

Behandling av Epstein-Barr virusrelaterade sjukdomar

Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarnas enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Epstein–Barr virus: Patogenes

Ingemar Ernberg

EBV är lika utbredd och vanligt hos alla jordens befolkningar med en prevalens motsvarande 90–95 % hos vuxna befolkningen. EBV anses vara det vanligaste viruset hos människan och det förknippas med ett tiotal cancerformer (1). Vid sidan av lymfom förknippas EBV med magcancer, nasofarynxcancer, leiomyosarkom och godartade slemhinnetumörer – oral hairy leukoplakia (2-6). Globalt uppträder årligen minst 170 000 nya cancerfall förknippade med EBV (7-8).

EBV-partikeln består av 172 000 baspar dubbelsträngat DNA, omsluten av en icosahedral kapsid och ett lipidhölje. Virus-DNA kodar för 82 gener, varav tolv nyttjas för att kontrollera den latenta infektionen, medan övriga utgörs av enzymer och strukturella proteiner som uttrycks under virus lytiska, produktiva cykel (9). Virus kan infektera lymfocyter och epitelceller (2).

Här koncentrerar vi oss på infektiös mononukleos (IM), de EBV-associerade tumörer som inte är alltför ovanliga i Sverige, olika B-cellslymfom hos immunsupprimerade, Hodgkins lymfom, ventrikelcancer samt det EBV-lymfom som studerats mest, Burkitts lymfom.

Primär EBV-infektion och infektiös mononukleos (IM)

EBV infekterar via slemhinnor, särskilt i munhåla och svalg, tar sig igenom epitelet och etablerar en bestående, livslång latent infektion av B-lymfocyter. Normalt inträffar primärinfektionen under barndomen och barnet är då symtomfritt eller har lätta infektionssymtom. Om infektionen försenas till tonåren kan den resultera i IM. Vid primärinfektion efter tio års ålder drabbas cirka en tredjedel av IM. IM kan te sig rätt dramatisk under den akuta fasen med en kraftig storleksökning av alla lymfoida vävnader, men är vanligen en ofarlig och självbegränsande sjukdom (10).

Efter primärinfektionen etablerar viruset en latent infektion i B-lymfocyter. De infekterade B-lymfocyterna, som kan aktiveras av EBV till cellproliferation, utgör grunden för virusets bidrag till patogenesen av olika B-cellslymfom. EBV har utrustats med ett dussin gener vars uppgift är att kontrollera de olika stadierna av latent infektion och alla dessa uttrycks i de prolifererande cellerna. Ett par av dessa proteiner, EBNA 2 och LMP 1, reglerar B-cellernas tillväxt och skyddar dem mot apoptos. EBNA 2 kortsluter transkriptionsfaktorprogrammet som normalt styrs av cellulära Notch och LMP 1 modulerar flera signalvägar i värdcellen, främst NFκB (5). Dessa gener är således förklaringen till att EBV kan bli ett tumörvirus. Hos den friska värden är emellertid de infekterade och prolifererande B-cellerna under strikt kontroll av immunregulatoriska faktorer (11). Sannolikt begränsas proliferationen av infekterade B-lymfocyter hos friska individer av samma mekanismer som stänger av expansionen av B-lymfocyter som är fysiologiskt aktiverade av antigen. Om EBV-infekterade B-celler skulle slinka ur dessa kontroller finns det normalt ett mycket starkt cytotoxiskt T-

lymfocytförsvaret mot de EBV-infekterade lymfocyterna, som i sin proliferativa fas uttrycker peptider från flera virala, intracellulära proteiner, vilka är mycket immunogena (12,13).

Vid IM tycks värden inte klara av att väl kontrollera den primära EBV-infektionen av B-lymfocyter och etablerandet av kontrollerad viruslatens i B-celler sker först sedan en kraftig primär aktivering av immunsystemet skett. Inkubationstiden från EBV-infektionen till utvecklingen av IM är runt 35-45 dagar (10). Prolifererande B-blaster som aktiverats av och drivs av EBV-gener utvecklas i stora mängder (upp till 10% av alla perifera B-lymfocyter) och ger upphov till en bred och delvis rätt ospecifik aktivering av CD4- och CD8-celler. De förra leder till ytterligare aktivering av B-lymfocyter, även EBV-negativa sådana, vilka producerar antikroppar med många specificiteter, typiskt även mot kroppsegna protein. Ett tillstånd som kan karaktäriseras som ett akut autoimmunt syndrom utvecklas med massiv aktivering av T-celler, cytokinpåslag och kraftig förstoring av lymfoida vävnader som lymfkörtlar, mjälte och lever på grund av infiltrationen och tillväxten av B-celler och framförallt av T-celler. Efter 3-4 veckor klingar syndromet vanligen av, men konvalescensen blir i vanliga fall långvarig, upp till 3-6 månader (10, 14).

I sällsynta fall misslyckas individen att kontrollera EBV-infektionen och ett kroniskt tillstånd uppstår eller fulminanta livshotande former kan utvecklas, kronisk IM som kan utvecklas till fatal IM (5).

EBV-positiva lymfom utgår från latent infekterade B-celler

Flera helt olika EBV-bärande B-cellslymfom förekommer. De tre vanligaste är Burkitts lymfom (BL), Hodgkins lymfom (HL) och diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). B-cellslymfomen uppträder främst hos människor som har allvarliga immunförsvorstörningar. Dessa störningar består av kombinationer av B-cellsstimulering och immundysreglering, såsom en kronisk form av malaria, HIV-infektion med aids-utveckling, immunosuppression efter transplantation eller ärftlig defekt (15-18). Malaria är uteslutande förknippat med BL hos barn (främst i östra Afrika; 19, 20). Vid transplantation dominerar DLBCL, vid aids förekommer alla tre lymfomtyperna, men HL är betydligt mindre vanlig än DLBCL och BL (21, 22).

X-linked lymfoproliferativt syndrom (XLP, även kallad Duncan's syndrom) är en ovanlig ärftlig åkomma, vars enda allvarliga konsekvens är utvecklingen av B-cellslymfom i efterförloppet till primär EBV-infektion. Sjukdomen beror på en mutation i en gen, som kodar för ett cellulärt fosfotyrosinbindande protein som deltar i regleringen av samspelet mellan B- och T-celler. Denna gen sitter på X-kromosomen och sjukdomen drabbar därför pojkar, som bara har en X-kromosom. Vid XLP och efter transplantation kan det förekomma ett förstadium till lymfomen – lymfoproliferativt syndrom (LPD/PTLD) – som utgörs av polyklonal överproliferation av EBV-infekterade B-lymfocyter, vilket med tiden kan övergå i lymfom (23).

B-cellerna vid LPD och vid DLBCL uppvisar stor likhet med de lymfoblaster som produceras efter primär EBV-infektion av B-celler, och uttrycker som dessa immunogena virusantigen. Dessa celler skulle normalt kunna elimineras av cytotoxiska CD8-T-lymfocyter, vilka dock delvis är satta ur spel vid XLP, aids och efter transplantation. Därför tror man att lymfomen beror på proliferation av EBV-infekterade blaster, som dock med tiden förvärvat ytterligare onkogenetiska förändringar utöver virusinfektionen.

Vid BL har cellerna förvärvat en translokation av c-myc från kromosom 8 till någon av immunoglobulingenernas loci på kromosom 14 (tunga kedjan), 2 eller 22 (loci för kappa och lambda). Detta resulterar i den för BL karakteristiska translokationen t 8:14, t 8:2 eller t 8:22 (24). Lymfomcellernas proliferation styrs främst av den aktiverade onkogenen myc, snarare

än av EBV. Hypotesen är att EBV framför allt har en roll i den tidiga patogenetiska processen innan och under etablerandet av c-myc-translokationen. I de malariaendemiska områdena i Afrika förekommer EBV i nästan 100 % av BL. Utanför Afrika förekommer sporadiska fall av BL som endast i 25 % av fallen bär på EBV.

HL uppträder som en sällsynt följd av aids, men sporadiska HL hos patienter utan någon tidigare känd immundefekt är EBV-bärande i cirka 40 % av fallen (25). Den speciella maligna cellen vid HL, Reed–Sternberg-cellen, har också sitt ursprung i en B-cell med rearrangering av immunoglobulingener, men den uttrycker inget immunoglobulin och flera viktiga B-cellsspecifika signalvägar är nedreglerade genom mutationer. HL är speciellt så till vida som de maligna cellerna endast utgör 1–3 % av cellerna i tumören. Övriga celler är icke-tumörceller – T-celler, makrofager, fibroblaster, eosinofila granocyter och mastceller – som styrs av tumörceller. Hela tumören präglas av ett komplext samspel mellan de olika cellerna genom receptorkontakter och ett stort antal cytokiner (25). EBV:s definitiva roll i patogenesen av EBV-positiv HL återstår att klarlägga. HL föregås i ett signifikant antal fall av IM (26). I u-länder i Sydostasien och Sydamerika är frekvensen EBV-positiv HL hos unga individer mycket hög, cirka 90 % av HL.

Ventrikelcancer och EBV

Cirka 10 % av alla adenokarcinom i magsäcksslemhinnan är EBV-bärande, alltifrån 5 % upp till 17 % i Japan. Dessa adenokarcinom uppvisar en annorlunda klinisk bild än de adenokarcinom som förknippas med *Helicobacter pylori*. De EBV-positiva karcinomen är oftare lokaliserade till cardia-regionen och har en något bättre prognos. Latenta EBV gener uttrycks i tumörerna, främst EBNA 1 och EBNA 2, ibland också LMP2. De kan bidra både till cellernas proliferation och hindra deras apoptos (3). Därutöver är inget känt om patogenesen.

Body cavity-based lymphomas/perifera effusionslymfom (BCBL/PEL)

Body cavity-based lymphomas/perifera effusionslymfom (BCBL/PEL) finner man främst hos HIV-bärare och AIDS-patienter (27). De växer i lungsäck, i perikardiet eller som asciteslymfom, och de är av B-cellsursprung, samt vanligen både HHV8- och EBV-positiva. Det finns cellinjer från BCBL som är HHV8-bärande med eller utan EBV. De har rearrangerade immunoglobulingener med en morfologi som skiljer dem från andra B-cellslymfom. I dessa celler uttrycks 3–4 av HHV8s gener, varav lymphoma associated nuclear antigen LANA tilldragit sig störst intresse – ett virusprotein som reglerar transkription och organisation av det virala genomet, medan de vanligen endast uttrycker EBER och EBNA 1 av EBVs latenta gener.

T- och NK-cellslymfom och EBV

Speciella typer av T- och NK-cellslymfom med lokalisation under slemhinnor i huvud-svalgregionen (traditionellt med benämningen ”lethal midline granuloma”, nu enligt WHO-klassifikationen benämnd ”extranodal T/NK-cells-lymfom, nasal typ”) bär mycket ofta (>90 %) på EBV. Särskilt vanliga är de i Sydostasien. T- och NK-celler infekteras normalt inte av EBV (21, 28). Möjligen är EBV-infektionen av T-lymfocyter, där EBV kan styra både cellproliferation och apoptos, i sig en riskfaktor.

EBV vid andra tumörer

Utöver lymfom och ventrikelcancer förknippas EBV med en rad andra tumörer utgående från lymfoid eller epitelial vävnad. De är mycket ovanliga i Sverige. Nasofarynxcancer (NPC) är

en ovanlig tumör i väst, men den vanligaste tumören i delar av sydöstra Kina med mycket hög incidens också i Hongkong, Taiwan, Vietnam, Indonesien och Malaysia (8, 29, 30). Bland inuiter i Alaska och på Grönland och i områden i Nordafrika är NPC också vanlig. I Sverige är incidensen cirka 0,5/100 000/år, medan den i högriskområdena kan nå >25/100 000/år. NPC i högriskområdena är odifferentierat av typ III och den bär alltid på EBV medan NPC i övriga delar av världen är av WHO typ I eller II (29), dvs. med någon grad av differentiering. Tumörcellerna är av epitelialt ursprung, men graden av lymfocytinfiltration är mycket hög, 40–50 % (31). Denna form av NPC tilldrar sig stort intresse på grund av sin lokalt höga incidens och en kombination av riskfaktorer – genetisk riskfaktor, livstilsfaktorer såsom saltad fisk och EBV-infektionen (32).

Tabell 1: Tumörer förknippade med EBV. Andelen tumörer som är EBV-positiva samt uppskattat antal nya tumörer per år globalt.

Tumörtyp	Andel av tumörer som är EBV+ (%)	Uppskattat antal nya fall/år globalt*)
<i>Utgående från lymfatisk vävnad</i>		
Burkitts lymfom, endemisk främst i Afrika	98	500
Burkitts lymfom, sporadisk	25–30	500
Högmaligt storcelligt B-cellslymfom vid aids	60	3000
Högmaligt storcelligt B-cellslymfom i CNS vid aids	95	300
Högmaligt storcelligt B-cellslymfom efter transplantation	95	500
Hodgkins lymfom	40 (-90)	30000
T-cellslymfom	10–30	20000
T-cells lymfom, ”midline granuloma”	>90	1000
Perifert effusionslymfom (PEL)	80	50
<i>Utgående från epitelial vävnad/slemhinna</i>		
Nasofarynxcancer, odifferentierad	100	57000
Adenokarcinom, ventrikel	10	50000
Oral hairy leukoplakia (vid aids), benign		
<i>Utgående från glatt muskulatur</i>		
Leiomyosarkom hos immunsupprimerade (barn med aids, i tarmvägg)	100	10

*) Utgångspunkt är kartläggningar gjorda av International Agency on Cancer (3, 7), kompletterade med uppskattningar från speciallitteratur om epidemiologi kring infektioner och cancer.

Referenser

1. Young LS (2008) Epstein-Barr Virus: General Features. In: Mahy BWJ & van Regenmortel MHV (Editors-in-Chief). Encyclopedia of Virology. Oxford: Academic Press, pp 148-157.
2. Young LS & Rickinson AB (2004) Epstein-Barr virus: 40 years on. Nat Rev Cancer 4:757-768.

3. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. Vol 70, IARC, Lyon, 1997.
4. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; Ernberg, I et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009 Apr;10(4):321-2.
5. Klein G, Ernberg I. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K, editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 29.
6. Greenspan, J. S., Greenspan, D., Lennette, E. T., Abrams, D. I., Conant, M. A., Petersen, V., and Freese, U. K. (1985). Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia, an AIDS-associated lesion. *N Engl J Med* 313(25), 1564-71.
7. IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Man: Epstein-Barr virus. Volume 100 B, IARC, Lyon 2009.
8. Cancer incidence in five continents. Volume VII. IARC Sci Publ. 1997(143):i-xxxiv, 1-1240.
9. Baer R, Bankier AT, Biggin MD et al. (1984) DNA sequence and expression of the B95 Epstein-Barr virus genome. *Nature* 310: 207-211.
10. Ernberg, I., J. Andersson, and A. Linde. 1989. [Epstein-Barr virus infections--clinical characteristics and diagnosis]. *Lakartidningen* 86:3656-3661.11. Thorley-Lawson, DA., 2001. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat. Rev.Immunol.* 1, 75-82.
12. Rickinson, AB., Moss, DJ., 1997. Human cytotoxic T lymphocyte responses to Epstein-Barr virus infection. *Annu. Rev. Immunol.* 15, 405-31.
13. Masucci MG & Ernberg I (1994) Epstein-Barr virus: Adaptation to a life within the immune system. *Trends Microbiol* 2: 125-130.
14. Niedobitek, G., Agathangelou, A., Herbst, H., Whitehead, L., Wright, DH., Young, LS., 1997. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype. *J. Pathol.* 182, 151-159.
15. Rea D, Fourcade C, Leblond V, et al. (1994) Patterns of Epstein-Barr virus latent and replicative gene expression in Epstein-Barr virus B cell lymphoproliferative disorders after organ transplantation. *Transplantation* 58: 317-324. PM:8053055
16. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, Franzmann MB, et al. (1991) AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol* 138: 149-163.
17. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, et al. (1982) Epstein-Barr virus-induced B-cell lymphoma after renal transplantation: acyclovir therapy and transition from polyclonal to monoclonal B-cell proliferation. *N Engl J Med* 306: 913-918.
18. Brink, ATP., Dukers, DF., van den Brule, AJC., Oudejans, JJ., Middeldorp, JP., Meijer, CJLM., Jiwa, M., 1997. Presence of Epstein-Barr virus latency type III at the single cell level in post-transplantation lymphoproliferative disorders and AIDS related lymphomas. *J. Clin. Pathol.* 50, 911-918.
19. Geser A, de TG, Lenoir G, et al. (1982) Final case reporting from the Ugandan prospective study of the relationship between EBV and Burkitt's lymphoma. *Int J Cancer* 29: 397-400.
20. Njie R, Bell AI, Jia H, et al. (2009) The effects of acute malaria on Epstein-Barr virus (EBV) load and EBV-specific T cell immunity in Gambian children. *J Infect Dis* 199: 31-38.
21. Swerdlow, SH., Webber, SA., Chadburn, A., et al., 2008. Post-transplant

- lymphoproliferative disorders (PTLD). In: WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue. IARC Press, Lyon, pp 343-350.
22. Carbone A, Gloghini A, Dotti G (2008). EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *Oncologist*, 13: 577–585. doi:10.1634/theoncologist. 2008-0036.
 23. Klein, E., Kis., LL., Klein, G., 2007. Epstein–Barr virus infection in humans: from harmless to life endangering virus–lymphocyte interactions. *Oncogene*. 26, 1297–1305.
 24. Magrath, I. The pathogenesis of Burkitt’s lymphoma, *Advances in Cancer Research* 1990: 55:133–269.
 25. Küppers, R., 2009. The biology of Hodgkin’s lymphoma. *Nat. Rev. Cancer*. 9, 15-27.
 26. Hjalgrim H, Smedby KE, Rostgaard K, et al. (2007) Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res* 67: 2382-2388.
 27. IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to Human. In *Human Immunodeficiency Viruses and Human T-cell lymphotropic Viruses International Agency for Research on Cancer/World Health Organization*. Volume 67. Lyon: France; 1996
 28. Chan J, Jaffe ES, Ralfkiaer E (2001). Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. In: *World Health Organization Classification of Tumours – Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. Lyon: IARC Press, pp. 204–207.
 29. Shanmugaratnam K, Sobin LH. The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer*. 1993 Apr 15;71(8):2689-97.
 30. Lo KW, To KF, Huang DP. Focus on nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Cell*. 2004 May;5(5):423-8.
 31. Liebowitz D. Nasopharyngeal carcinoma: the Epstein-Barr virus association. *Semin Oncol*. 1994 Jun;21(3):376-81.
 32. Kumar S, Mahanta J. Aetiology of nasopharyngeal carcinoma. A review. *Indian J Cancer*. 1998 Jun;35(2):47-56.

EBV-infektion hos immunkompetenta

Elda Sparrelid

EBV-infektion sker normalt mycket tidigt och är ofta subklinisk. Redan i 5-års ålder är 50% av svenska barn seropositiva. I 10-årsåldern har prevalensen stigit till 70 % och hos vuxna personer över 25 år har fler än 95 % infekterats av EBV och utvecklat livslångt bärarskap av viruset.

Viruset överförs främst via saliv innehållande virus från akut sjuk eller vanligast från tidigare smittad individ (1). Inkubationstiden är inte lätt att säkerställa då den smittsamma personen oftast saknar symtom, men anges vara fyra till sex veckor. Primärinfektionen kan dock ge symtom, vanligen ses bilden av s.k. infektiös mononukleos (IM). IM uppträder oftast hos äldre barn, tonåringar och yngre vuxna med en incidens på ca 500 fall/100 000 personer/år, med den högsta incidensen hos individer 15-25 år.

Klinik

Den typiska kliniska bilden karakteriseras av faryngit/tonsillit, med kraftigt förstorade och rodnade tonsiller med gråvita beläggningar, illaluktande andedräkt och grötigt tal, lymfadenopati framför allt i huvud- och halsområdet samt feber. Även lever och mjälte brukar vara förstorade till följd av uttalad inflammation i lymfoid vävnad. I några fall saknas halssymtom. Tillståndet är normalt självbegränsande och de akuta symtomens duration varierar från 1 till 4 veckor. Utdragen trötthet följer inte sällan det akuta skedet och kan vara i flera månader. De allra flesta patienter kan dock återgå till sina normala aktiviteter inom 2-3 månader efter insjuknandet (2, 3).

Den vanligaste komplikationen, särskilt i tonåren, är andnings- och sväljningssvårigheter till följd av tonsillförstoringen som i kan kräva slutenvård p.g.a nutritionssvårigheter. Andra, mindre vanliga komplikationer är hepatit, mjältruftur och infarkter, myokardit, hemolytisk anemi, meningoencefalit och Guillain-Barré syndrom (4, 5).

Inte sällan förekommer dubbelinfektioner med beta-hemolytiska streptokocker grupp A (GAS), som lätt kan förbises pga de redan uttalade halssymtomen, feber, mm.

I enstaka fall har IM ett mer fulminant förlopp, med multiorganengagemang pga kraftigt och oreglerat inflammationstillstånd, troligen oftast beroende på defekter i immunsystemet såsom XLP, NK-cellsdysfunktion – FHL, m fl. Många gånger har dessa varit okända för individen innan den drabbades av EBV-infektionen (6).

Diagnostik

Klinisk bild, förekomst av s.k retningspåverkade lymfocyter i blodbilden samt stegrade levertransaminaser inger stark misstanke om IM (5, 7). För att verifiera diagnosen kan man använda sig av flera diagnostiska metoder. Den mest använda är påvisande av s.k heterofila antikroppar med snabbtester såsom Monospot och liknande. Testet kan utföras i direkt anslutning till patientbesöket och känsligheten för dessa tester ligger på ca 80%. Falskt positiva svar förekommer, främst vid andra infektioner. Svagheter är att heterofila antikroppar inte kan påvisas förrän ca 5-10 dagar efter symptomdebut och att de inte bildas hos barn under 6-7 års ålder (8). I sådana fall är serologi med påvisande av antikroppar att rekommendera. Fynd av EBV-VCA IgM och frånvaro av EBNA talar för primär infektion och ger säkrare diagnos. I tidiga sjukdomsskedet kan även EBV-VCA IgM vara svår att påvisa varför man i sådana fall kan använda sig av molekylär diagnostik, EBV-DNA PCR (9). Dock försvinner detekterbart virus i serum hos normalt immunkompetenta individer relativt

snabbt, varför EBV-DNA vanligen blir negativt eller uppvisar mycket låga nivåer efter några veckors sjukdom (9, 10), vilket kan göra resultatet svårtolkat.

Behandling

Symtomatisk behandling med smärtstillande och febernedsättande räcker i de allra flesta fall av IM hos immunkompetenta individer då tillståndet är självbegränsande. Dock drabbar IM oftast tonåringar och unga vuxna som tvingas vara borta från studier, arbete och fysisk aktivitet i relativt stor utsträckning (2, 5, 11). Dessutom förekommer fall av svår sjukdom och det finns rapporter som talar för att IM kan kopplas till senare utveckling av kronisk aktiv EBV, Hodgkin lymfom och kroniskt trötthetssyndrom varav den senaste inte kunnat bekräftas (12). Det har lett till flera försök att behandla IM hos immunfriska med antivirala medel, främst aciklovir och valaciklovir och/eller med steroider eller intravenös immunglobulin (IVIG). Tyvärr gör kvaliteten eller storleken dessa studier undermåliga som evidens för den typen av behandling trots att fler kunnat påvisa att mängd detekterbart virus minskar signifikant i saliv och/eller orofaryngeala slemhinnor (13, 14). I en Cochranerapport från 2006 inkluderande 10 behandlingsstudier fann man att man att det inte finns tillräckligt med underlag för att rekommendera användning av steroidbehandling vid svalghinder vid IM (15).

Patienter som utvecklar allvarligare organengagemang inklusive trombocytopeni och/eller CNS-påverkan har i vissa fall behandlats med antivirala läkemedel, ibland i kombination med immunmodulerande terapi (främst steroider, men även några gånger med tillägg av IVIG, ATG, INF- γ , INF- α eller plasmaferes). Immunmodulerande behandling kan i analogi med HLH tänkas vara ett sätt att reducera den kraftiga immunaktiveringen vid svår IM. Tillgängliga data ger inte tillräckligt stöd för dessa behandlingsregimer, men man kan överväga att framförallt ge immunmodulerande behandling, steroider och/eller IVIG i kombination med antivirala läkemedel vid svår, livshotande IM.

Referenser

1. Thorley-Lawson, D.A., Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2001. 1(1): p. 75-82.
2. Balfour, H.H., Jr., et al., A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis*, 2005. 192(9): p. 1505-12.
3. Rea, T.D., et al., Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *J Am Board Fam Pract*, 2001. 14(4): p. 234-42.
4. Jenson, H.B., Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr*, 2000. 12(3): p. 263-8.
5. Macsween, K.F., et al., Infectious mononucleosis in university students in the United kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease. *Clin Infect Dis*, 2010. 50(5): p. 699-706.
6. Buchwald, D.S., et al., Acute infectious mononucleosis: characteristics of patients who report failure to recover. *Am J Med*, 2000. 109(7): p. 531-7.
7. Ebell, M.H., Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician*, 2004. 70(7): p. 1279-87.
8. Dohno, S., et al., Diagnosis of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus in infants. *Pediatr Int*, 2010. 52(4): p. 536-40.
9. Gartner, B. and J.K. Preiksaitis, EBV viral load detection in clinical virology. *J Clin Virol*, 2010. 48(2): p. 82-90.

10. Jenson, H.B., Virologic Diagnosis, Viral Monitoring, and Treatment of Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis. *Curr Infect Dis Rep*, 2004. 6(3): p. 200-207.
11. Luzuriaga, K. and J.L. Sullivan, Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(21): p. 1993-2000.
12. Ernberg, I., et al., An EBV genome carrying pre-B cell leukemia in a homosexual man with characteristic karyotype and impaired EBV-specific immunity. *J Clin Oncol*, 1986. 4(10): p. 1481-8.
13. Balfour, H.H., Jr., et al., A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis. *J Clin Virol*, 2007. 39(1): p. 16-21.
14. Vezina, H.E., et al., Valacyclovir pharmacokinetics and exploratory pharmacodynamics in young adults with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Clin Pharmacol*, 2010. 50(7): p. 734-42.
15. Candy, B. and M. Hotopf, Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(3): p. CD004402.

EBV-associerad hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH)

Jan-Inge Henter

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) karakteriseras av hyperinflammation och finns i två huvudformer, en primär (familjär) form och en sekundär form (1). EBV är påtagligt överrepresenterat som utlösande faktor till både primär och sekundär HLH, vilket är förståeligt eftersom EBV kan ge en kraftfull inflammation. Den primära formen, familjär hemofagocyterande lymfohistiocytos (FHL), är en medfödd autosomalt recessiv sjukdom med mycket hög mortalitet vilken företrädesvis debuterar de första två levnadsåren, men den har i vårt land diagnostiserats även i 30-årsåldern och den kan rimligen debutera även senare i livet. Den sekundära formen är också vanligen en allvarlig sjukdom vilken kan drabba alla åldrar. Den är vanligen kopplad till infektioner, maligniteter eller systemiska inflammatoriska sjukdomar, men kan utlösas även av andra faktorer (1).

