

Besondere gastrointestinale Manifestationen einer generalisierten Zytomegalievirus-Infektion bei einem Patienten mit erworbenem Immundefektsyndrom

A. Krämer, K. Petersen, B. Schmidt, H. Menge, U. Gross und E. O. Riecken

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie (Leiter: Prof. Dr. E. O. Riecken), Institut für Pathologie (Leiter: Prof. Dr. H. Stein) und Augenklinik (Leiter: Prof. Dr. H. Witschel), Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

Bei einem Patienten mit erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS) beherrschte eine schwere Zytomegalievirus-(CMV-)Infektion mit Manifestationen am Gastrointestinaltrakt und an der Retina das klinische Bild. Die gastrointestinale Symptomatik – Durchfälle und rezidivierendes Erbrechen – fand autoptisch in einer Zerstörung der Tunica muscularis des Digestionstraktes ihr Korrelat. Die CMV-Retinitis führte zu fast vollständigem Visusverlust; dies war die Folge einer weitgehenden Zerstörung der Retina. Außer der generalisierten CMV-Infektion und einem disseminierten Kaposi-Sarkom, das sich ebenfalls am Gastrointestinaltrakt manifestierte und dort vergleichsweise diskrete pathologisch-anatomische Veränderungen verursachte, war bei der Autopsie noch ein malignes Lymphom des Gehirns vorhanden.

Special gastro-intestinal manifestations of generalized cytomegalovirus infection in a patient with acquired immune deficiency syndrome

In a patient with AIDS, severe cytomegalovirus (CMV) infection dominated with gastro-intestinal and retinal involvement. The gastro-intestinal signs – diarrhoea and recurrent vomiting – correlated with the destruction of the tunica muscularis of the digestive tract seen at post-mortem. The CMV retinitis caused an almost complete loss of sight, the consequence of extensive destruction of the retina. In addition to the generalized CMV infection and disseminated Kaposi's sarcoma, which also involved the gastro-intestinal tract and caused discrete histopathological changes, post-mortem examination revealed a malignant lymphoma of the brain.

Gastrointestinale Störungen beim erworbenen Immundefektsyndrom (»acquired immune deficiency syndrome«, AIDS) sind wiederholt mitgeteilt worden (12, 15, 18, 27, 36). Nachfolgend berichten wir über die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde bei einem Patienten mit AIDS, bei dem im Rahmen einer generalisierten Zytomegalievirus-(CMV-)Infektion Manifestationen am Gastrointestinaltrakt und an der Retina sowie ein Kaposi-Sarkom im Vordergrund des klinischen Bildes standen. Als Besonderheit fand sich bei diesem Patienten eine nahezu komplette Zerstörung der Tunica muscularis des Digestionstraktes, die als überwiegendes Substrat für die schwerwiegende Funktionsstörung dieses Organsystems anzunehmen ist und in dieser Form bei einer CMV-Infektion noch nicht beschrieben wurde.

Methoden

Die Diagnose eines AIDS wurde bei dem 36jährigen Patienten der Definition der Centers for Disease Control entsprechend gestellt, weil ein Kaposi-Sarkom und multiple »opportunistische« Infektionen vorlagen, ohne daß andere Immundefekte bestanden oder eine immunsuppressive Therapie durchgeführt wurde.

Außer den üblichen mikrobiologischen diagnostischen Verfahren, die unter anderem auch die mikroskopische Untersuchung des Stuhls auf Kryptosporidien einschlossen, wurde neben der kulturellen Anzucht die Technik der Elektronenmikroskopie zum Nachweis von Herpesviren verwendet. Deren Typisierung gelang mit einem Enzymimmuntest. Serologisch wurden Antikörpertiter gegen *Candida* mit dem Hämagglutinationstest und gegen Leptospiren, Chlamydien und Brucellen mit der Komplementbindungsreaktion bestimmt. Außerdem wurde nach Luesantikörpern im Serum gesucht. Antikörpertiter gegen Coxsackie- und Poliomyelitisviren wurden mit dem Neutralisationstest, gegen Herpes simplex und CMV mit der Komplementbindungsreaktion und gegen Röteln mit dem Hämagglutinationshemmtest gemessen. Antikörpertiterbestimmungen gegen das Epstein-Barr-Virus erfolgten mit dem Immunfluoreszenztest. Das Hepatitis-B-Oberflächenantigen und Antikörper gegen HBs- und HBe-Antigen wurden radioimmunologisch bestimmt.

Die Lymphozyten im peripheren Blut ließen sich durch Gradientenzentrifugation isolieren. Die Anteile von T-Helferzellen und T-Suppressorzellen wurden mit monoklonalen Antikörpern (OKT 4 bzw. OKT 8) und indirekter Immunfluoreszenz bestimmt (22).

Post mortem erfolgte der Nachweis von CMV mikroskopisch (charakteristische Einschlusskörper) und durch kulturelle Untersuchung der Organe. Zur autoptischen Sicherung der klinisch diagnostizierten *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie wurden die Präparate nach Giemsa angefärbt.

Kasuistik

Allgemeine Vorgeschichte. Der 36jährige Patient war von Geburt an auf dem rechten Ohr taub. 1965 wurde eine Tonsillektomie,

