

# Cytomegalovirusgerelateerd slokdarmulcus bij een immunocompetente patiënt

Soerajja Bhoelan, Akke Klaske van der Bij, Jacob Christian Dutilh

## Samenvatting

Gastro-intestinale manifestaties van cytomegalovirus-infecties zijn zeldzaam. De seroprevalentie van cytomegalovirus (CMV) daarentegen is hoog en varieert op volwassen leeftijd wereldwijd van 45 tot 100 procent. CMV-infecties met orgaanbetrokkenheid op volwassen leeftijd zijn vaak geassocieerd met immunodeficiëntie. Deze betreffen vaak re-activatie van latente infecties, maar ook primo-infecties komen voor. Daarnaast zijn er ziektegevallen beschreven van symptomatische CMV-infecties bij immunocompetente patiënten. Hier beschrijven we een casus van een volwassen immunocompetente man die zich presenteerde met een CMV-gerelateerd slokdarmulcus. In de beschouwing zal worden ingegaan op de epidemiologie, karakteristieken van gastro-intestinale manifestaties van CMV-infecties en de behandeling.

## Casus

Op de spoedeisende hulp presenteerde zich een 63-jarige blanke man met een blanco voorgeschiedenis vanwege sinds een aantal weken bestaande algehele malaise, hoofdpijn en postprandiale misselijkheid en pijn in de bovenbuik. Tevens was er sprake van nachtzweeten, twee kilo gewichtsverlies in twee weken en anamnestic koorts. Patiënt was een fanatiek duursporter, maar sinds de laatste twee à drie weken was hij nauwelijks in staat om een inspanning te leveren. Patiënt werkt als technisch applicatiebeheerder. Verder heeft hij tot zijn derde levensjaar in Indonesië gewoond en daarna gedurende een paar jaar in Ethiopië in een gezin met een hoge sociaal-economische status. Er was geen sprake van recent buitenlandbezoek. Bij het lichamenlijk onderzoek werd een futloze, maar niet acuut zieke man gezien met de volgende vitale parameters: temperatuur 35,8 graden Celsius, hartfrequentie 47/min, bloeddruk 101/58 mmHg,

saturatie 99 procent bij kamerlucht met een ademhalingsfrequentie van 16/min. Behoudens wat drukpijn in de onderbuik waren er geen bijzonderheden. Ook waren er geen pathologisch vergrote lymfeklieren in de hals, oksels en liezen palpabel. Het laboratoriumonderzoek toonde een CRP 18 mg/l, bezinking 18 mm/uur en een leukocytengetal van  $7,1 \times 10^9$ /liter met in de marginale leukocytdifferentiatie 1+ atypische lymfocyten en trombocytengetal van  $134 \times 10^9$ /liter. Het overige bloedbeeld, de nierfunctie en leverenzymen waren normaal. Wegens de onbegrepen klachten werd patiënt opgenomen. Differentiaal-diagnostisch werd gedacht aan een virale infectie (bijvoorbeeld Epstein-Barrvirus (EBV) of CMV), dan wel een maligniteit. EBV-serologie was passend bij doorgemaakte infectie (IgM kleiner dan 10 U/ml (negatief) en IgG 170 U/ml (positief)). Er werd een gastroscopie verricht, waarbij distaal in de slokdarm een streepvormig ulcus werd gezien met iets opgeworpen randen waarvan bipten voor pathologisch onderzoek werden genomen (*figuur 1*).

Verder werden een erosieve gastritis van het antrum en een oppervlakkige bulbitis gezien, waarvan ook bipten werden genomen. De maagbipten waren zonder afwijkingen en de kweken hiervan *Helicobacter pylori*-negatief. Hoewel de slokdarmbipten naast ulceratieve ontsteking

Diakonessenhuis, Utrecht, afdeling Interne Geneeskunde, B.S. Bhoelan, coassistent; thans arts-onderzoeker Universitair Medisch Centrum Groningen/Rijksuniversiteit Groningen, afdeling Hematologie, sectie Stolling. Diakonessenhuis, Utrecht, Laboratorium voor medische microbiologie en immunologie, dr. A.K. van der Bij, arts-microbioloog; afdeling Interne Geneeskunde, J.C. Dutilh, internist-infectioloog. Correspondentieadres: J.C. Dutilh (jdutilh@diakhuis.nl).

**Figuur 1.** Streepvormig slokdarmulcus met opgeworpen rand.



geen klassieke morfologische veranderingen lieten zien, zoals de 'uilenogen', waren de endothelcellen in het biopt bij immunohistochemie positief voor CMV (figuur 2).