Kliniskt karakteriseras den familjära formen av HLH bland annat av feber, hepatosplenomegali, cytopeni, leverpåverkan och hyperferritinemi, och den triggas ofta av infektioner och vanligast av dessa är EBV (1-2). Detta innebär att en patient med verifierad primär eller reaktiverad EBV även kan ha en underliggande familjär HLH, vilket bör beaktas vid svåra former av EBV-infektion så att möjligen livsräddande terapi inte fördröjs (3-5). En EBV-infektion hos i övrigt friska individer kan även trigga en sekundär EBV-associerad HLH med likartad symtombild som vid primär HLH, och även här är det angeläget att terapi inte fördröjs vid svår sjukdom, då även detta tillstånd kan vara livshotande (6). Det organ som drabbas av de enskilt allvarligaste komplikationerna till HLH är CNS, och CNS-HLH kan ge en hel rad olika och ofta allvarliga symtom och livslånga sen-effekter, och även detta är därför ett angeläget skäl att inte fördröja adekvat terapi (7).

Diagnostik

Diagnosen HLH, inklusive EBV-associerad HLH, är en kriteriediagnos där enligt nu gängse riktlinjer fem av åtta definierade kriterier ska vara uppfyllda (se Faktaruta 1) (8). I den kliniska verkligheten finns det naturligtvis patienter med HLH där färre än fem av dessa kriterier är uppfyllda liksom det finns patienter med fem eller fler kriterier som har annan underliggande diagnos, och före insättande av terapi mot HLH rekommenderas därför kontakt med läkare väl förtrogen med diagnostik och behandling av tillståndet.

Under senare år har underliggande patofysiologi och genetik till den familjära formen av HLH kartlagts i stor utsträckning, och denna nya kunskap kan också användas diagnostiskt för att skilja mellan primär och sekundär HLH. Familjär HLH orsakas av defekt cytotoxisk kapacitet hos NK-celler och cytotoxiska T-celler, vilket reducerar förmågan till nedreglering av immunsystemet. Detta i sin tur orsakas av defekter i proteinet perforin, eller proteiner nödvändiga för exocytos (degranulering) av perforin-innehållande granulae. Det finns därför nu möjlighet att snabbt ställa en preliminär diagnos genom att med flödescytometri studera perforin respektive degranulering, men detta görs för närvarande enbart på forskningslab (9). Genetiska studier kan nu definitivt fastställa diagnosen hos den stora majoriteten patienter med familjär HLH i vårt land, och detta görs nu som rutindiagnostik (klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset) (10).

Det finns andra ärftliga tillstånd som är nära besläktade med HLH och som ger likartade symtom, och som även diagnostiseras och behandlas på likartat sätt (11). Hit hör XLP (X-linked lymphoproliferative syndrome) och Griscellis syndrom typ 2, och även dessa båda tillstånd kan utlösas av EBV.

Terapi

Familjär HLH är vanligen en snabbt letal sjukdom. Därför rekommenderas snabbt insatt terapi, och det finns nu goda möjligheter till bot (evidensgrad 1c) (5). Den mest etablerade behandlingen av familjär HLH är att initialt försöka stabilisera tillståndet genom en kombinationsbehandling innefattande etoposid och dexametason enligt det internationella behandlingsprotokollet HLH-94 (evidensgrad 1c) (5). Etoposid är ofta exceptionellt verkningsfullt, och för patienter med CNS-påverkan är vidare dexametason (alternativt betametason) extra värdefullt eftersom dessa preparat penetrerar blod-hjärn-barriären väl. I protokollet ingår även ciklosporin och IVIG samt intratekal terapi för selekterade patienter, och vidare hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) för familjära former vilket ger bot om inte graftet avstöts (evidensgrad 1c) (5). År 2004 presenterades ett aningen modifierat internationellt protokoll, HLH-2004, baserat på samma principer som HLH-94, men resultat från denna studie är ännu inte offentliga (8). Liknande behandlingsprinciper används för behandling av svår sekundär EBV-associerad HLH hos förskolebarn (evidensgrad 2a) (3-5), och kan även användas för XLP och Griscellis syndrom typ 2 (evidensgrad 3a) (11).

Sekundära former av EBV-associerad HLH kan ha olika svårighetsgrad, från spontan regress till ett dödligt förlopp, och graden av terapiaktivitet är därför beroende av sjukdomens svårighetsgrad och kan behöva modifieras under sjukdomsförloppet. Vid EBV-HLH kan EBV påvisas inte bara i B-celler utan också i T-celler och NK-celler. Regelbunden PCR-analys av EBV-DNA i blod kan vara värdefull för att differentiera en EBV-infektion som går i spontan regress från en progressiv EBV-HLH eller annan EBV-associerad lymfoproliferativ sjukdom. Vid lindriga former av EBV-HLH kan enbart steroider vara tillfyllest, med eller utan IVIG (6). Vid svårare former kan även här etoposid vara livsräddande, men ofta behövs då inte lika frekvent behandling och ej heller lika långvarig terapi som vid den familjära formen, utan ofta räcker någon till några veckors behandling med en etoposiddos per vecka (med lägre dos än hos barn), och vidare ingår inte HSCT. Slutligen kan behandling med rituximab vara av värde som komplement, eftersom det kan eliminera EBV-infekterade B-celler (evidensgrad 5) (12). Det finns inga studier som säkert stödjer värdet av antiviral terapi vid EBV-HLH.

Faktaruta 1.

Diagnostiska kriterier för hemofagocyterande lymfocytos (HLH)

A) Genetisk diagnostik förenlig med familjär HLH

B) Diagnostiska kriterier för HLH (minst 5 av 8 kriterier)

- Feber
- Splenomegali
- Cytopeni (minst två linjer; Hb < 90 g/L, trombocyter < 100 x10⁹/L, neutrofila < 1,0 x10⁹/L)
- Hypertriglyceridemi (≥ 3,0 mmol/L) och/eller hypofibrinogenemi (≤ 1,5 g/L)
- Hemofagocytos (i benmärg, mjälte, lymfkörtlar) (och inga tecken till malignitet)
- Ferritin (≥ 500 microgram/L)
- Sänkt NK-cells aktivitet (referensvärdet är laboratorieberoende)
- Löslig IL-2-receptor (CD25) ≥ 2400 U/ml

Referenser

1. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012;63:233-46.

2. Janka G, Elinder G, Imashuku S, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes: Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-44.
3. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, Arakawa H, Sotomatsu M, Kataoka S, Asami K, Hasegawa D, Kosaka Y, Sano K, Igarashi N, Maruhashi K, Ichimi R, Kawasaki H, Maeda N, Tanizawa A, Arai K, Abe T, Hisakawa H, Miyashita H, Henter JI. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999;93:1869-74.
4. Henter JI, Samuelsson-Horne AC, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Komp D, Ladisch S, Webb D, Janka G. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immuno-chemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2367-73.
5. Trottestam H, Horne AC, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, Henter JI. Chemo-immunotherapy för hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118:4577-84.
6. Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:35-9.
7. Horne AC, Trottestam H, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, Henter J-I. Frequency and spectrum of CNS involvement in 193 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008;140:327-35.
8. Henter JI, Horne AC, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain KL, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
9. Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, Gilmour KC, Ufheil H, Vraetz T, Chiang SC, Marcenaro S, Bondzio I, Walshe D, Janka G, Lehmborg K, Beutel K, zur Stadt U, Grambauer N, Arico M, Moretta L, Henter JI, Ehl S. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood* 2012;119:2754-63.
10. Meeths M, Chiang SCC, Wood SM, Entesarian M, Schlums H, Bang B, Nordenskjöld E, Björklund C, Jakovljevic G, Jazbec J, Hasle H, Holmqvist BM, Rajić L, Pfeifer S, Rosthøj S, Sabel M, Salmi TT, Stokland T, Winiarski J, Ljunggren HG, Fadeel B, Nordenskjöld M, Henter JI, Bryceson YT. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHL3) caused by deep intronic mutation and inversion in UNC13D. *Blood* 2011;118:5783-93.
11. Trottestam H, Beutel K, Meeths M, Carlsen N, Heilmann C, Pašić S, Webb D, Hasle H, Henter J-I. Treatment of the X-linked Lymphoproliferative, Griscelli and Chédiak-Higashi syndromes by HLH directed therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:268-72.
12. Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, Silverman LB, Malbran A, Wasik MA, Nichols KE. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* 2005;105:994-6.

EBV-PTLD hos organtransplanterade patienter

Vanda Friman, Carola Kullberg-Lindh, Gisela Otto, Elda Sparrelid

Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) är en mycket allvarlig komplikation efter organtransplantation och är hos barn den vanligaste och hos vuxna den näst vanligaste maligna komplikationen (1). Majoriteten av PTLD, 70-90%, orsakas av EBV.

Hos den organtransplanterade patienten kan EBV ge upphov till ett brett spektrum av sjukdomar från okomplicerad mononukleos till malignt lymfom (2-4). Den patologiska processen kan vara lokaliserad till lymfkörtlar eller extranodalt, t.ex i det transplanterade organet. Sjukdomen kan också vara höggradigt disseminerad.

Riskfaktorer för PTLD

Det finns flera väl dokumenterade riskfaktorer för utveckling av PTLD hos organtransplanterade patienter. Dessa inkluderar EBV-seronegativ recipient i kombination med EBV-positiv donator (mismatch) (5) och kraftig immunosuppressiv behandling, t.ex. behandling med ATG (6, 7). Incidensen av PTLD är högst efter tarm-, multiorgan-, hjärt- och lungtransplantation (5-20%) och lägst efter njurtransplantation (1-3%) (7, 8). Skillnaden i incidens mellan de olika organen beror sannolikt till stor del på skillnader i graden av immunosuppressiv behandling. Recipientens ålder har också betydelse för risken att utveckla PTLD. Organtransplanterade barn löper större risk att utveckla PTLD än vuxna, sannolikt beroende på att barnen i större utsträckning är EBV-seronegativa (7). Även recipienter äldre än 60 år har en ökad risk att utveckla PTLD (7).

Klinisk bild vid PTLD

Organtransplanterade patienter kan få symptomgivande primär EBV-infektion utan PTLD. Det kan röra sig om klassiska symptom på mononukleos som feber, faryngit, hepatosplenomegali, hepatit och hematologiska avvikelser som trombocytopeni, leukopeni och hemolytisk anemi. Denna symptombild kan också ses vid PTLD som emellertid kan ge upphov till många och varierande symptom.

PTLD kan vara lokaliserad till enbart lymfkörtlar men extranodala manifestationer är vanliga och förekommer i ca 75% av fallen (9-11). Hos många patienter kan PTLD vara lokaliserad enbart extranodalt. Extranodala lokaliseringar kan vara gastrointestinalkanal, lungor, hud, lever, njurar, binjuror, skelett, benmärg och CNS. PTLD är ofta lokaliserad i det transplanterade organet (9, 11). Förutom generella infektionssymptom som feber, trötthet, nattliga svettningar viktnedgång, illamående, kräkningar och huvudvärk kan patienterna få symptom från de engagerade organen; hosta, buksmärtor, gastrointestinal blödning eller neurologiska bortfallssymptom. I status kan man finna lymfadenopati, hepatosplenomegali, tonsillförstoring och tumör. Cytopeni och LD förhöjning ses i merparten av fallen.

EBV-associerad PTLD debuterar vanligtvis relativt tidigt efter transplantation; mediantid från transplantation till PTLD utveckling är ca 6-10 månader för EBV-associerad PTLD jämfört med ca 50 månader för icke EBV-associerad PTLD (7, 8).

En klinisk stadiindelning är svår att göra då symptomatologi och sjukdomsutveckling är så varierande. En klassificering som bygger på fynd i histopatologi finns (WHO 2008), se Patologisk klassificering nedan.

Diagnostik

Det är viktigt att diagnostisera PTLD tidigt i sjukdomsförloppet men detta kan vara svårt då den kliniska bilden ofta är okarakteristisk. Vid misstanke på PTLD görs noggrant status

innefattande undersökning av lymfkörtelstationer och tonsiller. Provtagning inkluderar Hb, LPK, diff, TPK, leverstatus, LD, kreatinin, elektrolyter, vid anemi F-Hb, samt EBV och CMV PCR i serum och/eller helblod.

EBV-PCR

Ett flertal studier, ffa hos barn, har undersökt värdet av kvantitativ EBV-PCR vid diagnostik av tidig PTLD (12-14). Monitorering med kvantitativ EBV-PCR hos asymptomatiska högriskpatienter har visat sig ha en god sensitivitet för att upptäcka tidig EBV-PTLD även om några fall med lokaliserad eller donatororderiverad PTLD missas. EBV-PCR har ett högt negativt prediktivt värde (>90%) men ett lågt positivt prediktivt värde (28-56%). Hos vuxna organtransplanterade lågriskpatienter med symptom förenliga med PTLD hade en hög EBV virusnivå hög specificitet för EBV-PTLD (14).

På organtransplanterade barn har man visat att kroniskt höga virusnivåer (viral load >16000 EBV Geq/ml i helblod under minst 6 månader i mer än hälften av alla prover) kan förekomma utan att barnen utvecklar PTLD. Risken att utveckla PTLD hos dessa barn varierar dock starkt beroende på vilket organ som transplanterats (15-17). Dessa fynd talar för att en snabb ökning av virusnivåer kan vara en viktigare indikator för utveckling av PTLD än en hög virusnivå i sig.

Hos lungtransplanterade patienter där den transplanterade lungan ofta är den primära lokaliseringen för PTLD kan kvantifiering av EBV i BAL-vätska vara av värde (18).

CT och andra undersökningar

Vid misstanke på PTLD bör CT av buk och thorax göras. I den initiala utredningen bör även CT eller MR hjärna och benmärgsundersökning övervägas. Nyare metoder som PET-CT är under utvärdering (19).

Vid gastrointestinal blödning, diarré och oklar viktnedgång bör endoskopi utföras. Lumbalpunktion och MR skelett görs vid misstanke på CNS- eller skelettengagemang.

Histopatologi

Histopatologi är en viktig del i PTLD-diagnostiken. Se avsnitt om cell- och vävnadsanalyser av EBV-associerade lymfoproliferativa tillstånd och lymfoida tumörer.

