

CHRISTIAN HOFFMANN, HAMBURG

Opportunistische Infektionen – Teil 3

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Die PML ist nach der cerebralen Toxoplasmose die zweithäufigste neurologische AIDS-Erkrankung. Diese schwere Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems wird durch das JC-Virus (JCV) verursacht, einem einfach gebauten, weltweit verbreiteten Polyomavirus. Angesichts hoher Seroprävalenzen in der Bevölkerung wird von einer latent persistierenden Infektion ausgegangen. Erst bei gestörter zellulärer Immunantwort kommt es zu einer Reaktivierung der JCV-Infektion und damit zur manifesten Erkrankung. Betroffen ist überwiegend die weiße Hirnsubstanz der zerebralen Hemisphären, aber auch das Kleinhirn und in einem Teil der Fälle auch die graue Hirnsubstanz.

Die PML ist eine klassische opportunistische Infektion. Sie kann bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen auftreten, aber auch eine Immuntherapie mit Rituximab oder Natalizumab komplizieren. HIV-Patienten bilden jedoch die bei weitem größte Patientengruppe. Ein schwerer Immundefekt ist häufig, aber keineswegs obligat. So liegen die CD4-Zellen bei Manifestation zwar in etwa 75% unter 100/ μ l, doch kommen etwa 5-10% der Fälle bei mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l vor. Die meisten Patienten sind nicht antiretroviral behandelt. Nicht selten tritt die PML allerdings kurz nach dem ART-Beginn im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) auf.

Die Prognose war früher, ohne antiretrovirale Therapie, schlecht – die Zeitspanne vom Auftreten erster Symptome bis zum Tod lag zwischen 3 und 6 Monaten. Meist

starben die Patienten nach wochenlanger Bettlägerigkeit an sekundären Komplikationen. Unter wirksamer ART sind deutlich langsamere progrediente Verläufe, mitunter sogar Vollremissionen ohne jede Residuen möglich. In einer Studie mit insgesamt 1.427 PML-Patienten in Frankreich stieg das Ein-Jahresüberleben von 19,8% vor 1996 auf 54,1% in 1996-2004.

KLINIK

Ogbleich die Symptomatik der PML durch die unterschiedlich lokalisierten Entmarkungsherde ein breites Spektrum bietet, zeigen Klinik und Verlauf doch einige Charakteristika. So sind neben kognitiven Störungen, deren Spannbreite von leichten Konzentrationsstörungen bis hin zur Demenz reicht, vor allem fokale neurologische Ausfälle typisch für die PML. Am häufigsten sind Mono- oder Hemiparesen,

Sprachdefizite, aber auch Visusdefizite. Wir haben mehrere blinde Patienten mit PML gesehen. Die Ausfälle können isoliert als diskrete Koordinationsstörungen beginnen und rasch zu erheblichen Behin-

derungen führen. Epileptische Anfälle sind möglich. Sensibilitätsstörungen, Fieber, Kopfschmerzen sind dagegen selten und sprechen eher für eine zerebrale Toxoplasmose.

Fallbeispiel Klinik

Ein 26-jähriger Patient kommt in die Ambulanz. Ca. 6 Wochen zuvor war wegen einer Soor-Ösophagitis eine HIV-1-Infektion diagnostiziert worden. Angesichts des damaligen massiven Immundefekts (19 CD4-Zellen/ μ l) und einer hohen Viruslast von 281.000 Kopien/ml war von dem behandelnden Kollegen umgehend eine ART aus AZT+3TC und Lopinavir/r eingeleitet worden. Die ART habe der Patient gut vertragen, seit nunmehr einer Woche verspüre er nun allerdings eine Schwäche im linken Bein und in der linken Hand. Die körperliche Untersuchung ergab internistisch einen unauffälligen Befund. Neurologisch fand sich eine diskrete beinbetonte Hemiparese links, eine leichte Gangunsicherheit sowie eine diskrete Dysarthrie. Dagegen bestanden weder Sensibilitätsstörungen, noch Meningismus, Fieber oder Kopfschmerzen.

