

FULMINANTNI EPSTEIN-BARR VIRUSNI HEPATITIS PRI BOLNIKU S KRONIČNO LIMFOCITNO LEVKEMIJO IN OKRNJENO IMUNSKO ODZIVNOSTJO

FULMINANT EPSTEIN-BARR VIRAL HEPATITIS IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENT WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

Mateja Grat, Tadeja Jelenko, Joško Vučkovič

Hematološki odsek Oddelka za sistemske in presnovne bolezni, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

Izvleček

Izhodišča *Fulminantni hepatitis z akutno jetrno odpovedjo ob reaktivaciji Epstein-Barrovega virusa je redek, toda ima visoko smrtnost. Prikazujemo klinični primer bolnika s fulminantnim hepatitisom EBV z jetrno odpovedjo, diseminirano intravaskularno koagulacijo in večorgansko odpovedjo ob kronični limfocitni levkemiji v relapsu, ki smo jo zdravili z alemtuzumabom in standardno kemoprofilakso. Po prehodni nevtropeniji je bolnik postal ikteričen, tožil je za bolečinami v zgornjem trebuhu. Nadaljnji potek je bil hiter, napredujoč in bolnik je umrl 13 dni po trajanju simptomov. Serološke in molekularne usmerjene preiskave so potrdile reaktiviranje EBV.*

Ključne besede *fulminantni hepatitis; virus Epstein-Barr; imunsko-kompromitiran bolnik; alemtuzumab*

Abstract

Background *Fulminant hepatitis with acute hepatic failure caused by Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is rare and has high mortality. We report a case of fulminant EBV hepatitis with acute hepatic failure, disseminated intravascular coagulation and multiorgan failure in chronic lymphocytic leukaemia patient in relaps treated with alemtuzumab (monoclonal antiCD52) and standard chemoprophylaxis. After transient neutropenia he became icteric and had upper abdominal pain. The course was progressive and he died 13 days after onset of symptoms. We confirmed serologically and molecularly (EBV-DNA PCR) reactivation of EBV.*

Key words *fulminant hepatitis; Epstein-Barr virus; immunocompromised patient; alemtuzumab*

Uvod

Fulminantni hepatitis je redek sindrom masivne nekroze jetrnega parenhima. Najpogosteje ga povzročajo virusi hepatitisa, zdravila in toksini. Klinično je prisotna hitro napredujoča odpoved jeter z znaki portosistemske encefalopatije in krvavitve ob diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK). Pri odraslih je smrtnost visoka, preživetje omogoča le takojšnja presaditev jeter.¹

Epstein-Barrov virus (EBV) je povsod prisoten herpesni virus, ki se prenaša ob tesnih stiki z izločki slinavk epitela nazofaringsa. Primarna okužba običajno poteka v otroštvu ali mladosti, večinoma subklinično. Klinično se izraža kot sindrom infekcijske mononukleoze. Asimptomatska okužba jeter je pogosta, le 5 % pa se je izrazi kot akutni hepatitis z ikterusom in povišanimi serumskimi transaminazami.² Po primarni okužbi je virus nedejaven v gostitelju in se občasno izloča v orofarinksu. Reaktiviranje EBV je veči-

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Mateja Grat, dr. med., Hematološki odsek Oddelka za sistemske in presnovne bolezni, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

Razpr. 1. Časovni pregled izbranih laboratorijskih izvidov.

Table 1. Overview of some laboratory findings.

