

Д-р Росица Русева^{3,1}, г-р Гинка Делиева¹,

г-р Емилия Пантелеева², доц. Христо Желев²,

проф. Деирдре Кели³, г-р Джон Хартли³,

проф. Камен Плочев¹

¹Клиника „Инфекциозни болести“, ВМА, София

²Клиника по детска гастроентерология,
Университетска детска болница, София

³Клиника „Детска хепатология“, Бирмингамска
детска болница, Бирмингам, Великобритания

Случай на Епщайн-Бар Вирусна инфекция с Високо Вирусно натоварване при дветегодишно момиче след чернодробна ретрансплантация

Резюме

EBV асоциираната патология е животозастрашаващо усложнение след солидна органна или костно-мозъчна трансплантация. В условията на имunosупресия тя настъпва в резултат на абнормна пролиферация на EBV инфекцирани B-клетки, която в нормални условия се контролира от EBV специфични цитотоксични T-клетки. Серийното мониториране на EBV-DNA вирусното натоварване в периферна кръв през последното десетилетие позволява ранното идентифициране на високорисковите пациенти и насоченото търсене на клинични, хистологични и имунологични прояви на EBV асоциирана патология. Терапевтичните опции включват адаптиране на режима на имunosупресия (до спиране), осигуряване на оптимален баланс между абнормната пролиферация на EBV инфекцирани B-клетки и EBV цитотоксичния T-лимфоцитен отговор, моноклонални антитяло препарати и/или химиотерапия, продължително интравенозно приложение на имуноглобулини.

Представяме случай на дветегодишно момиче с атрезия на екстрахепаталните жлъчни пътища след чернодробна ретрансплантация (причината за загубата на първия графт е тромбоза на чернодробната артерия). Шест месеца след чернодробната ретрансплантация в продължение на три месеца е с висок фебрилитет, коремни болки, нестабилни изхождания, с примеси на кръв, анемия, хипопротеинемия, отпадналост, безапетитие, загуба на тегло, високо EBV вирусно натоварване. След клинично, вирусологично, ендоскопски и хистологично потвърдена високостепенна EBV инфекция (атипична форма на посттрансплантационна лимфопролиферативна болест) се проведе терапия с моноклонални антитяло препарат Rituximab в стандартен режим 10 mg/kg седмично в инфузия за два часа, в продължение на четири седмици, с много добър отговор след втората доза и продължително интравенозно приложение на имуноглобулин 1 g/kg месечно в продължение на дванадесет месеца. Една година след приключване на терапията детето е без клинични, ен-

доскопски и хистологични данни за активна EBV инфекция и с много нисък вирусен товар.

Ключови думи: EBV инфекция, ретрансплантация, имunosупресия, посттрансплантационна лимфопролиферативна болест, имунотерапия

Case of high grade EBV infection in 2 year old girl post liver retransplantation

Rossitsa Rousseva^{1,3}, Ginka Delieva¹, Emilia Pan-teleeva², Christo Zhelev², Prof. Deirdre Kelly³, Jane Hartley³, Kamen Plochev¹

¹Military Medical Academy, Department of Infection Diseases, Sofia, Bulgaria

²University Paediatric Hospital, Department of Hepatology and Gastroenterology, Sofia, Bulgaria

³Birmingham Children's Hospital, Liver Unit, Birmingham, UK

Abstract

EBV associated lymphoproliferative disorders (PTLD) are a heterogeneous group of potentially life-threatening complications that occur after solid organ and bone marrow transplantation. In the settings of immunosuppression they occur as a result of abnormal proliferation of EBV infected B cells. In normal settings this is controlled by EBV specific cytotoxic T cells. Epstein-Barr (EBV) viral load monitoring using polymerase chain reaction (PCR) has been reported to have a variable sensitivity with relatively higher specificity, which allows identifying the high risk patients. The diagnosis of EBV associated lymphoproliferative disorders should be based on clinical picture, specific histology and immunology findings. Treatment options include reduction of immunosuppression, or stopping, aiming optimal balance between abnormal proliferation of EBV infected B cells and EBV specific cytotoxic T lymphocytes, monoclonal antibody against CD20, and/or chemotherapy and continuous intravenous im-

munoglobulin infusions. We present a case of high grade EBV infection in 2 years old girl with biliary atresia post liver retransplantation (she lost the first liver graft due to hepatic artery thrombosis). Six months post split liver retransplantation the girl had recurrent episodes of high grade fever, abdominal pain, bloody diarrhea, anemia, hypoproteinemia, anorexia, weight loss, malaise, high grade EBV PCR. Clinical presentation, lab tests results, and the findings from upper GI endoscopy and colonoscopy along with GI histology were

consistent with high grade EBV GI infection, which has been successfully treated by Rituximab 10 mg/kg weekly for 4 weeks, followed by intravenous immunoglobulin infusions for 12 months. 12 months after stopping the treatment the girl is well, normal physical and neurological development, with no evidence of clinical, histological and immunological signs of active EBV infection with low EBV viral load.