Tab. 1. Laboratoriumsbefunde. Normalwerte in Klammern

Blutsenkungsreaktion	[mm]	79/118 (3–8 mm/h)	Bakteriologische Befunde
Blutbild:			Luesantikörper im Serum:
Leukozyten	[$\times 10^9/l$]	6,3 (4,0–10,7)	Cardiolipinmikroflokkung zweifelhaft positiv
Erythrozyten	[$\times 10^{12}/l$]	3,83 (4,15–5,92)	FTA-ABS-Test positiv
Thrombozyten	[$\times 10^9/l$]	310 (100–300)	TPHA-Test bis Titer 1 : 2560 positiv
Hämoglobin	[g/dl]	10,1 (13,4–18,5)	(IgM-Antikörper negativ)
Hämatokrit	[l/l]	0,32 (0,40–0,48)	
MCV	[fl]	83 (76–96)	Candida HA bis Titer 1 : 40 positiv
Hb _E	[pg]	27,2 (27–36)	Leptospiren KBR negativ
MCHC	[g/dl]	33,2 (30–36)	Chlamydien KBR negativ
			Brucellen KBR negativ
Differentialblutbild:			Virologische Befunde
Myelozyten		1% (0)	Neutralisationstest gegen Coxsackie A9 bis Titer 1 : 40 positiv
stabkernige Granulozyten		9% (ca. 1)	Neutralisationstest gegen Coxsackie A2 1 bis Titer 1 : 40 positiv
segmentkernige Granulozyten		53% (ca. 60)	Neutralisationstest gegen Poliomyelitis 2 bis Titer 1 : 40 positiv
Lymphozyten		22% (ca. 30)	KBR gegen Herpes simplex bis Titer 1 : 80 positiv
Monozyten		10% (ca. 4)	HAH gegen Röteln bis Titer 1 : 256 positiv
eosinophile Granulozyten		5% (ca. 4)	(IgM-Antikörper negativ)
basophile Granulozyten		0% (ca. 1)	
			Hepatitisserologie:
Fe	5,9 $\mu\text{mol/l}$ (11–28)		HBsAg negativ
Transferrin	1,54 g/l (2–4)		anti-HBs positiv
Ferritin	825 ng/ml (13–230)		anti-HBc positiv
			anti-HAV positiv
Gesamtprotein im Serum	61,5 g/l (65,6–86,5)		(IgM-Antikörper negativ)
Serumelektrophorese:			**Immunfluoreszenztest
Albumine	50,1% (52,6–69,9)		gegen Epstein-Barr-Virus bis Titer 1 : 640 positiv
α_1 -Globuline	4,6% (1,7–5,6)		(IgM-Antikörper negativ)
α_2 -Globuline	13,0% (5,6–13,2)		
β -Globuline	8,4% (6,3–14,4)		**KBR
γ -Globuline	23,9% (9,8–19,9)		gegen CMV bis Titer 1 : 128 positiv
			(IgM-Antikörper negativ)
Immunglobuline quantitativ:			
IgA	3,98 g/l (0,9–4,5)		
IgG	22,42 g/l (8,0–18)		
IgM	1,15 g/l (0,6–2,8)		
Normal waren:	Elektrolyte, Kreatinin, GPT, GOT, alkalische Phosphatase und die übrigen klinisch-chemischen Parameter		
Immunologische Befunde			
Tuberkulinprobe bis 100 TE	negativ		
*T-Helferzellen	0%	(36,6 \pm 1,0 SEM)	* Diese Bestimmungen wurden von Dr. F. Herrmann, Immunologisches Laboratorium der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, durchgeführt.
*T-Suppressorzellen	31%	(20,5 \pm 0,8 SEM)	** Diese Bestimmungen wurden von Prof. Dr. H. Köhler, Abteilung Virologie des Robert-Koch-Institutes Berlin, durchgeführt.
*T-Helferzellen	= 0 (1,8 \pm 0,1 SEM)		
T-Suppressorzellen			

1978 eine Tympanoplastik wegen einer Otitis media chronica marginalis links durchgeführt. 1968 hatte er eine zu jener Zeit nicht weiter differenzierte Hepatitis durchgemacht.

Spezielle Vorgeschichte. In den letzten Jahren hatte der seit dem 16. Lebensjahr homosexuelle Patient mehrere Urlaubsaufenthalte an der Ostküste der USA verbracht. Sein Sexualverhalten zeichnete sich durch ein hohes Maß an Promiskuität mit aktivem und passivem Analverkehr aus. Der Beginn der jetzigen Krankheitsgeschichte läßt sich auf den Herbst 1982 datieren: Damals bildeten sich an der rechten Wange mehrere Bläschen. Zusätzlich wurde eine Soorstomatitis festgestellt. Zur gleichen Zeit nahm er an Gewicht ab; auch bemerkte er eine allgemeine Schwäche und Appetitlosigkeit. Im Januar 1983 wurde er dann wegen Fiebers bis 39 °C und Durchfällen in einem auswärtigen Krankenhaus aufgenommen. Schon zu diesem Zeitpunkt entstand der Verdacht auf ein AIDS. Die Erhöhung der Körpertemperatur war röntgenologisch durch beidseitige Pneumonien verursacht. Wegen zunehmender respiratorischer Insuffizienz erfolgte die Verlegung des Patienten auf die Intensivstation einer anderen Klinik. Dort war er vorübergehend beatmungspflichtig. Im endoskopisch gewonnenen Trachealsekret gelang kulturell kein Erregernachweis. Unter einer Antibiotikatherapie, unter anderem mit Co-trimoxazol, bildete sich die Pneumonie zurück. Im weiteren Verlauf traten nochmals disseminierte Lungeninfiltrate mit Fieber auf. Zu diesem Zeitpunkt konnte *Pseudomonas aeruginosa* im Sputum nachgewiesen werden. Die erneute gezielte antibiotische Behandlung war erfolgreich, so daß der Patient im März 1983 aus der stationären Behandlung entlassen werden konnte.

Im April 1983 wurde er in der Hautklinik des Universitätsklinikum Steglitz aufgenommen. Dort wurden an der linken Wange, an beiden Oberarmen, an der Innenseite des linken Oberschenkels und im Bereich der rechten Achillesferse einzelne bis linsengroße, flache, livide Papeln festgestellt. Die histologische Untersuchung bestätigte den Verdacht, daß diese Effloreszenzen Manifestationen eines Kaposi-Sarkoms waren. Außerdem fand sich ein perianales Ulcus, in dem elektronenmikroskopisch, mit einem Enzymimmuntest und kulturell Herpesviren (Typ II) nachgewiesen wurden. Dieser Befund und die Behandlung bis zur Abheilung sind anderweitig beschrieben (31). Vom 20. 4. bis zum 21. 6. 83 wurden eine Therapie mit 18 Mega Einheiten Interferon A pro Tag und eine Röntgenoberflächenbestrahlung der Kaposi-Sarkom-Herde (fünfmal 3 Gray pro Herd) durchgeführt. Dann mußte diese Therapie abgebrochen werden, weil der Patient ihre Fortsetzung ablehnte. Im Juni 1983 trat auf beiden Augen eine zunehmende Visusverschlechterung auf, die fast zur Erblindung führte und auf eine Retinitis zurückzuführen war.

