

Interstitiële pneumonie door cytomegalovirusinfectie bij een patiënt met vroeg stadium chronische lymfatische leukemie

Cytomegalovirus Pneumonitis in a patient with early stage chronic lymphocytic leukemia

E.F.S. van Velsen, E.H.C.J. Buster, D. Cheung, J.M.G. Keijman, J.A. Riedl en M-D. Levin

Samenvatting

Een 56-jarige man, bekend met een vroeg stadium chronische lymfatische leukemie (CLL) en COPD, presenteerde zich met sinds 5 dagen bestaande hoge koorts met koude rillingen, maar zonder lokaliserende klachten. De koorts persisteerde 18 dagen tijdens breedspectrum antibiotische behandeling en prednisolon. Gedurende de opname trad er een toename van kortademigheid op. Na uitgebreid aanvullend onderzoek, inclusief een bronchoscopie met bronchoalveolaire lavage, werd de diagnose 'cytomegalovirus (CMV)-geassocieerde interstitiële pneumonie' gesteld. Tijdens behandeling met ganciclovir werd patiënt koortsvrij en herstelde geleidelijk. Een verrichte beenmergpunctie en een computertomografiescan bevestigden het vroege stadium CLL (Rai-stadium 0, Binet-stadium A). Er waren geen aanwijzingen voor een secundaire immuunoglobuline-deficiëntie of transformatie naar een diffuus grootcellig B-cellymfoom. Interstitiële pneumonie door een CMV-infectie is een zeldzame uitingsvorm van febris van onbekende oorzaak bij een patiënt zonder aantoonbare immuundeficiëntie.

(Ned Tijdschr Hematol 2012;9:241-5)

Summary

A 56-year old male with early stage chronic lymphocytic leukemia (CLL) and COPD was admitted after 5 days of high fever and chills without specific complaints indicating a cause of the fever. The fever persisted for 18 days while the patient was receiving broad-spectrum antibiotic therapy and prednisone. During the hospital stay dyspnea progressively worsened and the patient underwent a bronchoscopy. Bronchoalveolar lavage showed evidence of CMV pneumonitis. Treatment with ganciclovir was initiated and the patient's body temperature gradually declined and normalized, and dyspnea gradually resolved. Bone marrow aspiration biopsy and computer tomography confirmed early stage CLL (Rai stage 0, Binet stage A). There were no signs of secondary immunoglobulin deficiency or transformation to diffuse large B-cell lymphoma. CMV pneumonitis is a rare presentation of fever of unknown origin in patients without evidence of immunodeficiency.

Auteurs: dhr. drs. E.F.S. van Velsen, co-assistent (thans ANIOS interne geneeskunde), afdeling Interne Geneeskunde, dhr. dr. E.H.C.J. Buster, AIOS maag-, darm- en leverziekten, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, dhr. dr. D. Cheung, longarts, afdeling Longziekten, dhr. drs. J.M.G. Keijman, arts-microbioloog, afdeling Microbiologie, dhr. dr. J.A. Riedl, klinisch chemicus i.o., afdeling Klinische Chemie, dhr. dr. M-D. Levin, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. E.H.C.J. Buster, AIOS maag-, darm- en leverziekten, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Albert Schweitzer Ziekenhuis, locatie Dordwijk, kamer Z130, Albert Schweitzerplaats 25, 3318 AT Dordrecht, tel.: 078 654 13 55, e-mailadres: e.buster@asz.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische lymfatische leukemie, cytomegalovirus, febris e.c.i., opportunistische infectie, pneumonie

Key words: chronic lymphocytic leukaemia, cytomegalovirus, fever of unknown origin, opportunistic infections, pneumonia

Tabel 1. Relevant laboratoriumonderzoek bij opname.

