

EBV-associerade sjukdomar hos immunsupprimerade

Innehåll

1. Introduktion
2. Monitorering av EBV DNAemi post-transplant
3. Pre-emptive terapi av EBV DNAemi post-transplant
4. Post-transplant lymfoproliferativ sjukdom (PTLD)
 - a. Introduktion
 - b. Klinisk bild
 - c. Diagnostik
 - d. Behandling efter organtransplantation
 - e. Behandling efter stamcellstransplantation
5. Hemofagocyterande lymfocytos (HLH)
 - a. Introduktion
 - b. Klinisk bild
 - c. Diagnostik
 - d. Behandling av EBV-associerad HLH
6. Referenser

Introduktion

Epstein-Barr virus (EBV) infekterar framför allt B-celler men mindre effektivt även andra celler, t ex epitelceller, T-celler, NK-celler, makrofager och nervceller. Efter primärinfektion etablerar EBV livslång latens i minnes B-celler vilka hålls i schack av immunsystemet, framför allt av cytotoxiska T-celler. In vitro har aciclovir, ganciclovir, foskarnet, cidofovir och maribavir effekt mot EBV. Dock är det bara vid lytiska infektioner med aktivt replikerande virus som aciclovir och ganciclovir kan ha effekt eftersom latent virus inte kan aktivera (fosforylera) läkemedlen. Hårig leukoplaki är en lytisk infektion där antiviral terapi kan övervägas.

EBV-infektioner hos immunsupprimerade kan manifesteras sig med symptom från många olika organ och således ge väldigt varierande klinisk bild, t ex mononukleos, hepatit, kolit, benmärgssuppression, meningoencefalit, myelit, perimyokardit och nefrit. De allvarligaste syndromen är hemofagocyterande lymfocytos (HLH) och post-transplant lymfoproliferativ sjukdom (PTLD). EBV är också associerat med en rad andra maligniteter.

Detta PM omfattar monitorering och pre-emptive behandling av EBV DNAemi post-transplant samt behandling av PTLD och HLH. Beslut om behandling sker i samråd med hematolog, onkolog och/eller transplantationskirurg beroende på situation.

Monitorering av EBV DNAemi post-transplant

Monitorering av högriskpatienter för att tidigt diagnostisera en reaktivering av EBV möjliggör att starta pre-emptive behandling innan PTLD utvecklas. Efter allogen stamcellstransplantation (HSCT) rekommenderas veckovis screening av EBV PCR i plasma eller blod under de första fyra månaderna post-transplant.

Efter organtransplantation (SOT) rekommenderas i internationella guidelines framför allt screening av EBV-seronegativa patienter som fått ett organ från en EBV-seropositiv donator. I Sverige monitoreras alla barn efter organtransplantation oavsett serostatus. Vuxna organtransplanterade bör monitoreras vid mismatch (R-/D+) men rutinen i Sverige är att även monitorera alla EBV-seropositiva recipienter efter hjärt- och lungtransplantation, ungefär veckovis den första månaden, sedan månadsvis det första halvåret och därefter glesare, se detaljer i nationellt vårdprogram för lungtransplantation (1). Vuxna njur- och levertransplanterade monitoreras inte rutinmässigt i Sverige men i samband med ökad immunsuppression, t ex tung rejektionsbehandling kan EBV screening övervägas.

Pre-emptive terapi av EBV DNAemi post-transplant (2)

Vid signifikant EBV DNAemi hos en högriskpatient för PTLD efter allogen HSCT ges rituximab 375 mg/m² veckovis (vanligen 1–4 doser). Man bör eftersträva att sänka immunsuppressiva läkemedel. EBV-specifika cytotoxiska T-celler kan övervägas om detta alternativ finns tillgängligt. Om inte EBV DNAemin ger med sig ska utredning för PTLD påbörjas.

Efter organtransplantation rekommenderas i första hand reducerad immunsuppression som pre-emptive terapi av EBV DNAemi. Vid utebliven effekt eller vid progress bör man utreda eventuell förekomst av PTLD och överväga att ge rituximab enligt ovan. Kroniskt höga nivåer av EBV DNAemi (mer än 6 månader) utan symtom har observerats hos organtransplanterade barn, vilket åtminstone hos njurtransplanterade sällan leder till utveckling av PTLD medan risken för PTLD kvarstår hos hjärt- eller tarmtransplanterade barn (3).

