

Riattivazione di EBV in un paziente sottoposto a chemioterapia per metastasi da timoma misto invasivo

EBV reactivation in a patient undergoing chemotherapy for invasive thymoma

Salvatore Giordano¹, Diego Pampinella², Massimiliano Alù³,
Biagio Agostara³, Amelia Romano¹

¹U.O. Malattie Infettive, ARNAS Civico Palermo, Italy;

²Istituto di Patologia Infettiva e Virologia, Università degli Studi di Palermo, Italy;

³U.O. Oncologia Medica, ARNAS Civico Palermo, Italy

INTRODUZIONE

Pazienti affetti da patologia tumorale presentano un'aumentata suscettibilità alle infezioni.

Questa predisposizione trova nella patologia di base e soprattutto nella sua terapia le principali cause favorevoli. Negli ultimi anni è emerso il coinvolgimento dei virus erpetici in molte delle complicanze infettive osservate in pazienti sottoposti a cicli ripetuti con alcuni farmaci antineoplastici dotati di intensa attività immunosoppressiva. I virus erpetici (CMV, EBV, HSV1-2, VZV, HHV6-7) si caratterizzano per la capacità di entrare in latenza dopo l'infezione primaria e di indurre malattia anche a distanza di molti anni dall'esposizione iniziale [1].

Descriviamo un caso di parotidite bilaterale da riattivazione di EBV in un paziente sottoposto a chemioterapia per metastasi polmonari e pleuriche da timoma misto invasivo.

EBV E INTERAZIONI VIRUS-OSPITE

Il virus di Epstein-Barr (EBV) è diffuso in tutto in mondo ed è l'agente eziologico della Mononucleosi Infettiva (MI). Oltre l'80% della popolazione mondiale nella fascia di età superiore ai 30 anni mostra evidenza sierologica di esposizione ad EBV che, essendo uno dei più persistenti virus che infettano l'uomo, permane per tutto il resto della vita dell'individuo in uno stato di latenza [2].

L'infezione primaria viene generalmente acquisita durante l'infanzia ed è per lo più asintomatica; una percentuale variabile dal 25 al 70% degli adolescenti e degli adulti che si infettano per la prima volta con l'EBV sviluppa la sindrome clinica della IM [3]. Quest'ultima è caratterizzata da febbre, linfadenopatia generalizzata, faringite esudativa, splenomegalia, leucocitosi e presenza in circolo di mononucleati atipici.

EBV è un virus linfotropo appartenente alla famiglia *Herpesviridae*, sottofamiglia *gammaherpesvirinae*, denominato anche Herpes virus umano 4 (HHV-4), il cui genoma è costituito da una molecola di DNA lineare a doppio filamento [4, 5]. L'infezione primaria da EBV inizia nelle cellule epiteliali dell'orofaringe e successivamente si estende ai linfociti B che migrano attraverso la mucosa orofaringea. Le cellule B infettate costituiscono la sede elettiva di infezione latente nonché una fonte per la diffusione continua del virus. Nella gran parte dei soggetti infettati, il virus permane latente all'interno dell'organismo, in una piccola quantità di linfociti B, e può occasionalmente essere eliminato nella saliva. Pertanto l'infezione viene trasmessa per via aerea, attraverso contagio salivare diretto [6].

EBV è associato con alcune neoplasie nell'uomo: il linfoma di Burkitt e il carcinoma nasofaringeo [7, 8]. Nell'ospite immunocompromesso, EBV è in grado di provocare una patologia linfoproliferativa che, nel soggetto trapiantato, è stata denominata *post-transplant lymphoproliferative disorder*

(PTLD) [9]. Vi è crescente evidenza di implicazione di EBV nella patogenesi di altre neoplasie: tumori delle ghiandole salivari, carcinoma della mammella, carcinoma epatocellulare e timoma [10-13].