Bepaling	Waarde	Referentiewaarde	Eenheid
Hb	7,4	8,5-11,0	mmol/l
MCV	90	80-100	fL
trombocyten	118	150-400	x 10 ⁹ /l
leukocyten	23,2	4,3-10,0	x 10 ⁹ /l
basofielen	0	0-1	%
eosinofielen	2	0-5	%
staven	0	0-5	%
segmenten	17	40-70	%
lymfocyten	81	20-45	%
bilirubine	13	≤17	μmol/l
gamma GT	151	≤50	E/l
alkalische fosfatase	171	≤120	E/l
ASAT	116	≤37	E/l
ALAT	126	≤41	E/l
IgG	6,66	5,20-16,00	g/l
IgA	0,95	0,76-3,91	g/l
IgM	0,83	0,45-2,30	g/l
LD	497	≤450	E/l

Inleiding

De seroprevalentie van cytomegalovirus (CMV) neemt toe van ongeveer 50% bij 10-12 jaar oude kinderen tot ongeveer 70% bij personen van 15-35 jaar oud. CMV-reactivatie wordt regelmatig herkend als opportunistische infectie bij patiënten met een verminderde afweer.^{1,2} Bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) is behandeling met alemtuzumab een bekende oorzaak van CMV-activatie.³ In verband met de verhoogde incidentie van CMV-activatie wordt bij deze patiëntengroepen frequent onderzoek gedaan naar een CMV-activatie, zodat vroegtijdig met preëemptieve behandeling kan worden begonnen. In dit artikel beschrijven wij een patiënt met een

vroeg stadium CLL zonder aanwijzingen voor secundaire immunodeficiëntie en zonder eerdere behandeling van de CLL. Hij presenteerde zich met koorts en dyspneu, wat bleek te berusten op een CMV-geassocieerde interstitiële pneumonie.

Ziektegeschiedenis

Klinisch beeld bij presentatie

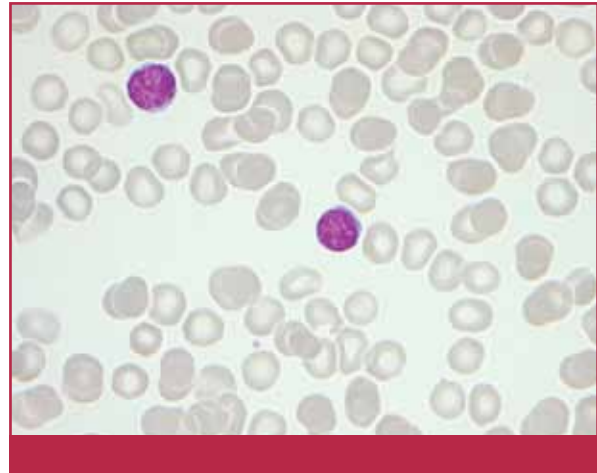
Een 56-jarige man werd opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde in verband met aanhoudend hoge koorts, wat verergerde gedurende 4 dagen behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur driemaal daags 500/125 mg oraal thuis. Zijn medische voor-

geschiedenis vermeldde onder andere een 1 jaar voor presentatie gediagnosticeerde CLL (Rai-stadium 0, Binet-stadium A) en een niet medicamenteus behandelde COPD. Op de spoedeisende hulp vertelde patiënt 5 dagen hoge koorts te hebben met koude rillingen. Hij gaf hierbij geen specifieke klachten aan welke wezen op de oorzaak van de koorts. Er was geen sprake van nachtzweeten of gewichtsverlies. Patiënt heeft recentelijk geen bloedtransfusie ondergaan.

Bij algemeen lichamelijk onderzoek werd een zieke man gezien met een lichaamstemperatuur van 40,3°C. Hemodynamisch was hij stabiel. Hij had een hoge ademhalingsfrequentie van 26/min en een zuurstofsaturatie van 94% met 4 liter zuurstofsuppletie. Over de longen werd vesiculair ademgeruis gehoord zonder bijgeluiden. Er waren geen vergrote lymfeklieren palpabel. Het electrocardiogram toonde een normaal sinusritme van 75 slagen/min. Het laboratoriumonderzoek liet een lichte normocytair anemie en trombocytopenie zien bij bekende en nagenoeg onveranderde lymfocytose. Daarnaast was er sprake van leverenzymstoornissen (zie Tabel 1). Het arteriële bloedgas toonde een zuurstofsaturatie van 85% bij een pO₂ van 6,3 kPa. Een thoraxfoto toonde geen afwijkingen. Bij echografie van de buik werden geen aanwijzingen gezien voor ontsteking, lymfadenopathie of hepatosplenomegalie.