PTLD

Introduktion

Begreppet PTLD rymmer ett brett spektrum från icke-destruktiv, oftast polyklonal lymfoproliferation till manifesta monomorfa lymfom som inte kan särskiljas från aggressiva lymfom hos icke-immunsupprimerade. Efter HSCT är nästan alla PTLD EBV-drivna medan ca 60–70% är EBV-associerade efter organtransplantation. PTLD uppstår oftast inom 6 månader efter HSCT medan de kan utvecklas senare efter SOT, oftast inom 5–7 år efter transplantationen. PTLD kan dock uppstå sent, >10 år efter transplantation. De viktigaste riskfaktorerna för att utveckla PTLD är ålder (både yngre och äldre), serologisk mismatch (D+/R-), typ av transplantat och grad av immunsuppression. Risken ökar efter exempelvis rejektionsbehandling.

Klinisk bild

Den kliniska bilden skiljer sig åt mellan PTLD efter HSCT och SOT. Stamcellstransplanterade patienter får oftast feber och lymfkörtelförstoring, ibland med ett stormigt förlopp liknande sepsis. Organtransplanterade får ofta ett långsammare förlopp med B-symtom och symtom

från drabbat organ; ofta från magtarmkanalen eller det transplanterade organet, vilket kan misstolkas som rejektion.

Diagnostik

Körtlar eller tumörer skall om möjligt biopsieras för PAD. Analysera EBV PCR i plasma eller blod. Övrig utredning innefattar DT alternativt PET-DT av hals, thorax och buk för stadieindelning, eventuellt benmärgsprov, MR hjärna och LP om misstänkt CNS-engagemang och gastro- eller koloskopi om GI-symtom.

Behandling av PTLD efter SOT (4-7)

Om inte förloppet är alltför aggressivt rekommenderas först sänkt immunsuppression i samråd med transplantationskirurg och utvärdering efter 2–4 veckor. Om inte detta ger komplett remission ges vid CD20+ PTLD rituximab 375 mg/m² i 4 veckor. Om komplett remission då uppnåtts ges ytterligare 4 doser rituximab. Om inte komplett respons uppnåtts efter 4 veckor rekommenderas cytostatika, vanligen R-CHOP.

Vid CD20- PTLD rekommenderas cytostatika direkt efter sänkt immunsuppression, vanligen CHOP. Till CD30+ PTLD kan brentuximab-vedotin off-label övervägas. Vid CNS-engagemang ska regimer med högdos metotrexat övervägas. Strålbehandling kan bli aktuell för lokala processer.

EBV+ PTLD efter SOT som är refraktär till rituximab och cytostatika är aktuell för immunterapi. Tabelecleucel (Ebvallo™) är en delvis HLA-matchad EBV-specifik T-cellsterapi som godkänts för refraktär och relapsad EBV+ PTLD efter SOT. Även andra EBV-specifika cytotoxiska T-celler har visat god effekt i mindre studier. Det finns även fallrapporter på CAR-T-cellsterapi mot PTLD med god effekt, men detta är ännu inte i rutinbruk.

Behandling av PTLD efter HSCT (2, 6-8)

EBV+ CD20+ PTLD efter stamcellstransplantation brukar behandlas direkt med rituximab 375 mg/m² veckovis, eftersom det sällan är möjligt att sänka immunsuppressionen så mycket p.g.a. risk för GVHD. Vid dålig respons på 4–8 doser rituximab rekommenderas immunterapi snarare än cytostatika p.g.a. toxicitetsproblem. EBV-specifika cytotoxiska T-celler kan antingen genereras från donatorn (utförs på Stamcellslaboratoriet, Sahlgrenska universitetssjukhuset och inom kort även på Karolinska sjukhuset, Huddinge) eller så kan man ge tabelecleucel (Ebvallo™) som godkänts för refraktär och relapsad EBV+ PTLD efter HSCT.

Cytostatika kan ges som salvageterapi men är associerat med hög mortalitet i denna patientgrupp. Brentuximab-vedotin har prövats off-label till CD30+ PTLD efter HSCT. Enstaka fall finns rapporterade om CAR-T-cellsterapi mot PTLD efter HSCT.

HLH

Introduktion

HLH är ett livshotande hyperinflammatoriskt syndrom med ett kraftigt cytokinpåslag orsakat av en okontrollerad aktivering av cytotoxiska T-celler och makrofager. Primär HLH beror på ärftliga immundefekter och drabbar framför allt barn. Sekundär HLH kan triggas av en rad olika orsaker; malignitet (framför allt lymfom och leukemi), infektioner och läkemedel, t ex CAR-T-cellsterapi. Även reumatiska sjukdomar kan utlösa ett liknande tillstånd som kallas

makrofagaktiverande syndrom (MAS). EBV är den vanligaste infektiösa orsaken till HLH, men många andra virus, bakterier (i synnerhet intracellulära), parasiter och svampar kan utlösa HLH. Man kan ha flera samtidigt triggers till HLH.