Ende August 1983 wurde der Patient in die Abteilung für Gastroenterologie übernommen. Zu diesem Zeitpunkt bestanden eine Soorstomatitis und intermittierendes Fieber. Am Integument fanden sich multiple Manifestationen des Kaposi-Sarkoms (linsengroße bräunliche makulöse bzw. livide makulo-papulöse Effloreszenzen, Abbildung 1). Die übrige körperliche Untersuchung war unauffällig. Die Laboratoriumsbefunde sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Im wesentlichen fanden sich eine stark beschleunigte Blutkörperchengeschwindigkeit, eine Eisenmangelanämie, im Differentialblutbild eine Linksverschiebung, im Serum eine Hypoproteinämie mit Vermehrung der γ -Globuline (IgG-Klasse) in der Elektrophorese. Immunologisch bestand eine für ein AIDS typische Befundkonstellation mit einer extremen Erniedrigung des Verhältnisses von T-Helferzellen zu T-Suppressorzellen. Bakteriologisch waren die Zeichen einer alten ausbehandelten Lues vorhanden. Virologisch ergaben sich Hinweise auf eine stattgehabte Infektion mit unterschiedlichen Viren: Herpes-simplex-Virus, Epstein-Barr-Virus, CMV, Hepatitisviren A und B und andere.

Wegen der bestehenden Soorstomatitis wurde eine Behandlung mit Amphotericin B lokal und später mit Ketoconazol oral durchgeführt.

Der weitere klinische Verlauf war durch eine schwere depressive Verstimmung des Patienten gekennzeichnet. Durch eine Psychothe-

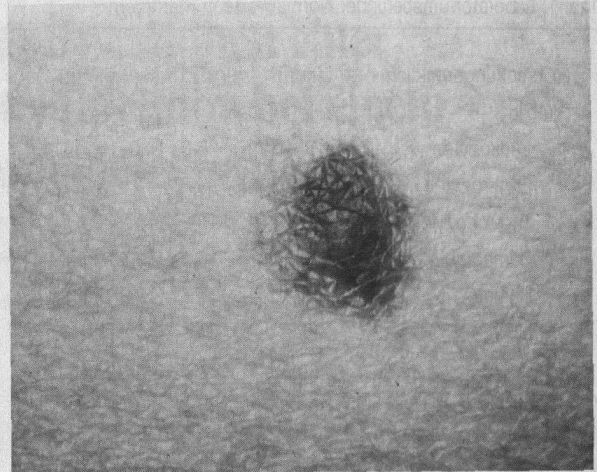


Abb. 1. Livide Papel als Ausdruck der Manifestation des Kaposi-Sarkoms an der Haut (Durchmesser 4 mm).

rapie konnte diese Depression gebessert werden, so daß eine endgültige Entlassung vorgesehen war. Sie ließ sich jedoch nicht verwirklichen, weil am 13. 11. 83 wieder intermittierendes Fieber bis 39 °C auftrat. Zugleich kam es bis zu zehn wässrigen Durchfällen pro Tag und rezidivierendem Erbrechen, wobei der körperliche abdominelle Befund unauffällig war. Diese gastrointestinalen Symptome beherrschten das Krankheitsbild in der Folge bis zum letalen Ausgang. Außer der Anzüchtung von Adenoviren (Adeno 33, Subgenus D) aus dem Stuhl konnten zu diesem Zeitpunkt keine weiteren Krankheitserreger aus dem Stuhl oder aus anderen Körpersekreten nachgewiesen werden. Insbesondere fanden sich auch keine Kryptosporidien im Stuhl. Wegen deutlicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes, progredienter Gewichtsabnahme, unüberwindbarer Appetitlosigkeit sowie Erbrechens mußte eine parenterale Ernährung eingeleitet werden. Röntgenologisch erweckten feintüpfelige und zum Teil netzige Zeichnungsvermehrungen in beiden Mittel- und Unterfeldern der Lunge den Verdacht auf eine Infektion mit dem Protozoon *Pneumocystis carinii*. Trotz hochdosierter intravenöser antibiotischer Behandlung mit Co-trimoxazol (Dosierung 3600 mg Sulfamethoxazol pro Tag) war diese Pneumonie auch röntgenologisch rasch progredient, so daß der Patient am 27. 11. 83 starb.

Ophthalmologische Befunde. Bei der Erstuntersuchung des Patienten im April 1983 betrug der Visus beiderseits 1,2 (normal 1,0). Die Tensio, die vorderen Augenabschnitte und der Fundus waren beiderseits regelrecht. Im Juni 1983 bemerkte der Patient

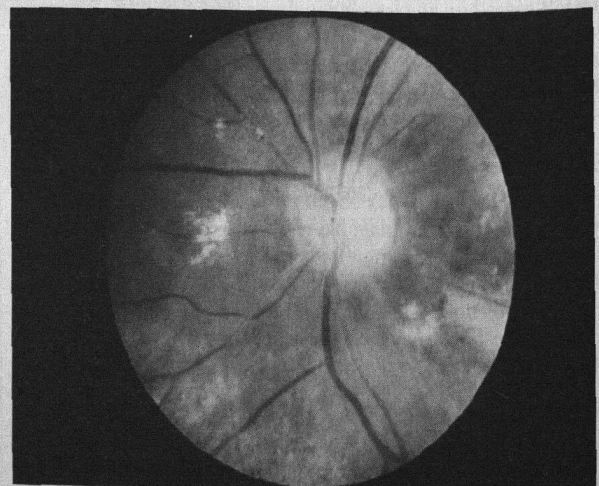


Abb. 2. Fundus des linken Auges im Juni 1983: Papillenödem, zahlreiche weiß-gelbliche Infiltrate und Blutungen.

eine akute Sehverschlechterung auf dem linken Auge mit einem Abfall des Visus auf 0,4 (rechtes Auge 1,0). Zu diesem Zeitpunkt war die linke Papille stark ödematös verändert, und die Macula wies neben weiß-gelblichen Infiltrationen zahlreiche Randblutungen auf (Abbildung 2). Ähnliche Infiltrate zeigten sich am hinteren Pol im papillo-makulären Bündel und entlang der Gefäßbögen nasal; rechts konnten diese Herde bis in die mittlere Peripherie nachgewiesen werden.

