

# Letale Zytomegalievirus-Pneumonie bei Primoinfektion nach Chemotherapie eines Non-Hodgkin-Lymphoms

M. J. Kaufmann, M. Rothen

## Fallbeschreibung

Ein 35-jähriger Patient wurde mit Fieber, Inappetenz und Dyspnoe mit trockenem Husten hospitalisiert. 1982 war ein Morbus Hodgkin diagnostiziert und mit Radiotherapie behandelt worden. Im Rahmen des Staging wurde der Patient damals splenektomiert. 1998 wurde die Diagnose eines T-zellreichen B-Zell-Non-Hodg-

kin-Lymphoms mit Leber- und Knochenmarksbefall gestellt. Eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Adriamycin, Oncovin und Prednison wurde durchgeführt. Komplikationen während der Chemotherapie waren eine polymikrobielle Sepsis mit *Acinetobacter baumannii* und *Cryptococcus neoformans* sowie später ein Myokardinfarkt. Eine persistierende Hepatopathie mit Transaminasen im Bereich der

### Abbildung 1.

Thorax-Röntgenbild:  
Symmetrische retikulogranuläre Zeichnungsvermehrung in den Unter- und Mittelfeldern. Der Rundherd im Unterfeld rechts ist vorbestehend.



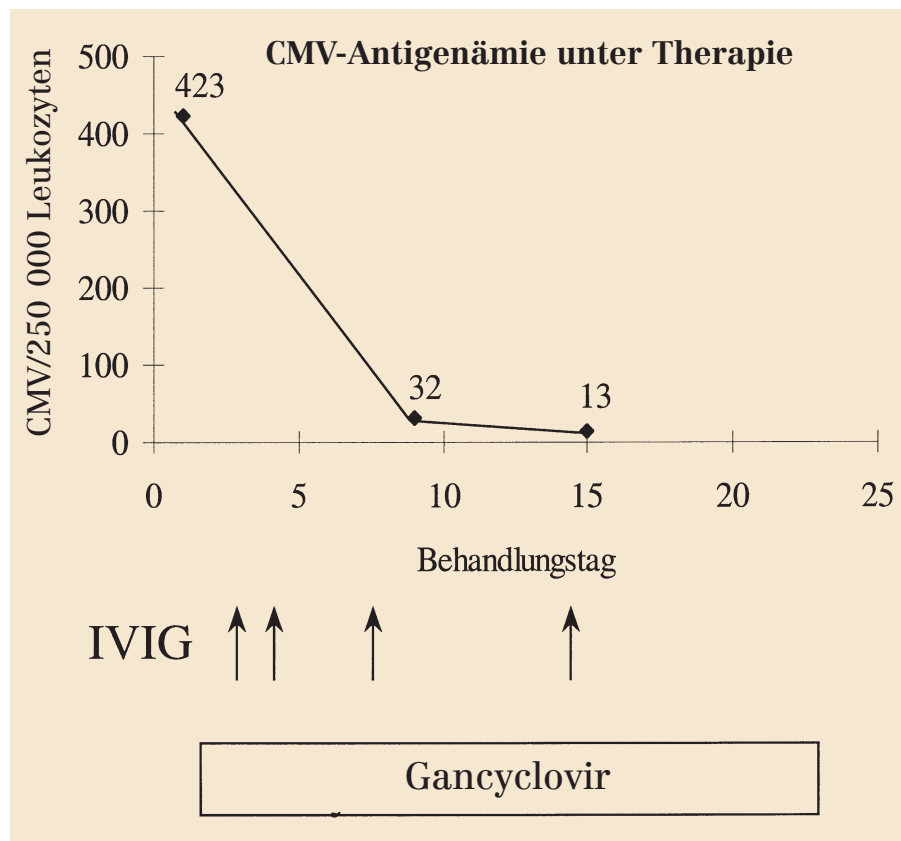
Medizinische Universitätsklinik,  
Kantonsspital Bruderholz

Korrespondenz:  
Dr. med. Madeleine Rothen  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital  
CH-4101 Bruderholz

[Madeleine.Rothen@ksbh.ch](mailto:Madeleine.Rothen@ksbh.ch)

**Abbildung 2.**

Regredienz der pp65-Antigenämie unter Behandlung mit Gancyclovir während 21 Tagen und intravenösen Immunglobulinen (IVIg) am Tag 1, 2, 7 und 14.