DIAGNOSTIK

Besteht klinisch der Verdacht auf eine PML, sollte dieser radiologisch rasch objektiviert werden. Im CCT werden die (hypodensen) Läsionen allerdings nur unzureichend dargestellt. Das MRT ist sowohl hinsichtlich Zahl als auch Größe der Läsionen erheblich sensitiver. Es zeigt meist in T2-Wichtung und in der FLAIR-Sequenz signalintense Herde, die in T1-Wichtung hypointens sind und meist ohne Gadolinium-Enhancement oder Masseneffekt bleiben. Unter ART im Rahmen eines IRIS sind jedoch inflammatorische Verläufe mit teil-

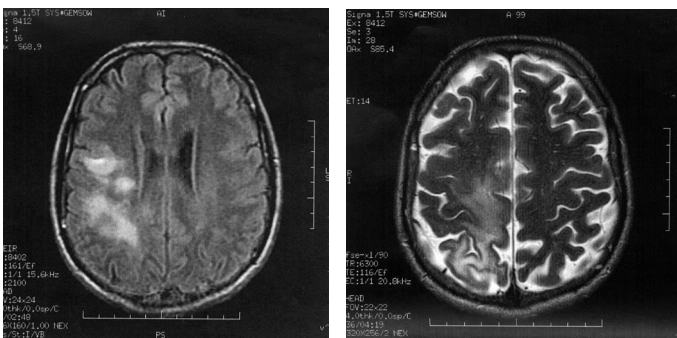


Abb. 1a+b: Typische PML-Läsionen des Fallbeispiels, rechtsseitig in T2/Flair-Wichtung, ohne Schwellung, Atrophie oder Schrankenstörung

weise deutlichem Enhancement möglich. Typisch ist die Aussparung der grauen Substanz. Die Läsionen sind fast immer asymmetrisch.

Die Abgrenzung von einer zerebralen Toxoplasmose oder einem Lymphom ist mit dem MRT meist gut möglich. Die riesigen, flächigen Läsionen über eine ganze Hemisphäre, wie sie oft in Lehrbüchern zu sehen sind, sind allerdings keineswegs obligat. Jede PML fängt klein an – sehr diskrete, lokalisierte, solitäre Läsionen kommen durchaus vor und schließen die Diagnose nicht aus. Die PML kann überall im Gehirn lokalisiert sein, Prädilektionsstellen gibt es nicht. Oft sind die Herde parietookzipital oder periventrikulär gelegen, aber auch das Kleinhirn kann betroffen sein. Wichtig ist, dass ein mit der PML vertrauter Radiologe oder Kliniker die Bilder beurteilt. Schwierig wird selbst für diese die Abgrenzung der PML gegenüber einer HHV-6-Infektion oder auch einer HIV-bedingten Leukoenzephalopathie.

Die klinisch-radiologische Diagnose ist deshalb nicht beweisend. Wichtig ist eine Liquoruntersuchung. Hier fehlen meist, sofern keine Koinfektionen bestehen, die unspezifischen Entzündungszeichen. Allerdings ist das Gesamteiweiß meist geringgradig erhöht. Eine Pleozytose liegt dagegen nur selten vor, und mehr als 100/3 Zellen sprechen gegen eine PML. Der Liquor sollte unbedingt auf JCV untersucht bzw. in ein erfahrenes Labor geschickt werden.

Bei klinisch-radiologischem Verdacht und positiver JCV-PCR ist die Diagnose sehr wahrscheinlich. Eine Hirnbiopsie ist dann überflüssig. Eine negative PCR schließt die PML allerdings nicht sicher aus. Die Höhe der JCV-Viruslast variiert stark und korreliert nicht mit dem Ausmaß der Läsionen. Viele Patienten mit PML haben unter ART eine niedrige oder nicht detektierbare JCV-Viruslast im Liquor. Hier kann in Einzelfällen doch eine stereotaktische Hirnbiopsie notwendig werden. >

KRISTINA DOERRIES, WÜRZBURG

Das humane Polyomavirus JC

Das humane Polyomavirus JC (JCV) wurde erstmals 1971 beschrieben. Die Benennung ist auf die Initialen des ersten Patienten zurückzuführen. Die Abkürzung JCV führt häufig zu Verwechslungen mit dem Jacob-Creutzfeldt Syndrom, das allerdings völlig andere Ursachen hat.