Eine Woche später kam es auch auf dem rechten Auge zu einer akuten Visusverschlechterung auf 0,3. Auch die rechte Papille war ödematös verändert, in der Macula fanden sich kalkspritzerähnliche Einlagerungen. Bei einer erneuten Untersuchung im Juli 1983 grenzten sich die im rechten Auge beschriebenen Herde in der mittleren Peripherie zunehmend ab, während die Papille unscharf blieb. Demgegenüber stellte sich jetzt die linke Papille temporal scharfer konturiert dar.

In den folgenden Wochen verschlechterte sich der Visus beiderseits zunehmend. Ende August war die Funktion rechts auf 0,2, links auf 0,1 abgesunken. Im temporalen Gefäßbogenbereich des rechten Auges konnten nun große atrophische Netzhautareale mit Rarefizierung des Pigmentepithels beobachtet werden. Die Papille des linken Auges wies eine temporale Abblassung auf. Im Maculabereich waren neben den scharf begrenzten Herden noch einige weiche Herde hinzugekommen. Die Randblutungen waren fast vollständig resorbiert.

Autoptische Befunde. 1. Kaposi-Sarkom. Manifestationen des Kaposi-Sarkoms fanden sich makroskopisch und histologisch in der Haut der linken Wange, des rechten und linken Unterarms, des linken Oberschenkels sowie über der linken Scapula in Form kleiner, bis 4 mm messender braunroter, nodulärer Erhabenheiten, ferner in der Schleimhaut der Zunge, der Epiglottis (Abbildung 3) und des Magens. Im Colon ascendens war im Rand zweier flacher, chronischer Ulcera das Kaposi-Sarkom nachweisbar (Abbildung 4). Weitere, größere (bis 30 × 20 × 20 mm) Sarkomherde zeigten sich in beiden Lungen.

2. Generalisierte CMV-Infektion. Die eindrucksvollsten pathologisch-anatomischen Veränderungen waren Ausdruck der schweren

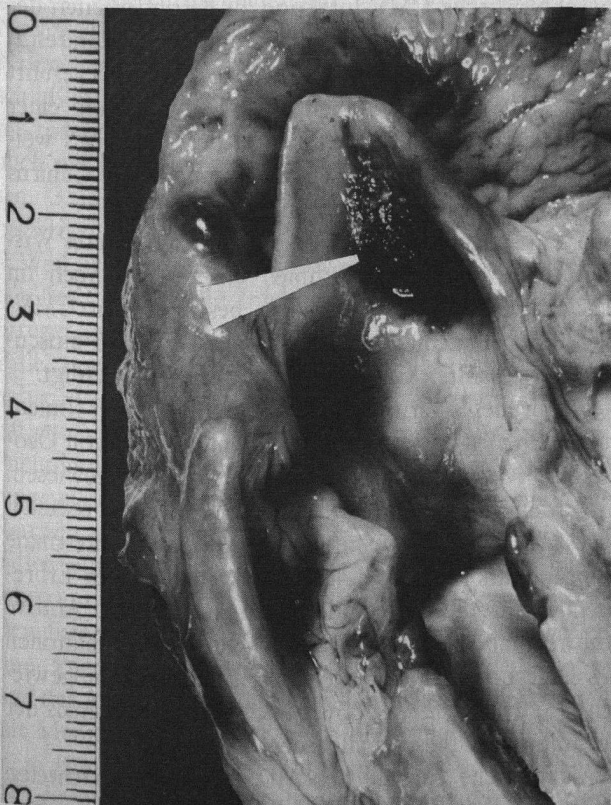


Abb. 3. Manifestation des Kaposi-Sarkoms in der Epiglottis.

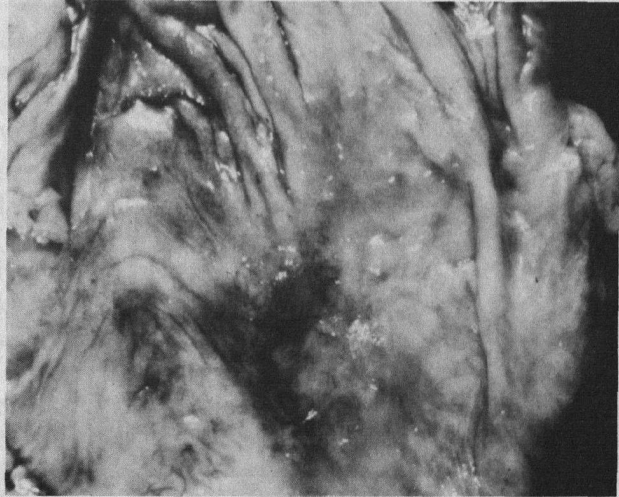


Abb. 4. Colon ascendens: zwei flache Ulzerationen.

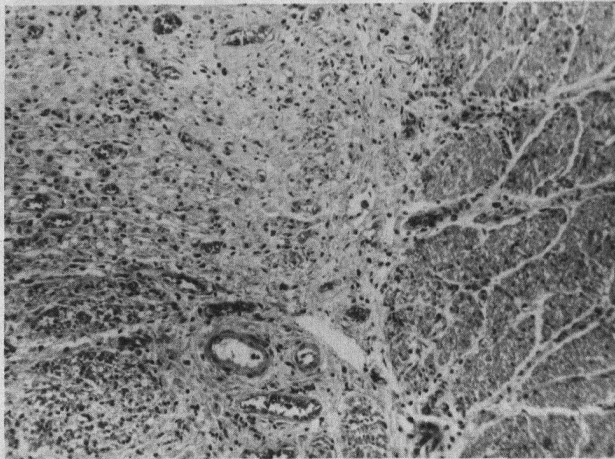


Abb. 5. Ösophagus: Nekrose der Tunica muscularis. Hämatoxylin-Eosin, 35 : 1.