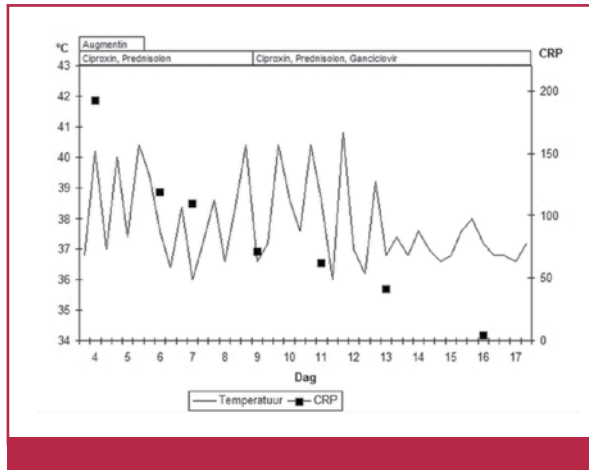
Bevindingen tijdens opname en ziektebeloop

Patiënt werd opgenomen onder verdenking van een luchtweginfectie. Differentiaaldiagnostisch werd onder meer gedacht aan een transformatie naar een diffuus grootcellig B-cellymfoom (Richterse transformatie). De behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur werd intraveneus gecontinueerd (driemaal daags 1.000/200 mg), een computertomografie (CT)-scan van hals tot en met de liezen werd verricht, vele bloedkweken werden afgenomen en beenmergpunctie werd verricht. Virusserologie voor epstein-barrvirus, hiv en hepatitis-A-, -B- en -C-virus werd ingezet en bleek later negatief. Een urineantigeentest toonde geen aanwijzingen voor *Legionella*. Twee dagen na opname werd patiënt progressief kortademig en werd bij auscultatie van de longen expiratoir piepen gehoord. Op de CT-scan werden in de thorax consolidaties en atelectasen in de beide onderkwabben gezien met pleuravocht beiderzijds zonder pathologische vergrote lymfeklieren. De antibiotische behandeling werd uitgebreid met ciprofloxacine twee-



Figuur 1. Beenmergpunctie met atypische lymfocytten. Deze figuur toont een beenmergpunctaat met monoklonale lymfocytten. Immunologisch toont infiltratie van 83% kappa-monoklonale lymfocytten met een zwakke SmIg-expressie. De cellen brengen CD5, CD19, CD23 en zwak CD20 tot expressie.

maal daags 500 mg oraal en orale behandeling met prednisolon eenmaal daags 40 mg werd gestart. Ook tijdens deze behandeling persisteerde de koorts. De eerder verrichte beenmergpunctie liet morfoloogisch (zie Figuur 1) en immunologisch een infiltratie van 83% kappa-monoklonale lymfocytten zien met een zwakke SmIg-expressie. Deze cellen brengen CD5, CD19, CD23 en zwak CD20 tot expressie. Er waren geen aanwijzingen voor transformatie naar een difuus grootcellig lymfoom. De immuunglobulines waren in normale concentraties aanwezig in het serum (IgA 0,95 g/l, IgG 6,66 g/l en IgM 0,83 g/l) en er was geen M-proteïne/paraproteïne aantoonbaar. De T-lymfocytten hadden een normaal expressiepatroon van CD4/8 (ratio: 1,59) en CD3/5. Dit gaf derhalve geen aanwijzingen voor een secundaire immuundeficiëntie. In verband met aanhoudende koorts en kortademigheid werd 6 dagen na opname een diagnostische pleurapunctie, een spiraal-CT en een bronchoscopie met bronchoalveolaire lavage (BAL) verricht. De verrichte spiraal-CT toonde geen aanwijzingen voor longembolieën. Er was afname van de hoeveelheid pleuravocht en consolidaties in de basale longvelden. In de spoelvlloeistof van de BAL waren geen aanwijzingen voor respiratoir syncytieel virus, *Legionella pneumoniae*, *Pneumocystis jiroveci*, *Bordetella (para) pertussis*, mycobacteriën, schimmels of andere micro-organismen. Het pleuravocht toonde geen groei van