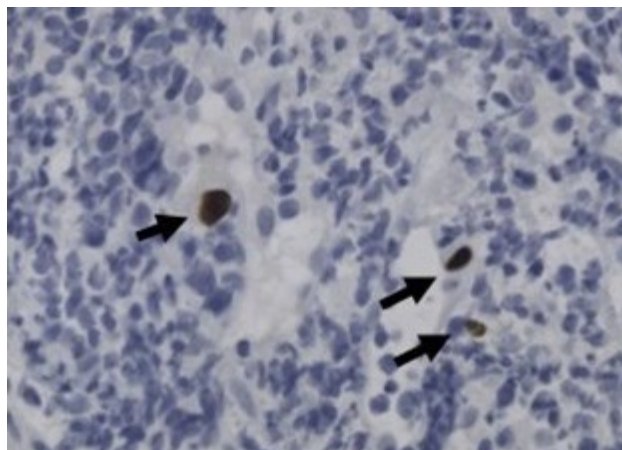
Daarnaast waren de maag- en slokdarmbiopten negatief voor PAS-diafase, anti-HSV en schimmels. Hierop werd CMV-serologie ingezet, waarbij CMV-IgG 51,9 U/ml (positief) en CMV-IgM 67,0 U/ml (positief) waren. De aviditeitsbepaling (Vidas CMV IgG Avidity II, bioMérieux) was intermediair met een waarde van 0,57. Met kwantitatieve PCR op serum werd CMV-DNA gedetecteerd. De load was echter lager dan de detectiegrens van 50 kopieën/ml. Er kon geen goed onderscheid gemaakt worden tussen een reactivatie van latente infectie of een primo-infectie. In de beschouwing zal nader op dit onderscheid ingegaan worden. Een hiv-test en lymfocytensubtypering werden ingezet ter evaluatie van een onderliggende afweerstoornis. De hiv-test was negatief en de lymfocytensubtypering toonde een normaal CD4<sup>+</sup>-lymfocytengetal. Patiënt werd behandeld met valganciclovir gedurende zeven dagen wegens milde maar persisterende klachten. Hierop verbeterden de klachten.

## Beschouwing

### *Epidemiologie van CMV-infecties*

CMV-infecties komen veel voor en de wereldwijde seroprevalentie varieert van 45 tot 100 procent. De hoogste seroprevalentie wordt gevonden in Zuid-Oost Azië, Zuid-Amerika en Afrika, met gemiddeld meer dan 90 procent CMV-seropositieven onder de algemene bevolking. De

**Figuur 2.** Immunohistochemische kleuring voor CMV. Positieve gebieden zijn aangegeven met de pijlen.



laagste seroprevalentie bevindt zich in West-Europa en de Verenigde Staten: naar schatting 60 tot 70 procent.<sup>1</sup> De seroprevalentie in Nederland wordt geschat op ongeveer 45 procent op basis van de Pienter2-studie.<sup>2</sup> Onder de autochtone bevolking werd een seroprevalentie van ongeveer 40 procent gevonden en onder Westerse en niet-Westerse migranten respectievelijk 57 en 77 procent. Zowel bij immunocompetente als immunogecompromitteerde patiënten kunnen CMV-infecties symptomatisch verlopen. Invasieve CMV-infecties, zoals CMV-colitis of -retinitis, zijn echter geassocieerd met immunodeficiënties.<sup>3</sup> Hoewel zeldzaam, kan CMV-colitis of -retinitis ook voorkomen bij immunocompetente patiënten.<sup>4</sup> Immunocompetente patiënten presenteren zich echter meestal met een milder 'mononucleosisachtig' beeld.<sup>4</sup> De precieze ziektelast door CMV bij de immunocompetente patiënt is echter onbekend.

### *Gastro-intestinale betrokkenheid bij CMV*

Bij immunocompetente patiënten verloopt een CMV-infectie meestal asymptomatisch. Een 'mononucleosisachtig' beeld, lijkend op EBV-infectie, komt ook voor.<sup>3</sup> Bij immunogecompromitteerden verloopt een CMV-infectie vaker met orgaanbetrokkenheid. Dit betreft ongeveer 10 tot 30 procent van de immunodeficiënte patiënten, afhankelijk van de etiologie van de immunodeficiëntie.<sup>5-7</sup>

In de literatuur zijn verscheidene casus beschreven van gastro-intestinale manifestaties van CMV-infecties. In een review van Rafailidis et al.