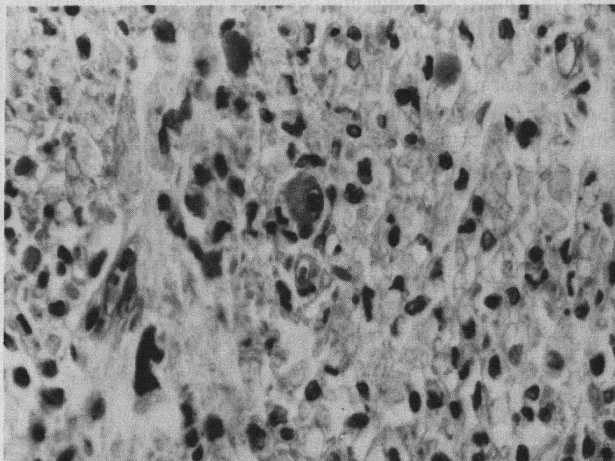


Abb. 6. Einschlußkörper (Eulenaugenzelle) in der nekrotischen Tunica muscularis des Ösophagus. Hämatoxylin-Eosin, 450 : 1.

CMV-Infektion. Diese Infektion fand sich im gesamten Gastrointestinaltrakt mit weitgehender Zerstörung der Tunica muscularis (Abbildung 5). Sie war besonders ausgeprägt im Ösophagus und Magen und weniger deutlich im Dünn- und Dickdarm. Die CMV-Infektion war ferner in der Appendix auch in der Submucosa und im Rektum im Bereich älterer, tiefer Ulzerationen vorhanden. Als spezifischer Ausdruck dieser Infektion fanden sich in den betroffenen Strukturen die charakteristischen Einschlußkörper (sogenannte Eulenaugenzellen, Abbildung 6).

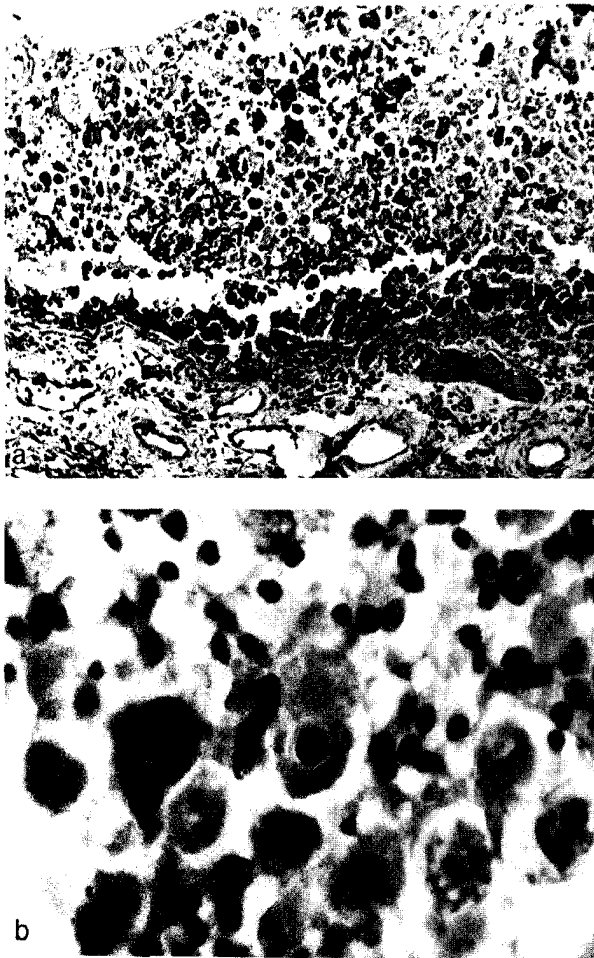


Abb. 7. Retina: frischere Nekrose (a) mit Einschlusskörper (b). Hämatoxylin-Eosin, 90 : 1 (a) und 650 : 1 (b).

Auch die Nebenniere war betroffen. Es fanden sich Einschlusskörper im Epithel der Rinde und Nekrosen in der Zona fasciculata.

Als Ausdruck der intra vitam diagnostizierten Retinitis ließen sich in der Retina ebenfalls Einschlusskörper und unterschiedlich alte Nekrosen nachweisen (Abbildung 7), herdförmig auch ältere Narben nach Abräumung der Nekrosen (Abbildung 8). Die Marksheiden des Tractus opticus waren deutlich atrophiert.

Außerdem konnte CMV kulturell im Autopsiematerial von Leber, Lunge und Gehirn nachgewiesen werden, während sich

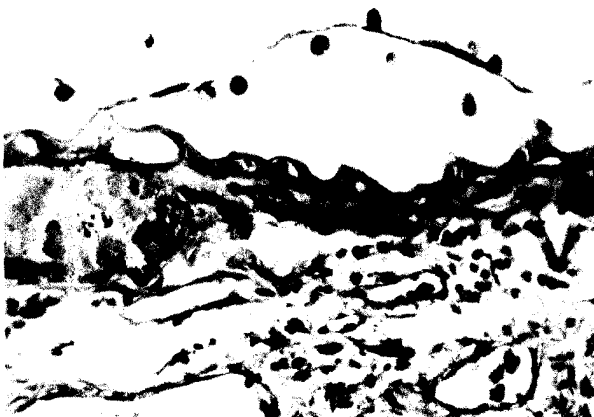


Abb. 8. Retina: Reste einer älteren Nekrose (links) und Narbe (Mitte und rechts). Hämatoxylin-Eosin, 230 : 1.

mikroskopisch weder in der Lunge noch in der Leber die auf eine CMV-Infektion hinweisenden nukleären Einschlusskörper finden ließen.

Dem virologischen Befund entsprach makroskopisch eine herdförmige, eitrig Meningitis parieto-occipital.

