

*Dominika Dęborska-Materkowska, Anna Sadowska, Bartłomiej Matłosz,
Jolanta Żegarska, Magdalena Durlik*

ZAKAŻENIE LUDZKIM WIRUSEM HERPES TYPU 6 U BIORCY ALLOPRZESZCZEPU NERKI – OPIS PRZYPADKU

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytut Transplantologii AM w Warszawie.
Kierownik Kliniki: Magdalena Durlik

Opisany przypadek dotyczy 44-letniej kobiety po drugim przeszczepieniu nerki od dawcy zmarłego, u której w trakcie zakażenia wirusem herpes typu 6 (HHV-6) potwierdzono histopatologicznie proces ostrego odrzucania przeszczepu.

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, ludzki wirus herpes typu 6, odrzucanie
Keywords: renal transplantation, human herpesvirus -6, rejection

WSTĘP

Występowanie infekcji u biorców przeszczepu jest związane ze stosowaniem leczenia immunosupresyjnego, które nie tylko zmniejsza odporność na egzogenne zakażenia, ale też może przyczyniać się do aktywacji istniejących już zakażeń przewlekłych. Ludzki wirus herpes typu 6 (HHV6 = *human herpes virus type 6*) został po raz pierwszy wyizolowany z krwi obwodowej pacjentów z chorobą limfoproliferacyjną przez *Salahuddina* w 1986 roku (1). Analiza m.in. polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych genomu, danych epidemiologicznych, sekwencji nukleotydu, pozwoliła na wyodrębnienie dwóch podtypów HHV-6: HHV-6A i HHV-6B (2,3). Pierwotne zakażenie jest najczęstsze u dzieci, między 6 a 24 miesiącem życia (4). W stanach obniżonej odporności dochodzi do reaktywacji zakażenia, czyli ekspresji genów wirusa w postaci replikacji i wysiewu do docelowych narządów. Zakażenie HHV-6 występuje u średnio 32% biorców przeszczepu narządowego oraz 48% biorców szpiku. Infekcja HHV-6 może przebiegać bezobjawowo, jedynie ze stanem podgorączkowym, ale może mieć, zwłaszcza nieleczone, ciężki, uogólniony, nierzadko śmiertelny przebieg z zajęciem narządów wewnętrznych. Po zabiegu przeszczepienia opisano związek zakażenia wirusem z występowaniem m.in. zapalenia mózgu, supresji szpiku kostnego, zapalenia płuc, zapalenia wątroby czy stanów gorączkowych (5).

Wciąż dyskutowana jest rola HHV-6 w występowaniu nie tylko powikłań typowych dla zakażenia wirusowego, ale również z racji immunomodulacyjnych właściwości HHV-6, jego potencjalnego wpływu na procesy ostrego odrzucania czy przewlekłej nefropatii.

OPIS PRZYPADKU

44-letnia chora z niewydolnością nerek własnych najprawdopodobniej w przebiegu przewlekłego kłębuszkowego ich zapalenia, została zakwalifikowana do drugiego zabiegu przeszczepienia. We wczesnym okresie po pierwszym zabiegu przeszczepienia chora przebyła pierwotne zakażenie CMV.

W związku z wywiadem utraty pierwszego przeszczepu w przebiegu najprawdopodobniej mikroangiopatii zakrzepowej, po drugiej transplantacji otrzymała leczenie immunosupresyjne w schemacie bez inhibitorów kalcyneuryny, w którego skład wchodziły: glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetilu i daklizumab.

U dawcy nerki stwierdzono cechy przebycia zakażenia HHV-6, nie potwierdzono natomiast cech zakażenia HBV, HCV oraz HIV. Status serologiczny dawcy w kierunku zakażenia CMV był nieznany.

W surowicy badanej pacjentki stwierdzono obecność przeciwciał w klasie IgG anty CMV, HHV-6 oraz HCV. Nie stwierdzono przeciwciał anty CMV i anty HHV-6 w klasie IgM. Antygen HBs był ujemny.

Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, czynność nerki ulegała stopniowej poprawie. Chora nie wymagała przetoczenia krwi w okresie okołoperacyjnym.

Po zabiegu transplantacji chora otrzymała standardową profilaktykę trimetoprimem + sulfametoxazolem, nystatyną oraz acyklovirem.

W 6 dobie po przeszczepieniu pacjentka zagorączkowała do 38,6°C bez dreszczy. W badaniu fizykalnym, badaniach biochemicznych (morfologia, AST/ALT, bilirubina, GGTP, badanie ogólne moczu), rtg klatki piersiowej nie stwierdzono istotnych odchyień. Poziom kreatyniny w surowicy krwi wynosił 1,7 mg/dl. Po zabezpieczeniu materiału diagnostycznego, z uwagi na objawy zakażenia u chorej, we wczesnym okresie potransplantacyjnym wdrożono empirycznie, dożylnie leczenie piperacyliną z tazobaktamem oraz flukonazolem. W 10 dniu po zabiegu odnotowano u chorej dalszy wzrost ciepłoty ciała do 39,5°C oraz biegunkę. W badaniach biochemicznych obserwowano wzrost wartości AST do 226 U/l oraz ALT do 908 U/l, poziomu kreatyniny do 1,79 mg/dl, spadek wartości płytek krwi do 107 G/l, hemoglobiny do 8,8 g/dla oraz białkomocz rzędu 3,5 g/d. W badaniu USG nie stwierdzono nieprawidłowości.

Rozszerzono spektrum leczenia antybakteryjnego dołączając do leczenia cefepim i vankomycynę, odstawiono piperacylinę z tazobaktamem. Z uwagi na brak danych dotyczących zakażenia CMV dawcy i wywiad pierwotnej infekcji CMV u biorczyni przeszczepu, rozpoczęto empirycznie leczenie gancyklovirem.

W związku z pogorszeniem czynności przeszczepu wykonano biopsję nerki przeszczepionej. W ocenie morfologii biopsjatu opisano ostre odrzucanie (IIA według klasyfikacji z Banff 97'). Włączono leczenie dożylnymi wlewami metylprednizolonu. W wynikach dotychczas wykonanych posiewów z rany pooperacyjnej, końcówek drenów redona, moczu i krwi nie stwierdzono obecności żadnego patogenu. Badanie kału na obecność pałeczek *Salmonella*, *Shigella* oraz w powolną kierunku *Clostridium difficile* było negatywne. Antygen pp65 CMV, izolacja wirusa CMV metodą *shell vial* – negatywne. W badaniu w kierunku zakażenia EBV nie potwierdzono cech aktywnej infekcji (brak przeciwciał w klasie IgM anty EBV *viral capsid antigen* (VCA), i IgG *early antigen* (EA), obecne przeciwciała w klasie IgG EBV VCA i IgG anty *Epstein-Barr nuclear antigen* (EBNA)).

W 16 dniu po transplantacji obserwowano ustąpienie gorączki, poprawę czynności nerki przeszczepionej-p.kr 1,48mg/dl, normalizację poziomu aminotransferaz (AST 95 U/l, ALT 542 U/l), oraz płytek krwi –116G/l.

W 23 dniu po TPN obserwowano ponowne pogorszenie czynności nerki przeszczepionej do 2,3 mg/dl, w ocenie morfologii biopsjatu kolejnej biopsji wykazano ostre odrzucanie (klasa III wg Banff 97'). Wdrożono ponownie leczenie metylprednizolonem przez 10dni. Empiryczne leczenie gancyklowirem kontynuowano przez 32 dni poTPN. Obserwowano stopniową poprawę czynności przeszczepu ze spadkiem poziomu kreatyniny do 1,28mg/dl oraz ustąpienie małopłytkowości, normalizację poziomu aminotransferaz i stanu ogólnego chorej.