JCV ist weltweit verbreitet und hat in Abhängigkeit vom sozioökonomischen Status eine Durchseuchungsrate von über 90% im jungen Erwachsenenalter. Das Virus wird vorwiegend oral möglicherweise auch durch Tröpfcheninfektion verbreitet. Die Präsenz von JCV in Blutfraktionen deutet auf eine Übertragung durch Blut oder Blutprodukte hin und die Persistenz in der Niere schließt das Risiko einer Übertragung durch Transplantate ein.

Doppelsträngige DNA

Als ikosaedrisches unbehülltes Kapsid (40 nm Durchmesser) mit einem zirkulären doppelsträngigen DNA-Genom kodiert es für 3 Kapsidproteine und 3 regulatorische Proteine, die mit einer Vielzahl von zellulären Proteinen die Zellspezifität der viralen Vermehrung, den Lebenszyklus des Virus und die Interaktion mit dem Wirtorganismus koordinieren.

Natürlicher Verlauf

Die Primärinfektion verläuft asymptomatisch und führt zu lebenslanger Persistenz des Virus. Über den Verlauf der Primärinfektion ist wenig bekannt, aber es kann zu einer hohen Viruslast im Urin kommen. Dies ist auf die Infektion der Epithelien zurückzuführen, die die Nierentubuli auskleiden. Im Verlauf der Persistenz stellt sich die virale Infektion entweder latent oder mit einer niedrigen Basisvermehrung dar, die im Verlauf des Lebens nicht nur durch Immunsuppression bei Risikopatienten zur Expression induziert wird, sondern auch in Abhängigkeit vom individuellen immunologischen Status (Schwangerschaft, Diabetes mellitus, fortgeschrittenes Alter). Diese Aktivierungszustände sind asymptomatisch und selbstlimitierend. Nur unter massiver Immunsuppression vor allem bei AIDS, lymphoproliferativen Erkrankungen, Behandlung mit modernen immunmodulatorischen Therapeutika oder inflammatorischen Erkrankungen kann es zu unlimitierter Vermehrung kommen, die in eine manifeste Erkrankung münden kann. Dagegen ist eine Reduktion der Immunsuppression eng mit Verlangsamung oder sogar Limitierung der viralen Vermehrung verbunden.

Verbreitung im Körper

Organe der Persistenz sind das ZNS, die Epithelien der Nierentubuli, der Verdauungstrakt, die primären und sekundären lymphoiden Organe mit Knochenmark, Milz, Tonsillen, Lymphknoten und Zellen des peripheren Blutes. Es wird diskutiert, dass die Infektion von Leukozyten die Verbreitung des Virus in die Zielorgane unterstützt, während die Infektion des Urogenital- und Verdauungstraktes die Verbreitung des Virus in der Wirtspopulation sicherstellt.

Kleinhirn kann betroffen sein

Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist die einzige Erkrankung, die bis heute sicher mit JCV in Verbindung gebracht wird. In der Hauptrisikogruppe der AIDS-Patienten tritt die PML in etwa 5% aller Fälle auf. Ursache ist eine cytolytische Infektion der Oligodendrogliazellen in disseminierter Lokalisation, wobei vor allem die weiße Substanz in beiden Hemisphären, häufig im Grenzbereich zur grauen Substanz und auch das Kleinhirn betroffen sein können.

Verlaufskontrollen wichtig

Das Ziel diagnostischer Verfahren bei der PML ist es zwar seit langem, eine radiologische und virologische Diagnose ohne invasiven Eingriff zu erreichen, da es sich bei den meisten PML-Fällen aber um die Aktivierung einer bereits bestehenden Virusinfektion handelt, sind Analysen der humoralen Immunantwort im Serum nicht aussagekräftig. Daher erfolgt der Nachweis des Erregers im Liquor cerebrospinalis heute qualitativ und quantitativ durch den Nukleinsäurenachweis mit der PCR. Allerdings kann nur in etwa 75% der PML-Fälle JCV-DNA in Einzelproben nachgewiesen werden. Ausfälle sind besonders früh nach Auftreten der ersten Symptome zu erwarten. Außerdem werden Verläufe beobachtet, bei denen die Viruslast über die gesamte Erkrankungszeit ohne klinische Veränderungen immer wieder unter die Nachweisgrenze fällt. Als weiteres Problem konnte man bei etwa 15% der HIV-infizierten Patienten ohne die typischen klinischen und radiologischen PML-Befunde JCV-DNA nachweisen. Dabei ist nicht bekannt, ob es sich um frühe Phasen der Erkrankung oder um die vorübergehende Aktivierung einer persistierenden Infektion handelt. Kriterien für eine Abgrenzung konnten bisher nicht gefunden werden. Da die Viruslast nicht als verlässlicher diagnostischer Parameter herangezogen werden kann, empfiehlt es sich generell, in fraglichen Fällen Folgeproben zu untersuchen.