3. *Pneumocystis-carinii*-Infektion. Als Ausdruck einer *Pneumocystis-carinii*-Infektion bestanden ausgedehnte, überwiegend ältere und vorwiegend interstitielle beidseitige Pneumonien. Die Besiedlung der Lungenalveolen durch *Pneumocystis carinii* konnte mikroskopisch gesichert werden. Weitere Organmanifestationen dieser Infektion waren nicht nachweisbar.

4. Weitere Befunde. In einem parahilären Lymphknoten ließen sich säurefeste Stäbchen mikroskopisch auffinden. Kulturelle Untersuchungen von Leber, Lunge, Gehirn und Retina ergaben im übrigen keinen Nachweis von Tuberkelbakterien. Die kleinen Lymphknoten axillär, inguinal und mesenterial zeigten eine fokale Involution des Parenchyms, multiple Makrophagen und eine herdförmige, granulierende Reaktion in Cortex und Paracortex. Auffällig war das Fehlen von Sekundärfollikeln. Die gering vergrößerte Milz (165 g) war in der roten Pulpa hyperplastisch und in der weißen Pulpa gering aktiviert. Außer den bereits erwähnten Ulzerationen fand sich im Colon descendens ein flaches, chronisches Geschwür. Das Herz war in beiden Ventrikeln mittelgradig dilatiert. Die Nieren waren infolge einer hydropischen Quellung mäßig vergrößert. Die Leber zeigte eine mittelgradige Verfettung. Die Hoden waren atrophisch. Bei der neuropathologischen Untersuchung fand sich im Hirnstamm und in den Stammganglien entlang der Gefäße wachsendes mittelgroßzelliges Non-Hodgkin-Lymphom von hohem Malignitätsgrad. Der Tumor konnte nach der Kieler-Lymphom-Klassifikation nicht eindeutig zugeordnet werden.

Diskussion

Bei der hier mitgeteilten Beobachtung handelt es sich um das Vollbild eines AIDS, wobei die bei dieser Erkrankung charakteristische CMV-Infektion zu Besonderheiten der klinischen und pathologisch-anatomischen Manifestation im Gastrointestinaltrakt sowie an der Retina geführt hatte. Neben dem typischen Kaposi-Sarkom und einer *Pneumocystis-carinii*-Infektion wies der Patient als weitere Besonderheit ein malignes Lymphom des Gehirns von hohem Malignitätsgrad auf.

In ganz ungewöhnlicher Ausprägung, die unseres Wissens bisher weder im Rahmen eines AIDS noch im Zusammenhang mit einer sonst beschriebenen CMV-Infektion beobachtet worden ist, war die Tunica muscularis des gesamten Gastrointestinaltraktes geschädigt.

Die für dieses Virus typischen Einschlusskörper (Eulenzellen) wurden in der Tunica muscularis von Ösophagus, Magen, Dünn- und Dickdarm nachgewiesen. Außerdem fanden sie sich im Randbereich der rektalen Ulcera. Es ist anzunehmen, daß die gastrointestinale Symptomatik – Durchfälle und rezidivierendes Erbrechen – auf diese Veränderungen zurückgeht. Andere Autoren haben zwar kürzlich auch auf CMV-Infektionen des Digestionstraktes bei Patienten mit AIDS hingewiesen (15, 18, 19, 27, 33, 36), doch war das Ausmaß der Schädigung in diesen Fällen deutlich geringer.

Als Ursache für die bei AIDS häufig beobachteten Diarrhoen kommen prinzipiell natürlich auch andere Infektionen des Gastrointestinaltraktes in Betracht.

Infektionen mit *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Giardia lamblia* und *Herpes simplex* wurden beschrieben (3, 18, 25, 30), bei unseren Patienten aber nicht als Ursache der Durchfälle gefunden.

Infektionen mit CMV weisen ein breites klinisches Spektrum auf, das von einem asymptomatischen Trägerstadium bis zur tödlichen Generalisation reicht. Üblicherweise werden schwerwiegende Infektionen außer bei AIDS nur bei solchen Patienten beobachtet, die immunsuppressiv behandelt werden oder bei denen andere Immundefekte vorliegen (1, 10, 32, 38). Manifestationen der CMV-Infektion im Bereich des Digestionstraktes fanden sich anhand histopathologischer Kriterien am Ösophagus, Magen und Intestinum (4, 7, 9, 16, 24, 33, 37). Dabei wurden häufig Komplikationen – Blutung, toxische Dilatation, Perforation – beobachtet (6, 9, 16). Unklar ist, ob CMV über eine Vaskulitis selbst eine Entzündung bewirken kann, oder ob die CMV-Infektion nur eine opportunistische Superinfektion eines bereits geschädigten Gewebes darstellt (9, 16, 18).

Die hier beschriebenen ophthalmologischen Befunde sind charakteristisch für eine CMV-Retinitis und wiederum besonders ausgeprägt. Die Retinitis ist anfänglich durch eine oder mehrere kleine, weiße, teilweise granuläre Läsionen gekennzeichnet, welche zusammenfließen und zu kleinen Hämorrhagien führen können (23). Visusstörungen sind geläufig, ein fast vollständiger Visusverlust wie im hier geschilderten Fall ist jedoch kaum mitgeteilt worden. Histopathologisch sieht man entsprechend dem klinischen Befund unterschiedlich alte Nekrosen der Retina, herdförmig auch nur noch Narbengewebe. Übereinstimmend mit unserem histologischen Nachweis von Einschlusskörpern in den frischeren Nekrosen der Retina wurden von anderen Autoren Einschlusskörper in allen Schichten der Retina sowohl lichtmikroskopisch und elektronenmikroskopisch (2) als auch mit Hilfe indirekter Immunfluoreszenz nachgewiesen (35). Dabei ließ sich die CMV-Retinitis kulturell bestätigen.