Il potenziale oncogenico del virus è attribuito alla sua capacità di indurre la proliferazione incontrollata dei linfociti B umani *in vitro*, fenomeno conosciuto come immortalizzazione o trasformazione. Tale fenomeno sarebbe innescato e mantenuto da alcune proteine codificate da geni di infezione latente di EBV (EBNA 1-6; LMP 1-2; EBER 1-2). In particolare, l'EBNA-4 svolgerebbe un ruolo molto importante nella regolazione della morte cellulare programmata, probabilmente regolando il livello di espressione di geni cellulari (CD40, CD77) e di protooncogeni (Bcl-2) [14]. Anche la proteina LMP1 potrebbe svolgere un importante ruolo nella oncogenesi, attraverso l'interazione con proteine della famiglia dei recettori del *tumor necrosis factor* [15].

■ CASO CLINICO

Un paziente maschio di 53 anni, originario dell'Italia meridionale, affetto da metastasi polmonari e pleuriche da timoma misto invasivo, ha intrapreso nell'Ottobre 2006 chemioterapia anti-blastica secondo lo schema PAC (cisplatino 80 mg + adriamicina 80 mg + ciclofosfamida 800 mg). Dopo due mesi, il paziente si ricoverava per proseguire la chemioterapia, ma veniva sottoposto a terapia antibiotica per la comparsa di tosse con espettorato mucopurulento e lieve peggioramento della dispnea. È stato quindi effettuato il III ciclo della suddetta chemioterapia, ridotta di dosaggio per la tossicità ematologica e gastroenterologica registrata al ciclo precedente.

Nel Gennaio 2007 il paziente si recava presso il Pronto Soccorso del nostro Presidio Ospedaliero per la comparsa di esteso edema del collo e del volto. Sono state richieste consulenze otorinolaringoiatrica e successivamente quella infettivologica. All'esame obiettivo si evidenziava parotidopatia di verosimile genesi infettiva o micotica da imputare allo stato di immunodepressione da chemioterapia (ultimo ciclo concluso il 28 Dicembre 2006). Veniva quindi ricoverato presso la divisione di Oncologia Medica dove sono state effettuate RX torace (opacamento pleurogeno basale sx in incremento rispetto ai radiogrammi precedenti) ed ecografia del collo (parotidi aumentate di volume ed ecostruttura diffusamente disomogenea; assenza di lesioni focali; linfonodi

L-C bilaterali ovoidali iperplastici). Sono stati eseguiti inoltre esami ematochimici (Emocromo: GR 3370000/uL; Hb 10.0 g/dL; HCT 31.2%; MCV 92.6 fl; MCH 29.7 pg; PLT 287000/uL; GB 4350/uL: N 34.7%, L 50.1%, M 14.3%, E 0.2%, B 0.7%. PCR: 9.36 mg/dL), sierologici (CMV IgM/IgG: negativo/positivo. EBV-VCA IgM/IgG: positivo/positivo; EBV-EBNA IgG: positivo. Toxoplasma IgM/IgG: negativo/positivo) e colturali (Emocoltura: assenza di sviluppo. Coltura tampone dotto di Stesone dx e sn: flora batterica saprofitica. Coltura tampone faringeo: flora batterica saprofitica. Coltura per miceti tampone dotto di Stesone dx e sn: *Candida albicans*. Coltura per miceti su tampone faringeo: rare colonie di *Geotrichum capitatum*). Visionati i risultati sierologici, è stata richiesta PCR-EBV su sangue periferico (23.000 copie/100.000 cellule). In data 22 Gennaio il paziente eseguiva TC collo-torace senza e con m.d.c (millimetri linfonodi LC bilaterali; riduzione del versamento pleurico a sinistra; persistenza della formazione nodulare di dimensioni bicentriche in sede basale omolaterale, immutata rispetto al precedente RM del 23 Agosto 2006; formazione nodulare di dimensioni millimetriche in corrispondenza del segmento basale posteriore del lobo inferiore di destra; LN di dimensioni millimetriche in sede mediastinica) e TC addome (non evidenza di lesioni focali al fegato; normale aspetto TDM di pancreas, surreni e reni; tenue area ipodensa di dimensioni centimetriche carico del III medio della milza; non significative presenze linfonodali; vescica a pareti regolari).