Es bleibt also eine diagnostische Grauzone. Zur definitiven Diagnose der PML muss daher noch immer der biotische Nachweis der JCV-Infektion im Zellverband erbracht werden. Eosinophile Einschlusskörper in Oligodendrozyten und typische morphologische Veränderungen der Astrozyten im Bereich der Läsionen geben den morphologischen Hinweis, der durch den Nachweis virusspezifischer Proteine durch Immunhistochemie, JCV-DNA durch in situ-Hybridisierung oder von Viruspartikeln durch Elektronenmikroskopie bestätigt wird.

Literatur beim Verfasser

*Dr. rer. nat. Kristina Doerries
Konsiliarlabor für Polyomaviren des RKI
Institut für Virologie und Immunbiologie
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Versbacher Str. 7 · D-97078 Würzburg
Deutschland
E-Mail: doerries@vim.uni-wuerzburg.de*

FALLBEISPIEL DIAGNOSTIK:

Der Patient erhält noch am gleichen Tag ein cerebrales MRT. In diesem zeigen sich rechtsseitig in T2/Flair-Wichtung pathologische Signaländerungen ohne Schwellung, Atrophie oder Schrankenstörung (Abb. 1a+b). Sie betreffen den Gyrus prä- und paracentralis mantelkantennah beidseits, rechts jedoch ausgeprägter, auch im Lobulus parietalis superior, jeweils subkortikal. Der Patient wird stationär aufgenommen, unter dem Verdacht einer PML wird eine Liquorpunktion durchgeführt. Es findet sich 0/3 Zellen, Glucose von 54 mg/dl, sowie ein leicht erhöhtes Eiweiß 52 mg/dl. Die JCV-PCR ist positiv. Immunstatus/ Viruslast unter der seit nunmehr 6 Wochen laufenden ART: CD4-Zellen/ul: 102 (8%), Viruslast (PCR): 103 Kopien/ml. Übriges Routineblut unauffällig.

THERAPIE

Eine spezifische PML-Therapie gibt es bis heute nicht. Foscarnet, Interferon, Immunstimulatoren, aber auch Cytosin-Arabinosid und wahrscheinlich auch Camptothecin sind wirkungslos. Dies gilt auch für Steroide, für die allerdings einige Fallberichte bei inflammatorischen PML-Fällen im Rahmen eines IRIS existieren.

Das Nukleotidanalogen Cidofovir, das für die Behandlung der CMV-Retinitis zugelassen ist, zeigte in einigen meist unkontrollierten Studien auch bei PML zum

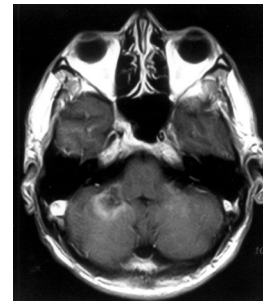
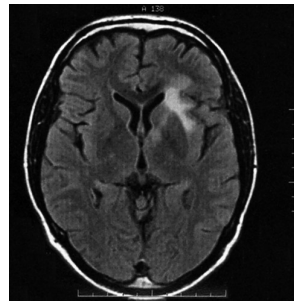
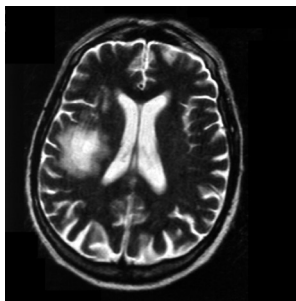


Abb. 2a-c: MRT-Aufnahmen von PML-Läsionen von drei verschiedenen Patienten, teilweise auch im Cerebellum lokalisiert. Bei allen Patienten wurde die Diagnose mittels positiver JCV-PCR gestellt.