10- bis 20fachen Norm und wenig Aszites war bekannt. Serologien für Hepatitis B, Hepatitis C, Zytomegalievirus (CMV), HIV, Herpes-simplex-Virus (HSV) I und II waren negativ. Im **Eintrittsstatus** fand sich ein kachektischer (Body-Mass-Index 18), dys- und tachypnoischer Patient, febril mit 38,8 °C. Er hatte einen trockenen Reizhusten. Die klinische Untersuchung zeigte einen enoralen Soorbefall. Weiter fand sich klinisch kein Infektfokus, insbesondere war die Auskultation der Lungen unauffällig.

**Labor:** Leukozyten 9,8 G/L mit 31% segmentkernigen, 32% stabkernigen sowie 3,5% eosinophilen Granulozyten, 24,5% Lymphozyten (zum Teil atypisch), 8% Monozyten und 1% atypischen Zellen. Hämoglobin 140 g/L, Thrombozyten 261 G/L, CRP 9,2 mg/L, bekannte Transaminasenerhöhung. Das Thoraxröntgenbild zeigte neu aufgetretene, bilaterale interstitielle Infiltrate (Abb. 1).

Bei akuter interstitieller Lungenparenchymveränderung und bekannter Immunsuppression musste primär an eine Infektion mit einem opportunistischen Erreger gedacht werden. Dabei kamen Pilze (*Pneumocystis carinii*), Viren (CMV, Herpes oder Varizellen) oder Bakterien (Mykoplasmen oder Chlamydien) ursächlich in Frage. Initial wurde bei Verdacht auf eine *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie eine Therapie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol begonnen. Es wurde eine erste broncho-

alveoläre Lavage (BAL) durchgeführt, welche eine Lymphozytose ohne Nachweis von *Pneumocystis carinii*, Viren, säurefesten Stäbchen oder Bakterien zeigte. Blutkulturen auf Bakterien und Pilze waren negativ. Die serologischen Untersuchungen zeigten neben positiven IgG-Titern für EBV und Varizella Zoster negative Antikörper-Titer für Herpes simplex I und II. Der Titer des *Kryptokokken*-Antigens war regredient. Die Verdachtsdiagnose einer frischen CMV-Infektion wurde aufgrund eines positiven IgM-Titers für Zytomegalievirus bei negativem IgG-Titer gestellt und durch eine hoch positive CMV-Antigenämie bestätigt: das pp65-Antigen in peripheren Leukozyten war mit 423 infizierten Zellen pro 250 000 Leukozyten hoch positiv. In der im Verlauf wiederholten BAL konnte die CMV-Infektion nun auch mittels Shell-Vial-Kurzkultur bestätigt werden.

Die Therapie wurde begonnen mit 5 mg Gancyclovir/kg/12 h während 3 Wochen und intravenösen Immunglobulinen 400 mg/kg am Tag 1, 2 und 7 sowie 200 mg/kg am Tag 14. Unter dieser Behandlung kam es zur deutlichen Regredienz der Antigenämie (Abb. 2).

Wegen respiratorischer Erschöpfung musste der Patient intubiert werden. Bakterielle Sekundärinfektionen führten einen Monat nach Spitaleintritt infolge septisch-toxischem Schock mit Multiorganversagen zum Tode des Patienten. Autopsisch fanden sich keine Zeichen einer aktiven CMV-Infektion mehr.

## Kommentar

Das Zytomegalievirus gehört zu den Herpesviren und teilt mit ihnen die Eigenschaft der latenten Infektion. Die Prävalenz von Antikörper gegen CMV in der erwachsenen Bevölkerung ist mit 40 bis 70% hoch. Bei Immunsuppression kann es zur Reaktivierung der latenten Infektion mit beträchtlicher Morbidität und Mortalität kommen. Selten, aber gefährlich ist eine Primoinfektion unter Immunsuppression.

Serologisch spricht ein Titeranstieg von IgG um das vierfache für eine Reaktivierung einer latenten Infektion. Der Nachweis von IgM ohne IgG ist neben dem kulturellen Nachweis diagnostisch für die Primoinfektion. Eine weitere, in diesem Fall ebenfalls angewandte diagnostische Methode ist die Bestimmung der CMV-Antigenämie mit Nachweis des Matrix-Proteins pp65 in peripheren Leukozyten, welche eine exaktere quantitative Aussage erlaubt als der Nachweis von CMV-DNA mittels PCR im Plasma und einen guten und raschen Verlaufsparemeter unter Therapie darstellt [1, 2]. Der Nachweis von CMV in der bronchoalveolären Lavage ist für die Diagnose einer CMV-Pneumonitis nicht ausreichend, da einerseits die Sensitivität mit Werten um 61% zu niedrig ist und auch die Spezifität ungenügend ist, indem auch Viren nachgewiesen werden können, die nicht krankheitsrelevant sind [3].