W 42 dniu po zabiegu przeszczepienia chora została wypisana do domu. Nie ustalono jednak czynnika etiologicznego zakażenia będącego powodem przedłużenia hospitalizacji chorej po zabiegu transplantacji. Przeprowadzono zatem retrospektywną analizę zabezpieczonej w temperaturze – 80°C surowicy, którą następnie przebadano w kierunku obecności przeciwciał w klasie IgM anty HHV-6 oraz materiału genetycznego obu podtypów; HHV-6A i HHV-6B. W wyniku przeprowadzonej retrospektywnej analizy przed zabiegiem transplantacji nie stwierdzono w surowicy cech aktywnego zakażenia HHV-6. W 7 dniu stwierdzono obecność DNA HHV-6A ($8,2 \times 10^6$ kopii/mL), w 14 DNA HHV-6A ($9,35 \times 10^3$ kopii/mL) oraz przeciwciała w klasie IgM anty HHV-6, zaś w 28 dniu, czyli pod koniec empirycznie przeprowadzonego leczenia gancyklowirem nie potwierdzono obecności DNA HHV-6, nadal stwierdzano natomiast obecność przeciwciał w klasie IgM.

OMÓWIENIE PRZYPADKU

Zakażenie HHV-6 jest uznawane za przyczynę szerokiego spektrum objawów chorobowych po przeszczepieniu narządu. Przedstawiony przypadek potwierdza możliwość objawowego zakażenia podtypem A wirusa.

Opisana przez nas pacjentka zagorączkowała w 6 dobie po transplantacji. W tym okresie po wykluczeniu zakażenia bakteryjnego należy podejrzewać zakażenie wirusowe. Chora pozostawała na profilaktyce acyklowirem, w związku z czym zakażenie *herpes simplex virus* (HSV) czy *Varicella-Zoster virus* (VZV) wydaje się mało prawdopodobne, nie było też żadnych objawów klinicznych, zmian skórnych charakterystycznych dla wspomnianych zakażeń. Zakażenie CMV występuje zazwyczaj w późniejszym okresie potransplantacyjnym, ponadto zostało wykluczone kilkoma metodami diagnostycznymi. Zakażenie HHV-6 jako jedyne potwierdzono również metoda ilościową w surowicy.

Dotychczas opisywano pojedyncze przypadki kliniczne objawowej choroby wirusowej HHV-6. Przykładem jest śmiertelny przypadek 35-letniej chorej po transplantacji nerki, z utrzymującą się gorączką, zespołem hemofagocytarnym z zajęciem wątroby i centralnego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HHV-6, a następnie powikłanego wtórną uogólnioną infekcją grzybiczą (6). Inny przypadek po przeszczepieniu nerki i trzustki dotyczy 29-letniego mężczyzny, z gorączką, zapaleniem mózgu, zapaleniem wątroby i pancytopenią wtórnymi do zakażenia HHV-6 potwierdzonego metodami serologicznymi, PCR i hodowlą komórkową (7).

Do tej pory w większości opisywanych przypadków, tak u biorców szpiku (8,9) jak i wątroby (10,11,12) czynnikiem etiologicznym objawowego zakażenia HHV-6 był podtyp

B wirusa. U opisywanej przez nas chorej nie potwierdziliśmy obecności podtypu B HHV-6 w surowicy. W jednej z ostatnich publikacji dotyczących biorców komórek hematopoetycznych wykazano występowanie podtypu B wirusa w przeważającej mierze w limfocytach krwi obwodowej, natomiast w osoczu znacząco częściej stwierdzano podtyp A wirusa (5). Kilka opisanych przypadków klinicznych zakażenia HHV-6A wskazuje na jego właściwości neurotropowe oraz możliwość powodowania zagrażającego życiu, uogólnionego zakażenia u chorych z obniżoną odpornością (6, 13). Poza kilkoma wspomnianymi przypadkami kliniczne znaczenie zakażenia HHV-6A pozostaje niejasne.