| Preiskava Research | Enota Unit | Dnevi hospitalizacije / Hospitalisation days | | | | | | | |
|-----------------------|--------------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| | | Dan -2 Day -2 | Dan 0 Day 0 | Dan 1 Day 1 | Dan 2 Day 2 | Dan 4 Day 4 | Dan 5 Day 5 | Dan 8 Day 8 | Dan 10 Day 10 |
| Levkociti NG | 10 ⁹ /L | 2,7 | 4,5 | 8,4 | 7,2 | 9,6 | 10,1 | 17,6 | 26,7 |
| Hb | G/L | 137 | 140 | 138 | 133 | 139 | 124 | 120 | 112 |
| Tr | 10 ⁹ /L | 128 | | 104 | 72 | 49 | 64 | 78 | 70 |
| CRP | mg/L | 21 | 49,3 | 41,3 | 37 | 22,4 | 19,9 | 26,4 | 17,8 |
| Bilirubin | μmol/L | | 104 | | | 32,3 | 23,7 | 63,4 | 76,2 |
| AST | μkat/L | | 46,1 | | | 39,4 | 42,25 | 7,23 | 3,48 |
| ALT | μkat/L | | 33,4 | | | 46,1 | 47,45 | 15,02 | 8,48 |
| γGT | μkat/L | | 3,05 | | | 1,48 | 2,21 | 0,98 | 0,78 |
| AF | μkat/L | | 2,71 | | | 2,04 | 2,29 | 2,23 | 1,85 |
| Amoniak | μmol/L | | | | | 83 | | 286 | 185 |
| Laktat | mmol/L | | 1,3 | | | 4,6 | 6,9 | | |
| PČ | % | | | | | 25 | 20 | 13 | 11 |
| INR | | | | | | 2,95 | 3,73 | 5,09 | 6,11 |
| aPTC | s | | | | | 82,2 | 77,4 | 87,5 | 86,5 |
| Fibrinog | g/L | | | | | 0,8 | 1,1 | | |
| d-dimer | μg/L | | | | | 302 | | | |
| Kreatinin | μmol/L | | 83 | | | 95 | | 111 | 236 |

Levkociti / Leukocytes; NG (nevtrofilni granulociti) / Neutrophil Granulocytes; Hb (hemoglobin) / Hemoglobin; Tr (trombociti) / Trombocytes, Platelet Count; CRP (C reaktivni protein) / C Reactive Protein; Bilirubin / Bilirubin; AST (aspartat aminotransferaza) / Aspartat Aminotransferase; ALT (alanin aminotransferaza) / Alanine Aminotransferase; γGT (gama-glutamil transferaza) / Gama-glutamyl transferase; AF (alkalna fosfataza) / Alkaline Phosphatase; Amoniak / Ammonia; Laktat / Lactate; PČ (protrombinski čas) / Prothrombin time; INR (mednarodno razmerje) / International Ratio; aPTC (aktiviran parcialni tromboplastinski čas) / Activated Partial Thromboplastin Time; Fibrinog (fibrinogen) / Fibrinogen; d-dimer / d-dimer; Kreatinin / Creatinine

Razpr. 2. Pretočna citometrija – opredelitev imunskega statusa.

Table 2. Flow cytometry – immune status definition.

| Antigen Antigen | Izsek Result [10 E ⁹ /L] | Referenčna vrednost Reference value [10 E ⁹ /L] | Reaktivnost Reactivity |
|--------------------|---|--|---------------------------|
| CD3 | 0,191 | 0,820–2,460 | Th, Ts |
| CD4 | 0,115 | 0,490–1,490 | sub T (Th), Ma |
| CD8 | 0,077 | 0,190–0,840 | sub T (Ts), NK |
| CD19 | 1,359 | 0,040–0,410 | pan B |
| CD56+16 | 0,115 | 0,090–0,540 | NK |
| CD3/HLA-DR | 0,057 | 0,050–0,410 | akt T |
| CD4/8 | 1,5 | 1,3–3,75 | |

Th (celice pomagalke) / T helper lymphocyte; Ts (celice zaviralke) / T supresor lymphocyte; sub T (subpopulacija T limfocitov) / subpopulacijon T lymphocyte; Ma (makrofagi) / macrophage; NK (celice NK) / NK cell; akt T (aktivirani T limfociti) / activated T lymphocyte

noma subklinično. Pri imunsko oslabilih bolnikih pa lahko poteka kot hepatitis. Prekuženost odrasle populacije je 80–100 %.³

Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 kapa (anti CD52), specifično za površinski glikoprotein limfocitov (CD52). Indiciran je za zdravljenje bolnikov s KLL,⁴ ki so bili prej zdravljeni z alkilirajočimi agensi ali fludarabinfosfatom in niso dosegli ustreznega odziva oz. so bili na zdravljenje odporni.⁵ Kot zdravlilo prve izbire pa je indiciran pri bolnikih z neugodno citogenetiko (nepravilnosti p53 – pri deleciji 17p).⁶ Med neželenimi učinki so prisotne težje okužbe z bakterijami kot posledica prehodne nevtropenije in s herpesnimi virusi ter drugimi opurtističnimi klicami zaradi prisotne dolgotrajne in hude okvare celične imunske odzivnosti.⁷

Prikaz primera

63-letni bolnik je bil sprejet zaradi febrilnega stanja z mrzlicami, ki se je pojavilo tri dni pred sprejemom. Tri leta

Razpr. 3. Mikrobiološke in serološke preiskave.

Table 3. Microbiologic and serologic assays.

| Dan Day | Mikrobiološke in serološke preiskave Microbiologic and serologic assays | |
|------------|---|---|
| 0 | Hemokulture IgM anti HAV HBsAg, antiHBs antiHCV | Negativno / Negative Negativno / Negative Negativno / Negative Negativno / Negative |
| 1 | Legionela pneumophila Ag (urin) CMV DNA PCR | Negativno / Negative Negativno / Negative |
| 4 | Serologija na prisotnost leptospir Serology for leptospyrosis | Ni aglutinacije / Without glutination |
| 5 | Bris nosu, kože na MRSA MRSA test HHV6 DNA PCR HHV8 DNA PCR Parvo B19 DNA PCR Aspergillus galaktomananski Ag Kandida mananski Ag Kandida alb glikoproteinski Ag EBV DNA PCR | Negativno / Negative Negativno / Negative Negativno / Negative Negativno / Negative Negativno / Negative Negativno / Negative Negativno / Negative Negativno / Negative Negativno / Negative Negativno / Negative Pozitivno, 16350 kopij/ml positive, 16350 copies/ml |
| | IgM anti VCA IgG anti VCA | Negativno / Negative Pozitivno, 415 U/ml / Positive, 415 U/ml |
| | Anti EBNA | Pozitivno, 370 U/ml / Positive, 370 U/ml |
| | Anti EA | < 150 U/ml / < 150 U/ml |

Ag (antigen) / Antigen; PCR (polimerazna verižna reakcija) / Polymerase chain reaction; HHV6 (humani herpes virus 6) / Humani Herpes Virus 6; HHV8 (humani herpes virus 8) / Humani Herpes Virus 8; EBV (Epstein-Barr virus) / Epstein-Barr Virus; CMV (citomegalovirus) / Citomegalovirus; VCA (virusni kapsidni antigen) / Viral Capsid Antigen; EBNA (Epstein-Barr jedrni antigen) / Epstein-Barr Nuclear Antigen; HAV (hepatitis A virus) / Hepatitis A Virus; MRSA (metilicilin rezistentni stafilokok aureus) / Meticilin Resistant Staphylococcus Aureus

prej smo pri bolniku odkrili kronično limfocitno levkemijo (KLL), ob postavitvi diagnoze z razvojno stopnjo C po Binetu. Zdravljen je bil z več krogi standardne kemoterapije (klorambucil, pronison, CHOP, fludarabin). Z zdravljenjem prve izbire ni bil dosežen zadovoljiv odgovor in bolezen je napredovala. Pred letom dni je zaradi refraktarne KLL prejel imunoterapijo z alemtuzumabom v polnem odmerku 12 tednov. Po tem je bila dosežena stabil-

na remisija bolezni, ki je trajala leto dni. Ob ponovitvi bolezni smo tri tedne pred sprejemom pričeli ponovno izvajati imunoterapijo z alemtuzumabom po shemi ob kemoprofilaksi s trimetoprim/sulfometoksazolom in valciklovirom. Prejel je 8 odmerkov alemtuzumaba, nazadnje 5 dni pred sprejemom. Dva dni pred sprejemom je bil pregledan v hematološki ambulanti, kjer je navajal neznačilne bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje, laboratorijsko pa je bila prisotna nevtropenija zmerne stopnje. Prejel je odmerek G-CSF (granulocitni stimulirajoči faktor) ter antibiotik ciprofloksacin.

