

# Cytomegalie-Infektion bei Morbus Crohn


Joël L. Lavanchy, Sandra Grifone, Antje Heise

Klinik für Innere Medizin und Intensivstation, Spital Thun

## Fallbeschreibung

Eine 63-jährige Patientin stellte sich wegen progredienter Leistungsminderung und Dyspnoe vor, ohne retrosternale oder atemabhängige Schmerzen. Sie berichtete über gelegentlichen Schüttelfrost, jedoch ohne Fieber. Aus der persönlichen Anamnese geht ein Morbus Crohn und eine koronare Herzkrankheit mit Myokardinfarkt ohne koronare Intervention vor neun Jahren hervor. Die Behandlung des Morbus Crohn erfolgte mit Mesalazin 3000 mg und Azathioprin 100 mg täglich.

Im Eintrittsstatus zeigte sich eine febrile (39,6 °C Kerntemperatur) Patientin in reduziertem Allgemein- und adipösem Ernährungszustand (BMI 35 kg/m<sup>2</sup>), grenzwertig normoton (100/70 mm Hg), tachykard (110/min), mit basalen grobblasigen Rasselgeräuschen über beiden Lungenflügeln und mit Unterschenkelödemen. Der gesamte übrige Status war ohne pathologische Befunde.

Die Laboranalysen zeigten eine Bizytopenie (Leukozyten 3,23 G/l, Thrombozyten 103 G/l), ein CRP von 50 mg/l, eine Hypokaliämie von 2,7 mmol/l und erhöhte D-Dimere (5129 ng/ml). Das EKG ergab keine Hinweise auf eine koronare Ursache der Beschwerden. Konventionell-radiologisch stellten sich bilaterale linksbetonte Pleuraergüsse, infiltrative Veränderungen im dorsobasalen Segment des linken Unterlappens und eine Kardiomegalie ohne Zeichen der Herzinsuffizienz dar. Computertomographisch konnten keine Lungenembolien nachgewiesen werden, die Röntgenbefunde wurden bestätigt (Abb. 1 .

In der Annahme einer bilateralen Pneumonie wurde eine empirische intravenöse Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure 3 × 1,2 g/d begonnen und die Patientin stationär aufgenommen. Aufgrund der Infektsituation wurde die immunsuppressive Therapie bei Eintritt gestoppt.

Die Patientin hatte täglich rezidivierende Fieberschübe bis zu 40,5 °C Kerntemperatur, und das CRP persistierte um 50 mg/l. Bei wiederholt negativen Blutkulturen wurde die antibiotische Therapie nach mehrfachem Wechsel schliesslich gestoppt. Die ansteigenden Leber- und Cholestaseparameter (ASAT: initial 52 U/l, max. 173 U/l; ALAT: initial 30 U/l, max. 78 U/l; γ-GT: initial 15 U/l, max. 513 U/l; alk. Phosph.: initial 47 U/l, max. 613 U/l) und die Differentialdiagnose einer atypischen oder viralen Pneumonie führten in der zweiten Hospitalisationswoche zur erweiterten Serumdiagnostik. Es konnten Legionellen, Influenza A (H1N1), HIV, Mykoplasmen und *Coxiella burnetii* als Erreger im Serum ausgeschlossen werden.

Es zeigte sich jedoch eine positive Cytomegalievirus-(CMV-) Serologie mit positivem IgM, gering positivem IgG und geringer IgG-Avidität von 0,11 (Avidität <0,2 indiziert eine Primoinfektion in den letzten 3–4 Monaten). Wir bestätigten folglich die Diagnose einer CMV-Pneumonitis mittels bronchoalveolärer Lavage (Befund: positive CMV-PCR, -Kultur und -Antigennachweis; Zytologie: gemischtzellige Alveolitis, Zeichen einer leichten Eosinophilie). Wegen respiratorischer Erschöpfung wurde die Patientin intubiert und während zweier Tage beatmet. Sie war während dieser Zeit zudem Katecholamin-bedürftig.