Figuur 2. Beloop van lichaamstemperatuur en CRP gedurende opname. Deze figuur toont het beloop van lichaamstemperatuur en C-reactief proteïne (CRP) tijdens behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur, prednisolon en ganciclovir. De lichaamstemperatuur zakte geleidelijk na het starten van ganciclovir en 4 dagen na het starten hiervan was patiënt koortsvrij.

micro-organismen. Drie dagen na afname (9 dagen na opname) werd bekend dat een kwalitatieve 'polymerase chain reaction' (PCR) op de spoelvloeistof van de BAL sterk positief was voor CMV. In het serum waren zowel antistoffen van het type IgM (1,43 AU/ml) als IgG (150,8 AU/ml) tegen CMV aantoonbaar. Een PCR toonde een serum-CMV-DNA-concentratie van $4,2 \times 10^4$ kopieën/ml. Het serologisch onderzoek werd eenmalig verricht. Hierop werd behandeling met ganciclovir gestart in een dosering van tweemaal daags 5 mg/kg gedurende 14 dagen. De lichaamstemperatuur zakte geleidelijk na het starten van ganciclovir en na 4 dagen was patiënt koortsvrij (zie Figuur 2). Ook de kortademigheid nam geleidelijk af, zodat patiënt 24 dagen na opname in herstellende conditie kon worden ontslagen.

Diagnose

De langdurig onbegrepen koorts bij deze patiënt met CLL bleek te berusten op een CMV-infectie met interstitiële pneumonie. Deze patiënt had geen chemotherapeutische behandeling ondergaan en er waren geen aanwijzingen voor immuundeficiëntie.

Beschouwing

Pathofysiologie

Symptomatische CMV-infectie kan zowel berusten

op reactivatie van latente infectie als exogene infectie (met een nieuwe stam). CMV blijft latent in het lichaam aanwezig en er wordt aangenomen dat er regelmatig reactivatie plaatsvindt. De cellulaire immuniteit speelt een belangrijke rol bij de afweer tegen virussen, waarbij CD4- en CD8-positieve T-lymfocyten en 'natural killer' (NK)-cellen een belangrijke rol hebben. Het CMV bevat een aantal genen die de cellulaire immuniteit tegenwerken. Zo vindt er downregulatie plaats van de 'major histocompatibility complex' (MHC)-klasse-I- en -II-eiwitten. Tevens wordt de activatie van de NK-receptor geremd en produceert het virus interleukine 8 en 10, die de inflammatoire respons van de gastheer zo moduleren dat het virus beter kan overleven. Toch wordt significante morbiditeit en mortaliteit door CMV-infectie vrijwel uitsluitend gezien bij personen met een deficiënte cellulaire immuniteit, tijdens immuunsuppressieve medicatie, danwel bij ernstig zieke patiënten op de intensive care.⁴ Bij transplantatiepatiënten staan hierbij pneumonie en hepatitis op de voorgrond, terwijl bij aids-patiënten het beeld meer lijkt te worden bepaald door colitis, retinitis en encefalitis.^{1,2}

Bij CLL-patiënten worden CMV-infecties beschreven in het geval van immuundeficiëntie, waarbij gevallen van CMV-retinitis zijn beschreven.⁵ Reactivatie van een latente CMV-infectie bij behandeling met alemtuzumab (anti-CD52) komt voor bij 20-25% van de behandelde CLL-patiënten.^{3,6,7} Vanwege de significante lymfocytopenie en immuunglobulinedeficiëntie worden deze patiënten preventief getest voor CMV-activatie. Profylaxe met (val)ganciclovir is effectief gebleken om het risico op CMV-activatie tijdens behandeling met alemtuzumab te verlagen.⁶