Key words: EBV infection, retransplantation, immunosuppression, post-transplant, lymphoproliferative disease, immunotherapy

EBV асоцираната патология е животозастрашаващо усложнение след солидна органна или костно-мозъчна трансплантация. В условията на имunosупресия тя настъпва в резултат на абнормна пролиферация на EBV инфективни В-клетки, която в нормални условия се контролира от EBV специфични цитотоксични Т-клетки. Сериозното мониториране на EBV-DNA вирусното натоварване в периферна кръв през последното десетилетие позволява ранното идентифициране на високорисковите пациенти и насоченото търсене на клинични, хистологични и имунологични прояви на EBV асоцирана патология. Терапевтичните възможности включват: адаптиране на режима на имunosупресия (до спиране), осигуряване на оптимален баланс между абнормната пролиферация на EBV инфективни В-клетки и EBV цитотоксичния Т-лимфоцитен отговор, приложение на моноклонални антители препарати и/или химиотерапия плюс продължително интравенозно приложение на имуноглобулини.

Заболванията, свързани с Епщайн-Бар вирусна инфекция, клинично се проявяват като: лимфом, посттрансплантационна лимфопролиферативна болест (честота – 1–3% при възрастни пациенти след чернодробна трансплантация (ЧТ) и 20% при деца с пик през първите две години след ЧТ), мононуклеозоподобен синдром – доброкачествена поликлонална пролиферация, локализиран NH лимфом, характеризиращ се с агресивно притичане и често с неблагоприятен изход.

Рисковите фактори за EBV асоцирана патология включват: EBV серонегативни предтрансплантационно пациенти, CMV коинфекция, свръхимуносупресия – комбинация от два или три препарата, приложение на моно- или поликлонални антители препарати (ALG, ATG, OKT3).

Механизъм: Имуносупресия → Дефектни цитотоксични CD8 клетки → EBV индуцирана лимфопролиферация → Активиране на TNF → EBV инфективни В-клетки → Трансформация на В-клетки → Неконтролирана експанзия на В-клетки.

Локализация: Глава/мозък, шия, черен дроб, стомашно-чревен тракт.

Симптоми, суспектни за EBV асоцирана патология: анемия, неутропения, хипоалбуминемия, лимфаденомегалия (болезнена!), диария, безапетитие и загуба на тегло, кръвене от ГИТ, хепатит, персистиращ фебрилитет, раздразнителност, нестабилни нива на имunosупресора (Cyclosporin/Tacrolimus/Sirolimus).

Диагностичен подход

При наличие на два от единадесет симптома, суспектни за EBV асоцирана патология, се препоръчва:

1. Серология за EBV (Ig M, IgG).
2. EBV PCR.
3. Рентгенография на бял дроб и сърце.
4. Лимфоцитни субпопулации.
5. Ехография на коремни органи – увеличени лимфни възли, оценка на стената на стомашния антрум.
6. При наличие на гастроинтестинална симптоматика – горна и долна ендоскопия плюс биопсия.
7. При данни за чернодробно засягане – чернодробна биопсия.
8. При наличие на периферна лимфаденопатия и възможност за ексцизия на засегнатия възел – хистологично изследване, като материалът HE се фиксира, поставя се в контейнер с **физиологичен разтвор**.
9. При данни за засягане на хемопоезата – костно-мозъчна пункция MRI/СТ.
10. HLA типизиране.
11. Електрофореза на имуноглобулини.
12. Изследване на урина – наличие на леки имуноглобулинови вериги.

Лечение при суспектна PTLD:

1. Редуциране до спиране на имunosупресията, като се цели постигане на 50% от предходното изследвано ниво. Таргетни нива – Cyclosporin 30–60 ng/ml – Tacrolimus 2–5 ng/ml. При комбиниран режим – с Azathioprin или MMF, се спират.
2. Acyclovir 200 mg 5 x дневно при деца с тегло <20 kg 400 mg 5 x дневно при деца с тегло 20–40 kg 800 mg 5 x дневно при деца с тегло >40 kg или Ganciclovir 5 mg/kg/dose 2 x дневно в продължение на 14 дни
3. Цитотоксични EBV специфични HLA съвместими Т-клетки.

