

Epstein-Barr-virus-associeret lymfom hos en patient med colitis ulcerosa i behandling med azathioprin

Klinisk assistent Kristian Kofoed,
1. reservelæge Marianne Kiszka-Kanowitz,
overlæge Jens Mørch Albrechtsen & overlæge Ove Andersen

Hvidovre Hospital, Klinisk Forskningsenhed, Infektionsmedicinsk Afdeling, Gastroenheden og Patologisk Afdeling

Resume

En 28-årig mand med colitis ulcerosa, der var blevet behandlet i ti år med azathioprin (AZA), kom hjem fra Centralasien og havde feber, forstørret lever og milt, hævede lymfeknuder og pancytopeni. En test for akut Epstein-Barr-virus (EBV) infektion var positiv. Efter to uger fik han multiorgansvigt og døde; den efterfølgende sektion viste storcellet B-lymfom. Patienter, der har inflammatoriske tarmsygdomme og samtidig er i behandling med AZA eller 6-mercaptopurine, har en beskedent, men øget forekomst af EBV-associerede lymfomer.

Azathioprin (AZA) eller 6-mercaptopurine (6-MP) er førstevalgsbehandling af steroidafhængig inflammatorisk tarmsygdom (IBD). Immunmodulerende terapi er associeret med en øget forekomst af Epstein-Barr-virus (EBV)-positive lymfomer (specielt hos transplanterede patienter) [1-3].

EBV-positive lymfomer er ligeledes beskrevet hos patienter, der har IBD og er i behandling med AZA/6-MP [1-3].

Den efterfølgende sygehistorie beskriver et fatalt forløb af EBV-positiv lymfom hos en patient, der havde IBD og var i behandling med AZA.

Sygehistorie

En 28-årig mand, der havde colitis ulcerosa og havde været i vedligeholdelsesbehandling med mesalazin og AZA gennem ti år, fik i forbindelse med udstationering i Centralasien feber og hævede lymfeknuder. Patienten blev indlagt på et lokalt hospital, hvor man anbefalede ophør med AZA, hvilket patienten imidlertid ikke ønskede af frygt for opblussen af tarmsygdommen. På mistanke om hæmatologisk sygdom blev der udtaget en forstørret lymfeknude. Denne viste uspecifikke reaktive forandringer. Patienten blev forsøgt behandlet med flere slags antibiotika, blandt andet ampicillin og chloramphenicol, men uden klinisk effekt.

Ved indlæggelsen på infektionsmedicinsk afdeling var patienten fortsat højfebril, men uden fokale symptomer fraset et universelt eksantem, der efterfølgende blev tolket som udløst af EBV-infektionen. Eksantemet blev yderligere forværret i forbindelse med ampicillinbehandling.

Biokemisk fandtes pancytopeni, let påvirkning af levertal,

faktor 2, 7 og 10 nedsat til 0,43 samt C-reaktivt protein på 33 mg/l. AZA blev derfor seponeret.

Gennem de følgende uger gennemgik patienten et ekstensivt udredningsprogram, der inkluderede diverse dyrkninger og serologiske test for hepatitis, toksoplasmose, syfilis, borrelia, rickettsiose, EBV, cytomegalovirus, hiv, herpes, *cat scratch disease*, leptospirose, hæmragisk feber og kryptokokker. Der blev påvist forhøjede EBV-antistofniveauer, hvilket tydede på primær infektion i sen fase. EBV blev ligeledes påvist med polymerasekædereaktion (PCR).

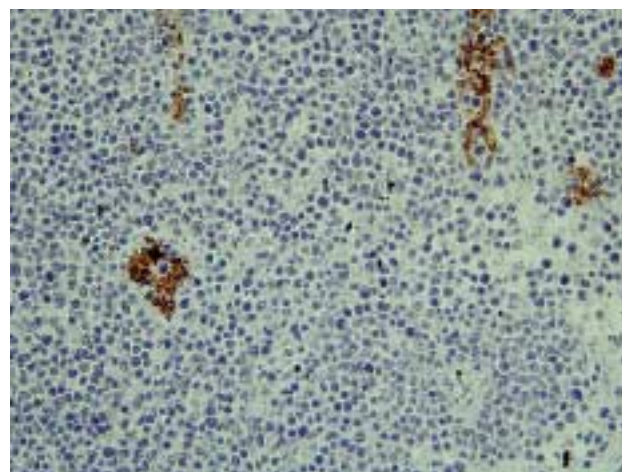
I hele forløbet var patienten febril, og på trods af behandling med bredspektret antibiotika fik han multiorgansvigt med respirationsinsufficiens, takykardi, påvirkning af centralnervesystemet, meteorisme, blodige afføringer og tiltagende leverpåvirkning.