Weil sich autoptisch auch aus der Lunge CMV anzüchten ließ, könnte die Infektion der Lunge mit diesem Erreger an der respiratorischen Insuffizienz, die in diesem Falle zum Tode führte, ebenfalls einen Anteil gehabt haben. Verschiedentlich wurde in der Literatur auch bei Patienten mit AIDS auf die Verknüpfung einer CMV-Pneumonie mit einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie hingewiesen, die hier ebenfalls vorlag (1, 8, 13, 43). Reichert und Mitarbeiter (36) fanden in neun von zehn Fällen von AIDS bei der Autopsie die für eine CMV-Infektion typischen Einschlusskörper in den Lungen. Demgegenüber konnten sie nur in einem von zehn Fällen eine *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie nachweisen. Sie sind der Auffassung, daß disseminierte CMV-Infektionen mit Manifestationen im Bereich der Lunge oder Nebenniere einen wesentlichen Anteil an den Todesfällen bei Patienten mit dem erworbenen Immundefektsyndrom haben (29).

Die Möglichkeit, daß das Zytomegalievirus für die Ätiologie des AIDS von Bedeutung ist, wurde immer wieder in Betracht gezogen (17), weil es zu einer langdauernden Immunsuppression mit einer Umkehrung des Verhältnisses von T-Helferzellen zu T-Suppressorzellen führen und bei Mäusen eine erhöhte Mortalität durch Infektionen mit Bakterien oder Pilzen hervorrufen kann (5, 20). Jüngste Befunde sprechen jedoch dafür, daß das lymphotrope Retrovirus HTLV III (Human T-cell Leukemia Virus III) das entscheidende ätiologische Agens sein könnte (14, 41).

Das generalisierte Kaposi-Sarkom, das sich im geschilderten Fall auch am Gastrointestinaltrakt manifestierte, muß als weitere Ursache für die Funktionsstörungen dieses Organsystems mit in Betracht gezogen werden. Doch waren die Herde an Epiglottis, Magen und Kolon nicht sehr zahlreich und, wie für die disseminierte Form des Kaposi-Sarkoms typisch, klein. Als erste haben Friedman-Kien und Mitarbeiter (11) auf das disseminierte Kaposi-Sarkom bei homosexuellen Männern mit AIDS aufmerksam gemacht. Dabei wurden auch Manifestationen am Gastrointestinaltrakt beobachtet (12). Diese disseminierte Form des Kaposi-Sarkoms wurde ebenfalls bei nierentransplantierten Patienten und in Äquatorial-Afrika beobachtet (21, 34, 39, 40). Sie unterscheidet sich von der klassischen Form, die 1872 von dem ungarischen Dermatologen Kaposi als an den unteren Extremitäten lokalisierter knotiger livider Tumor beschrieben wurde (26). Außer der Radio- und Chemotherapie (21, 42) sind beim generalisierten Kaposi-Sarkom erste Behandlungsversuche mit dem Leukozyten-Interferon A erfolgversprechend (28), die in diesem Fall jedoch nicht überzeugend waren.

Wir danken Prof. Dr. K.-O. Habermehl für die virologischen und Prof. Dr. H. Hahn für die bakteriologischen Untersuchungen sowie Frl. K. Kriehn für das Schreiben des Manuskriptes.

Literatur

- (1) Abdallah, P. S., J. B. D. Mark, Th. C. Merigan: Diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in compromised hosts. *Amer. J. Med.* 61 (1976), 326.
- (2) Bachmann, D. M., M. M. Rodrigues, F. C. Chu, St. E. Straus, D. G. Cogan, A. M. Macher: Culture-proven cytomegalovirus retinitis in a homosexual man with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 89 (1982), 797.
- (3) Bories, C., M. Salmeron, Y. Le Charpentier et al.: Diarrhoea in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Gut* 25 (1984), A 552.
- (4) Campbell, D. A., J. R. A. Piercey, T. K. Shnitka, G. Goldsand, R. D. O. Devine, W. M. Weinstein: Cytomegalovirus-associated gastric ulcer. *Gastroenterology* 72 (1977), 533.
- (5) Carney, W. P., R. H. Rubin, R. A. Hoffman, W. P. Hansen, K. Healey, M. S. Hirsch: Analysis of T lymphocyte subsets in cytomegalovirus mononucleosis. *J. Immunol.* 126 (1981), 2114.
- (6) Cho, Sh., J. Tisnado, Ch. Liu, M. C. Beachley, Ch. Shaw, B. E. Kipreos, V. Schneider: Bleeding cytomegalovirus ulcers of the colon: barium enema and angiography. *Amer. J. Roentgenol.* 136 (1981), 1213.
- (7) Cooper, H. S., E. C. Raffensperger, L. Jonas, W. T. Fitts jr.: Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilation requiring colonic resection. *Gastroenterology* 72 (1977), 1253.
- (8) Follansbee, St. E., D. F. Busch, C. B. Wofsy et al.: An outbreak of pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men. *Ann. intern. Med.* 96 (1982), 705.
- (9) Foucar, E., K. Mukai, K. Foucar, D. E. R. Sutherland, Ch. T. van Buren: Colon ulceration in lethal cytomegalovirus infection. *Amer. Soc. Clin. Path.* 76 (1981), 788.
- (10) Freeman, H. J., Th. K. Shnitka, J. R. A. Piercey, W. M. Weinstein: Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in a patient with late onset immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 73 (1977), 1397.
- (11) Friedman-Kien, A. E., L. Laubenstein, M. Marmor et al.: Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among

