

# Varicella-Zoster-Virus und atypische nekrotisierende Retinopathien bei HIV- und AIDS-Patienten

Gian Luca WG Pedroli<sup>1,2</sup>, Justus G Garweg<sup>1</sup>, Pascal Imesch<sup>1</sup>, Matthias Böhnke<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitäts-Augenklinik, Inselspital, CH-3010 Bern

<sup>2</sup> Ophthalmologia, Ospedale Civico, Lugano

## Zusammenfassung

**Hintergrund** Die Gruppe nekrotisierender Retinopathien, die sich von den definierten Krankheitsbildern viraler Retinitiden wie CMV-Retinitis oder akute Retina-Nekrose unterscheiden, vermutlich jedoch viraler Aetiologie sind, werden unter dem Begriff „Atypische Nekrotisierende Retinopathien“ zusammengefaßt. Die Aetiologie dieser Retinopathien wurde bisher nicht untersucht.

**Patienten und Methoden** Von zwei HIV-positiven und acht AIDS-Patienten mit einer atypischen nekrotisierenden Retinopathie, sechs Patienten mit akuter Retina-Nekrose und 28 Patienten mit einer typischen CMV-Retinitis wurde bei Diagnosestellung Kammerwasser entnommen und mittels DNA-Amplifikation auf das Vorhandensein viraler DNA von HSV-1, VZV und CMV untersucht.

**Ergebnisse** VZV-DNA wurde in 7/9 Kammerwasserproben von Patienten mit atypischen nekrotisierenden Retinopathien, in 4/6 Proben von Patienten mit akuter Retina-Nekrose, aber in keinem der Kammerwasserproben von 28 Patienten mit CMV-Retinitis nachgewiesen. In der letzteren Gruppe ließ sich in 23/28 Proben CMV-DNA nachweisen, in zwei Fällen fanden wir zusätzlich HSV-1 DNA. In keiner der Proben aus der gesunden Kontrollgruppe wurde virale DNA nachgewiesen.

**Schlussfolgerung** VZV ist die Hauptursache atypischer nekrotisierender Retinopathien bei Patienten mit HIV-Infektion und AIDS. Dies sollte in der antiviralen Therapie berücksichtigt werden durch die Wahl von Virustatica, welche gegen alle Viren der Herpes-Familie wirksam sind. Nach unseren Ergebnissen ist, unabhängig von dem verursachenden Virus, eine aetiologische Klärung in 80% der viralen Retinopathien möglich.

**Schlüsselwörter** Atypische nekrotisierende Retinopathie Virale Retinitis – HSV-1 – VZV – CMV – HIV-Infektion – AIDS

## Varicella-zoster-virus and atypical necrotizing retinopathies HIV-positive and AIDS patients

**Background** Necrotizing retinopathies of suspected viral origin, but which do not meet the criteria for either CMV-retinitis or acute retinal necrosis syndrome, have been grouped together under the term atypical necrotizing retinopathies. Nothing is known about their etiology.

**Patients and Methods** Aqueous humor samples were drawn from two HIV-positive and eight patients with AIDS presenting with an atypical necrotizing retinopathy, additionally from six patients with acute retinal necrosis syndrome and 28 patients with active CMV-retinitis at the time of diagnosis as well as from thirty healthy controls at surgery. All samples underwent DNA extraction and amplification for viral DNA of HSV-1, VZV and CMV.

**Results** VZV-DNA was detected in seven of nine aqueous humor samples derived from patients with atypical necrotizing retinopathies and in four of six samples from patients with acute retinal necrosis syndrome, but not in any one from the 28 patients with CMV retinitis. In the latter group, CMV DNA was detectable in 23 samples, in two of these additionally HSV-1 DNA. No viral DNA was amplified from any of the samples from healthy controls.

**Conclusions** Varicella zoster virus ist the leading cause of atypical necrotizing retinopathies. This should be considered in the antiviral chemotherapy. Moreover, we were able to establish the diagnosis using DNA amplification for the viruses of the herpes family irrespective of the etiology in 80% of necrotizing retinopathies.