■ DISCUSSIONE

Nel caso clinico che descriviamo, l'infezione da EBV sembra essere l'elemento eziologico unificante in grado di spiegare sia lo sviluppo del timoma misto, sia la parotidite bilaterale [16, 17]. Negli ultimi anni sono emerse numerose evidenze a favore del coinvolgimento dei virus erpetici in molte delle complicanze infettive che possono seguire a cicli ripetuti di chemioterapia antineoplastica.

Il deficit dell'immunità cellulare, inoltre, spiega molte delle superinfezioni che frequentemente accompagnano le riattivazioni erpetiche nell'ospite immunocompromesso.

L'insorgenza della complicanza infettiva determina ritardi nella ideale successione dei cicli di terapia anti-blastica (*dose-intensity*), può causare la comparsa di fenomeni di tossicità legati alla tera-

pia anti-infettiva e sicuramente peggiora la qualità di vita dei pazienti (ad esempio con necessità di ricoveri prolungati). Non secondario, infine, è l'impatto delle complicanze infettive sui costi assistenziali.

L'approccio multidisciplinare, coinvolgente oncologi, infettivologi e microbiologi, rappresenta certamente la modalità ottimale per poter gestire in modo adeguato le complicanze infettive nel

sogetto con deficit dell'immunità cellulo-mediata. Ciò soprattutto a causa della crescente intensità ed aggressività delle terapie antineoplastiche e della comparsa di preoccupanti fenomeni di resistenza agli antibiotici e di quadri clinici insoliti.

Key words: Epstein-Barr virus, immunocompromised, thymoma, reactivation.

RIASSUNTO

Negli ultimi anni è emerso il coinvolgimento dei virus erpetici in molte delle complicanze infettive osservate in pazienti sottoposti a cicli ripetuti con farmaci antineoplastici dotati di intensa attività immunosoppressiva. Descriviamo un caso di parotidite bilaterale da riattivazione di EBV in un paziente sottoposto a chemioterapia per metastasi da timoma misto invasivo.

Un soggetto di 53 anni, affetto da metastasi polmonari e pleuriche da timoma misto invasivo, ha intrapreso nell'Ottobre 2006 chemioterapia antitumorale con cisplatino, adriamicina e ciclofosfamide. Nel Gennaio 2007 il paziente, dopo consulenza infettivologica, si ricoverava presso la divisione di Oncologia Medica per la comparsa di parotidopatia bilaterale di verosi-

mile genesi infettiva o micotica da imputare allo stato di immunodepressione da chemioterapia (ultimo ciclo il 28/12/2006). Durante il ricovero sono stati eseguiti esami ematochimici di routine, sierologici (EBV-VCA IgM/IgG: positivo/positivo; EBV-EBNA IgG: positivo), colturali e strumentali. Visionati i risultati sierologici, è stata richiesta PCR-EBV su sangue (23000 copie/100000 cellule).

Nel caso clinico che descriviamo, l'infezione da EBV sembra spiegare sia lo sviluppo del timoma misto, sia la parotidite bilaterale. L'approccio multidisciplinare, coinvolgente oncologi, infettivologi e microbiologi, rappresenta il modo migliore per gestire le complicanze infettive nel soggetto con deficit dell'immunità cellulo-mediata.

SUMMARY

Over the last few years evidence has emerged to indicate the involvement of herpes viruses in several infectious complications observed in patients undergoing antitumor chemotherapy. We present a case of bilateral parotiditis due to EBV reactivation in a patient who had received chemotherapy because of an invasive thymoma.

In October 2006, a 53-year-old man with pulmonary and pleural metastases owing to an invasive thymoma, was started on chemotherapy with cisplatin, adriamycin and cyclophosphamide. In January 2007, after consultation with an infectious disease specialist, the patient was admitted to the oncology department because of bilateral swelling of the parotid glands which was most likely of infectious or mycotic origin and attributed to immunosup-

pression by chemotherapy (the last cycle was completed on 28th December 2006). During his hospital stay, the patient underwent routine blood tests, serological tests (EBV-VCA IgM/IgG: positive/positive, EBV-EBNA IgG: positive), cultural and instrumental tests. Due to the serological results, we decided to search for EBV in blood by using PCR (23,000 copies/100,000 cells). We hypothesize that EBV infection could have caused both thymoma and bilateral parotiditis.