- homosexual men – New York City and California. *Morbid. Mortal. wklly Rep.* 30 (1981), 305.
- (12) Friedman-Kien, A. E., L. J. Laubenstein, P. Rubinstein et al.: Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Ann. intern. Med.* 96 (1982), 693.
- (13) Gajdusek, D. C.: Pneumocystis carinii – etiologic agent of interstitial plasma cell pneumonia of premature and young infants. *Pediatrics* 19 (1957), 543.
- (14) Gallo, R. C., S. Z. Sallahuddin, M. Popovic et al.: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 224 (1984), 500.
- (15) Gertler, S. L., J. Pressman, P. Price, St. Brozinsky, K. Miyai: Gastrointestinal cytomegalovirus infection in a homosexual man with severe acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 85 (1983), 1403.
- (16) Goodman, Z. D., J. K. Boitnott, J. H. Yardley: Perforation of the colon associated with cytomegalovirus infection. *Dig. Dis. Sci.* 24 (1979), 376.
- (17) Gottlieb, M. S., R. Schroff, H. M. Schanker, J. D. Weisman, P. T. Fan, R. A. Wolf, A. Saxon: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *New Engl. J. Med.* 305 (1981), 1425.
- (18) Gottlieb, M. S., J. E. Groopman, W. M. Weinstein, J. L. Fahey, R. Detels: UCLA conference: the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. intern. Med.* 99 (1983), 208.
- (19) Guttman, D., A. Raymond, A. Gelb, H. Ehya, U. Mather, D. Mildvan, I. Spigland: Virus-associated colitis in homosexual men: two case reports. *Amer. J. Gastroent.* 78 (1983), 167.
- (20) Hamilton, J. R., J. C. Overall jr., L. A. Glasgow: Synergistic effect on mortality in mice with murine cytomegalovirus and *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, or *Candida albicans* infection. *Infect. Immun.* 14 (1976), 982.
- (21) Harwood, A. R., D. Osoba, S. L. Hofstader, M. B. Goldstein, C. J. Cardella, M. J. Holecck, R. Kunyetz, R. A. Giammarco: Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Amer. J. Med.* 67 (1979), 759.
- (22) Herrmann, F., A. Lochner, B. Jauer, G. Sieber, H. Rühl: Lymphocyte subsets in the peripheral blood of patients with multiple myeloma and benign monoclonal gammopathy. *Klin. Wschr.* 61 (1983), 819.
- (23) Holland, G. N., M. S. Gottlieb, R. D. Yee, H. M. Schanker, Th. H. Pettit: Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Amer. J. Ophthalm.* 93 (1982), 393.
- (24) Huang, E.-S., J. K. Roche: Cytomegalovirus D. N. A. and adenocarcinoma of the colon: evidence for latent viral infection. *Lancet* 1978/i, 957.
- (25) Jonas, C., C. Deprez, J. de Maubeuge et al.: Cryptosporidium in patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 1983/ii, 964.
- (26) Kaposi, M.: Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 4 (1872), 265.
- (27) Knapp, A. B., D. A. Horst, G. Eliopoulos, H. F. Gramm, L. W. Gaber, K. R. Falchuk, Z. M. Falchuk, Ch. Trey: Widespread cytomegalovirus gastroenterocolitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 85 (1983), 1399.
- (28) Krown, S. E., F. X. Real, S. Cunningham-Rundles et al.: Preliminary observations on the effect of recombinant leukocyte A interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma. *New Engl. J. Med.* 308 (1983), 1071.
- (29) Macher, A. M., Ch. M. Reichert, St. E. Straus et al.: Death in the AIDS patient: role of cytomegalovirus. *New Engl. J. Med.* 309 (1983), 1454.
- (30) Malebranche, R., E. Arnoux, J. M. Guérin et al.: Acquired immunodeficiency syndrome with severe gastrointestinal manifestations in Haiti. *Lancet* 1983/ii, 873.
- (31) Menge, H., D. Tsambaos, C. E. Orfanos, A. Krämer et al.: Herpes-simplex-Virus-Typ II- und Mycobacterium-scrofulaceum-Infektion eines perianalen Ulcus bei einem Patienten mit erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS). Abheilung unter Aciclovir- und Tuberkulostatikatherapie. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 90 (1984), 1819.
- (32) Neimann, P., P. B. Wasserman, B. B. Wentworth et al.: Interstitial pneumonia and cytomegalovirus infection as complications of human marrow transplantation. *Transplantation* 15 (1973), 478.
- (33) Onge, G. St., G. H. Bezahler: Giant esophageal ulcer associated with cytomegalovirus. *Gastroenterology* 83 (1982), 127.
- (34) Penn, I.: Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. Report of 20 cases. *Transplantation* 27 (1979), 8.
- (35) Pepose, J. S., M. S. Nestor, G. N. Holland et al.: An analysis of retinal cotton-wool spots and cytomegalovirus retinitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Amer. J. Ophthalm.* 95 (1983), 118.
- (36) Reichert, Ch. M., T. J. O'Leary, D. L. Levens et al.: Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Amer. J. Path.* 112 (1983), 357.
- (37) Sidi, S., J. H. Graham, S. A. Razvi, P. A. Banks: Cytomegalovirus infection of the colon associated with ulcerative colitis. *Arch. Surg.* 114 (1979), 857.
- (38) Simmons, R. L., A. J. Matas, L. C. Rattazzi, H. H. Balfour jr., R. J. Howard, J. S. Najarian: Clinical characteristics of the lethal cytomegalovirus infection following renal transplantation. *Surgery* 82 (1977), 537.
- (39) Taylor, J. F., A. C. Templeton, C. L. Vogel, J. L. Ziegler, S. K. Kyalwazi: Kaposi's sarcoma in Uganda: a clinical pathologic study. *Int. J. Cancer* 8 (1971), 125.
- (40) Templeton, A. C., M. S. R. Hutt: Distribution of tumors in Uganda. In Templeton, A. C. (Ed.): Tumours in a Tropical Country. Recent Results in Cancer Research, Vol. 41 (Springer: New York 1973), 1.
- (41) Vilmer, E., F. Barre-Sinoussi, C. Rouzioux et al.: Isolation of a new lymphotropic retrovirus from two siblings with haemophilia B, one with AIDS. *Lancet* 1984/i, 753.
- (42) Volberding, P., M. A. Conant, R. B. Stricker, B. J. Lewis: Chemotherapy in advanced Kaposi's sarcoma. Implications for current cases in homosexual men. *Amer. J. Med.* 74 (1983), 652.
- (43) Wang, N.-S., S.-N. Huang, W. M. Thurlbeck: Combined pneumocystis carinii and cytomegalovirus infection. *Arch. Path.* 90 (1970), 529.

Dr. A. Krämer, Prof. Dr. H. Menge, Prof. Dr. E. O. Riecken
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie

Dr. Karin Petersen, Prof. Dr. U. Gross
Institut für Pathologie

Prof. Dr. Barbara Schmidt
Augenklinik

Klinikum Steglitz der Freien Universität
1000 Berlin 45, Hindenburgdamm 30