

# Progressive multifokale Leukenzephalopathie ohne Immunsuppression – eine Seltenheit

Susanne Martina Schmidt, Barbara Bürgi Wegmann, Paul Hännny, Hans-Peter Schäfer, Sigmund Rüttimann

Medizinische Klinik, Kantonsspital Schaffhausen

## Summary

### Progressive multifocal leukoencephalopathy without immunosuppression – a rare case

*We report the case of a 73-year-old male patient presenting a colourful neurological picture. After progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) had been diagnosed the neurological deficits were rapidly progressive and the patient died within a few days. He was not immunodeficient. PML is more often encountered in patients with immunodeficiencies, e.g. advanced HIV infection, where dormant JC virus may reactivate. Our patient was formerly diagnosed with chronic cold agglutinin disease with only minor haemolysis. No association of this entity with PML could be found.*

## Fallbeschreibung

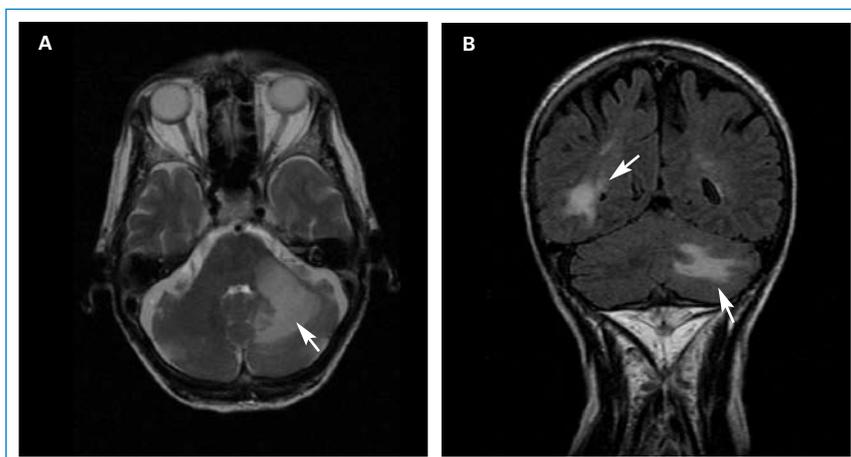
Der 73-jährige Patient litt seit zwei Monaten unter einer rasch progredienten Unsicherheit beim Gehen, an massiven Gleichgewichtsproblemen mit diffusem Schwindelgefühl beim Stehen, einem Unvermögen, mit der linken Hand zu greifen, an Parästhesien und Hypästhesien der Kopfhaut und der linken Hand, an einer Leseschwäche sowie unter einer näselnden, heiseren Sprache. In der durch den ambulant konsultierten Neurologen durchgeführten LP zeigten sich elf mononukleäre Zellen, das Gesamteiweiss war normal, oligoklonale Banden konnten nicht nachgewiesen werden. Das MRI des Neurokraniums zeigte ausgedehnte T2-Signalerhöhungen der weissen

Substanz im Bereich des Brachium pontis, der Kleinhirnhemisphäre links sowie subkortikal im Gebiet des Gyrus temporalis inferior rechts, vereinbar mit einer akuten Demyelinisierung (Abb. 1 ) , so dass der Patient mit der Verdachtsdiagnose einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), differentialdiagnostisch einer anderen viralen Enzephalitis oder eines paraneoplastischen Syndroms auf die Innere Medizin des Kantonsspitals Schaffhausen zugewiesen wurde.

In der persönlichen Anamnese zeigte sich eine seit dem Jahre 1979 bekannte Panzytopenie bei Hypersplenismus sowie eine chronische Kälteagglutininkrankheit. Eine Infektanfälligkeit bestand anamnestisch nicht.

Klinisch präsentierte sich der Patient mit adäquater Bewusstseinslage, Gedächtnisleistung und normalem Affekt. Auffällig waren ein subikterisch verfärbtes Hautkolorit sowie eine Splenomegalie. Im Neurostatus zeigten sich eine verwaschene und heisere Sprache, sakkadierte Augenfolgebewegungen, ein Blickrichtungsnystagmus in alle Richtungen, ein aufgehobener Cornealreflex links, eine Hypästhesie der linken Gesichtshälfte, eine Hypoglossusparese links, gesamthaft gesteigerte Muskeleigenreflexe, fehlende Pyramidenzeichen und im Bereich der oberen Extremität eine Ataxie links sowie Koordinationsstörungen und eine Dysdiadochokinese. Das Gangbild war ataktisch verändert, der Blindstrichgang nicht durchführbar. Die Kraft war allseits symmetrisch vorhanden.