**Key words** Atypical necrotizing retinopathies – HSV-1 – VZV – CMV – Viral Retinitis – HIV-infection – AIDS

Akute nekrotisierende Retinopathien im Zusammenhang mit immunkompromittierenden Krankheiten wie z. B. Hodgkin Lymphom sind seit langem bekannt (1). Eine schwer verlaufende und meist zur Erblindung führende Form bei immunkompetenten Patienten wurde erstmals 1971 von Uryama beschrieben unter dem Begriff der „Kirisawa Uveitis“ (2), im angloamerikanischen und europäischen Sprachraum besser bekannt als akute Retina-Nekrose (ARN). Diese geht typischerweise mit einer granulomatösen vorderen Uveitis, einer massiven, oft den Funduseinblick verhindernden Vitritis und einer sich zentripetal ausbreitenden

flächigen Netzhautnekrose mit retinaler Periarteriitis und gelegentlich einer Optikus-Neuropathie einher (2,3). Eine gefürchtete und häufige Komplikation ist die sekundäre Amotio der atrophischen Retina. Je nach Studie wird die Mitbeteiligung des Partnerauges innerhalb eines Jahres in 30% bis 70% angegeben (4), am häufigsten in den ersten sechs Wochen, in Einzelfällen jedoch auch wesentlich später (5). Für die Beteiligung des Partnerauges vermutet man eine Infektionsausbreitung über den Nervus opticus und das ZNS (3), bei HIV-infizierten Patienten jedoch eher eine immunologisch nicht kontrollierte Viraemie mit direkter Besiedelung der Uvea und Retina nach Zoster-Dermatitis (6).

Die inzwischen bereits in der täglichen Praxis geläufige CMV-bedingte Retinitis im Zusammenhang mit AIDS, erstmals 1982 von Holland (7) beschrieben, stellt die häufigste infektiöse Komplikation der HIV-Infektion am Auge dar (8).

Alle übrigen nekrotisierenden Retinopathien, die weder unter ARN, noch unter CMV-Retinitis einzuordnen sind, wurden von der American Uveitis Society in der Gruppe der „atypischen nekrotisierenden Retinopathien“ zusammengefaßt (9). Über die Aetiologie dieser Retinopathien ist bisher nichts bekannt. Die vorliegende Studie wurde unternommen, um einen Zusammenhang mit viralen Infektionen anhand des Nachweises viraler DNA aus dem Kammerwasser zu untersuchen.

### Patienten und Methode

In diese prospektive Studie wurden 44 Patienten mit der klinischen Diagnose einer frischen nekrotisierenden Retinopathie eingeschlossen, die in der Zeit zwischen 1990 und 1997 in den infektiologischen Ambulanzen der Universitäts-Augenkliniken in Bern (CH) und Hamburg (D) untersucht worden waren. Auf der Basis des klinischen Befundes erfolgte die Einteilung in eine der drei Diagnose-Gruppen: Patienten mit HIV-Infektion und atypischer Retinopathie (n=10); Patienten mit akuter Retinaneurose (n=6); Patienten mit einer CMV-Retinitis bei AIDS (n=28).

Allen Patienten wurde bei Diagnosestellung Kammerwasser entnommen und mittels DNA-Extraktion und DNA-Amplifikation auf die Anwesenheit viraler DNA von Herpes simplex Virus Typ 1 (HSV-1), Varicella-Zoster Virus (VZV) und Zytomegalievirus (CMV) untersucht. Als Negativ-Kontrollen dienten die intraoperativ gewonnenen Kammerwasserproben von 30 sonst gesunden Patienten zur Katarakt-Operation.

Die DNA-Extraktion und die DNA-Amplifikation erfolgten unter Standardbedingungen mit publizierten Primern für das Glykoprotein D und das Thymidin-Kinase-Gen von HSV-1 und bestimmte Bereiche aus den MIE-Genen von VZV und CMV (10, 11).

### Ergebnisse

Der Nachweis viraler DNA gelang in der Gruppe atypischer nekrotisierender Retinopathien in 80%, bei den Patienten mit ARN in 83% und in der Gruppe der Patienten mit CMV-Retinitis in 82%.

VZV-DNA wurde in sieben von zehn Kammerwasserproben (70%) aus der Gruppe der atypischen nekrotisierenden Retinopathien nachgewiesen. In zwei Proben konnte man auch nach wiederholten Untersuchungen keine virale DNA amplifizieren. In einer der Proben wurde DNA von HSV-1 und CMV gefunden. In einem Fall wurde VZV-DNA auch in einem einige Tage zuvor wegen Kopfschmerzen und meningealem Reiz entnommenen Liquor cerebrospinalis und aus subretinaler Flüssigkeit nachgewiesen, die im Rahmen der Sanierung

**Tab. 1** Bestätigung der Diagnose mittels viraler DNA

Diagnose	n	%
Atypische nekrotisierende Retinopathie	8/10	80
Akute Retina-Nekrose	5/6	83
CMV-Retinitis	23/28	82
Gesamt	36/44	82