Klinisk bild (9)

Ofta debuterar HLH som antibiotikarefraktär feber. Vid svår HLH ser man hypotoni och multiorgansvikt. Tillståndet kan misstolkas som sepsis. Högt ferritin är en av de viktigaste och tidigaste signalerna på att HLH föreligger. Vanligen ses hepatosplenomegali, cytopenier och leverpåverkan. Man kan även få lymfkörtelförstoring, lungpåverkan, CNS-symtom, hudutslag, gastrointestinala symtom och njurpåverkan.

Diagnostik (4, 10)

Diagnos ställs genom att uppfylla 5 av nedanstående 8 kriterier;

1. Feber
2. Splenomegali
3. Cytopenier, minst 2 linjer i perifert blod (Hb <90 g/L, neutrofila <1,0 x10⁹/L, trombocyter <100 x10⁹/L)
4. Hypertriglyceridemi (faste-TG ≥3 mmol/L) och/eller hypofibrinogenemi (fibrinogen ≤1,5 g/L)
5. Hemofagocytos i benmärg, körtlar, mjälte, lever eller likvor
6. Ferritin ≥500 µg/L
7. Löslig IL-2-receptor (sCD25) ≥2400 U/mL
8. Minskad eller upphörd NK-cellsaktivitet (analyseras vid enstaka laboratorier för klinisk immunologi)

Utredningen i övrigt syftar till att hitta utlösande orsak (EBV, CMV, övriga herpesvirus, luftvägsvirus, adenovirus, HIV, mykobakterier och andra infektioner) och utbredning (DT hals, thorax, buk, benmärgsprov, ev. MR hjärna och LP). Genetisk testning ska göras vid misstanke om ärftlig komponent. Malignitet ska alltid uteslutas vid sekundär HLH.

Behandling av EBV-associerad HLH (4, 11)

Vid tecken till svår HLH bör man starta behandling även om alla provsvar inte inkommit som krävs för att uppnå minst fem diagnoskriterier.

EBV-associerad HLH behandlas i första hand med rituximab och modifierat HLH-94-protokoll (dexametason, etoposid och eventuellt ciklosporin), för dosering se referens (11). Man kan överväga annan antiinflammatorisk behandling, tex anakinra, som komplement och vid neutropeni. Vid relaps eller refraktär EBV-associerad HLH samt vid primär HLH med homozygot genmutation rekommenderas allogen stamcellstransplantation.

Antiviral terapi rekommenderas inte. Vissa experter förordar ganciclovir om patienten inte svarar på första linjens behandling men evidens saknas. Alemtuzumab kan ges för att slå ut EBV-reservoaren i T-celler. Det finns fallbeskrivningar med goda resultat på off-label terapi med checkpointhämmaren nivolumab (12).

Profylax mot pneumocystis och jästsvamp bör ges under HLH-behandling.

Referenser

1. Nationellt vårdprogram thoraxtransplantation
https://slmf.se/wp-content/uploads/2024/02/nationellt_vardprogram_thoraxtransplantation-rev_231012.pdf [cited 2024 October 17].
2. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101(7):803-11.
3. Yamada M, Chen S, Green M. Chronic Epstein-Barr viral load carriage after pediatric organ transplantation. *Front Pediatr*. 2024;12:1-7.
4. Cancercentrum R. Aggressiva B-cellslymfom Nationellt vårdprogram
kunskapsbanken.cancercentrum.se [updated 2023-01-25].
5. Allen UD, Preiksaitis JK, Practice ASTIDCo. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13652.
6. Atallah-Yunes SA, Salman O, Robertson MJ. Post-transplant lymphoproliferative disorder: Update on treatment and novel therapies. *Br J Haematol*. 2023;201(3):383-95.
7. Mahadeo KM, Baiocchi R, Beitinjaneh A, Chaganti S, Choquet S, Dierickx D, et al. Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2024.
8. Styczynski J, Sadlok J, Styczynski T, Marjanska A, Richert-Przygonska M. Management of Resistant Post-transplant Lymphoproliferative Disorder: CAR-T Is a New Option. *Anticancer Res*. 2022;42(11):5181-6.
9. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383(9927):1503-16.
10. Cox MF, Mackenzie S, Low R, Brown M, Sanchez E, Carr A, et al. Diagnosis and investigation of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: 2023 Hyperinflammation and HLH Across Speciality Collaboration (HiHASC) consensus guideline. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(1):e51-e62.
11. La Rosee P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465-77.
12. Liu P, Pan X, Chen C, Niu T, Shuai X, Wang J, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2020;135(11):826-33.