Im Labor bestanden eine leichte normochrome normozytäre Anämie mit einem Hb von 10,1g/dl (12,0–14,7 g/dl), eine leichte Leukopenie von  $1,7 \times 10,9/L$  ( $3,0-9,6 \times 10,9/L$ ) sowie eine leichte Thrombopenie von  $117 \times 10,9/L$  ( $143-400 \times 10,9/L$ ). Das Differentialblutbild ergab eine schwere Neutropenie an der Grenze zur Agranulozytose von  $0,5 \times 10,9/L$  ( $0,9-7,2 \times 10,9/L$ ) bei normwertigen Lymphozyten und Monozyten. Zusätzlich bestanden leichte Hämolysezeichen mit diskret erhöhtem Bilirubin und vermindertem Haptoglobin sowie leicht erhöhter Retikulozytenzahl von  $95,3 \times 10,9/L$ . In der Eiweisselektrophorese fand sich eine Hypergammaglobulinämie, die Immunfixation war normal. Serologisch lagen keine Hinweise für eine aktive Infektion mit HIV, Borrelien, CMV, Hepatitis B und C, HSV, VZV, FSME, CMV, Lues oder Toxoplasmose vor. Es bestand eine Seronarbe für HSV, VZV, FSME und Toxoplasmose.



**Abbildung 1**

MRI (A: transversal, B: coronal): ausgedehnte T2-Signalerhöhungen der weissen Substanz im Brachium pontis und der Kleinhirnhemisphäre links sowie lateral des Hinterhorns des rechten Seitenventrikels (Pfeile), entsprechend einer Demyelinisierung, wie sie bei einer PML typisch ist.

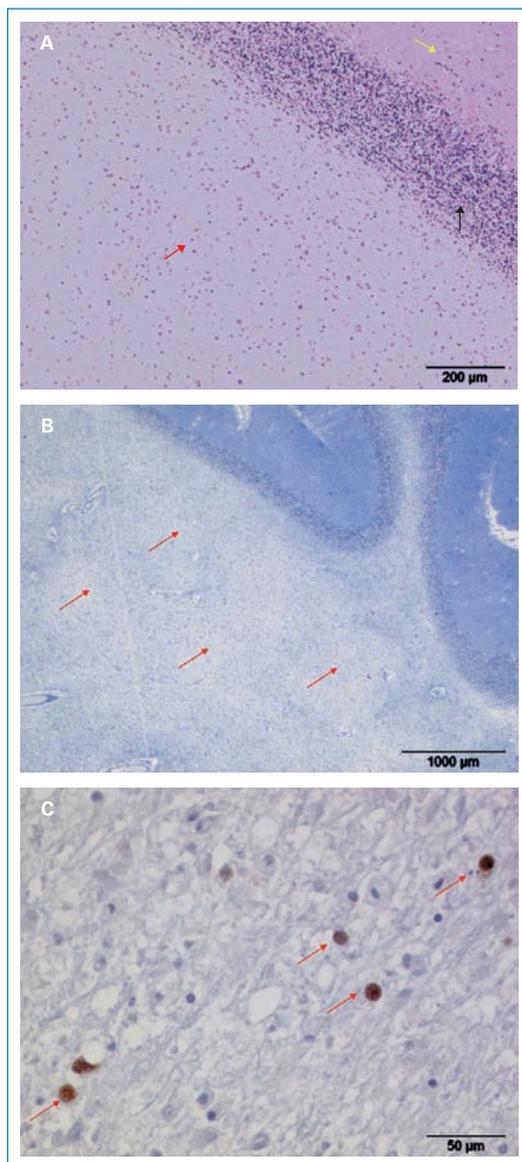
Anti-ZNS-Antikörper (Antikörper gegen Neuro-nale-, Myelin-, Hu-, Ri-, Yo-, Amphiphysin-Antigene; Anti-Gangliosid [GM1, GM2, GD1a]-Antikörper, Anti-MAG-IgM) als Parameter einer paraneoplastischen Enzephalitis fanden sich nicht. Die PCR im Liquor war für das JC-Virus mit

einem Wert von 23 484 log/ml (normal bis 4,37) deutlich positiv, was die Verdachtsdiagnose einer PML bestätigte.

Die neurologischen Ausfälle waren rasch progredient: Drei Tage nach Hospitalisation dokumentierten wir eine Dysarthrophonie und eine erhöhte Aspirationsgefahr wegen verlangsamter Reflex-triggerung beim Schlucken, so dass im Verlauf auf eine orale Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr verzichtet werden musste. Visuelle und kognitive Defizite machten im Verlauf die Kommunikation fast unmöglich. Zwölf Tage nach Spitaleintritt war der Patient komplett gehunfähig. Er entwickelte einen febrilen bronchopulmonalen Infekt. In Kenntnis der infausten Prognose wurde auf eine antibiotische Therapie verzichtet und die Entscheidung für eine Komfortherapie getroffen. Insgesamt 19 Tage nach Spitaleintritt verstarb der Patient an den indirekten Folgen der neurologischen Defizite (Aspirationspneumonie infolge neurogener Dysphagie).