En lumbalpunktur gav ingen umiddelbar forklaring på patientens cerebrale tilstand, men cerebrospinalvæsken var PCR-positiv for EBV, og cytologi viste lymfocytær inflammation.

En sigmoideoskopi viste svære colitisforandringer, og der blev derfor givet højdosis steroid. En eksplorativ laparotomi gav ingen forklaring på patientens multiorgansvigt, og på trods af maksimal intensivterapi døde patienten 16 dage efter hjemkomsten til Danmark.

Det kliniske billede var foreneligt med virusinduceret hæmfagocytisk syndrom, som dog ikke kunne bekræftes ved knoglemarvsundersøgelse. Undersøgelse for kendte mutationer, der er associeret med Duncans syndrom [4], var ligeledes negativ.

Ved sektionen blev der påvist højmalignt, storcellet B-lymfom med primært udgangspunkt i ventrikel/tarm og med



Figur 1. Tarmslimhinden med lymfomvæv (sektionsmateriale). Resterne af kirtler (brunfarvet) immunhistokemisk farvet for cytokeratin (KL1).

lymfominfiltration i leveren, galdeblæren, hjertet og hjernen (**Figur 1**).

Diskussion

Positiv EBV-serologi kan være udtryk for en akut infektion, men det er velkendt, at andre virale infektioner, autoimmune sygdomme og maligne hæmatologiske tilstande kan give anledning til et uspecifikt immunoglobulin M-respons og dermed positiv EBV-serologi [4]. I denne sygehistorie er der formentlig tale om en reaktivering af EBV i de latent inficerede B-lymfocytter, om end en akut infektion ikke kan udelukkes. AZA-behandling er associeret med udvikling af EBV-positive lymfomer hos organtransplanterede (*post transplant lymphoproliferative disorders*), og det er rapporteret, at patienter, der har inflammatoriske tarmsygdomme og samtidig er i behandling med AZA eller 6-MP, har en øget forekomst af EBV-associerede lymfomer [1-3]. Denne association er hovedsagelig rapporteret i kasuistikker. De fleste lymfomtilfælde er set hos relativt unge mænd; de har hovedsagelig været ekstranodale og lokaliserede i tarmen [1-3]. I en opgørelse fra Mayo Clinic fandt man, at fem ud af syv IBD-patienter med EBV-positive lymfomer var i behandling med AZA/6-MP, hvorimod det samme kun var tilfældet hos en ud af 11 patienter med EBV-negative lymfomer [1]. Det er vigtigt at understrege, at den relative risiko er beskeden, og at man fortsat bør anvende AZA/6-MP, når der er indikation herfor [5].

Konklusion

Positiv EBV-serologi hos en IBD-patient, der er i behandling med AZA/6-MP, kan skyldes et EBV-associeret lymfom. Der er indicier for, at forekomsten af EBV-positive lymfomer i denne patientgruppe er stigende [1].

Summary

Kristian Kofoed, Marianne Kiszka-Kanowitz,
Jens Mørch Albrechtsen & Ove Andersen:

Epstein-Barr virus-associated large B-cell lymphoma in patient with colitis ulcerosa treated with azathioprine
Ugeskr Læger 2008;170(15):1255

A 28-year-old man with ulcerative colitis treated for 10 years with azathioprine (AZA) returned from Central Asia with fever, swollen lymph glands, hepatosplenomegaly, and pancytopenia. He was tested positive for acute Epstein-Barr virus (EBV) infection. Before the final diagnosis of EBV-associated large B-cell lymphoma was confirmed, he died from multiple organ failure. AZA and 6-mercaptopurine are associated with the development of EBV-positive lymphomas in organ-transplanted patients. This type of lymphoma is a rare complication in inflammatory bowel disease.

Antaget: 7. maj 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Dayharsh GA, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002;122:72-7.
2. Juffermans NP, Jager A, Kersten MJ et al. Epstein-Barr virus-related lymphomas in patients with inflammatory bowel disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1859-63.
3. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54:1121-5.
4. Obel N, Dissing PB, Nielsen LP. Mononucleose – diagnose og behandling. *Ugeskr Læger* 2001;163:3335-7.
5. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000;118:1018-24.