При доказана EBV+PTLD:

1. Ако гетето е все още на режим, включващ Prednisolon, дозата се намалява до 1 mg/kg през ден.
2. Acyclovir – спира се.
3. Ganciclovir 10 mg/kg/24h, разделен в два приема за 14 дни или до Neu<0.5.
4. Инфузия на Immunoglobulin 1 g/kg в три последователни дни.
5. Последваща редукация на имunosупресията:

а. първа седмица – 25%.

б. втора седмица – 35%/преоценка на клиничния статус, при персистиране на симптомите, редукция 45%, както през третата седмица.

в. трета седмица – 45% редукция. Ако детето все още не се подобрява, има подозирана или потвърдена реакция на отхвърляне, се обсъжда провеждането на „Т-клетъчна терапия“ с цитотоксични EBV специфични Т-клетки.

г. четвърта седмица – редукция до 10% седмично в зависимост от отговора.

Други терапевтични възможности при персистиране на симптомите са:

Rituximab – анти CD20 моноклонално антитяло – лизиране на В-лимфоцитите – 10 mg/kg в инфузия за два часа 1 x седмично в продължение на четири седмици.

! Cytokine release syndrome+/-Tumorlysis syndrome – клинично се проявява с тежка диспнея, хиперкалиемия, болка, фебрилитет, втрисане, гагене, повръщане, flush феномен.

Sirolimus – противогъбичен антибиотик с имуносупресивно действие. Потиска В- и Т-клетъчната матурация, както и В-клетъчната имуноглобулинова продукция, **без да блокира Т-клетъчното действие.**

Клиничен случай

Представяме случай на двегодишно момиче, родено от втора, нормално протекла бременност, на млада майка. Родено доносно по естествен път, гладък ранен неонатален период. Поради персистиращ и прогресиращ иктер от третия ден на раждането на двумесечна възраст е диагностицирана атрезия на жлъчните пътища, което е повод за чернодробна трансплантация на 9-месечна възраст (август 2009, жив донор, баща, България). Причината да загуби графта е тромбоза на чернодробната артерия, поради което е направена чернодробна ретрансплантация на 13-месечна възраст (януари 2010, трупен донор, Великобритания). Посттрансплантационно усложнение – инсуфициенция на жлъчната анастомоза, преодолена с поставянето на временен билиарен дренаж за срок от шест седмици. Изписано четиридесет дни след ретрансплантацията, на 8 март 2010 г., амбулаторно проследявано до четвъртия месец (април 2010 г., във Великобритания), от петия месец (май 2010 г.) се следи в България. При последните два контролни прегледа във Великобритания е установено EBV-DNA вирусно натоварване 50 000 cop/ml. Детето приема по това време Aciclovir 200 mg четири пъти дневно. На комбиниран режим на имunosупресия поради висок имунологичен риск – ретрансплантация с Tacrolimus, MMF, Prednisolon. В края на юли 2010 г. (шест месеца след ЧреТ) е с епизод на краткотраен фебрилитет и диария, овладени със симптоматични средства амбулаторно. От началото на септември 2010 г. е с висок фебрилитет, упорита диария с примеси на кръв, безапетитие, загуба на тегло, коремни болки. От параклиниката: анемичен синдром, умерено повишени маркери за възпалителна активност, нормални чернодробни показатели, хи-

попротеинемия с хипоалбуминемия. От микробиологията: двукратно доказана Klebsiella pneumoniae инфекция в урина и фецес. Вирусологични изследвания: еднократно EBV IgM (-) CMV Ig M (-). Негазивни хепатитни маркери. Проведено е антибиотично лечение дванадесет курса в продължение на три месеца с временен ефект. Поради влошаване на състоянието и задълбочаване на симптомите е насочена отново за диагностично уточняване и лечение във Великобритания. При постъпването в Бирмингамската детска болница е в увредено общо състояние, високо фебрилна, раздразнителна, плачлива, с редукция на тегло от 3 kg за три месеца и отново невъзможност да ходи сама, без видим иктер и обриви. От соматичния статус: леко напрегнат, мек корем, дифузно спонтанно и палпаторно болезнен с хепатоспленомегалия на 3.5–4 cm под ребрената дъга. Нормален неврологичен статус.

Лабораторни и образни изследвания:

Хематологични изследвания – задълбочаващ се анемичен синдром, левкопения с неутропения.

Биохимични изследвания – умерено завишени стойности на CRP.

Вирусологични изследвания – CMV PCR отрицателен, EBV – положителен, 450 835 cop/ml (начален вирусен товар) (фиг. 1).