Po przeszczepieniu, zakażenie HHV6, podobnie do CMV, było opisywane jako jeden z potencjalnych czynników wpływających na pogorszenie czynności przeszczepionego narządu oraz wystąpienie procesu ostrego odrzucania po transplantacji (14-16). Związek zakażenia wirusowego z procesem ostrego odrzucania pozostaje wciąż przedmiotem dyskusji. Okuno i wsp. sugerowali możliwość zakażenia komórek przeszczepionej nerki przez HHV-6, a następnie związek aktywnej infekcji z procesem ostrego odrzucania (17). W innym badaniu obserwowano wzrost ekspresji molekuł adhezyjnych w komórkach przeszczepionej wątroby zakażonych HHV-6 (18), zaś autorzy sugerowali możliwość wpływu wirusowej stymulacji immunologicznej na indukcję procesu ostrego odrzucania. Wade i wsp. wykazali związek pomiędzy pierwotnym zakażeniem HHV-6 a rozwojem procesu odrzucania w przeszczepionej nerce u dzieci (19). Wykazali też, że pod wpływem reaktywacji zakażenia HHV-6 lub EBV narząd przeszczepiony od zmarłego dawcy jest częściej odrzucany aniżeli narząd pochodzący od żywego dawcy. Potwierdzone w opisywanym przypadku ostre odrzucanie przeszczepionej nerki mogło być zatem pośrednio indukowane zakażeniem HHV-6. Według niektórych autorów przypadki objawowego zakażenia HHV-6 są najczęściej związane z współistnieniem zakażenia CMV (20). Powyższy przypadek wydaje się jednak potwierdzać możliwość pełnoobjawowego izolowanego zakażenia HHV-6 bez współzakażenia CMV.

Istnieją prace, w których autorzy nie wykazali związku pomiędzy procesem ostrego odrzucania i zakażeniem wirusowym (21).

Implikacje kliniczne zakażenia HHV-6A i HHV-6B u biorców przeszczepu pozostają wciąż przedmiotem dyskusji. Omówiony przypadek potwierdza możliwość pełnoobjawowego zakażenia podtypem A HHV-6 u biorcy przeszczepu nerki. Po transplantacji, HHV-6 może być czynnikiem etiologicznym gorączki o niejasnej etiologii, jak również prawdopodobny wydaje się związek zakażenia HHV-6 z wystąpieniem procesu ostrego odrzucania. Zakażenie HHV-6 powinno być brane pod uwagę u biorców przeszczepu nerki, u których występują cechy zakażenia wirusowego, zwłaszcza gdy standardowa diagnostyka w kierunku CMV czy EBV przynosi negatywny rezultat.

D Dęborska-Materkowska, A Sadowska, B Matlosz, J Żegarska, M Durlik

HUMAN HERPES VIRUS 6 INFECTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENT
– CASE REPORT

SUMMARY

Human herpesvirus 6 (HHV-6) is a lymphotropic herpesvirus of emerging clinical significance in immunocompromised patients. Little is known about clinical impact and relevance of HHV-6 variant A infection in renal transplant recipients. We describe the case of a 44-year-old woman who underwent second allogenic kidney transplantation (Tx). On day 6 after Tx she presented with high fever. She developed thrombocytopenia, anemia, diarrhea, liver dysfunction and graft failure. Renal graft biopsies that followed revealed acute rejection. Apart from the introduction of anti-rejection therapy, empiric gancyclovir, as well as antibacterial treatment was initiated. To determine the sero-status of HHV-6 and load of HHV-6A and -6B DNA in paired sera samples an enzyme-linked immunosorbent assay, indirect immunofluorescence assay and real time quantitative polymerase chain reaction (PCR) assay based on the exonuclease format (TaqMan) was devised. HHV-6A was the sole pathogen, the DNA of which was retrospectively detected in patient's serum. HHV-6 IgM seroconversion was demonstrated. No other viral (e.g. cytomegalovirus (CMV)) or other pathogens were detected in the blood, urine, and stool. Following therapy with gancyclovir, viral load declined to undetectable levels. Gradual improvement in clinical status of the patient was observed. HHV-6 infection may be associated with specific clinical manifestations and should be considered in a transplant recipient who presents with a clinical syndrome resembling CMV infection, where CMV assays are negative. This case confirms symptomatic HHV-6 infection and suggests that HHV-6 variant A reactivation may potentially trigger graft rejection.