Teil einige positive Effekte, zum Teil aber auch nicht. Ein Benefit ist nicht bewiesen. In einer eigenen retrospektiven Analyse von 35 Patienten war die Gabe von Cidofovir sogar mit einer schlechteren Prognose assoziiert, was allerdings eher reflektiert, dass Cidofovir vor allem bei progredienten Verläufen eingesetzt wurde. Cidofovir sollte daher nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden, wenn ART oder eine Optimierung nicht möglich ist oder sich Patienten trotz ART klinisch verschlechtern.

In den letzten Jahren sind auch 5-HT_{2A}-Inhibitoren bzw. Serotonin-Rezeptor-Antagonisten vermehrt diskutiert worden. Der serotonerge Rezeptor 5HT_{2A}R ist ein Rezeptor für JC-Viren, um menschliche Gliazellen infizieren zu können, die Blockade könnte somit ein therapeutisches Ziel darstellen. Es existieren bereits einige positive Fallbeispiele u.a. für einige Neuroleptika wie Risperidon und Mirtazapin, die serotonerge Rezeptoren blockieren. Kontrollierte Studien fehlen allerdings bislang.

Es bleibt daher absolut vorrangig, bei jeder PML die ART zu optimieren. Unsere frühe Beobachtung, dass sich die Prognose unter wirksamer ART signifikant verbessert, wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen bestätigt. Schon angesichts eines in vitro demonstrierten Synergismus von HIV und JCV sollte zumindest HIV maximal supprimiert werden. Im Zuge der Immunrekonstitution verbessert sich die JCV-Immunantwort. Zwar sind auch progrediente Verläufe unter ART beschrieben worden, doch bleibt

die ART bis heute die einzige wirkliche Hoffnung für die Patienten. Eine größere Kohortenstudie aus Frankreich wies unlängst darauf hin, dass vor allem liquorgängige Substanzen verwendet werden sollten, wie AZT, FTC, Abacavir, Nevirapin und Lopinavir. Die Verwendung mindestens zweier dieser Substanzen hatte eine Verbesserung der Prognose zur Folge. Eine Prophylaxe für die PML gibt es nicht. Auch eine Expositionsprophylaxe ist nicht möglich.

Fallbeispiel Therapie

Unter der Verdachtsdiagnose einer inflammatorischen PML kurz nach dem Beginn mit ART wird diese mit AZT, 3TC und Lopinavir/r unverändert fortgeführt. Klinisch kommt es über einen Zeitraum von vier Wochen zunächst zu einer moderaten Verschlechterung der neurologischen Symptome. Mangels therapeutischer Alternativen wird ein Versuch mit Steroiden unternommen, der jedoch ohne Effekt bleibt. Im Verlauf von weiteren 3 Monaten kommt es schließlich zu einer kompletten klinischen Rückbildung. Ein Jahr später ist der Patient beschwerdefrei. Die CD₄-Zellen liegen inzwischen bei 340 CD₄-Zellen (18%), die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien. Auf eine erneute Liquorpunktion wird verzichtet.

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hoffmann
 Infektionsmedizinisches Centrum
 Grindelallee 35 · 20146 Hamburg
 Telefon 040-413242-0
 E-Mail: hoffmann@ich-hamburg.de

Literatur beim Verfasser

Therapie und Prophylaxe der PML**Akuttherapie**

- **Therapie der Wahl antiretrovirale Therapie unter Einschluss liquorgängiger Substanzen. Wichtigstes Ziel ist die maximale HIV-Suppression und Immunrekonstitution!**
- **Experimentell in progredienten Fällen: Cidofovir 1 x 5 mg/kg i.v. alle 7-14 Tage (plus Probenecid/siehe unbedingt Fachinformation)**

Prophylaxe: nicht möglich

Zertifizierte Fortbildung

Hier können Ärzte Punkte sammeln für

- das Pflicht-Fortbildungszertifikat für Vertragsärzte
- freiwillige Fortbildungszertifikate, die von vielen Landesärztekammern angeboten werden.

Bitte beantworten Sie die Fragen und faxen Sie den Bogen an die Redaktion **HIV&more**. Sie erhalten umgehend Ihr Zertifikat.



**BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER**

Zertifizierte medizinische
Fortbildung in Zusammenarbeit
mit der bayerischen Landes-
ärztekammer

1. WELCHE AUSSAGE(N) ZUM ERREGER JCV IST/SIND RICHTIG?

- Benannt wurde der Erreger nach Jakob-Creutzfeld
 - Es handelt sich um ein Polyomavirus
 - Eine JCV-Infektion kommt nur bei Immunsuppression vor
 - Eine JCV-Infektion kommt nur bei gleichzeitiger HIV-Infektion vor
 - Das JCV-Virus hat den gleichen Übertragungsweg wie HIV
- keine a, d, e nur b nur c alle

2. WELCHE AUSSAGE(N) ZUR PML IST/SIND RICHTIG?

- Das Kleinhirn bleibt fast immer ausgespart
 - Oberhalb von 100 CD4-Zellen/ μ l ist sie eine Rarität
 - Betroffen ist vor allem die graue Hirnsubstanz
 - Nur das periphere Nervensystem ist betroffen
 - Blindheit ist kein Symptom der PML
- keine nur a b+c c+e alle

3. WELCHE AUSSAGE(N) ZUR PML IST/SIND RICHTIG?

- Ein Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) ist extrem selten
 - Mit HAART ist eine Heilung bzw. Vollremission möglich
 - Ohne HAART liegt die Überlebenszeit bei 2-3 Jahren
 - Cidofovir ist Mittel der Wahl
 - Interferon beschleunigt die Remission
- keine a+b nur b b, c+e alle

4. WELCHE PROPHYLAXE ODER PRÄVENTIONSMASSNAHME IST BEI DER PML SINNVOLL?

- Isolation von PML-Patienten im Krankenhaus
 Meiden von rohem Fleisch
 Vermeidung von Tropenaufenthalten
 Cidofovir niedrig dosiert
 Keine

5. TYPISCHE KLINISCHE ZEICHEN EINER PML SIND

- Cephalgien
 - Kognitive Defizite bis zur Demenz
 - Fokale neurologische Defizite (z.B. Hemiparesen)
 - Sprachstörungen
 - Fieber
- keine a+b a+c b, c+e alle

6. WELCHE AUSSAGE(N) ZUR DIAGNOSTIK IST/SIND RICHTIG?

- Ein MRT ist dem CCT vorzuziehen
 - Eine negative JCV-PCR macht eine PML sehr unwahrscheinlich
 - Kontrastmittelenhancement macht eine PML sehr unwahrscheinlich
 - Die HIV-Viruslast im Liquor ist entscheidend
 - Die JCV-Viruslast im Liquor ist entscheidend
- keine nur a nur b nur c alle

7. WAS IST TYPISCH FÜR EINE PML IM LIQUOR?

- Deutliche Pleozytose
 - Erniedrigte Glucose
 - Geringgradig erhöhtes Eiweiß
 - Blutiger Liquor
 - Erhöhte Glucose
- keine a+d b+c+e nur c alle

8. WELCHE AUSSAGE ZUR DIAGNOSTIK DER PML IST RICHTIG?

- Eine Hirnbiopsie ist in der Regel notwendig
 - Bildmorphologisch sind die Läsionen meist symmetrisch
 - Die initiale JC-Viruslast ist prognostisch bedeutsam
 - Die JC-Antikörper im Blut sind wichtig
 - Ein Kleinhirnbefall schließt die PML aus
- keine nur a nur b nur c alle

9. WELCHE AUSSAGE(N) ZUR HAART BEI PML IST/SIND RICHTIG?

- Die HAART sollte so schnell wie möglich begonnen werden
 - Ziel sollte eine maximale Immunrekonstitution sein
 - Die HAART sollte wegen der Gefahr eines IRIS erst nach Behandlung der PML begonnen werden
 - Steroide verbessern die Prognose entscheidend
 - Die intravenöse HAART ist überlegen
- keine a+b a+c b+c alle

10. WELCHE SUBSTANZ HAT SICH BEI DER PML IN RANDOMISIERTEN STUDIEN ALS THERAPEUTISCH EFFEKTIV ERWIESEN?

- Interferon und Immunstimulatoren
 Steroide
 Cytosin-Arabinosid
 Cidofovir
 Keine