Unklar war bei fehlendem Nachweis eines Immundefizits oder einer immunologischen Erkrankung die Ursache der Reaktivierung des JC-Virus. Aufgrund des peripheren Blutbildes bestand nach Beurteilung des Hämatologen kein Verdacht auf eine myeloproliferative Erkrankung im Sinne einer akuten Leukämie oder auf eine lymphoproliferative Erkrankung. Differentialdiagnostisch wurde als Ursache der Panzytopenie in erster Linie ein Pooling in der vergrößerten Milz vermutet, wobei der Hämoglobinwert zusätzlich im Rahmen der bekannten Autoimmunhämolysse durch einen Kälteautoantikörper vermindert wurde. Weder klinisch noch in der Computertomographie des Thorax und Abdomens bestanden Hinweise auf eine lymphoproliferative Erkrankung oder auf ein solides Malignom. Auf eine Knochenmarksuntersuchung wurde wegen des sich rapide verschlechternden Zustandes des Patienten verzichtet.

Zur Klärung eines prädisponierenden Immundefizits erfolgte post mortem eine Fachautopsie, bei der die PML vom Neuropathologen bestätigt wurde (Abb. 2). Ein malignes Tumorleiden konnte nicht nachgewiesen werden. Die Morphologie des Knochenmarks war hyperzellulär mit Hyperplasie aller drei Zellreihen. Eine Immundefizienz bestand somit nicht. Die Milz war vergrößert. Die periphere Panzytopenie war Folge der autopsisch verifizierten Splenomegalie mit Milzpooling. Als unmittelbare Todesursache fand sich eine Aspirationspneumonie.



**Abbildung 2**

A: HE-Färbung

Anteile von Kleinhirngewebe mit weitgehend regelhafter Rindenschicht (schwarzer Pfeil = Körnerzellschicht; gelber Pfeil = Molekularschicht), jedoch abgeblasstem, etwas ödematös aufgelockertem und von geringgradig lymphomonozytärem Infiltrat sowie reaktiven Astrozyten durchsetztem Marklager (roter Pfeil).

B: Luxol-Nissl-Färbung

Neben regelhaften cerebellären Rindenanteilen stellt sich das Marklager mit multifokalem deutlichem Verlust von Myelin dar, wobei die Entmarkungszonen (rote Pfeile) eher unscharf begrenzt erscheinen.

C: SV40-Immunhistochemie

Die Immunreaktion gegen das SV40-Antigen zeigt einige positive nukleäre Anfärbungen von Zellen mit relativ runden Kernen und Chromatinsprenkelung, passend zu Oligodendrozyten (rote Pfeile).

## Kommentar

Die PML ist eine demyelinisierende Erkrankung des Gehirns, verursacht durch das JC-Virus und benannt nach dem Patienten, bei dem das Virus erstmals entdeckt wurde. Die Durchseuchung der Bevölkerung mit dem JC-Virus ist hoch, die

klinische Manifestation des Infektes als PML erfolgt meist als Reaktivierung auf Grundlage einer Abschwächung der zellulären Immunität [1, 2]. Die aktuellen Erkenntnisse zur Pathogenese dieser seltenen Erkrankung sind in einem kürzlich erschienenen Editorial gut zusammengefasst [2]. Am häufigsten von der PML betroffen sind HIV-infizierte Patienten, für welche die Inzidenz mit rund 5% angegeben wird; vor der HAART-Ära war die PML mit bis zu 6% für die HIV-assoziierten Todesfälle verantwortlich [1]. Bei Patienten ohne AIDS ist die PML eine seltene Erkrankung. Davon betroffen sind vor allem Organtransplantierte unter immunsuppressiver Therapie und Patienten mit malignen, vor allem lymphoproliferativen und myeloproliferativen Erkrankungen. Seltener liegt ein Immundefizit auf der Basis einer anderen chronischen Erkrankung wie Tuberkulose, Sarkoidose oder Lupus erythematodes vor [1]. Kürzlich erschienen auch Fallberichte über zwei PML-Erkrankungen bei Multiple-Sklerose-Patienten und einer PML-Erkrankung bei einem Crohn-Patienten unter Natalizumab, einem Immunmodulator, der die zelluläre Immunität beeinflusst [2]. Berichte von manifest an PML Erkrankten mit normalem Immunsystem sind in der Literatur äusserst rar [3–5]. Das klinisch-neurologische Erscheinungsbild ist vielfältig, am häufigsten bestehen visuelle, motorische sowie kognitive Defizite. Die Diagnostik besteht nebst der Klinik aus Bildgebung vorzugsweise mittels MRI, welches typische, aber nicht pathognomonische Entmarkungsherde zeigt, sowie aus dem Nachweis von JC-Virus mittels PCR im Liquor [1]. Der hier vorgestellte Patient litt an einer chronischen Kälteagglutininkrankheit mit Hypersplenismus. Ätiologisch werden bei der Kälteagglutininkrankheit infektiöse (z.B. Mykoplasma pneumoniae, Epstein-Barr-Virus) und medikamentöse (viele Antibiotika, Zytostatika, Antiphlogistika, Antikonvulsiva) Ursachen angegeben. Beschrieben werden aber auch ein assoziiertes Auftreten mit tumorösen (v.a. hämatologische Malignome, aber auch solide Tumoren) und autoimmunologischen Krankheiten; nicht zuletzt auch idiopathische bzw. primäre Formen [6]. Bei unse-