В разгърнат вид ви представяме датите на изследване и съответния вирусен товар:

- 10.12.10 positive 450 835 copies/ml
- 13.12.10 positive 114 027 copies/ml
- 21.12.10 positive 252 361 copies/ml
- 5.1.11 positive 986 175 copies/ml
- 14.1.11 positive 1 784 290 copies/ml
- 21.1.11 positive 252 361 copies/ml
- 24.1.11 positive 297 457 copies/ml
- 31.1.11 positive 188,535 copies/ml
- 3.2.11 positive 522 497 copies/ml
- 10.02.11 positive 120 887 copies/ml
- 17.02.11 positive 157 975 copies/ml
- 07.03.11 positive 168 001 copies/ml

Имунологични изследвания – завишени стойности и на трите класа имуноглобулини (фиг. 2, 3, 4).

Опортюнистични инфекции – Brucella – отрицателна; Q-треска – негативна, TB – TB spot, IGRA тестове – негативни.

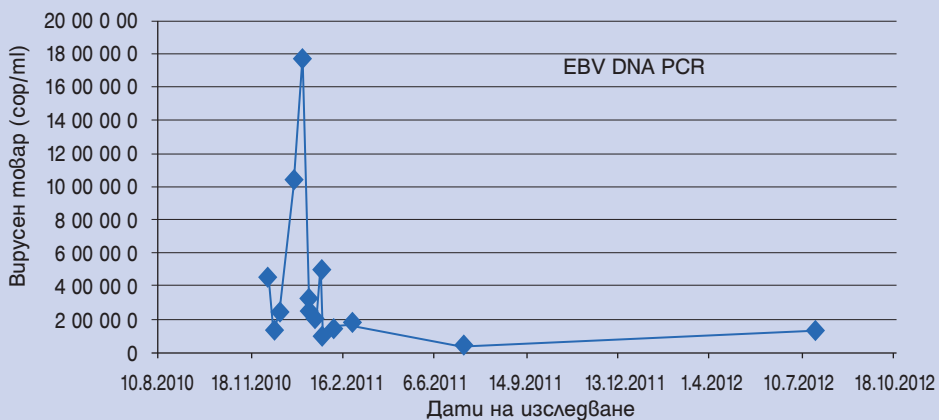
Образни изследвания:

Ехография на коремни органи – множество раздути чревни бримки от тънко и дебело черво, със запазена перисталтика, нормален ехографски образ на чернодробния графт, с нормална доплер характеристика на съдовете, спленомегалия – 10.7 cm. Отделителна система – нормален образ.

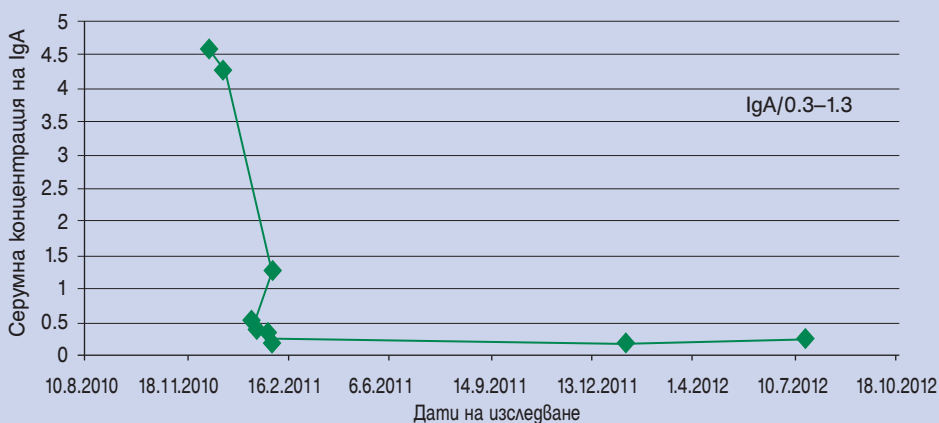
Двукратно ЯМР на корем – суспектни данни за възпалителен процес в областта на цекума. Без данни за увеличени лимфни възли.

Горна ендоскопия с биопсия – хранопровод, стомах, дуоденум, без данни за патологични промени.