Bolnik je bil ob sprejemu febrilen s temperaturo 38,6 °C, ikteričen, v kliničnem statusu je bil slišen sistolni šum nad prekordijem. Laboratorijski izvidi so pokazali blago trombocitopenijo, povišane transaminaze in bilirubin, motnje v koagulaciji ter zmerno sistemsko vnetno aktivnost s povišanim CRP (Razpr. 1). Ultrazvočna preiskava trebušnih organov je pokazala zmerno povečana jetra z grobo strukturo parenhima ter manjšo količino ascitesa v trebušni votlini. Opravljene mikrobiološke in serološke preiskave so potrdile okužbo z Epstein-Barrovim virusom (EBV) (Razpr. 2). Imunski status bolnika smo ocenili z analizo celic periferne krvi na pretočnem citometru in ugotovili hudo celično imunsko pomanjkljivost (Razpr. 3). Naslednje dni smo beležili znake napredovanja akutne jetrne odpovedi z razvojem diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Bolnika smo zdravili s kombinirano protimikrobno terapijo. Od petega dne zdravljenja je prejemal visoke odmerke valciklovirja. Zaradi napredujoče koagulopatije je prejemal tudi nadomestno zdravljenje (sveža zmrznjena plazma, konakion (vit. K), noveseven(rf VIIa)). Klinično se je razvila odpoved dihal, prisotne so bile difuzne krvavitve v epitele (koža, sluznica prebavil in dihal) z moteno funkcijo zajetih organov. Osmi dan zdravljenja se je razvila ledvična odpoved. Bolnik je zaradi akutne jetrne odpovedi z DIK-om in posledično večorgansko odpovedjo 10. dan zdravljenja umrl.

Opravljena je bila obdukcija, ki je pokazala obsežne nekroze jetrnega tkiva; dodatne analize v jeternem tkivu niso identificirale virusa Epstein-Barr.

Razpravljanje

Okužbe so glavni vzrok obolevnosti in smrtnosti pri bolnikih s KLL.⁷ Zdravljenje z alemtuzumabom po-

vzroča prehodno nevtropenijo ter hude okvare celičnega imunskega odziva (limfociti T, limfociti B, NK celice), ki nastanejo hitro po pričetku zdravljenja in trajajo več mesecev po njegovem zaključku.⁸ Razen bakterijskih okužb so pogoste okužbe s herpesnimi virusi (predvsem CMV) in okužbo s *Pneumocistis carinii*. Usmerjena profilaksa zmanjša število teh zapletov.

Pri našem bolniku smo v tretjem tednu zdravljenja z alemtuzumabom sledili prehodno kratkotrajno nevtropenijo, po kateri se je ob sočasno močno zavrtem celičnem imunskem odzivu reaktiviral virus Epstein-Barr. To podpirajo serološke in molekularne preiskave. Okužba jeter z virusom Epstein-Barr je pogosta.⁹ Pri močno zavrti imunski odzivnosti je bil potek hepatitisa neobvladljiv in se je končal z odpovedjo jetrne funkcije in s smrtjo bolnika.

Literatura

1. Feranchak AP, Tyson RW, Narkewicz MR, Karrer FM, Sokol RJ. Fulminant Epstein-Barr viral hepatitis: orthotopic liver transplantation and review of the literature. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 469-76.
2. Hinedi TB, Koff RS. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult. *Digestive Disease and Sciences* 2003; 48: 539-41.
3. Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram; 1992.
4. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic roll of alemtuzumab (Campath - 1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99: 3554-60.
5. Keating M, Coutre S, Rai K, Osterborg A, Faderl S, Kennedy B, et al. Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Lymphoma* 2004; 4: 220-7.
6. Auer RL, Gribben J, Cotter EF. Emerging therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 139: 635-44.
7. Wadhwa P, Morison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006; 33: 240-9.
8. Lundin J, Porwit-MacDonald A, Rossman ED. Cellular immune reconstitution after subcutaneous alemtuzumab treatment as first line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2004; 18: 484-90.
9. Liatsos C, Mehta AB, Potter M, Burroughs AK. The hepatologist in the haematologists' camp. *Br J Haematol* 2001; 113: 567-78.