Patologisk klassificering

Enligt 2008 års WHO-klassifikation indelas PTLD i 4 huvudkategorier som baseras på morfologiska, immunofenotypiska och molekylära kriterier: Tidig lesion med plasmatisk hyperplasi eller mononukleos-liknande bild, polymorf PTLD, monomorf PTLD som delas i B-cells och T-cellslymfom samt som 4:e kategori Hodgkin lymfom-PTLD. Hos barn är polymorft lymfom den vanligaste formen och är relaterat till primär EBV-infektion (20). Merparten av PTLD är av B-cells ursprung, endast ca 5 % utgår från T-celler eller NK-celler (21).

Prevention

Med medvetenhet om risken för PTLD-utveckling, virusmonitorering och adekvata åtgärder kan PTLD i många fall förhindras. I en prospektiv studie där man monitorerade EBV-virusnivåer på 73 levertransplanterade barn minskade incidensen av PTLD från 16 till 2 % genom att man preemptivt reducerade immunsuppressionen hos individer med höga virusnivåer (22).

Inför transplantation bör recipient och donator utredas med serologi som ett led i att skatta

riskerna för PTLD. Barn under 1 år ska betraktas som EBV-seronegativa då IgG-antikroppar kan vara maternellt överförda.

Patienter med hög risk att utveckla PTLD bör följas noga avseende förekomst av PTLD-relaterade symptom som t.ex. feber, förstörade lymfkörtlar, diarré, nedsatt funktion av allograft och vid sådana symptom utredas tidigt enligt ovan. Om möjligt bör immunosuppression reduceras utom vid de fall där biopsin har visat tecken på rejektion. Om allograft biopsi tas bör PTLD efterfrågas.

Det finns flera studier som talar för att patienter med högrisk för att utveckla PTLD bör följas med EBV-PCR-screening (13, 23). Motsvarande dokumentation finns ej för lågriskpopulationen. Högriskpatienter, t.ex. tarmtransplanterade barn, bör följas med frekventa EBV-PCR, helst 1 gång per vecka, då EBV-virusnivåer kan stiga dramatiskt på några dygn.

Preemptiv strategi är att sänka immunosuppressionen hos patienter med stigande EBV-PCR (22). Antivirala medel (aciklovir, ganciklovir) har använts som profylax mot PTLD, men det finns inga övertygande belegg för att en sådan profylax fungerar. Vissa centra använder dock antiviral profylax till patienter där en EBV-mismatch föreligger. Man bör dock notera att PTLD har rapporterats hos patienter med pågående antiviral profylax. Effekten av intravenöst immunglobulin (IVIG) som prevention är oklar. En prospektiv, randomiserad, placebokontrollerad studie som undersökte effekten av CMV-IVIG var inkonklusiv (24). Å andra sidan har en registerstudie funnit att incidensen av non-Hodgkin lymfom inom ett år efter njurtransplantation var lägre hos patienter som hade erhållit CMV-IVIG (25).

Hos patienter som genomgått stamcellstransplantation har preemptiv behandling med rituximab använts, men än så länge är rapporter om denna behandling hos organtransplanterade patienter begränsade.

Behandling

Det finns ännu ingen standardiserad behandling utan olika transplantationscentra har utvecklat egna behandlingsstrategier. Klinik, patologi, risk för rejektion, typ av transplanterat organ och förekommande riskfaktorer påverkar behandlingsvalet. Behandling bygger ofta på en stegvis strategi där man börjar med reduktion av immunosuppression och därefter inkluderar behandling med rituximab eventuellt följt av kemoterapi. Immunoterapi med EBV-specifika cytotoxiska T-celler samt kirurgi och radioterapi kan i enstaka fall övervägas.

Reduktion av immunosuppression

Reduktion av immunosuppression (RI) är en hörnsten i PTLD behandling av SOT patienter. Tillbakagång av PTLD lesioner är beskrivet i upp till 50 % av fallen (2, 4). Frekvensen av komplett remission varierar stort mellan olika studier (8, 9, 26, 27). De patienter som svarar bäst på RI är de patienter med tidig PTLD lesion, polymorf bild, normalt LD, normal organfunktion samt de utan multipelt organengagemang (26-28). Reshef *et al* visade i sin studie att patienter med "låg-risk" PTLD hade god effekt av enbart RI. Swinnen *et al*, ansåg dock att effekten av RI har överskattats (29). Möjligheten av RI varierar med organ och även konsekvenserna av organsvikt till följd av rejektion. Det är svårt att avgöra hur länge man kan avvakta effekt av RI innan annan behandling behöver ges. Mediantiden tills man ser en effekt av RI kan uppskattas till 3-4 veckor. Detta betyder att patienter med snabbt förlöpande aggressiv PTLD måste få en kompletterande behandling till RI.

Antiviral behandling

Aciklovir och ganciclovir har använts i behandlingen av tidig PTLD (2, 4). Det finns dock inga kontrollerade studier som kan visa en effekt av denna behandling och därmed kan antiviral behandling idag ej rekommenderas som del av PTLD-behandling. Teoretiskt kan aciklovir/ganciclovir under den lytiska fasen av EBV infektion hindra spridning av EBV till ännu icke infekterade B-lymfocyter men kan inte påverka proliferation av "EBV-immortalized cells".

Rituximab (anti CD-20 monoklonal antikropp)

Monoklonala antikroppar riktade mot B celler har använts vid PTLD i många år. Det är i dag allmänt vedertaget att anti CD-20 monoklonala antikroppar, rituximab, är nästa behandlingssteg om RI inte bedöms ge tillräcklig effekt. God effekt av rituximab hos organtransplanterade patienter har rapporterats i ett flertal retrospektiva studier (30, 31). Det finns också tre prospektiva fas 2 studier, där rituximab användes till patienter som inte svarade på enbart RI, som indikerar att gynnsam effekt på en del av patienterna även om observationstiden i dessa studier var kort (32-34).

Nyligen publicerade data talar för att tidigt insättande av rituximab kan vara av godo (35). En retrospektiv analys av 80 organtransplanterade patienter med PTLD visade en 3-årig progressionsfri överlevnad på 70% för patienter som behandlades med både RI och rituximab jämfört med 21% för patienter som enbart behandlades med RI (35).

I en prospektiv multicenter studie (36) på organtransplanterade vuxna med CD-20 positiv PTLD som inte svarade på RI förordas sekventiell behandling med rituximab följt av kemoterapi.

Sammanfattningsvis kan sägas att rituximab har en viktig roll vid behandlingen av PTLD. Behandling med rituximab är dock indicerad endast om PTLD lesionerna är CD20 positiva. Tidpunkten för behandlingsstart är fortfarande ej säkert utvärderat även om flera studier talar för en tidigare introduktion av rituximab. Det återstår dock flera frågor såsom vid vilken tidpunkt rituximab skall sättas in och duration av behandlingen.

Vidare är det oklart hur relaps efter initial remission skall hanteras. Även biverkningssidan måste utvärderas inkluderande hypogammaglobulinemi och en ökad risk för opportunistiska infektioner.

Kemoterapi

Flera olika regimer används som t.ex. kombination med cyklofosamid, doxorubicine, vincristine och prednisolon (CHOP), i regel med kombination med rituximab (31). Hos barn har användning av lågdos kemoterapi med cyklofosamid och prednisolon i kombination med rituximab visat lovande resultat (37, 38).

Cellulär terapi med EBV-specifika cytotoxiska T celler

Cytotoxiska T celler (CTL) är viktiga i försvaret mot EBV. Adoptiv immunterapi med EBV-specifika T-celler är en intressant behandlingsmöjlighet som genom moderna och snabbare tekniker blivit mer användbar (39). Metoden har hittills använts framför allt hos stamcellstransplanterade patienter där man givit EBV-specifika CTL från donatorn för att förebygga utveckling av PTLD och för att behandla redan utvecklad PTLD. Hos organtransplanterade patienter har man mindre erfarenhet av CTL-behandlingen. Det finns en möjlighet att hos EBV-seropositiva transplantationskandidater ta tillvara och arkivera egna EBV-specifika T-celler för senare expansion och re-infusion (40, 41). Man har också använt EBV-specifika CTL från HLA-matchade donatorer från en bank av frysta celler (42, 43). I en fas II studie, där merparten var organtransplanterade patienter, var terapi med CTL från

matchade blodgivare associerad med en respons på 64%, komplett remission på 36% och med 6 månaders överlevnad på 79% (43). Hittills har problemet varit att framtagandet av EBV-specifika CTL tar alltför lång tid (veckor) men med nya metoder med användande av HLA-peptid-tetramerer för märkning och följande selektion av T-celler kan denna tid avsevärt minskas (44, 45). Ytterligare studier och vidare utveckling av metoder är nödvändiga innan man kan rekommendera CTL som vedertagen behandling till organtransplanterade patienter med PTLD.

Kirurgi

Vid lokaliserad, nyligen diagnostiserad PTLD lesion, kan i enstaka fall kirurgi och/eller strålning övervägas som komplement till övrig terapi. Kirurgi kan också bli aktuellt vid lesioner som orsakar ett symptomgivande hinder.

Referenser

1. Feng S, Buell JF, Chari RS, et al. Tumor and transplantation: the 2003 third annual ASTS State-of-the Art Winter Symposium. *Am J Transplant* 2003;3:1481-7.
2. Green M. Management of Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disease in recipients of solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2001;1:103-8.
3. Nalesnik MA. The diverse pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders: The importance of standardized approach. *Transplant Infect Dis* 2001;3:88-96.
4. Preiksaitis JK. New developments in the diagnosis and management of posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;39:1016-23.
5. McDonald RA, Smith JM, Ho M, et al. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. *Am J Transplant* 2008;8:984-9.
6. Sokal EM, et al. Early signs and risk factors for the increased incidence of Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative diseases in pediatric liver transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* 1997;64:1438-42.
7. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report *Am J Transplant* 2004;4:222-30.
8. Knight J, Tsodikov A, Cibrik D, et al. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol* 2009;27:1-12.
9. Ghobrial IM, Habermann TM, Mauer MJ, et al. Prognostic analysis for survival in adult solid organ transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2005;23:7574-82.
10. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLD with Rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006;6:569-76.
11. Oton AB, Wang H, Leleu X, et al. Clinical and pathological prognostic markers for survival in adult patients with post-transplant lymphoproliferative disorders in solid transplant. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1738-44.
12. Gärtner BC, Fischinger J, Schafer H, et al. Epstein-Barr viral load as a tool to diagnose and monitor post-transplant lymphoproliferative disease: Recent results. *Cancer Res* 2002;159:49-54.
13. Stevens SJC, Verschuuren EAM, Verkuulen AWM, et al. Role of Epstein-Barr virus DNA load monitoring in prevention and early detection of post-transplant lymphoproliferative disease. *Leuk Lymphoma* 2002;43:831-40.

14. Tsai De, Douglas L, Andreadis C, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: Results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant* 2008;8:1016-24.
15. Binger MA, Feingold B, Miller SA, et al. Chronic high Epstein-Barr viral load state and risk for late-onset posttransplant lymphoproliferative disease/lymphoma in children. *Am J Transplant* 2008;8:442-5.
16. Green M, Soltys K, Rowe DT, et al. Chronic high Epstein-Barr viral load carriage in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2009;13:319-23.
17. Lau AH, Soltys K, Sindhi RK, et al. Chronic high Epstein-Barr viral load carriage in pediatric small bowel transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2010;14:549-53.
18. Michelson P, Watkins B, Webber SA, et al. Screening for PTLD in lung and heart-lung transplant recipients by measuring EBV DNA load in bronchoalveolar lavage fluid using real time PCR. *Pediatr Transplant* 2008;12:464-8.
19. Bianchi E, Pascual M, Nicod M, et al. Clinical usefulness of FDG-PET/CT scan imaging in the management of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2008;85:707-12.
20. Vegso G, Hajdu M, Sebestyen A. Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation - classification, incidence, risk factors, early detection and treatment option. *Pathol Oncol Res* 2011;17:443-54.
21. Swerdlow SH. T-cell and NK-cell posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Pathol* 2007;127:887-95.
22. Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2222-8.
23. Gartner BC, Fischinger J, Schafer H, et al. Epstein-Barr viral loads as a tool to diagnose and monitor post-transplant lymphoproliferative disease: Recent results. *Cancer Res* 2002;159:49-54.
24. Green M, Michaels MG, Katz BZ, et al. CMV-IVIG for prevention of Epstein Barr virus disease and posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:1906-12.
25. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, et al. Effect on cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hogkin lymphoma: A multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:212-8.
26. Caillard S, Dhernidharka V, Agodoa L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States i era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005;80:1233-43.
27. Swinnen LJ, Mullen GM, Carr Tj, et al. Aggressive treatment for postcardiac transplant lymphoproliferation. *Blood* 1995;86:3333-40.
28. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* 2011;11:336-47.
29. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 2008;86:215-22.
30. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett NL, et al. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: Results of a phase II trial. *Cancer* 2005;104:1661-7.