**Tab. 2** Nachweis viraler DNA im Kammerwasser

Diagnose	Gesamtzahl	HSV-1	VZV	CMV
Atypische nekrotisierende Retinopathie	10	1*	7	1*
Akute Retina Nekrose	6	1	4	1
CMV-Retinitis	28	2	0	23
Virale Retinopathien gesamt	44	4	11	25
Gesunde Kontrollen	30	0	0	0

\* Doppelinfektion mit CMV und HSV-1

der zwei Wochen nach der Diagnosestellung aufgetretenen Amotio retinae gewonnen worden war. VZV wurde außerdem im Kammerwasser von vier der sechs Patienten mit akuter Retinaneurose nachgewiesen. In dieser Gruppe war ein Patient ohne Nachweis viraler DNA aus dem Kammerwasser. Bei dem sechsten Patienten, einem AIDS-Patient mit schwerer bilateraler akuter Retinaneurose zeigte die Untersuchung des Kammerwassers eine Doppelinfektion mit HSV-1 und CMV. In 23 der 28 Proben von Patienten mit CMV-Retinitis wurde CMV-DNA nachgewiesen. In zwei dieser Fälle wurde DNA des Thymidinkinase-Gens, jedoch nicht des für Glykoprotein D kodierenden Gens von HSV-1 nachgewiesen. Aus keinem Kammerwasser von CMV-Patienten wurde VZV-DNA amplifiziert, und in keiner der Kammerwasserproben der Kontrollen wurde virale DNA nachgewiesen (**Tab. 2**).

### Diskussion

Nach den hier vorliegenden Ergebnissen muß, ähnlich wie bei Patienten mit akuter Retina-Nekrose, ein enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten atypischer nekrotisierender Retinopathien und dem Nachweis der DNA des Varizella-zoster Virus vermutet werden. Dieser Zusammenhang ist nicht unbedingt überraschend, da VZV bekanntermaßen und im Gegensatz zu CMV nicht einer kompletten Destruktion der zellulären Immunität bedarf, um eine nekrotisierende Retinopathie zu induzieren. Besondere Aufmerksamkeit verdient dies zusätzlich auf dem Hintergrund, daß mit der Einführung der Protease-Inhibitoren in die Therapie der HIV-Infektion eine bemerkenswerte Restitution der zellulären Immunität erreicht wird. Die klinisch als Netzhautnekrose imponierenden Veränderungen bei der VZV-Infektion der Netzhaut sind, wie man aus Tiermodellen weiß, aber an Patienten noch nicht gezeigt wurde (12, 13), im Unterschied zur CMV-Infektion, weniger die

Folge einer direkten viralen Gewebsschädigung (14) als vielmehr einer immunologischen Gewebszerstörung infolge der Virusinfektion (15, 16). Erst wenn es im Rahmen der Therapie der fortgeschrittenen HIV-Infektion zu einer partiellen immunologischen Rekonstitution kommt, wird die Zerstörung der Netzhaut infolge der Infektion mit dem Gürtelrose-Virus wieder möglich, und dies mag, wegen der nur partiellen und nicht in allen Bereichen des Immunsystems parallelen Wiedererlangung einer gewissen Infektabwehr, zu einer Häufung atypischer nekrotisierender retinischer Bilder führen, wie wir auch bei zwei Patienten aus der hier vorgestellten Gruppe atypischer nekrotisierender Retinopathien mutmaßen.

Ein zweites bemerkenswertes Resultat dieser Studie ist der Nachweis der viralen DNA und damit vermutlich die Aufdeckung der viralen Etiologie in mehr als 80% der nekrotisierenden Retinopathien unabhängig vom verursachenden Virus zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose, wenn parallel nach allen drei in Frage kommenden Viren der Herpes-Familie, nämlich Herpes simplex Virus Typ 1 (HSV-1), Varicella-zoster Virus (VZV) und Zytomegalie-Virus (CMV) gefahndet wird. Eine Nachweisrate viraler DNA aus dem Kammerwasser von etwa 80% bei CMV-Retinitis wurde in den letzten Jahren von verschiedenen Gruppen beschrieben (10, 11, 17, 18, 19).