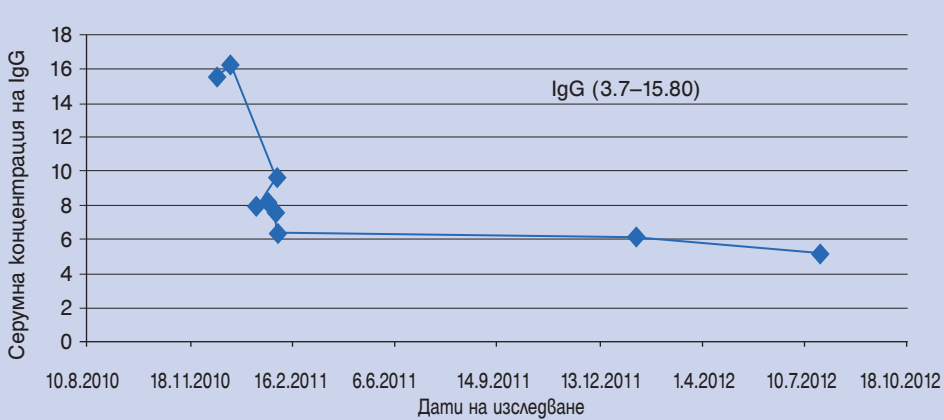
Долна ендоскопия – колоноскопия – псевдополип в областта на цекума, еритемна мукоза, множество улцерации.



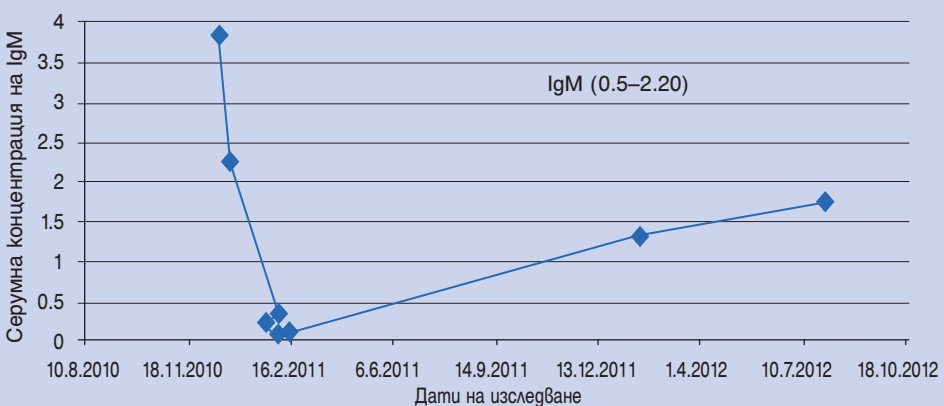
Фиг. 1. Вирусологични изследвания – CMV PCR отрицателен, EBV – положителен, 450 835 cop/ml (начален вирусен товар)



Фиг. 2. Имунологични изследвания – завишени стойности и на IgA (0.3-1.3)



Фиг. 3. Имунологични изследвания – завишени стойности и на IgG (3.7-15.80)



Фиг. 4. Имунологични изследвания – завишени стойности и на IgM (0.5-2.20)

Хистологични изследвания: черноробна биопсия – лек интерфейс графт хепатит, без данни за реакция на отхвърляне. Езофаг – нормална хистологична находка. Стомах – антрум – леки възпалителни промени, присъствие на единични EBV положителни клетки. Дуоденум – минимални възпалителни промени, присъствие на единични EBV положителни клетки. Колон – изразени възпалителни промени, повишен целуларитет на ламина проприя, с наличие на множество EBV положителни клетки, отговарящи на високостепенна EBV инфекция, суспектна за атипична форма на PTLD.

Проведено лечение:

1. Rituximab – 10 mg/kg веднъж седмично за четири седмици;
2. IVIG – 1g/kg в три последователни дни;
3. Prednisolon – 5 mg 3 x седмично;
4. Tacrolimus – в дози, поддържащи нива между 2-5 ng/ml;
5. Nystatin – 100 000 UI 4 x дневно
6. GCSF (гранулоцит колония-стимулиращ фактор) – 5-10 microgr/kg s.c. три пъти седмично;
7. Omeprazol 10 mg дневно;
8. Co trimoxazole 240 mg през ден;
9. Dipyridamol 25 mg 3 x дневно.

Заклучение

След проведеното лечение е назначена поддържаща терапия – продължително интравенозно приложение на имуноглобулин 1g/kg месечно в продължение на една година. Една година след приключването на терапията детето е без клинични, ендоскопски и хистологични данни за активна EBV инфекция и с нисък вирусен товар.

Литература

1. Michael Green and Marian G. Michaels. Pediatric Solid Organ Transplantation. 2nd ed. Post-transplant Lymphoproliferative Disorders and Malignancy, 2007.
2. Jutta K. Preiksaitis and Sandra M. Cockfield. Transplant Infections – third edition. Epstein-Barr Virus Infection and Lymphoproliferative Disorders after Transplantation, 2010.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.