De door ons beschreven patiënt presenteerde zich met febris van onbekende oorzaak, waarvan een uitgebreide differentiaaldiagnose is. Verrassenderwijs werd er een actieve CMV-infectie geconstateerd. Voor een eerste CMV-infectie is patiënt op een gevorderde leeftijd. In verband met een verdenking op CMV-activatie werden de immuunglobulines bepaald. Er waren echter geen aanwijzingen voor secundaire immuunglobulinedeficiëntie. Waarschijnlijk speelt een gestoorde T-celfunctie een rol in het ontwikkelen van een ernstige CMV-infectie bij deze casus. Dit is een bekend fenomeen bij gevorderde B-cel-CLL, maar niet bij een dergelijk vroeg stadium CLL. Ook een CMV-pneumonie secundair aan behandeling met prednison kan worden overwogen. Een aantal

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Interstitiële pneumonie door een cytomegalovirus is een zeldzame oorzaak van febris van onbekende oorzaak bij patiënten zonder aantoonbare immuundeficiëntie.
2. Bij patiënten met een vroeg stadium chronische lymfatische leukemie (CLL) is bij het uitblijven van respons op empirische antibiotische behandeling te overwegen om reeds in een vroeg stadium aanvullend onderzoek te verrichten naar verwekkers van opportunistische infecties.
3. Een bronchoscopie met bronchoalveolaire lavage bij patiënten met CLL geeft waardevolle aanvullende informatie en is gerechtvaardigd bij een longbeeld van onbekende oorzaak en het uitblijven van klinische verbetering tijdens empirische breed spectrum antibiotische behandeling.

factoren maken dit echter minder waarschijnlijk. Patiënt gebruikte nog maar een korte periode prednison ten tijde van het aantonen van het CMV in de spoel-vloeistof van de BAL. Verder maken het uitblijven van verbetering op de initieel ingezette antibiotische behandeling en het voorspoedige herstel op ganciclovir het minder waarschijnlijk dat er aanvankelijk sprake was van pneumonie door een andere verwekker.

Diagnostiek

Interpretatie van de kwalitatieve PCR-uitslag op de spoelvloeistof van de BAL wordt bemoeilijkt, omdat ook latent aanwezig virus kan worden aangetoond. Een reactivatie of nieuwe CMV-infectie met interstitiële pneumonie is ons inziens toch het meest waarschijnlijk gezien de hoge CMV-DNA-concentratie in het serum en het feit dat er ook antistoffen van het type IgM aantoonbaar waren in het serum. Er was helaas geen serum van eerdere datum beschikbaar om het onderscheid tussen een reactivatie en een nieuwe CMV-infectie te kunnen maken.

Conclusie

Er is zelden gerapporteerd over interstitiële pneumonie door CMV bij een patiënt met CLL die als immuuncompetent werd beschouwd. Het is daarom bij het uitblijven van een respons op empirische antibiotische behandeling ook zonder aantoonbare immuundeficiëntie te overwegen om reeds in een

vroeg stadium aanvullend onderzoek te verrichten naar verwekkers van opportunistische infecties.

Referenties

1. Griffiths P, Whitley R, Snyderman DR, et al. Contemporary management of cytomegalovirus infection in transplant recipients: guidelines from an IHMF workshop, 2007. *Herpes* 2008;15:4-12.
2. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. *International AIDS Society-USA. Arch Intern Med* 1998;158:957-69.
3. O'Brien SM, Keating MJ, MocarSKI ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7:125-30.
4. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008;300(4):413.
5. Church J, Goyal S, Tyagi AK, et al. Cytomegalovirus retinitis in chronic lymphocytic leukaemia. *Eye (Lond)* 2007;21:1230-3.
6. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood* 2008;111:1816-9.
7. Byrd JC, Peterson BL, Rai KR, et al. Fludarabine followed by alemtuzumab consolidation for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final report of Cancer and Leukemia Group B study 19901. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1589-96.

Ontvangen 18 april 2012, geaccepteerd 12 juni 2012.