Accordingly, a multidisciplinary approach, including consultation with an oncologist, infectious disease and microbiology specialists, is the best way to manage infectious complications in patients with a deficit of cell-mediated immunity.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Croen K.D. Latency of the human herpes viruses. *Ann. Rev. Med.* 42, 61-67, 1991.
- [2] Black F.L., Woodall J.P., Evans A.S., Lieberhaber H., Henle G. Prevalence of antibody against viruses in the

Tiriyo, an isolated Amazon tribe. *Am. J. Epidemiol.* 91, 430-438, 1970.

[3] Peter J., Ray C.G. Infectious mononucleosis. *Pediatr. Rev.* 19, 276-279, 1998.

[4] Kieff E., Rickinson A.B. Epstein-Barr virus and its replication. In: Knipe D.M., Howley P.M. eds. *Fields*

- Virology*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 2511-73.
- [5] Rickinson A.B., Kieff E. Epstein-Barr virus. In: Knipe D.M., Howley P.M. eds. *Fields Virology*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 2575-2627.
- [6] Liebowitz D., Kieff E. Epstein-Barr virus. In: *The Human Herpesviruses*, Edited by Roizman B, Whitley R., Lopez C., New York, Raven Press, 1993, p.107.
- [7] Epstein M.A., Barr Y.M., Achong B.G. Studies with Burkitt's lymphoma. *Wistar Inst. Symp. Monogr.* 4, 69-82, 1965.
- [8] Andersson-Anvret M., Forsby N., Klein G., Henle W. Relationship between the Epstein-Barr virus and undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: correlated nucleic acid hybridization and histopathological examination. *Int. J. Cancer* 20, 486-494, 1977.
- [9] Nalesnik M.A., Makowka L., Starzl T.E. The diagnosis and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Curr. Probl. Surg.* 25, 367-472, 1988.
- [10] Raab-Traub N., Rajadurai P., Flynn K., Lanier A.P. Epstein-Barr virus infection in carcinoma of the salivary gland. *J. Virol.* 65, 7032-7036, 1991.
- [11] Bonnet M, Guinebretiere J-M, Kremmer E, et al. Detection of Epstein-Barr virus in invasive breast cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 1376-1381, 1999.
- [12] Sugarawa Y., Mizugaki Y., Uchida T., et al. Detection of Epstein-Barr virus (EBV) in hepatocellular carcinoma tissue: a novel EBV latency characterized by the absence of EBV-encoded small RNA expression. *Virology* 256, 196-202, 1999.
- [13] Leywraz S., Henle W., Chahinian A.P., et al. Association of Epstein-Barr virus with thymic carcinoma. *New Engl. J. Med.* 213, 1296-1299, 1985.
- [14] Silins S.L., Sculley T.B. Burkitt's lymphoma cells are resistant to programmed cell death in the presence of the Epstein-Barr virus latent antigen EBNA-4. *Int. J. Cancer* 60, 65-72, 1995.
- [15] Izumi K.M., Kaye K.M., Kieff E.D. The Epstein-Barr virus LMP1 amino acid sequence that engages tumor necrosis factor receptor associated factors is critical for primary B lymphocyte growth transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1447-1452, 1997.
- [16] Chen P.C., Pan C.C., Yang A.H., Wang L.S., Chiang H. Detection of Epstein-Barr virus genome within thymic epithelial tumours in Taiwanese patients by nested PCR, PCR in situ hybridization, and RNA in situ hybridization. *J. Pathol.* 197, 5, 684-688 2002.
- [17] Morgan D.G., Niederman J.C., Miller G., Smith H.W., Dowaliby J.M. Site of Epstein-Barr virus replication in the oropharynx. *Lancet* 1, 2, 1154-1157, 1979.