naar ernstige CMV-infecties bij immunocompetente patiënten was de tractus digestivus het meest betrokken orgaansysteem, waarbij een colitis het meest voorkwam.<sup>4</sup> Daaropvolgend is de slokdarm het meest betrokken. CMV-infecties kunnen zich echter in de gehele mucosa van de tractus digestivus manifesteren. Patiënten presenteren zich, afhankelijk van het betrokken gastro-intestinale eindorgaan, met een breed scala aan klachten variërend van algehele malaise, koorts, misselijkheid/braken, dysfagie tot buikpijn en diarree.<sup>3</sup>

Gastro-intestinale CMV-infecties worden gekenmerkt door solitaire of multipele ulcera, pseudotumoren, erosies en mucosale hemorrhagieën of zelfs perforaties.<sup>8</sup> De differentiaaldiagnose voor deze laesies is echter heel breed. Slokdarmulcera bevinden zich meestal in het midden- tot distale gedeelte.<sup>9</sup> Histopathologisch kenmerken CMV-gerelateerde laesies zich door de aanwezigheid van vergrote cellen met nucleaire inclusielichaampjes ('uilenogen').<sup>10</sup> Verschillende soorten gastro-intestinale cellen kunnen geïnfecteerd raken, maar de vasculaire endotheelcellen lijken het meest gevoelig te zijn.<sup>10</sup>

## Diagnostiek

Er zijn verschillende diagnostische modaliteiten beschikbaar voor de detectie van CMV. Deze betreffen serologie, histopathologie, immunohistochemie, viruskweek, en DNA-PCR. Histopathologie is de gouden standaard voor de diagnose van een actieve orgaan-specifieke CMV-infectie, omdat deze het meest specifiek is voor de detectie van CMV-infectie en sterk correleert met de aanwezigheid van positieve PCR.<sup>8,10</sup> Het nadeel is echter dat histopathologie een lage sensitiviteit heeft. Immunohistochemie en DNA-PCR hebben een betere sensitiviteit ten opzichte van histopathologie. DNA-PCR op bloed heeft echter als nadeel dat een viremie bij primo-infectie bij immunocompetente patiënten frequent negatief blijft.<sup>11</sup> Daarnaast kan DNA-PCR op een biopsie verricht worden. Bij een negatieve DNA-PCR op een biopsie is CMV-orgaanziekte uitgesloten. Een positieve PCR bevestigt echter geen orgaanziekte, omdat zowel latent als replicerend virus wordt aangetoond. Een viruskweek wordt in de praktijk niet gebruikt, vanwege de slechte correlatie met

de kliniek en de arbeidsintensiviteit. Een negatieve viruskweek sluit een CMV-infectie niet uit en positieve viruskweeken worden ook bij gezonde personen gevonden.<sup>8</sup> Serologie is met name bruikbaar om een doorge maakte infectie vast te stellen. IgM kan echter tot een jaar na een primo-infectie positief blijven.<sup>8</sup> Een aviditeitsbepaling kan helpen bij het inschatten hoe lang geleden een primo-infectie heeft plaatsgevonden. Een lage aviditeit is geassocieerd met een infectie tot ongeveer vier maanden geleden.

## Beschouwing diagnostiek in deze casus

Met name door het gebruik van immunohistochemie is het mogelijk om al kleine hoeveelheden virus te detecteren, waarbij het discutabel is in hoeverre dit daadwerkelijk correleert met klinische infectie bij immunocompetente patiënten. CMV blijft na een primo-infectie latent achter, vooral in endotheel en macrofagen,<sup>8</sup> maar dit kan ook wijzen op replicatie van het virus. 'Uilenogen' daarentegen passen bij replicatie van het virus, maar afwezigheid hiervan sluit replicatie niet uit. Het detecteren van 'uilenogen' vereist expertise van de patholoog en wordt om die reden met enige regelmaat gemist.<sup>12</sup> Daarbij maakt een lage viral load CMV-orgaanziekte minder waarschijnlijk maar het sluit het ook niet uit omdat een viremie betrekkelijk kort is, met name bij een primo-infectie. Daarbij waren in deze casus de IgM-antistoffen relatief hoog ten opzichte van de IgG-antistoffen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat een actieve CMV-infectie in dit geval niet uitgesloten is.

Een volgende vraag is of er sprake was van een primo-infectie of een reactivatie. In drie verschillende bloedbeelden was er sprake van een mononucleosis, wat typisch passend is bij een CMV-primo-infectie, hoewel de leverenzymen normaal waren. Onze patiënt had hierbij geen lymfadenopathie en vooral de gastro-intestinale klachten stonden op de voorgrond. In tegenstelling tot een EBV-mononucleosis, presenteert een CMV-mononucleosis zich frequenter met gastro-intestinale klachten en minder met lymfadenopathie.<sup>13,14</sup>

Om een ander onderscheid te maken tussen een primo-infectie en reactivatie van een latente infectie kan de IgG-serologie herhaald worden. Doorstijgen van de IgG-titer pleit dan voor een primo-infectie. In deze casus is er niet getest op

vervolgserum en was dit achteraf ook niet meer mogelijk. Zoals eerder gezegd waren de IgM-antistoffen echter relatief hoog. In combinatie met mogelijk het klinisch beeld van een CMV-mononucleosis met gastro-intestinale manifestatie, pleit dit mogelijk meer voor een primo-infectie.