Als Therapie bei Knochenmarkstransplantierten Erwachsenen mit CMV-Pneumonie wird eine Kombination mit Gancyclovir und Immunglobulinen empfohlen [4]. Bei unserem Patienten wurde die Therapie so eingeleitet. Der Rückgang der CMV-Antigenämie innerhalb der ersten zwei Therapiewochen (s. Abb. 2) und das Autopsieresultat ohne Nachweis einer aktiven CMV-Infektion beweisen die Wirksamkeit dieser Therapie.

Eine CMV-Pneumonitis, die sich unspezifisch mit trockenem Husten und Dyspnoe äussert, ist insbesondere nach allogener Knochenmarks-

transplantation eine ernsthafte Komplikation mit hoher Mortalität [1]. Bei anderen Erkrankungen mit immunsupprimierenden Therapien ist diese Komplikation andererseits eine Seltenheit [1]. Eine MEDLINE-Suche mit den Stichworten «Cytomegalovirus, Pneumonia, Primary, Infection and Lymphoma» erbrachte keine Publikation. Ein Fall einer CMV-Pneumonitis nach Behandlung eines soliden Tumors (Mammakarzinom) wurde kürzlich publiziert [5]. Einzigartig ist der vorliegende Fall, da es sich um eine fatale Primoinfektion bei einem nicht transplantierten Erwachsenen handelt, dessen Grundleiden zum Zeitpunkt der Infektion nicht progredient war. Die Kombination eines Non-Hodgkin-Lymphoms mit einer CMV-Pneumonitis ist in der Literatur beschrieben. So fanden Mera et al. in einer retrospektiven Autopsiestudie an nichttransplantierten Erwachsenen eine Inzidenz von 2,2% CMV-Pneumonitiden. Davon war vor der Autopsie nur gerade bei einem von 20 Patienten eine CMV-Pneumonitis diagnostiziert worden. In dieser Arbeit fanden die Autoren in 738 Autopsien mit Non-Hodgkin-Lymphom 5 CMV-Pneumonitiden. Unklar bleibt in dieser Arbeit die Aktivität des Grundleidens, inwieweit es sich um reaktivierte Infektionen handelte und die applizierte Therapie bei diesen 5 Personen [6].

Zusammenfassend demonstriert dieser Fall, dass auch bei nichttransplantierten Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie und einer interstitiellen Pneumonie eine CMV-Infektion differentialdiagnostisch erwogen werden muss. Diese muss aktiv gesucht werden, wobei der Antikörpernachweis nur im seltenen Fall der Primoinfektion mit Serokonversion diagnostisch ist. Ein spezifischeres diagnostisches Hilfsmittel für den Nachweis einer aktiven Infektion stellt die quantitative Bestimmung der CMV-Antigenämie dar. Sie informiert rasch und spezifisch über das Ausmass der Infektion und den Verlauf unter Therapie.

## Literatur

- 1 Ljungman P. Cytomegalovirus Pneumonia: Presentation, Diagnosis and Treatment. *Semin Respir Infect* 1995; 10:209-15.
- 2 Zipeto D, Morris S, Hong C, Dowling A, Wolitz R, Merigan TC, et al. Human Cytomegalovirus DNA in Plasma Reflects Quantity of CMV DNA Present in Leukocytes. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2607-11.
- 3 Uberti-Foppa C, Lillo F, Terreni MR, Puglisi A, Guffanti M, Gianotti N, et al. Cytomegalovirus pneumonia in AIDS patients: Value of Cytomegalovirus Culture From BAL Fluid and Correlation With Lung Disease. *Chest* 1998; 113:919-23.
- 4 Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of Cytomegalovirus Pneumonia with Ganciclovir and Intravenous Cytomegalovirus Immunglobulin in Patients with Bone Marrow Transplants. *Ann Intern Med* 1988;109:783-8.
- 5 Breathnach O, Donnellan P, Collins D, McNicholas W, Crown J. Cytomegalovirus pneumonia in a patient with breast cancer on chemotherapy. *Ann Oncol* 1999;10:461-5.
- 6 Mera JM, Whimbey E, Elting L, Preti A, Luna MA, Bruner JM, et al. Cytomegalovirus Pneumonia in Adult Nontransplantation Patients with Cancer: Review of 20 Cases Occurring from 1964 through 1990. *Clin Inf Dis* 1996;22:1046-50.