PIŚMIENNICTWO

1. Salahuddin S Z, Ablashi DV, Markham PD, i in. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;234:596-601.
2. Isegawa Y, Mukai T, Nakano K, i.in. Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variants A and B *J Virol* 1999;73:8053-63.
3. Schriener EC, Wyatt LS, Yamanishi K, i in. Differentiation between two distinct classes of viruses now classified as human herpesvirus 6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5922-5926.
4. Robinson WS. Human herpesvirus type 6. *Curr Clin Top Infect Dis* 1994;14:159-69.
5. Dockrell DH Human herpesvirus 6: molecular biology and clinical features. *J Med Microbiol* 2003;52:5-18.
6. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, i in. Persistence of human herpesvirus-6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. *Clin Infect Dis* 1998; 26:132-137.
7. Benito N, Ricart MJ, Pumarola T, i in. Infection with Human Herpesvirus 6 after Kidney-Pancreas Transplant. *Am J Transplant* 2004;4:1197-1199.
8. Frenkel N, Katsafanas GC, Wyatt LS, i in. Bone marrow transplant recipients harbor the B variant of human herpesvirus 6. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:839-43.
9. Drobyski WR, Eberle M, Majewski D, i in. Prevalence of human herpesvirus 6 variant A and B infections in bone marrow transplant recipients as determined by polymerase chain reaction and sequence-specific oligonucleotide probe hybridization. *J Clin Microbiol* 1993;31; 1515-1520.
10. Yoshikawa T, Ihira M, Furukawa H, i in. Four cases of human herpesvirus 6 variant B infection after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65:1266-1269.

11. Griffiths PD, Clark, DA. & Emery VC Betaherpesviruses in transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (Suppl. T3), 29-34.
12. Singh N, Carrigan DR. Human herpesvirus-6 in Transplantation: An Emerging Pathogen. *Ann of Internal Med* 1996;124:1065-1071.
13. Rossi C, Delforge ML, Jacobs F, I in. Fatal primary infection due to human herpesvirus 6 variant A in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2001;71:288-292.
14. Griffiths PD, Ait-Khaled M, Bearcroft CP, i in. Human herpesvirus 6 and 7 as potential pathogens after liver transplant: prospective comparison with the effect of cytomegalovirus. *J Med Virol* 1999;59:496-501.
15. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Linnavuori K, i in. Human herpesvirus-6 after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 26:702.
16. Humar A, Kumar D, Caliendo AM, i in. Clinical impact of human herpesvirus-6 infection after liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:599-604.
17. Okuno T, Higashi K, Shirak K, i in. Human herpesvirus-6 in renal transplantation. *Transplantation* 1990;49:519-22.
18. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Linnavuori K, i in. Human herpesvirus 6 infection increases adhesion molecule expression in liver allografts. *Transpl Proc* 1998;31:479-480.
19. Wade AW, McDonald ATJ, Acott PD, i in. Human herpesvirus-6 or Epstein-Barr Virus infection and acute allograft rejection in pediatric kidney transplant recipients: greater risk for immunologically naive recipients. *Transpl Proc* 1998;30:2091-2093.
20. Herbein G, Strasswimmer J, Altieri M i in. Longitudinal study of human herpesvirus-6 infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:171-3.
21. Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, i in. A prospective study of human herpesvirus infection in renal transplantation. *Transplantation* 1992;54:879-83.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autorów:

Dr n.med. Dominika Dęborska-Materkowska
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytut Transplantaologii AM
ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa
tel. (0-22) 502 12 32 fax (0-22) 502 21 26