31. Lee JJ, Lam MS, Rosenberg A, et al. Role of chemotherapy and rituximab for treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Ann Pharmacother* 2007;41:1648-59.
32. Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* 2005;5:2901-6.
33. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell posttransplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006;107:3053-7.
34. Gonzales-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cells post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007;92:1489-94.
35. Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative diseases: Outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010;28:1038-46.
36. Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed CHOP chemotherapy in adult B-cells post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:196-206.
37. Gross TG, Bucuvalas JC, Park JR, et al. Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 2005;23:6481-8.
38. Gross TG, Orjuela M, Hayashi R, et al. Preliminary results of low-dose chemotherapy and rituximab for pediatric patients with EBV (+), CD20 (+) post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) following solid organ transplantation (SOT): A Children's Oncology group Phase II study. *Pediatr Transplant* 2009;13:109 (Abstract).
39. Burns DM, Crawford DH. Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T-lymphocytes for adoptive immunotherapy of post-transplant lymphoproliferative disease. *Blood Rev* 2004;18:193-209.
40. Comoli P, Labirio M, Basso S et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence active virus replication. *Blood* 2002; 99: 2592-8
41. Comoli p, Pedrazzoli P, Maccario R, et al. Cell therapy of stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous Epstein-Barr virus-targeted cytotoxic T lymphocytes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8942-8949.
42. Hauque T, Wilkie GM, Taylor C et al. Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. *Lancet* 2002; 360: 436-42
43. Hauque T, Wilkie GM, Jones MM et al. Allogeneic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* 2007; 4: 1123-31.
44. Cobbold M, Khan N, Pourgheysari B et al. Adoptive transfer of cytomegalovirus-specific CTL to stem cell transplant patients after selection by HLA-peptide tetramers. *J Exp Med* 2005; 202; 3: 379-86
45. Uhlin M, Okas M, Gertow J et al. A novel haplo-identical adoptive CTL therapy as a treatment for EBV-associated lymphoma after stem cell transplantation. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59; 3: 473-7

EBV och PTLD efter stamcellstransplantation

Per Ljungman

EBV kan orsaka olika symptom efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT). Det finns dokumenterade fall av encefalit, pneumoni och hepatit. Dessa är dock ovanliga trots att dokumenterad EBV-viremi är vanlig efter HSCT. EBV kan antingen komma från patienten själv (vanligast), från donatorn via graftet såväl till seropositiva (reinfektion) som hos seronegativa patienter, via blodprodukter eller som en ”vanlig” primärinfektion från annan individ. Den viktigaste EBV-associerade komplikationen är därför post-transplantations lymfoproliferativ sjukdom (PTLD) som orsakas av en EBV-driven B-cellsproliferation initialt polyklonal men senare i förloppet kan även monoklonal sjukdom utvecklas.

Frekvensen EBV-PTLD varierar mellan olika centra beroende på sammansättningen av den patientgrupp som transplanteras. Landgren et al fann i en stor studie en frekvens av 0,4% PTLD hos patienter transplanterade från 1969 – 1996 (1). Frekvensen har ökat över tid vid många centra genom att fler högriskpatienter transplanteras. Vid Karolinska Universitetssjukhuset var frekvensen av EBV-PTLD 2,5% hos patienter transplanterade mellan 1996-2004 (2) och 3,5% hos de transplanterade mellan 2003 och 2007 (3). De flesta EBV-PTLD utvecklas relativt tidigt efter stamcellstransplantation. Curtis et al och Landgren et al rapporterade att 82 respektive 83% diagnostiserades under första året (1, 4). Sundin et al visade att mediantiden till diagnos av PTLD var 78 dagar efter HSCT (2). Risken för PTLD är mycket låg efter autolog stamcellstransplantation.

Symptom

Symptomen på PTLD är ofta initialt okarakteristiska med feber, inte sällan buksmärter, LD-stegring och en inflammatorisk bild. Lymfkörtelförstoring är karakteristisk men kan vara antingen lokal eller multifokal. Även lever- och eller mjälteförstoring förekommer. Fall av isolerad CNS-PTLD har också rapporterats.

Utredning och diagnostik

Bilddiagnostik vanligen datortomografi för att dokumentera omfattningen av lymfadenopati. Diagnosen PTLD ställs sedan via histopatologi och immunhistokemi på biopsimaterial. Vilka tekniker som bör användas diskuteras i patologiavsnittet. Höga nivåer EBV-DNA i blod stödjer men bevisar inte ensam diagnosen.

Riskfaktorer

Flera studier har försökt identifiera riskfaktorer för utveckling av EBV-PTLD hos patienter som genomgått allogen HSCT. Curtis et al rapporterade att användning av obesläktade eller HLA-mismatchade donatorer, T-cellsrening av donatorgräftet och antitymocytglobulin (ATG) var de starkaste riskfaktorerna för utveckling av tidig PTLD (4). Andra faktorer var akut graft vs host disease (GVHD) och användning av totalkroppsbestrålning i konditioneringen. Svår kronisk GVHD var riskfaktor för sent uppkommande PTLD. Metoder för T-cellsrening som tog bort såväl T- som B-celler minskade risken för PTLD jämfört med andra metoder. Landgren et al bekräftade i sin stora studie ovanstående fynd men identifierade också ålder över 50 år samt 2:a allogen transplantation som ytterligare riskfaktorer (1). Sundin et al fann att HLA-mismatch, EBV-serologisk mismatch mellan donator och patient samt splenektomi ökade risken för EBV-PTLD med en ökande risk med antalet faktorer från 0,26% hos patienter utan riskfaktor till 35,7% hos de som hade alla tre riskfaktorerna. Juvunen et al fann

att intensiteten av immunosuppressionen framför allt ATG dosen hade en direkt relation till risken för EBV-PTLD (5). Kinch et al fann också att ATG var riskfaktor för EBV-PTLD (6). Omar et al använde en riskbaserad strategi för handläggning av patienter och fann olika riskfaktorer i sin studie respektive kontrollgrupp (3). I kontrollgruppen var HLA-mismatch och EBV-serologisk mismatch riskfaktorer för PTLD medan i studiegruppen endast splenektomi var riskfaktor för EBV-PTLD. Det har också rapporterats att navelsträngscelltransplantation har en ökad risk för EBV-associerade komplikationer (7). Mer generellt kan sägas att de patienter som har den största risken för att utveckla EBV-PTLD är de som har starkt nedpressad eller försenad T-cellsrekonstitution efter allogen HSCT varför avsaknaden av specifikt T-cellssvar mot EBV också anses vara en riskfaktor.

Monitorering av EBV i blod

Med utveckling av tekniker för att mäta mängden av EBV-DNA i blod har monitorering av patienter som genomgått allogena HSCT använts för att försöka förutspå utvecklingen av EBV-PTLD. Även om de flesta studier har visat ett samband har det varit svårt att definiera vilket material och vilka nivåer som med hög grad av säkerhet kan användas som bas för intervention (6, 8-13). Initialt användes såväl PBL, helblod som plasma/serum som utgångsmaterial för mätning av EBV-DNA nivåer. Det har föreslagits att plasma korrelerar bättre till PTLD än helblod (6) men idag rekommenderas antingen helblod, plasma eller serum som utgångsmaterial för monitorering (13). EBV-DNA nivåer kan stiga mycket snabbt och man kan därför behöva monitorera två gånger/veckan (14). Det finns ingen enighet vilka EBV-DNA nivåer som predikterar EBV-PTLD då olika studier har använt olika kriterier. Weinstock et al sammanfattade resultaten av ett flertal studier och fann att sensitiviteten varierade mellan 0 – 100%, specificiteten mellan 61-100%, det positiva prediktiva värdet mellan 0-100% och det negativa prediktiva värdet mellan 84-100% (15). Detta beror sannolikt på de olika risknivåerna som finns i olika grupper av patienter och att teknikerna för EBV-DNA detektion har varit dåligt standardiserade. Det går inte heller att definiera hur länge monitorering bör fortgå men vanligtvis rekommenderas minst tre månader och längre hos patienter med svår GVHD och tung immunosuppression eller efter navelsträngscelltransplantation (13).

Förebyggande strategier

Ett antal olika strategier är tänkbara för att minska risken för utveckling av PTLD. De mest använda är reduktion av immunosuppressionen och preemtiv behandling med rituximab. Andra tänkbara tekniker är antiviral behandling, B-cellsrening av stamcellsgräftet och infusion av EBV-specifika cytotoxiska lymfocyter.

Antiviral profylax

Ett flertal antivirala medel har *in vitro* effekt mot EBV. Ingen studie har kunnat visa någon effekt av antiviral profylax på risken för att utveckla EBV-PTLD men högdos valacyklovir har visats kunna minska EBV-DNA nivåer i blod hos immunkompetenta med primär EBV-infektion (16). Immunglobulin har ingen plats för att förebygga eller behandla EBV-PTLD (13).

Reducera immunosuppression

Det har visats att efter organtransplantation så kan reduktion av immunosuppressionen påverka risken för EBV-PTLD. Preliminära data talar för att detta också är av betydelse hos patienter efter HSCT (Styczinski et al; submitted manuscript). Det rekommenderas därför att

om möjligt minska immunosuppressionen när stigande EBV-DNA nivåer konstateras (13). Det finns dock risk för att en reducerad immunosuppression ökar risken för GVHD.

Rituximab

Den idag mest använda strategin är att vid stigande EBV-DNA nivåer ge rituximab då de celler som producerar EBV vanligtvis har ett starkt uttryck av CD20. Det finns som nämnts ovan ingen konsensus om vilken EBV-DNA nivå som bör vara indikation för rituximab. Risk föreligger för såväl under- som överbehandling baserat på vilken nivå på EBV-DNA man väljer. Styczynski et al sammanfattade litteraturen och fann att rituximab givet som preemtiv behandling till 341 patienter gav ett svar definierat som sjunkande EBV-nivåer och ingen utveckling av PTLD på 90% (17). En viktig fråga är hur många doser som skall ges eftersom det finns en risk för nedreglering av CD20 uttryck vid längre tids behandling.

B-cell depletion

Då EBV finns i B-celler har det föreslagits att ett sätt att minska risken för primärinfektion då donator är EBV-positiv och recipienten EBV-negativ är att ta bort B-cellerna från graftet. Detta har inte studerats i prospektiva studier.

EBV specifika cytotoxiska T-lymfocyter (CTL).

Då en av de viktigaste mekanismerna för immunsystemet att kontrollera EBV är via specifika T-celler har flera grupper studerat infusion av EBV-CTL som preemtiv behandling av EBV (11, 18, 19). Styczynski et al sammanfattade litteraturen och fann att CTL givna som profylax/preemtiv behandling var 98% effektiva för att förhindra PTLD (17). Arbete pågår också med att ta fram multispecifika T-celler med effekt mot flera olika virus inklusive EBV (20, 21).

Behandling av EBV PTLD

Den idag mest använda behandlingen för etablerad EBV-PTLD är rituximab. Styczynski et al sammanfattade litteraturen och fann 63% svarsfrekvens vid etablerad PTLD (17). Andra möjliga behandlingar är reduktion av immunosuppression samt infusion av EBV-specifika CTL (22-26). Även infusion av icke-specifika donatorlymfocyter har använts för behandling av EBV-PTLD men risken är stor för utveckling av GVHD (27). Kemoterapi har använts för progressiv PTLD trots behandling med rituximab med generellt dåliga resultat men kan övervägas för enstaka patienter.

Referenser

1. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socie G, Banks PM, Sobocinski KA, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(20):4992-5001.
2. Sundin M, Le Blanc K, Ringden O, Barkholt L, Omazic B, Lergin C, et al. The role of HLA mismatch, splenectomy and recipient Epstein-Barr virus seronegativity as risk factors in post-transplant lymphoproliferative disorder following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91(8):1059-67.
3. Omar H, Hagglund H, Gustafsson-Jernberg A, LeBlanc K, Mattsson J, Remberger M, et al. Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(5):393-9.

4. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socie G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood*. 1999;94(7):2208-16.
5. Juvonen E, Aalto SM, Tarkkanen J, Volin L, Mattila PS, Knuutila S, et al. High incidence of PTLD after non-T-cell-depleted allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a consequence of intensive immunosuppressive treatment. *Bone marrow transplantation*. 2003;32(1):97-102.
6. Kinch A, Oberg G, Arvidson J, Falk KI, Linde A, Pauksens K. Post-transplant lymphoproliferative disease and other Epstein-Barr virus diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation after introduction of monitoring of viral load by polymerase chain reaction. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(3):235-44.
7. Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, Barker JN, Tolar J, van Burik JA, et al. Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2006;108(8):2874-80.
8. Wagner HJ, Cheng YC, Huls MH, Gee AP, Kuehnl I, Krance RA, et al. Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood*. 2004;103(10):3979-81.
9. Gartner BC, Schafer H, Marggraf K, Eisele G, Schafer M, Roemer K, et al. Evaluation of use of Epstein-Barr viral load in patients after allogeneic stem cell transplantation to diagnose and monitor posttransplant lymphoproliferative disease. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(2):351-8.
10. van Esser JW, van der Holt B, Meijer E, Niesters HG, Trensche R, Thijsen SF, et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell--depleted SCT. *Blood*. 2001;98(4):972-8.
11. Gustafsson A, Levitsky V, Zou JZ, Frisan T, Dalianis T, Ljungman P, et al. Epstein-Barr virus (EBV) load in bone marrow transplant recipients at risk to develop posttransplant lymphoproliferative disease: prophylactic infusion of EBV-specific cytotoxic T cells. *Blood*. 2000;95(3):807-14.
12. Gaeta A, Nazzari C, Verzaro S, Latte MC, Fabri G, Scateni S, et al. Early evidence of lymphoproliferative disorder: post-transplant monitoring of Epstein-Barr infection in adult and pediatric patients. *New Microbiol*. 2006;29(4):231-41.
13. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone marrow transplantation*. 2009;43(10):757-70.
14. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, van Der Bij W, Harmsen MC, The TH, et al. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. *Blood*. 2001;97(5):1165-71.
15. Weinstock DM, Ambrossi GG, Brennan C, Kiehn TE, Jakubowski A. Preemptive diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus-associated post transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant: an approach in development. *Bone marrow transplantation*. 2006;37(6):539-46.
16. Vezina HE, Balfour HH, Jr., Weller DR, Anderson BJ, Brundage RC. Valacyclovir pharmacokinetics and exploratory pharmacodynamics in young adults with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):734-42.

17. Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis.* 2009;11(5):383-92.
18. Heslop HE, Perez M, Benaim E, Rochester R, Brenner MK, Rooney CM. Transfer of EBV-specific CTL to prevent EBV lymphoma post bone marrow transplant. *J Clin Apheresis.* 1999;14(3):154-6.
19. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, Hale GA, Rousseau A, Smith CA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood.* 2010;115(5):925-35.
20. Hanley PJ, Cruz CR, Savoldo B, Leen AM, Stanojevic M, Khalil M, et al. Functionally active virus-specific T cells that target CMV, adenovirus, and EBV can be expanded from naive T-cell populations in cord blood and will target a range of viral epitopes. *Blood.* 2009;114(9):1958-67.
21. Hanley PJ, Shaffer DR, Cruz CR, Ku S, Tzou B, Liu H, et al. Expansion of T cells targeting multiple antigens of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and adenovirus to provide broad antiviral specificity after stem cell transplantation. *Cytotherapy.* 2011;13(8):976-86.
22. Smith CA, Ng CY, Loftin SK, Li C, Heslop HE, Brenner MK, et al. Adoptive immunotherapy for Epstein-Barr virus-related lymphoma. *Leukemia & lymphoma.* 1996;23(3-4):213-20.
23. Rooney CM, Smith CA, Heslop HE. Control of virus-induced lymphoproliferation: Epstein-Barr virus-induced lymphoproliferation and host immunity. *Mol Med Today.* 1997;3(1):24-30.
24. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, Loftin SK, Sixbey JW, Gan Y, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood.* 1998;92(5):1549-55.
25. Pakakasama S, Eames GM, Morriss MC, Huls MH, Rooney CM, Heslop HE, et al. Treatment of Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease after hematopoietic stem-cell transplantation with hydroxyurea and cytotoxic T-cell lymphocytes. *Transplantation.* 2004;78(5):755-7.
26. Uhlin M, Okas M, Gertow J, Uzunel M, Brismar TB, Mattsson J. A novel haplo-identical adoptive CTL therapy as a treatment for EBV-associated lymphoma after stem cell transplantation. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59(3):473-7.
27. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, Mackinnon S, Boulad F, Carabasi MH, et al. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *The New England journal of medicine.* 1994;330(17):1185-91.

EBV – hematologiska aspekter på behandling

Stefan Norin, Hans Hagberg

Epstein-Barr virus (EBV) upptäcktes i odlade celler från patienter med Burkitts lymfom (1) och sedan dess visats ha en roll i vid ett flertal olika lymfom och lymfoproliferativa sjukdomar. Dessa förekommer såväl hos patienter utan känd bakomliggande immundefekt som hos immunsupprimerade patienter, exempelvis organtransplanterade och HIV-infekterade patienter. Expressionsmönstret av virala proteiner på tumörcellerna skiljer sig åt mellan sjukdomstillstånden.

Tabell 1: Lymfom med EBV-association och vanliga bakomliggande immundefekter

Lymfom	Bakomliggande tillstånd	EBV-relation (%)	Viralt genuttryck (2)
Burkitt	HIV (ofta relativt höga CD4-tal) , (Tx)	50	Latensprogram I
Diffust Storcelligt B-cellslymfom	HIV, (Ingår i PTLD vid Tx)	30-40 (centroblastiskt) 90 (immunoblastiskt)	Latensprogram III
Primärt CNS-lymfom	HIV	100	Latensprogram II
Primärt effusionslymfom (PEL)	HIV	90	Latensprogram II
Plasmablastiskt lymfom	HIV, Tx	50	Latensprogram I
Hodgkin	HIV, (Tx)	80-100	Latensprogram II
Posttransplantationslymfom (PTLD) EBV-driven lymfoproliferation vid annan immundefekt (EBV-LPD)	Tx,	50-80	Latensprogram III

Latensprogram I: EBER1, -2, EBNA1

Latensprogram II: EBER1 -2, LMP1, -2A -2B, EBNA1

Latensprogram III: EBER1 -2, LMP1, -2A -2B, EBNA1, -2, -3, -4, -5, -6

HIV-relaterade lymfom

HIV-associerade lymfoproliferativa tillstånd är en heterogen grupp sjukdomar. Prevalensen av lymfom är signifikant högre hos HIV-infekterade än i normalbefolkningen. Den kroniska aktiveringen av immunförsvaret som ses vid HIV-infektion har sannolikt stor betydelse (3). Relationen mellan HIV-infektion och lymfomutveckling är komplex och även om minskade CD4-tal ökar risken för lymfom är inte relationen linjär (4). Den viktigaste bakomliggande infektionen är EBV och ca 40 % av HIV-relaterade lymfom är EBV-associerade (5).

Behandling

Behandlingen av HIV-associerade lymfom skiljer sig inte från behandling av övriga lymfopatier inklusive behandling med den monoklonala CD20-antikroppen rituximab (6). Ett problem är huruvida HIV bör behandlas med antiretrovirala medel under pågående kemoterapi. Under många år rekommenderades fortsatt HIV-behandling, men detta är nu ifrågasatt på grund av risk för läkemedelsinteraktioner (3).

Posttransplantationslymfom (PTLD)

Organtransplanterade har en kraftigt ökad risk att utveckla lymfom och det är den näst vanligaste sekundära maligniteten efter hudcancer hos denna grupp. Risken att utvecklade PTLD beror på vilket organ som transplanterats. Hos njurtransplanterade är risken cirka 1 %, efter levertransplantation 2-4 %, men betydligt högre (10-20 %) efter lung- och tunntarmstransplantation (7). Barn som inte har genomgått en primär EBV-infektion har en betydligt ökad risk att utveckla PTLD.

PTLD är ett mycket heterogent sjukdomstillstånd som sträcker sig från polyklonal lymfoproliferation till aggressiva lymfom och är associerat med EBV i cirka 50-80%. EBV-relaterad PTLD orsakas av att EBV-infekterade B-lymfocyter i avsaknad av ett funktionellt T-cellsförsvar kan proliferera okontrollerat. Initialt är expansionen polyklonal men kan övergå i en monoklonal bild som inte går att skilja från aggressiva B-cellslymfom. Tidiga polyklonala PTLD har ofta ospecifika symptom med feber, LD-stegring och lymfkörtelförstoring, medan monoklonala PTLD har en klinisk bild som vid aggressiva lymfom. Karakteristiskt för PTLD är den höga andelen patienter med extranodal sjukdom (8), och som även kan omfatta det transplanterade organet (9).

Såsom vid andra lymfomutredningar bör diagnostik alltid ske på biopsimaterial vid PTLD. Ett undantag är radiologisk bild av lymfom i CNS med förekomst av EBV i spinalvätska (10). Förekomst av höga nivåer av EBV-kopior i blod eller serum kan inge misstanke på PTLD, men är ej tillräckligt stöd för diagnos.

Behandling

Enbart reduktion av immunsuppression (RI) kan räcka för att uppnå remission vid PTLD i ca 10-40 % (11, 12), framförallt vid EBV-positiv PTLD. Detta skall dock alltid ske i samråd med respektive transplantationscenter på grund av risken för akut rejektion.

Den monoklonala anti-CD20 antikroppen rituximab i monoterapi har visats kunna ha positiv effekt vid PTLD (13) och har även använts som preemtiv terapi vid stigande antal EBV-kopior i blod eller serum trots minskad immunsuppression (14). Det är dock viktigt att biopsier tas från suspekta lesioner innan behandling startas för att inte försvåra diagnostik och behandling vid utebliven effekt.

Vid otillfredställande svar på RI och/eller rituximab bör kemoterapi initieras, vid PTLD av B-cellstyp vanligen R-CHOP (evidensgrad 2a). R-CHOP kan också övervägs som primärterapi vid sena (>1 år efter tx) EBV-negativa PTLD där sannolikheten är låg att RI eller rituximab ska leda till remission (evidensgrad 2a). Kemoterapi kan dock vara förknippat med betydande mortalitet i denna patientgrupp varför stor hänsyn måste tas till komorbiditet (14, 15). En nyligen publicerad fas II-studie med sekventiell behandling med rituximab följt av CHOP gav kompletta remissioner i 68%, dock med en relativt hög teraporelaterad mortalitet (11%) (16).

Antiviral behandling med aciklovir eller ganciklovir har inte visats ha effekt vid PTLD.

EBV-driven lymfoproliferation vid andra immundefekter

EBV-drivna lymfoproliferativa sjukdomar (EBV-LPD) kan sällsynt ses vid andra immunsuppressiva tillstånd, exempelvis hos KLL-patienter som behandlats med alemtuzumab (17) och möjligen även i ökad utsträckning hos patienter med autoimmuna sjukdomar som behandlats med TNF α -hämmare (18). Även vid medfödda immundefekter som X-bundet lymfoproliferativt syndrom (19) förekommer EBV-LPD.

Lymfom och EBV hos immunkompetenta patienter

En andel av Hodgkins lymfom uttrycker EBV (20). Nasalt NK/T-cells lymfom, ett sällsynt men mycket aggressivt lymfom med dålig prognos är också EBV-associerat i en majoritet av fallen (21). Senilt EBV-positivt diffust storcelligt B-cells lymfom (EBV-positive DLBCL of the elderly) är upptaget som en separat entitet i den senaste WHO-klassifikationen (4) och kan morfologiskt likna såväl PTLD som klassisk Hodgkin. Det finns dock hittills ingen evidens för att EBV-uttryck bör ha betydelse vid terapibeslut hos immunkompetenta patienter.

Referenser

1. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 1964;1:702-3
2. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-lymphoma. *Blood* 2012 (Epub ahead of print).
3. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and Cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:803-21. Bibas M, Antinori A. EBV and HIV-Related Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009;1(2):e2009032.
4. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
5. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, Grant N, Wayne AS, Carrasquillo JA, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;115:3017-24.
6. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol*. 2010;149:675-92.
7. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004;4:222-30.
8. Dotti G, Fiocchi R, Motta T, Mammana C, Gotti E, Riva S, et al. Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation: influence of treatment on the clinical outcome. *Transplantation*. 2002;74:1095-102.
9. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Krok KL, Goldberg LR, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* 2011;11:336-47.
10. Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with AIDS-related lymphoma. Bossolasco S, Cinque P, Ponzoni M, Vigano MG, Lazzarin A, Linde A, Falk KI. *J Neurovirol*. 2002 Oct;8(5):432-8.
11. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, Gordon LI, Stiff PJ, Miller AM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation*. 2008;86:215-22.
12. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socié G, Stoppa AM, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2006;107:3053-7.
13. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood*. 2009;114:4002-8.
14. Norin S, Kimby E, Ericzon BG, Christensson B, Sander B, Söderdahl G, et al. Posttransplant lymphoma--a single-center experience of 500 liver transplantations. *Med Oncol*. 2004;21:273-84.

15. Choquet S, Trappe R, Leblond V, Jäger U, Davi F, Oertel S. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007;92:273–74.
16. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLT-1 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 196–206
17. Ghobrial IM, Ottelman LA, White WL. An EBV-positive lymphoproliferative disorder after therapy with alemtuzumab. *N Engl J Med*. 2003;349:2570-2.
18. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:400-8.
19. Okano M, Gross TG. Acute or Chronic Life-Threatening Diseases Associated With Epstein-Barr Virus Infection. *Am J Med Sci*. 2011 Nov 17. [Epub ahead of print]
20. Wu TC, Mann RB, Charache P, Hayward SD, Staal S, Lambe BC, Ambinder RF. Detection of EBV gene expression in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1990;46:801-4.
21. Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, Imai S, Kinoshita T, Mizuno F, et al. Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet*. 1990;335:128-30.

EBV-diagnostik

Magnus Lindh

Virologisk diagnostik avseende EBV har förändrats de senaste decennierna genom tillkomsten av DNA-påvisning med PCR och genom ökad transplantationsverksamhet. Även om frågeställningen mononukleos alltså är viktig domineras numera den virologiska diagnostiken av transplantationsrelaterade analyser: bedömning inför transplantation (donator/recipient-status), monitorering efter transplantation och identifiering av PTLD (post transplantation lymphoproliferative disease). De metoder som används är Monospot, EBV-specifik serologi IgG och IgM, EBV-DNA-kvantifiering med PCR, samt in situ-hybridisering av EBV-RNA (EBER) i vävnad eller cellprov.

Metoder

Monospot

Monospot påvisar ”heterofila antikroppar”, alltså antikroppar som ofta bildas vid EBV-infektion och som kan agglutinera erythrocyter från andra djurarter, men som inte är EBV-specifika (1, 2). Fördelen med Monospot är att resultatet erhålls snabbt (inom 1 timme). Sensitiviteten i form av andelen patienter som uppvisar positiv reaktion när de söker är relativt god (>80%), fränsett hos barn under 5 år (40%), och specificiteten är acceptabel (10-20% falskt positiva).

Serologi

EBV-specifik serologi baseras i huvudsak på påvisande av IgG och IgM mot VCA, som trots namnet (viral capsid antigen) inte utgörs av kapsidprotein utan främst ett höljeprotein (gp350). Antikropparna kan påvisas med immunfluorescensmetod, vilket är arbetskrävande men anses mer specifikt, eller automatiserat i instrument som baseras på EIA eller chemiluminescens (1, 2).

Påvisning av antikroppar mot EBNA, ett viralt protein som inte uttrycks initialt, kan vara av värde för att datera EBV-infektionen, och används ibland för att avgöra om en EBV-infektion är nyligen förvärvad, särskilt vid mononukleosmisstanke.

EBV-DNA (PCR)

Numera görs kvantifiering av EBV-DNA nästan enbart med realtids-PCR. Denna metod använder EBV-specifika primrar för att amplifiera ett kort segment (<150 baspar) av genomet, och vanligen används även en EBV-specifik s.k. probe för att påvisa amplifierat DNA (3-5). Metoden är mycket känslig (har hög analytisk sensitivitet) och är också robust eftersom EBV har låg genetisk variation. Analytiska specificiteten är nära 100%. Det har visat sig att nästan 100% av patienterna med mononukleos har EBV-DNA i serum/plasma, vilket talar för att detta är den säkraste diagnostiska metoden vid denna frågeställning. Kvantifiering av EBV-DNA har fått stor betydelse för bedömning och monitorering av transplantationspatienter. Vid tolkningen av EBV-DNA-nivåer är avsaknaden av standardisering ett problem som försvårar jämförelser av värden från olika laboratorier och tillämpningen av gränsvärden för åtgärder.

In situ-hybridisering och immunhistokemisk färgning

Dessa analyser innebär att man undersöker vävnad eller cellprov för att avgöra om lymfoproliferation är EBV-inducerad. Vid in situ-hybridisering används EBV-specifika prober som kan binda till EBER i infekterade celler. Vid immunhistokemisk färgning används

monoklonala antikroppar (Mab) riktade mot en markör av intresse, vars närvaro sedan påvisas genom att inbindning av Mab detekteras i efterföljande infärgning. På detta vis kan man avgöra om prolifererande lymfocyter är CD20+ (alltså B-celler).