Die CMV-Virämie lag bei maximal 85 000 Kopien/ml. Unter antiviraler Therapie mit Ganciclovirum intravenös 2 × 450 mg/d für 6 Tage und anschliessendem Wechsel auf Valganciclovirum 4 × 450 mg/d per os für 5 Wochen verbesserten sich die Klinik und die laborchemischen Befunde. Nach zwei Wochen reduzierte sich die CMV-Virämie auf 4295 Kopien/ml, nach weiteren zweieinhalb Wochen lag die CMV-Virämie bei 0 Kopien/ml.

Parallel zum Infekt aggravierte die Bizytopenie (Leukozyten minimal 2,0 G/l, Thrombozyten minimal 6 G/l). Weiterführende Gerinnungsabklärungen ergaben eine schwere Gerinnungsstörung mit Hypofibrinogenämie und erhöhten Spaltprodukten, verlängerter aktivierter partieller Thromboplastinzeit und erhöhtem INR, welche wir als disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) beurteilten.

Ein Hämophagozytose-Syndrom wurde differentialdiagnostisch ebenfalls postuliert, konnte jedoch in einer Knochenmarkspunktion nicht bestätigt werden (die vereinzelt nachgewiesenen Thrombozyten-phagozytierenden Makrophagen wurden als reaktiver Befund beurteilt).

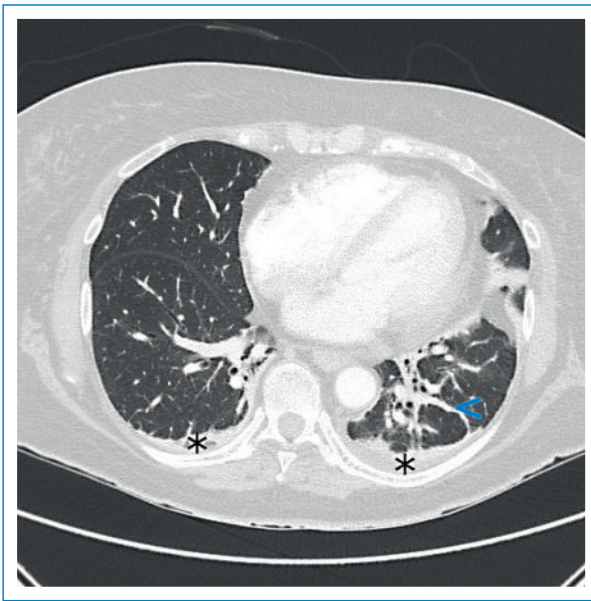
Im weiteren Verlauf trat zusätzlich eine hämolytische, normochrome, makrozytäre Anämie mit vermindertem Haptoglobin und erhöhtem Erythropoietin auf. Therapeutisch wurden wiederholt Fresh Frozen Plasma, Fibrinogen, Thrombozyten- sowie Erythrozyten-Konzentrate verabreicht. Unter Behandlung des CMV-Infektes erholten sich auch die hämatologischen Parameter.

Nach insgesamt 6-wöchiger Hospitalisation wurde die Patientin in ordentlichem Allgemeinzustand in einen Kuraufenthalt entlassen. Unglücklicherweise verstarb sie zwei Wochen später zu Hause an einem plötzlichen Herztod.

## Diskussion

CMV ist ein ubiquitär vorkommendes Virus aus der Familie der Herpes viridae. Nach erfolgtem Erstkontakt mit dem CMV ist dieses neurotrope Virus latent in den

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



**Abbildung 1**  
Kontrastmittel-Thorax-CT mit bilateralen Pleuraergüssen (\*), interstiellen Strukturalterationen entlang des bronchovaskulären Systems (Pfeil) und Zeichen der Bronchopneumonie, vor allem in den Unterlappen. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. André Wyss, Radiologie, Spital Thun.)

Ganglien vorhanden. 40 bis 100% einer Population sind auf diese Weise Träger des CMV. Die häufigsten Übertragungswege sind die kongenitale Infektion, die perinatale Ansteckung und sexueller Kontakt. Bei gesunden erwachsenen Personen erfolgt die Ansteckung meistens asymptomatisch. Gelegentlich kommt es bei der Primoinfektion zu mononukleoseähnlichen Symptomen. Bei immunsupprimierten Patienten kann eine CMV-Infektion hingegen schwerwiegende Verläufe annehmen. Unsere Patientin hatte eine CMV-Primoinfektion unter Immunsuppression mit Azathioprin, welche sich extraintestinal als CMV-Pneumonitis mit einer schweren Bilytopenie bzw. in der Folge Panzytopenie manifestierte. Die Hepatopathie kann differentialdiagnostisch sowohl als Begleithepatitis als auch als medikamententoxische Hepatopathie unter antibiotischer und antiviraler Therapie gewertet werden.

Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist die Immunsuppression ein bekannter Prädispositionsfaktor für CMV-Infekte [1]. Obwohl sich der Verlauf des Morbus Crohn unter der CMV-Infektion bei unserer Patientin nicht verschlechterte, wird umgekehrt auch die CMV-Infektion als prädiktiver Faktor für einen schwerwiegenden Verlauf einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung in der Literatur beschrieben. Bei 36% aller Steroid-resistenten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen konnten Cottone et al. das Cytomegalie-Virus nachweisen [2].

Wegen der atypischen Manifestation des CMV-Infektes in Form einer Pneumonitis haben wir die Therapie mit dem etablierten parenteralen Ganciclovirum begonnen.

Nach sicherem Ansprechen des CMV-Infektes haben wir auf orales Valganciclovirum gewechselt, welches vor allem in der Behandlung der CMV-Retinitis bei AIDS erforscht wurde und für diese Indikation als gleich effektiv wie Ganciclovirum gilt.

Unser Fall ist vergleichbar mit einem Fallbericht von Hookey et al. [3] aus dem Jahre 2003. Beschrieben wird eine 19-jährige Morbus-Crohn-Patientin, welche unter Mono-Immunsuppression mit 6-Mercaptopurin eine CMV-Pneumonitis entwickelte und ebenfalls wegen respiratorischer Erschöpfung beatmungspflichtig wurde. Jedoch fehlt in diesem Fall die hämatologische Komponente.

Die Bi- und im Verlauf Panzytopenie mit Hypofibrinogenämie sind in unserem Fall mit einer DIC vereinbar. Im Rahmen einer CMV-Infektion wurden sowohl DIC, Hämophagozytose-Syndrom, hämolytische Anämie als auch thrombotisch thrombozytopenische Purpura beschrieben. Differentialdiagnostisch kommt auch die Hepatitis als Ursache der Gerinnungsstörung in Frage.

Aufgrund der guten Therapieoptionen ist die Mortalität von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vergleichbar mit einer gesunden Normalpopulation [4]. Im Vergleich dazu sind chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, welche zusammen mit einer CMV-Infektion auftreten, mit einer deutlich erhöhten Mortalität von bis zu 44% assoziiert [5].

Unser Fall zeigt einmal mehr, dass nicht nur durch HIV immundeprimierte oder nach Transplantation immunsupprimierte Patienten, sondern alle Patienten mit Autoimmunerkrankungen an CMV erkranken können, insbesondere bei Vorliegen einer immunsuppressiven Therapie. Da die Kombination von chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und CMV-Infekt eine hohe Mortalität aufweist, ist eine frühzeitige Behandlung mit Ganciclovirum von grösster Bedeutung.

#### Literatur

- 1 Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, Krishnani N, Kumar S, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol.* 2004;53:1155–60.
- 2 Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casà A, Pecoraro G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):773–5.
- 3 Hookey LC, Depew W, Boag A, Vanner S. 6-Mercaptopurine and inflammatory bowel disease: Hidden ground for the cytomegalovirus. *Can J Gastroenterol.* 2003;17(5):319–22.
- 4 Jess T, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2006;55:1248–54.
- 5 Berk T, Gordon SJ, Choi HY, Cooper HS. Cytomegalovirus infection of the colon: a possible role in exacerbations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1985;80:355–60.

#### Korrespondenz:

Dr. med. Joël L. Lavanchy  
Klinik für Chirurgie  
Spitalnetz Bern – Tiefenau  
Tiefenastrasse 112  
CH-3004 Bern 4  
[joel.lavanchy@spitalnetzbern.ch](mailto:joel.lavanchy@spitalnetzbern.ch)