurudas A, Sasidharan KV et Parvathy K. Indian Journal of Clinical Medicine. 2020;10(1–2):43–6.



Mai-Chi Diane Dao, dipl. Ärztin
Centre universitaire de médecine
générale et santé publique (Unisanté),
Université de Lausanne (UNIL),
Lausanne