EBER-påvisning är viktig för att kunna ställa definitiv PTLD-diagnos, och påvisning av CD20 vid ställningstagande till rituximab-behandling (som slår ut CD20+ celler).

Provmaterial

För serologi används vanligen serum utan antikoagulantia, vilket innebär att plasmaproteinerna koagulerar. För PCR-diagnostik kan man använda serum eller plasma, och även helblod, dvs. EDTA-blod som används utan separation av blodkropparna (6). Fördelen med det senare provet är att man får högre (klinisk) sensitivitet eftersom metoden även påvisar intracellulärt EBV-DNA. Det som talar för att använda helblod är också att man på detta vis påvisar expansion av EBV-infekterade celler och det är just det man vill upptäcka (4). I praktiken fungerar även kvantifiering av EBV-DNA i serum (eller plasma) väl även om stigande nivåer kan upptäckas lite senare jämfört med vid helblodsanalys. Vid analys av serum påvisas både EB-viruspartiklar och EBV-DNA från lyserade celler. Nivån i serum ligger vanligen ca 1.5 log under nivån i helblod (7).

Särskilda tekniska aspekter på PCR-diagnostiken

Mättnad

Före PCR-analys görs DNA-extraktion för att rena fram DNA och få bort ämnen som kan störa PCR. Denna procedur är numera i regel automatiserad och baseras oftast på nukleinsyroros ospecifika inbindning till "silica" (kiselförening) som utkläder magnetiska kulor eller membran. Ett problem med analys av helblod är att den stora mängden humant DNA kan blockera silica och försämra extraktionen av viralt DNA. Detta problem varierar mellan olika instrument och kan i viss mån motverkas genom spädning av provet.

Hämning

Även om provet renas med extraktion kan det ibland finnas kvar substanser som stör PCR. I praktiken är dock detta problem ganska litet.

Intern standard

För att upptäcka problem med mättnad och hämning kan man använda en s.k. intern standard. För detta ändamål kan t.ex. en känd mängd sälherpesvirus sättas till provet före extraktion och amplifieras med särskilda primrar, och om detta virus kvantifieras korrekt är det stöd för att resultatet för EBV inte störts av bristfällig extraktion eller PCR-hämning (8).

Enhet

En naturlig enhet är viruskopior per volymsenhet. Eftersom det kan vara svårt att veta om metoden verkligen är kalibrerad till kopior används istället ofta "genomekvivalenter", Geq, och koncentrationen anges då som log Geq/mL.

Gränsvärden (som används vid Sahlgrenska Göteborg)

Som nämnts är det svårt att ange strikta gränser för vilka nivåer som är onormala eller som markerar påtaglig PTLD-risk. I helblod tyder nivåer under 4.0 log Geq/mL på måttlig immunsuppression och låg risk för EBV-driven PTLD. Omvänt innebär nivåer över 6.0 log Geq/mL på hög risk som kräver omedelbara åtgärder, ofta i form av rituximabbehandling. I serum ligger motsvarande gränsvärden 1-1.5 log lägre. I riskbedömningen ska förutom nivån i

sig även förändringstakten vägas in: En nivå på 4.2 log Geq/mL kan vara en tydlig varningssignal om det avspeglar en ökning på 1 log på en vecka, medan det är mindre oroande om nivån en vecka tidigare var 4.1 log Geq/mL. Dessutom spelar riskgradering på basen av D/R-status och typ av transplantation roll, liksom tidpunkt relativt transplantationen. En nivå på 3.5 log Geq/mL två veckor efter SCT kan tyda på överhängande risk, eftersom PTLD hos dessa patienter kan utvecklas mycket snabbt månaden efter SCT då frånvaron av fungerande immunsystem kan tillåta hastig expansion av EBV-inducerad lymfoproliferation.

Diagnostik av mononukleos (körtelfeber)

Den kliniska bild som kallas körtelfeber (feber, lymfkörtelsvullnad och tonsillit) ses främst hos dem som inte förvärvat EBV-infektion i tidig barndom utan smittas i tonåren (9). I blodprov noteras leverpåverkan (förhöjt ALAT och ASAT) och i blodbilden lymfocytos med s.k. atypiska lymfocyter. För att bedöma om orsaken är EBV tas ofta Monospot som ger snabbt svar (inom 1 timme), men som har begränsad diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet 80-90%). Diagnostik med EBV-IgM ger något bättre bedömning, men resultatet kan vara svårbedömt, dels för att reaktionen kan vara ospecifik, dels för att IgM-reaktion kan kvarstå länge efter genomgången infektion. EBV-DNA-analys har mycket hög sensitivitet och specificitet och kan användas för diagnostik av mononukleos (4, 10, 11). Nackdelen är att resultatet i regel dröjer > 24 timmar och att det kan utfalla negativt om det gått i mer än 2-3 veckor sedan symtomdebuten (11).

Donator/recipient-status inför transplantation

Denna diagnostik är viktig eftersom risken att utveckla EBV-relaterade komplikationer är starkt beroende av om recipienten har immunitet efter att tidigare ha haft EBV-infektion, och om det finns risk att EBV-infektion överförs från donator som bär på latent infektion efter att tidigare i livet haft primärinfektion (12, 13). Efter organtransplantation är risken störst om individer som inte haft EBV-infektion (seronegativa, R-) får organ från donator som haft infektion (seropositiv, D+), vilket brukar betecknas D+R-. Risken är mycket mindre om recipienten haft EBV-infektion (R+), särskilt om donatorn är seronegativ (D-/R+), även om komplikationer från reaktiverad EBV-infektion förekommer (14). Om varken donator eller recipient haft EBV-infektion (D-/R-), är risken liten att EBV-komplikation utvecklas under tiden närmast efter transplantation (inom 6 månader), men inte försumbar eftersom primärinfektion kan förvärvas från annan smittkälla än organet.

Risken för EBV-komplikationer påverkas också i hög grad av typen av transplantation (12) och vilken immunsuppression som ges (15, 16). Risken är störst för tarm- och multiorgantransplantation och hjärttransplantation, vilket sannolikt avspeglar att immunsuppressionen i dessa fall är högre.

Den indelning som beskrivs ovan gäller i huvudsak även efter stamcells/benmärgs-transplantation. EBV-infektion kan överföras med celler från seropositiv donator (D+) eller reaktivera från egen latent infektion (R+). Situationen är dock annorlunda än efter organtransplantation. Risken för EBV-infektion påverkas av att den immunitet som recipientens eventuellt haft efter tidigare infektion slås ut vid konditioneringen, och av att den immunitet som överförs med donatorcellerna är initialt kraftigt försvagad. Därför finns en risk av utveckla snabb progredierande PTLD tidigt efter SCT, vilket påverkar behovet av monitorering.

EBV-infektioner är mycket vanliga och ofta subkliniska. Andelen som uppvisar tecken på tidigare genomgången EBV-infektion ökar med åldern: vid 5 års ålder är 50% seropositiva, vid 10 års ålder är 60-70% och vid 25 års ålder 90-95%. Eftersom organdonatorer sällan är

små barn kommer de flesta organ från seropositiva donatorer (D+). Detta utgör ett mindre problem för vuxna recipienter, men medför att barn under 5 år har särskilt hög risk för EBV-relaterade problem efter transplantation eftersom de ofta får primärinfektion, och risken för PTLD-utveckling är större efter primärinfektion.

Post-transplantationsmonitorering

Efter transplantation kan det vara viktigt att regelbundet utföra EBV-diagnostik för att tidigt upptäcka begynnande problem och förebygga komplikationer genom att sänka immunsuppressionen, ge rituximab för att slå ut expanderande EBV-bärande CD20+ lymfocyter (17, 18) eller i utvalda fall ge EBV-specifika cytotoxiska T-celler. Den analys som används idag är EBV-DNA kvantifiering med realtids-PCR. Det råder viss oenighet om nivån ska mätas i serum, plasma eller helblod (6, 7, 19). Det är också i viss mån oklart vilka patienter som ska testas, hur länge övervakningen ska pågå och vilka intervall för provtagningarna som är lämpliga, alltså hur riskgraderingen ska översättas i praktiska provtagningsscheman.

Efter transplantation är det vanligt att EBV-DNA kan påvisas i blodprov, särskilt om EDTA-helblod analyseras. Vid denna analys mäts allt EBV-DNA i blodet, alltså både det som finns i viruspartiklar och det som finns i infekterade lymfocyter (både latent form, ”episom”, och replikationsintermediärer). Hos immunologiskt friska, varav >90% bär på latent EBV-infektion, kan EBV-DNA i helblod påvisas i låga nivåer hos ca 20% men i princip aldrig påvisas i serum.

PTLD-diagnostik

Diagnostik av PTLD bygger på en sammanvägning av klinisk bild och virologisk och patologisk diagnostik. Diagnostiken är svår eftersom symtomen inte är specifika för PTLD och det finns ett kliniskt spektrum som brukas klassificeras som EBV-sjukdom, pre-PTLD och PTLD. För diagnosen PTLD anses att man i biopsier ska ha dokumenterat att proliferationen är EBV-driven genom påvisande av EBV-RNA (EBER) med in situ-hybridisering. I praktiken har också EBV-DNA-nivåerna stor betydelse och därför är det önskvärt att finna tröskelvärden som kan användas för att identifiera eller utesluta PTLD. Det har tyvärr visat sig svårt att påvisa strikta gränser eftersom en del patienter har höga nivåer utan symptom eller lymfoproliferation medan andra kan utveckla PTLD även om EBV-DNA-nivån är ganska låg. Trots dessa svårigheter (vilka påverkar sensitivitet, specificitet och prediktiva värden) kan vissa riktlinjer för tolkning ges. Vid nivåer under 3.0 log Geq/mL i serum eller under 4.3 log Geq/mL i helblod är PTLD osannolik (19, 20), medan nivåer över 4.0 log Geq/mL i serum eller över 5.5 i kombination med tecken på lymfoproliferation (kliniskt, radiologiskt eller histologiskt) ger en stark misstanke om PTLD även om man inte kunnat bekräfta med påvisning av EBER i biopsi.

Diagnostik av övriga EBV-associerade tumörer

Nasofarynxcancer har stark association till EBV och kan i vårt land förekomma hos invandrare från är östasien där den är relativt vanlig. EBV-DNA-analys i serum/plasma kan ha betydelse för att bedöma tumörbörda och behandlingssvar (4).

Burkitts lymfom har stark association till EBV i kombination med malaria, och kan i vårt land förekomma hos invandrare från Afrika. EBV-DNA-analys tycks inte ha något värde.

Diagnostik av hemofagocyterande lymfohistiocytos

Den sekundära formen av HLH kan orsakas av infektion och EBV är en av de vanligaste orsakerna. Vid utredning av sekundär HLH ingår därför provtagning för undersökning av om EBV-infektion kan ligga bakom. I första hand görs serologisk analys (IgG och IgM).

Evidensgradering

Diagnostisk applikation	Evidensgrad
Monospot för diagnos av mononukleos	1
EBV IgM för diagnos av mononukleos	1
EBV-DNA för diagnos av mononukleos	1
EBV-DNA för monitorering efter transplantation	2
Föreslagna provtagningsintervall för EBV-DNA vid monitorering efter transplantation	3
Angivna gränsvärden för EBV-DNA-nivåer vid PTLD-riskbedömning	3

Referenser

1. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME (2012) Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol* 19: 14-20.
2. Fleisher GR, Collins M, Fager S (1983) Limitations of available tests for diagnosis of infectious mononucleosis. *J Clin Microbiol* 17: 619-624.
3. Gulley ML, Tang W (2010) Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev* 23: 350-366.
4. Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y (2008) Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease. *Rev Med Virol* 18: 305-319.
5. Niesters HG, van Esser J, Fries E, Wolthers KC, Cornelissen J, et al. (2000) Development of a real-time quantitative assay for detection of Epstein-Barr virus. *J Clin Microbiol* 38: 712-715.
6. Ruf S, Behnke-Hall K, Gruhn B, Bauer J, Horn M, et al. (2012) Comparison of six different specimen types for Epstein-Barr viral load quantification in peripheral blood of pediatric patients after heart transplantation or after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 53: 186-194.
7. Kullberg-Lindh C, Olofsson S, Brune M, Lindh M (2008) Comparison of serum and whole blood levels of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA. *Transpl Infect Dis* 10: 308-315.
8. van Doornum GJ, Guldemeester J, Osterhaus AD, Niesters HG (2003) Diagnosing herpesvirus infections by real-time amplification and rapid culture. *J Clin Microbiol* 41: 576-580.
9. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH, Jr. (2011) Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev* 24: 193-209.
10. Pitetti RD, Laus S, Wadowsky RM (2003) Clinical evaluation of a quantitative real time polymerase chain reaction assay for diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 22: 736-739.

11. Bauer CC, Aberle SW, Popow-Kraupp T, Kapitan M, Hofmann H, et al. (2005) Serum Epstein-Barr virus DNA load in primary Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol* 75: 54-58.
12. Everly MJ, Bloom RD, Tsai DE, Trofe J (2007) Posttransplant lymphoproliferative disorder. *Ann Pharmacother* 41: 1850-1858.
13. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, et al. (1995) Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 20: 1346-1353.
14. Lazda VA (2006) Evaluation of Epstein-Barr virus (EBV) antibody screening of organ donors for allocation of organs to EBV serostatus matched recipients. *Transplant Proc* 38: 3404-3405.
15. Sampaio MS, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S, Hutchinson IV (2012) Association of immunosuppressive maintenance regimens with posttransplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Transplantation* 93: 73-81.
16. Hoegh-Petersen M, Goodyear D, Geddes MN, Liu S, Ugarte-Torres A, et al. (2011) High incidence of post transplant lymphoproliferative disorder after antithymocyte globulin-based conditioning and ineffective prediction by day 28 EBV-specific T lymphocyte counts. *Bone Marrow Transplant* 46: 1104-1112.
17. van Esser JW, Niesters HG, van der Holt B, Meijer E, Osterhaus AD, et al. (2002) Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 99: 4364-4369.
18. Wagner HJ, Jabs W, Smets F, Wessel M, Fischer L, et al. (2000) Real-time polymerase chain reaction (RQ-PCR) for the monitoring of Epstein-Barr virus (EBV) load in peripheral blood mononuclear cells. *Klin Padiatr* 212: 206-210.
19. Wagner HJ, Fischer L, Jabs WJ, Holbe M, Pethig K, et al. (2002) Longitudinal analysis of Epstein-Barr viral load in plasma and peripheral blood mononuclear cells of transplanted patients by real-time polymerase chain reaction. *Transplantation* 74: 656-664.
20. Wagner HJ, Cheng YC, Huls MH, Gee AP, Kuehnle I, et al. (2004) Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 103: 3979-3981.