rem Patienten lag eine primäre Form ohne auslösende tumoröse oder autoimmunologische Erkrankung vor. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer primären chronischen Kälteagglutininkrankheit oder einem Hypersplenismus mit peripherer Panzytopenie und einem Immundefizit konnten bei Durchsicht der Literatur nicht gefunden werden. Bei unserem Patienten zeigte sich autopsisch im Knochenmark eine Hyperplasie aller drei Zellreihen, sodass trotz peripherer Neutropenie von einer genügenden Reserve ausgegangen werden kann. Nach unserer Kenntnis wurde 1963 ein einziger Fall beschrieben, bei dem eine PML mit einem primären Hypersplenismus unklarer Ätiologie in Verbindung gebracht wurde, die hergestellte Verbindung blieb allerdings spekulativ [7]. Die Ursache für die Reaktivierung des JC-Virus beim vorliegenden Patienten ist somit unklar, und ein Zusammenhang mit der Kälteagglutininkrankheit bleibt ebenfalls spekulativ.

Letztendlich nimmt die PML unabhängig von der bestehenden Grunderkrankung einen progredienten Verlauf, so dass bis zu 80% der Patienten innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung versterben; die mittlere Überlebenszeit beträgt vier Monate. Effektive therapeutische Massnahmen existieren nicht, spezifische antivirale Massnahmen und Versuche zur Stärkung der zellulären Immunität wie die HAART kombiniert mit Cidofovir bei HIV-Patienten erbrachten den Erfolg einer kurzen Remission [1].

Der Fall zeigt – wie auch vereinzelt in der Literatur beschrieben –, dass eine PML in seltenen Fällen auch bei immunkompetenten Patienten auftreten kann, sodass bei typischer Klinik und entsprechenden MRI-Veränderungen an diese Diagnose gedacht werden muss

## Danksagung

Für die Überlassung des Bildmaterials inklusive Befundung danken wir Herrn Dr. M. Mittelbronn, Neuropathologie USZ, sowie Herrn Dr. S. Fehr, Radiologie Kantonsspital Schaffhausen, herzlich.

## Literatur

- 1 Wasmuth J. C., Wasmuth-Pietzuch A., Spengler U., Rockstroh J. K. Die progressive multifokale Leukoencephalopathie. *Medizinische Klinik*. 1999;94:264–73.
- 2 Berger JR, Koralknik I. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Natalizumab – Unforeseen Consequences. *N Engl J Med*. 2005;353:414–6.
- 3 Faris AA, Martinez AJ. Primary progressive multifocal leucoencephalopathy. *Arch Neurol*. 1972; 27:357–60.
- 4 Arai Y. et al. Autopsy case of the cerebellar form of progressive multifocal leucoencephalopathy without immunodeficiency. *Case Report. Neuropathology*. 2002;22:48–56.

- 5 Rockwell D, Ruben FL, Winkelstein A, Mendelow H. Absence of immune deficiencies in a case of progressive multifocal leucoencephalopathy. *Am J Med*. 1976;61:433–6.
- 6 Geissler RG, Köbberling J. Kälteagglutininkrankheit, Uebersicht. *Klin Wochenschr*. 1988;66:277–83.
- 7 Weinstein VF, Woolf AL, Meynell MJ. Progressive multifocal leucoencephalopathy and primary hypersplenism. *J Clin Path*. 1963;26:405–18.

Korrespondenz:  
Dr. med. Barbara Bürgi Wegmann  
Oberärztin  
Medizinische Klinik  
Kantonsspital  
CH-8208 Schaffhausen  
barbara.buergi@kssh.ch