

Neue Diagnostik in der Transplantationsmedizin: Cytomegalovirus-(CMV-)spezifische T-Zellfrequenz und Ganciclovir-Resistenzanalyse

Adrian Egli^a, Alexis Dumoulin^a, Denes Kiss^b, Hans H. Hirsch^{a, c}

^a Transplantationsvirologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Basel, ^b Nephrologie, Kantonsspital Liestal,

^c Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

Die CMV-spezifische zelluläre Immunität ist nach Transplantation infolge der Immunsuppression reduziert [1]. Die immunologisch unkontrollierte CMV-Replikation ist eine Gefahr für Rezipient und Transplantat und muss mit Virostatika wie

(Val-)Ganciclovir (GCV) behandelt werden [2]. Fluoreszenz-aktiviertes Cell Sorting und Elispot-Assay-(FACS-)Analysen erlauben die Quantifizierung der CMV-pp65-spezifischen zellulären Immunantwort im peripheren Blut. CMV-Gensequenzierungen können Mutationen, die mit GCV-Resistenz assoziiert sind, nachweisen.

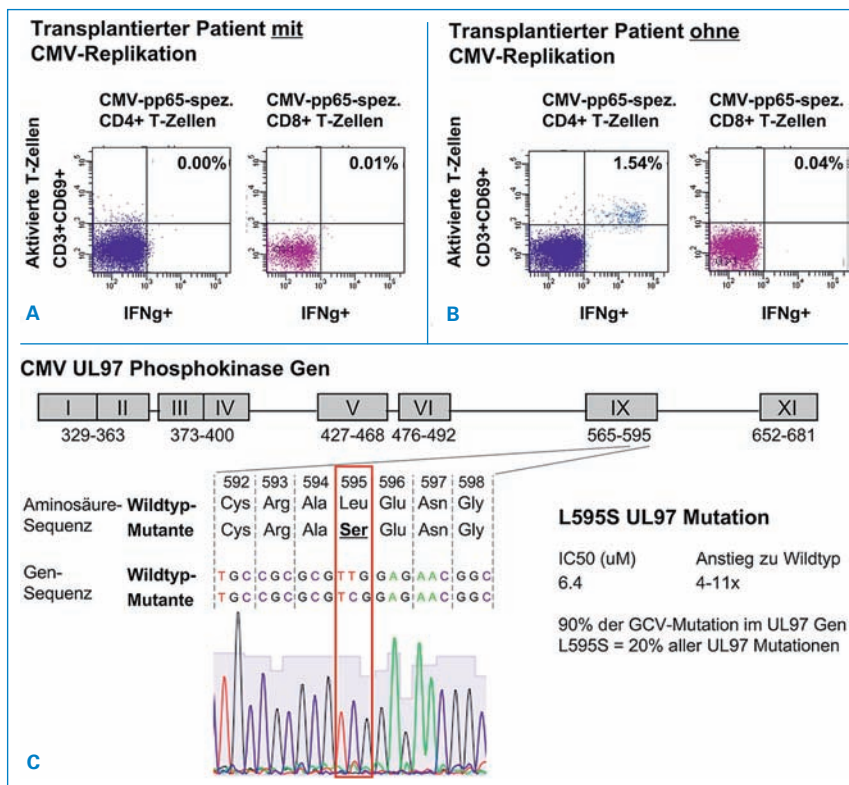


Abbildung 1

- A** FACS-Analyse mit CMV-pp65-spezifischen CD4- und CD8-T-Zellen, 375 Wochen nach Transplantation, 3 Wochen vor der Resistenzentwicklung. CD3-markierte T-Zellen, CD69 und IFN γ sind Aktivierungsmarker von T-Zellen.
- B** FACS-Analyse eines nierentransplantierten Patienten ohne CMV-Replikation.
- C** Sequenzierung des CMV-UL97-Gens, verantwortlich für Ganciclovir-Resistenz (Mutation L595S). Vergleich Wildtyp gegen Mutante (L595S). Darstellung des CMV-UL97-Phosphokinase-Gens mit konservierten Domänen (graue Box). IC50, 50% inhibitorische Konzentration.

Literatur

- Sester M, Sester U, Gartner B, Heine G, Girndt M, Mueller-Lantzsch N, et al. Levels of virus-specific CD4 T cells correlate with cytomegalovirus control and predict virus-induced disease after renal transplantation. *Transplantation*. 2001 May 15;71(9):1287–94.
- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998 Jun 11;338(24):1741–51.

Der Fall

Ein 66-jähriger Patient (CMV sero+) leidet sechs Jahre nach Nierentransplantation (Donor CMV+) an einer CMV-Reaktivierung mit Kolitis und Retinitis. Die initiale Therapie (ValGCV 2 \times 450 mg/d, Kreatinin-Clearance 30 ml/min) musste infolge Leukopenie gestoppt werden. Die Immunsuppression ist gering (MMF 2,0–4,4 ng/ml und 7,5 mg Prednison), dennoch ist die CMV-pp65-spezifische T-Zellfrequenz sehr tief (0,00% CD4 und 0,01% CD8; Referenz von Nierentransplantierten ohne CMV-Replikation 0,03% CD4 und 0,03% CD8 [Median]) [3]. Ein Indiz für eine unzureichende zelluläre Abwehr.

Zwei Wochen später steigt die CMV-Viruslast trotz erneuter ValGCV (1 \times 450 mg) auf 5×10^5 c/ml an. Die Sequenzierung des UL97-Gens bestätigt eine mit GCV-Resistenz assoziierte Mutation (L595S) (Abb. 1). Nach Erhöhung von ValGCV (auf 2 \times 450 mg/d, Kreatinin-Clearance 30 ml/min) sistiert die CMV-Replikation, parallel verbessern sich Diarrhoe und Visus.

FACS-Analyse und CMV-Sequenzierung finden den Weg in die klinische Praxis [4]. Diese neuen Methoden können wertvolle Entscheidungshilfen bei komplexen und gefährlichen Krankheitsverläufen darstellen.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Hans H. Hirsch
Transplantationsvirologie
Universität Basel
Petersplatz 10, CH-4003 Basel
hans.hirsch@unibas.ch

- Egli A, Binggeli S, Steiger J, Binet I, Hirsch HH. Cytomegalovirus-specific T-cells in seropositive kidney transplant patients with recurrence (Abstract 459). In: *Transplantation, WTC2006; 2006; Boston, MA; 2006*. p. 267–8.
- Egli A, Binggeli S, Bodaghi S, Dumoulin A, Funk GA, Khanna N, Leuenberger D, Gosert R, Hirsch HH. 2007. Cytomegalovirus and polyomavirus BK post transplant Nephrol Dial Transplant. Sept 22, Suppl 8:viii72–viii82.