Der Nachweis des ursächlichen Agens hat für die Planung der Therapie bei AIDS-Patienten mit atypischen nekrotisierenden Retinopathien eine erhebliche klinische Relevanz. Unseres Ermessens sollte deshalb eine für den Patienten wenig belastende und risikoarme Vorderkammerpunktion für die Therapieplanung immer angestrebt werden. Für die Induktions-Therapie sollte ein Virustaticum verwandt werden, das gegen alle Viren der Herpesfamilie gleichermaßen gut wirksam ist. Nach Vorliegen des Virus-DNA-Nachweises (üblicherweise innerhalb 24–48 h) kann dann je nach Resultat entschieden werden, ob eine orale oder intravenöse Rezidivprophylaxe-Strategie in Betracht gezogen werden muß.

## Literatur

- 1 Marquardt R. Augenveränderungen bei maligner Lymphogranulomatose. *Klin Mbl Augenheilkd* 1961; 138:535–544
- 2 Urayama A, Yamada N, Sasaki T, Mishiyama Y, Watanabe H, Wakusawa S, Takahashi K, Takai T. Unilateral acute uveitis with periarteritis and detachment. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1971; 25:607–619
- 3 Fisher JP, Lewis ML, Blumenkranz MS, Culbertson WW, Flynn Jr HW, Clarkson JG, Gass DM, Norton ED. The Acute Retinal Necrosis Syndrome. Part I: Clinical Manifestations. *Ophthalmology* 1982; 89:1309–1316
- 4 Palay DA, Sternberg Jr P, Davis J, Lewis H, Holland GN, Mieler WF, Jabs DA, Drews C. Decrease in the Risk of Bilateral Acute Retinal Necrosis by Acyclovir Therapy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:250–255
- 5 Martinez J, Lambert HM, Capone A, Sternberg Jr P, Aaberg TM, Lopez PF, Davidson C. Delayed Bilateral Involvement in the Acute Retinal Necrosis Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:103–104
- 6 Margolis TP, Lowder CY, Holland GN, Spaide RF, Logan AG, Weissman SS, Irvine AR, Josephberg R, Meisler DM, O'Donnell JJ. Varicella-Zoster Virus Retinitis in Patients With the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:119–131
- 7 Holland GN, Gottlieb MS, Yee RD et al. Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1982; 93:393–402
- 8 Culbertson WF. Infections of the retina in AIDS. *Int Ophthalmol Clin* 1989; 29:108–118
- 9 American Uveitis Society. Standard Diagnostic Criteria for the Acute Retinal Necrosis Syndrome and other Necrotizing Herpetic Retinopathies. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:663–667
- 10 Fenner TE, Garweg J, Hufert FT, Böhnke M, Schmitz H. Diagnosis of Human Cytomegalovirus-Induced Retinitis in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Subjects by Using the Polymerase Chain Reaction. *J Clin Microbiol* 1991; 29:2621–2622
- 11 Garweg J, Fenner T, Böhnke M, Schmitz H. An improved method for the detection of viral DNA from samples of aqueous and vitreous humor in patients with cytomegalovirus retinitis and AIDS. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 203:518–523
- 12 Culbertson WW, Atherton SS. Acute retinal necrosis and similar retinitis syndromes. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33:129–143
- 13 Kuppermann BD, Quiceno JI, Wiley C, Hesselink J, Hamilton R, Keefe K, Garcia R, Freeman WR. Clinical and Histopathologic Study of Varicella-Zoster Virus Retinitis in Patients With the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:589–600
- 14 Atherton SS, Newell CK, Kanter MY, Cousins SW. T cell depletion increases susceptibility to murine cytomegalovirus retinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:3353–3360
- 15 Azumi A, Cousins SW, Kanter MY, Atherton SS. Modulation of murine herpes simplex virus type 1 retinitis in the uninoculated eye by CD4+ T lymphocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:54–63
- 16 Azumi A, Atherton SS. Sparing of the ipsilateral retina after anterior chamber inoculation of HSV-1: requirement for either CD4+ or CD8+ T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3251–3259
- 17 Fox GM, Crouse CA, Chuang EL, Pflugfelder SC, Cleary TJ, Nelson SJ, Atherton SS. Detection of herpesvirus DNA in vitreous and aqueous specimens by polymerase chain reaction. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:266–271
- 18 de Boer JH, Luyendijk L, Rothova A, Baarsma GS, de Jong PT, Bollemeijer JG, Rademakers AJ, van der Lelij A, Zaal MJ, Kijlstra A. Detection of Intraocular Antibody Production to Herpesviruses in Acute Retinal Necrosis Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:201–210
- 19 Garweg JG, Böhnke M. Varicella-Zoster Virus Is Strongly Associated with Atypical Necrotizing Retinopathies. *Clin Infect Dis* 1997; 24:603–608