Cell- och vävnadsanalyser vid EBV-associerade lymfoproliferativa tillstånd och lymfoida tumörer

Birger Christensson

EBV-associerade lymfom, plasmacellstumörer och lymfoproliferativa tillstånd ses i ökad frekvens hos individer med nedsatt immunförsvar. Såväl hos individer med primära, medfödda immundefekter som vid sekundär, förvärvade immunbrist, som vid HIV och efter organ- eller allogen stamcellstransplantation, är risken ökad.

Det förekommer också lymfom och lymfoproliferativa tillstånd associerade med EBV hos individer utan tidigare känd immundefekt. Sannolikt bidrar i många fall inslag av kronisk antigenstimulering och kronisk inflammation till utvecklingen av dessa tillstånd. Inte sällan kan man anta ett det även föreligger ett subkliniskt nedsatt immunsvaret mot EBV eller immun senescens.

I tabell 1 och 2 listas de tillstånd med EBV-association som beskrivs i WHO's klassifikation av tumörer i hematopoetiska och lymfoida vävnader (1). Även i senaste utgåvan av Hematopathology (2) finns en genomgång av immundefektrelaterade lymfoproliferativa tillstånd och lymfoida tumörer.

Diagnostik

För att diagnostisera EBV-associerade lymfom, plasmacellstumörer och lymfoproliferativa tillstånd krävs histopatologisk diagnostik, kompletterad med immunhistokemisk/flödescytometrisk analys av cellfenotyp och in-situ hybridisering för påvisande av EBER (EBV nukleärt RNA). Därtill krävs ofta PCR-baserad analys avseende klonal rearrangering av B- och T-cellsreceptor gener.

För bästa möjlighet att nå diagnos insändes ofixerad kirurgiskt biopsimaterial (hel lymfkörtel eller vävnadsstycke av motsvarande omfattning). Ofixerat material bör insändas i koksaltlösning och bör nå laboratoriet inom 12 timmar, för att möjliggöra flödescytometrisk analys av suspenderade celler.

De lymfoproliferativa tillstånden och lymfomen kan ha varierande utseende i olika delar av vävnader och i olika lokaler vid samma tidpunkt. De kan också övergå från reaktiva lymfoproliferationer till maligna lymfom med tiden, varför omfattande och inte sällan upprepade biopsier kan behöva undersökas. Risken för lymfom är betydligt större hos individer med immunförsvarstörningar.

EBV-lymfom vid immunförsvarstörningar

Dessa störningar består av kombinationer av B-cellsstimulering och immundysreglering, såsom vid kronisk malaria, hiv-infektion, immunosuppression (exempelvis efter transplantation och patienter som behandlats med alemtuzumab) eller ärftliga immundefekter. Beroende på typ av immundefekt och typ av lymfom så varierar överrisken mellan 10-200 ggr vid primära immundefekter. Vid HIV (innan HAART) var risken för primärt CNS-lymfom och Burkittlymfom 1000 ggr den hos normalpopulationen. Risken för PTLD efter organtransplantation varierar mellan 1-5%, beroende på grad av immunosuppression. Vid allogen stamcells- och benmärgstransplantation ses generellt en låg PTLD-risk (<1%), men den kan vara högre t.ex. vid transplantation med navelsträngsblod utan föregående myeloablative konditionering och med ATG-innehållande immunosuppression.

I den nu aktuella klassifikationen av tumörer i hematopoetiska och lymfoid vävnad (1) beskrivs ett ökande antal lymfomtyper och lymfoproliferativa tillstånd associerade med EBV.

Även om EBV-associerade lymfom och lymfoproliferativa tillstånd i första hand drabbar individer med kända störningar i immunfunktioner, kan sådana också drabba individer utan tidigare känd immundefekt.

EBV-associerade lymfom

Merparten av de EBV-associerade lymfomen och lymfoproliferativa tillstånden är B-cellsderiverade. Ett sådant är Burkittlymfom (BL), som i sin endemiska form, vilken huvudsakligen drabbar barn och unga i malariaendemiska områden i Afrika, är EBV-positivt 100%. I sin sporadiska form och när den är HIV-associerad är BL EBV-positiv i 15-35% av fallen. Gemensamt för alla varianter av BL är att tumörcellerna förvärvat en translokation mellan onkogenen myc och immunoglobulinlocus. Lymfomcellernas proliferation styrs främst av den aktiverade onkogenen snarare än av EBV

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), är den vanligaste EBV-associerade lymfomtypen hos individer med primära och sekundära immundefekter. Men EBV-associerade DLBCL ses även hos vissa äldre lymfopatienter utan känd immundefekt och hos vissa individer som utvecklar lymfom efter tidigare cytostatikabehandling (tex methotrexat) eller efter kronisk inflammation. Lymfomatoid granulomat (LYG) är relativt ovanligt. Det är en angiocentrisk och angiodestruktiv lymfoproliferativ sjukdom som engagerar extranodala vävnader, ffa luftvägar. Vid LYG är lesionerna uppbyggda av EBV-positiva B-celler och tillblandade reaktiva T-celler, vilka oftast dominerar. LYG graderas (I-III) Den kliniska aggressiviteten anses stå i proportion till andelen av stora B-celler. Grad III uppfattas som ett aggressivt B-cellslymfom

Förutom de B-cellsderiverade non-Hodgkin lymfomen är ca 40% av Hodgkinlymfomen hos individer utan känd immundefekt EBV-positiva. Hodgkinlymfom (HL) skiljer sig från andra lymfomtyper genom att de maligna cellerna endast utgör några få procent av cellerna i tumörvävnaden. De resterande motsvarar snarast en reaktiv kronisk inflammationsprocess i vävnaden. De maligna cellerna vid HL, sk. Hodgkin- och Reed-Sternbergceller, har sitt ursprung från en klonal B-cellspopulation som uppvisar omfattande genetiska förändringar vilka påverkar dess fenotypiska uttryck på så sätt att vanliga B-cellsmarkörer såsom CD20 och ytimmunoglobulin ofta saknas. EBV:s definitiva roll i patogenesen av EBV-positiv HL återstår att klarlägga. Efter IM ses upp till 20 gånger ökad risk för utveckling av EBV-positiv HL inom 3-4 år.

Därtill ses vissa typer av NK/T-cells deriverade lymfom och lymfoproliferativa tillstånd som är EBV-associerade såsom extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ. Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ är oftast (>90 %) EBV-positiva. Särskilt vanligt är de i Sydostasien. T- och NK-celler infekteras normalt inte av EBV. Möjligen är EBV-infektionen av T-lymfocyter i sig en riskfaktor, eftersom T-cellerna inte kan kontrollera virusets latens. Hos barn förekommer sällsynta EBV-positiva lymfomliknande tillstånd; EBV-positiv T-cells lymfoproliferativ tillstånd och hydroa vacciniforme-liknande T-cells lymfom. Kronisk aktiv EBV-infektion kan i vissa fall föregå utveckling av ett EBV-positiv T-cellslymfom. Aggressiv NK-cellsleukemi, är en ovanlig form av leukemi som nästan alltid är EBV-associerad. Denna sjukdom ses oftare hos unga/medelålders vuxna av Asiatisk härkomst och är därför sällsynt i Sverige. Sjukdomsbilden är ofta fulminant med multiorgansvikt.

Lymfom som utvecklas hos HIV-infekterade individer utgörs huvudsakligen av aggressiva B-cellslymfom vilket kan utgöra den initiala manifestationen av AIDS. DLBCL är vanligare än BL och HL. Andra lymfomtyper ses mer specifikt hos HIV-positiva patienter såsom perifera effusionslymfom (PEL, tidigare även kallade Body cavity-based lymphomas, BCBL). De växer i lungsjäck, i perikardiet eller ascitesvätska, och är av B-cellsursprung, men saknar

många av de markörer som man associerar med B-celler såsom CD20. PEL är vanligen både HHV8- och EBV-positiva. Både EBV- och HHV8-gener bidrar till celltillväxt. Andra lymfom som ses mer frekvent hos HIV-patienter än icke-immundefekta är plasmablastiska lymfom och lymfom som uppkommer hos individer med HHV8-associerad Castlemans sjukdom.

X-linked lymfoproliferativt syndrom (XLP, även kallad Duncan's syndrom) är en ovanlig primär immundefekt som främst drabbar pojkar. Vid XLP kan en primär EBV-infektion leda till allvarliga komplikationer som fatal mononukleos eller ibland B-cellslymfom.

Tabell 1: Lymfom med EBV-association hos patienter med bakomliggande immundefekter

Bakomliggande tillstånd	Typ av Lymfoproliferativt tillstånd eller lymfom	EBV-relation (%)	Viralt genuttryck
Primära immundefekter: SCID, CVID WAS XLP	FIM EBV-LPD, DLBCL, HL DLBCL, HL, LYG FIM BL, DLBCL	?	?
HIV (ofta relativt höga CD4-tal) , (transplantation)	BL	30-50	Latensprogram I
HIV	DLBCL	30	Latensprogram III
HIV	Primärt CNS-lymfom	95-100	Latensprogram II-III
HIV	PEL HHV8+, EBV+	90	Latensprogram I
HIV	Plasmablastiskt lymfom	50	Latensprogram I
HIV	HL	80-100	Latensprogram II
Post-transplantation	Early lesion Polymorft PTLD, Monomorft PTLD (DLBCL, BL, plasmocytom/myelom, HL)	50-80	Latensprogram III
Andra iatrogena immundefekter (methotrexatbeh. tex)	DLBCL, HL, EBV-LPD	?	?

BL, Burkittlymfom; HL, Hodgkinlymfom; DLBCL, diffust storcelligt B-cellslymfom; PEL, primärt effusionslymfom; FIM, Fatal infektiös mononukleos; LYG, Lymfomatoid granulomatos; PTLD, posttransplanatorisk lymfoproliferativt tillstånd; EBV-LPD, EBV-associerat lymfoproliferativt tillstånd (polymorft)

Tabell 2: Lymfom med EBV-association som också ses hos patienter utan kända bakomliggande immundefekter

Epidemiologiska faktorer	Typ av Lymfoproliferativt tillstånd eller lymfom	Synonym/historisk annotering
Sällsynt. Asien; Japan Taiwan, Mexico	Systemisk EBV-positiv T-cells lymfoproliferativt tillstånd hos barn	Sporadisk FIM; fatalt EBV-associerat hemofagocytiskt syndrom. Allvarlig kronisk aktiv EBV-infektion
Sällsynt. Asien; Central och Sydamerika; Mexico	Hydroa vaccini-forme-lik (cutant) T-cellslymfom	EBV-transformerade T- eller NK-celler, överkänslighet mot solljus (T-celler) eller moskitbett (NK-celler)
Sällsynt. Asien; unga-medelålders	Aggressiv NK-cellsleukemi	Överkänslighet mot moskitbett; kronisk EBV-infektion; systemisk, fatalt EBV-associerat hemofagocytiskt syndrom
Inte ovanligt. Asien; Central och Sydamerika; Mexico men även i Sverige	Extranodalt T/NK-cellslymfom, nasal typ	Övre luftvägar; hud, GI-kanal; testis
Ovanligt. Asien men även i Sverige	EBV-positivt DLBCL hos äldre	Extranodalt; hud, lunga, tonsill, magsäck
Sällsynt. Vuxna med eller utan känd immundefekt	Lymfomatoid granulomatos	Extranodalt; Lunga, CNS, njure, lever, hud
Ovanligt. Vuxna med eller äldre utan känd immundefekt	Plasmablastiskt lymfom	Morfologiskt B-immunoblast, men fenotypiskt plasmaceller
Sällsynt. Japan	DLBCL associerat med kronisk inflammation	Efter pyothorax vid behandling av pleural eller pulmonell TBC;

Tabell 3: Kriterier för kategorisering av PTLD

Kategori	Histologi Vävnadsarkitektur	Histologi Cellbild	Fenotyp ISH	PCR IgH/TCR
Early lesion	Opåverkad	Lymfocyter, plasmaceller ±immunoblaster ±hyperplastiska folliklar	Polyklonala B- & tillblandade T-celler EBV+	Polyklonala B-celler eller mkt liten klonal population
Pleomorf PTLD	Störd	Full lymfoid utmognad	Polyklonala eller monoklonala B- & tillblandade T-celler EBV+	Klonala B- & polyklonala T-celler
Monomorf PTLD	Störd	Fyller kriterier för lymfom hos icke-immundefekta Vanligen DLBCL, BL, plasmocytom, myelom, T/NK-cellslymfom	Cellbild varierar med typ av lymfom ± EBV	Klonala B- eller T-celler
Hodgkin lymfom	Störd	Bild som klassiskt HL	Bild som klassiskt HL	IgH klonalitet kan påvisas i vissa fall

Referenser

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition, Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W , IARC, Lyon, 2008, ISBN-13 9789283224310

2. Hematopathology (chapters 55-56) Elaine S. Jaffe, MD, Nancy Lee Harris, MD, James W. Vardiman, MD, Elias Campo, MD, Daniel A. Arber, MD; Elsevier /Saunders 2011, ISBN 987-0-7216-0040-6