#### *Beloop en behandeling van gastro-intestinale CMV-infectie*

Het beloop van een gastro-intestinale CMV-infectie is zeer wisselend. Deze varieert van spontane remissie tot hevige klachten leidend tot gewichtsverlies of ondervoeding en zelfs mortaliteit, met name bij patiënten met ernstige comorbiditeiten (bijvoorbeeld maligniteit en renaal falen) of een onderliggende immuundeficiëntie.<sup>9</sup> Primo-infecties lijken echter ernstiger te verlopen dan reactivaties.<sup>6,7</sup>

Wat betreft de behandeling, wordt bij immuungecompromitteerde patiënten in het algemeen begonnen met ganciclovir intraveneus of valganciclovir per os afhankelijk van de ernst van de infectie en de absorptie.<sup>7,8</sup> Bij een CMV-colitis met diarree gaat de voorkeur uit naar intraveneus behandelen totdat de diarree is opgeklard. In principe worden CMV-infecties als zelflimiterend beschouwd bij immunocompetente patiënten en is start van antivirale therapie over het algemeen niet geïndiceerd bij deze patiëntencategorie.<sup>4</sup> In de gepresenteerde casus is, gezien de persisterende klachten van patiënt besloten te behandelen met valganciclovir.

#### **Conclusie**

Hoewel invasieve CMV-infecties geassocieerd zijn met immuundeficiëntie, komen deze ook voor bij immunocompetente patiënten. De tractus digestivus is een voorkeurslokalisatie voor ernstige primo-infecties bij deze groep patiënten, met name het colon en de slokdarm. In principe worden CMV-infecties als zelflimiterend beschouwd bij immunocompetente patiënten.

#### **Dankwoord**

Dank aan dr. R.J.A. Diepersloot, arts-microbioloog te Diakonessenhuis Utrecht, voor zijn intellectuele bijdrage betreffende de virologie in deze casus. Dank aan dr. J.M.H.H. van Gorp, patholoog te Diakonessenhuis Utrecht, voor het beschikbaar stellen van de microscopie beelden en de beschrijving hiervan.

#### **Disclaimer**

Er is geen belangenverstrengeling te vermelden.

#### **Referenties**

1. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20:202-13
2. Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva E. et al. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: Seroprevalence, risk factors and implications. *J Clin Virol.* 2015;63:53-8.
3. Drago F, Aragone MG, Lugani C, Rebera A. Cytomegalovirus infection in normal and immunocompromised humans. *Dermatology.* 2000;200:189-95.
4. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J.* 2008;5:47
5. Piukovics K, Terhes G, Gurbiti-Pálfi T, et al. Cytomegalovirus infection in patients with haematological diseases and after autologous stem cell transplantation as consolidation: a single-centre study. *Ann Hematol.* 2017;96:125-31.
6. Sissons JG, Carmichael A. Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection. *J Infect.* 2002;44:78-83.
7. De la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol.* 2002;25:S1-S12.
8. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med.* 1993;119:924-35.
9. Yan Z, Wang L, Dennis J, et al. Clinical significance of isolated cytomegalovirus-infected gastro-intestinal cells. *Int J Surg Pathol.* 2014;22:492-8.
10. Patra S, Samal SC, Chacko A, Mathan VI, Mathan MM. Cytomegalovirus infection of the human gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;9:73-6.
11. Drew WL, Tegtmeyer G, Alter HJ, et al. Frequency and duration of plasma CMV viremia in seroconverting blood donors and recipients. *Transfusion.* 2003;43:309-13.
12. Mattes FM. Histopathological detection of owl viremia in seroconverting blood donors and recipients. *Transfusional tract. J Gastroenterol Hepat J Clin Pathol.* 2000;53:612-14.
13. Diepersloot RJ, Kroes AC, Visser W, Jiwa NM, Rothbarth PH. Acute ulcerative proctocolitis associated with primary cytomegalovirus infection. *Arch Intern Med.* 1990;150:1749-51.
14. Nolan N, Hala U-A, Regunath H, et al. Primary cytomegalovirus infection in immunocompetent adults in the United States – A case series. *IDCases.* 2017;10:123-6.