

Reaktivacija okužbe z virusom Varicella Zoster (VZV) pri bolnikih na sistemskem zdravljenju z zaviralci kontrolnih točk

Immune check-point inhibitors induced Varicella Zoster Virus (VZV) reactivation

Lucija Bogdan, Tanja Mesti

Povzetek

Virus Varicella Zoster po primarni okužbi ostane v telesu in se reaktivira spontano ali ob poslabšanju imunosti. Reaktivacija se večinoma kaže kot herpes zoster ali pasavec, redko kot diseminirana bolezen, prizadetost centralnega živčevja ali drugih organov. Pasavec zdravimo s peroralnim aciklovirjem ali valaciklovirjem, imunokompromitirane bolnike in težji potek zdravimo intravensko. Najpogostejši zaplet je post-herpetična nevralgija, ki je težko obvladljiva kronična bolečina, slabo odzivna na standardne analgetike. Vpliv zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk na reaktivacijo ni pojasnjen. Na Onkološkem inštitutu smo obravnavali nekaj bolnikov z reaktivacijo virusa med zdravljenjem z imunoterapijo. Pri bolniku z metastatskim malignim melanomom se je pasavec pojavil med zdravljenjem s pembrolizumabom, razvil je post-hepetično nevralgijo, dober delni odgovor na zdravljenje pa je vztrajal več kot 1 leto po prekinitvi zdravljenja. Pri bolniku s slabodiferenciranim ploščatoceličnim karcinomom v podkožju zgornje okončine, ki je na cemiplimab dobro odgovoril, smo zdravljenje zaradi pasavca prekinili pred kratkim. Reaktivacijo varicelle smo obravnavali tudi pri bolnici z malignimi melanomom na adjuvantem nivolumabu.

Ključne besede: melanom, ploščatocelični karcinom kože, zaviralci imunskih kontrolnih točk, varicella zoster virus, pasavec, postherpetična nevralgija, nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab

Uvod

Varicella zoster virus (VZV) je zelo razširjen virus iz družine herpesvirusov, ki prizadene izključno človeka. Prva okužba povzroči norice, zapleti, kot so pnevmonitis, encefalitis, hepatitis, so redki. Po ozdravitvi virus ostane v senzornih spinalnih ganglijih, ganglijih možganskih živcev in avtonomnih ganglijih. Reaktivacija se kaže kot boleč vezikularni izpuščaj v predelu okuženega dermatoma, ki mu pravimo pasavec, v večini primerov ima blag potek. Prizadetost drugih organov je redka. VZV se lahko reaktivira spontano, lahko pa reaktivacijo sproži poslabšanje T-celične imunosti zaradi staranja, nekaterih bolezni, kamor spada tudi rak, zaradi okužb, poškodb, rentgenskega sevanja, po transplantacijah in zaradi različnih zdravil, kot so tudi citostatiki. V literaturi so bili opisani primeri reaktivacije VZV med zdravljenjem z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI), kar na prvi vtis deluje kontradiktorno, saj ICI delujejo tako, da stimulirajo T-celični imunski odziv.

Klinični primeri

79-letni bolnik s pridruženimi kardiovaskularnimi obolenji in sladkorno boleznijo tipa 2 je nekaj mesecev opazal pigmentirano rano desne goleni, ki se ni celila. Ekscizija, opravljena avgusta 2019, je govorila za maligni melanom, Breslow 8 mm, 15 mitoz/mm², brez ulceracij. PET/CT je pokazal metastatsko bolezen. Od oktobra 2019 je prejemal pembrolizumab, nanj je dobro odgovoril. Junija 2020 je prišlo do reaktivacije VZV z mehurjastim izpuščajem pod levim rebrnim lokom in hudo lokalno bolečino. Prestavili smo nadaljevanje imunoterapije in uvedli valaciklovir, ki ga je jemal 4 tedne. Razvil je post-herpetično nevralgijo. Ob dolgotrajnem jemanju valaciklovirja in naproksena je razvil medikamentozno povzročeno akutno ledvično odpoved. Ledvična funkcija se je po ukinitvi zdravil postopoma izboljšala. Julija 2020 je po 1 aplikaciji pembrolizumaba ponovno prišlo do pojava pasavca. Pembrolizumab smo trajno ukiniteli. Na PET-CT je bil viden dober delni metabolni odgovor. V zadnjem letu je bolnik splošno oslabel, težave mu je pozročala težko obvladljiva post-herpetična bolečina, pogoste okužbe ran na nogah. Progresa osnovne bolezni nismo odkrili,

navkljub 1 letu brez terapije, je bilo na PET-CT konec januarja 2021 vidno nadaljnje zmanjšanje zasevkov. Nadaljevali smo s spremljanjem. Na PET-CT januarja 2022 se ni zglasil.

69-letnemu bolniku je v nekaj mesecih v področju distalnega dela leve nadlahti počasi zrastle boleča zatrdlina. Gre za bolnika z arterijsko hipertenzijo, hiperlipidemijo, spinalno stenozo, po dveh akutnih miokardnih infarktih. Glede na MR aprila 2021 je šlo za tumor velikosti 5,8 cmx3,7 cmx4,7 cm v podkožju, ki je vraščal v v. basilico, brez vraščanja v živce. Citologija je pokazala slabo diferenciran, lahko ploščatocelični karcinom s keratinizacijo, s prisotnimi številnimi nekrozami. Na PET/CT sta bili vidni 2 povečani bezgavki aksilarno levo, glede na punktat vnetno spremenjeni. Med majem in oktobrom 2020 je prejemal neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom, nato je bila opravljena radikalna ekscizija tumorja. S cemiplimabom smo nato nadaljevali. Med novembrom 2020 in januarjem 2021 je bil lokalno obsevan, skupno je prejel 60 Gy. Po nekaj mesecih zdravljenja s cemiplimabom so se pod pooperativno brazgotino pojavile boleče zatrdline, ki so rasle in povzročale parestezije. PET/CT avgusta 2021 ni razjasnil etiologije sprememb, citologija punktata je bila negativna za maligne celice. Najverjetneje je šlo za post-terapevtske spremembe, ki so se z nadaljevanjem zdravljenja zmanjšale. Decembra 2021 se je pri bolniku pojavil herpetični izpuščaj, ki je bil močno boleč. Prejel je valaciklovir. Zaradi vztrajanja post-herpetičnih bolečin smo cemiplimab začasno ukinili. Klinično in po PET/CT-ju je vztrajal popolni odgovor. Bolnik nadaljuje s spremljanjem.

43-letna bolnica s Turnerjevim sindromom, brez drugih pridruženih bolezni, je bila septembra 2019 prvič obravnavana pri nas zaradi malignega melanoma hrbta, Clark V, Breslow 3.5mm, s 3 mitozami/mm², brez ulceracij, brez oddaljenih zasevkov. Opravili smo reekscizijo in biospijo varovalne bezgavke aksilarno, ki je bila negativna. Februarja 2020 je prišlo do recidiva ob pooperativni brazgotine, opravili smo ekscizijo in biospijo varovalne bezgavke aksilarno desno in levo. Slednja je bila pozitivna, aprila 2020 smo uvedli adjuvantni nivolumab. Zaradi imunske povzročene hipotiroze na nivolumabu je potrebovala nadomestek levotiroksina. Septembra 2020 se je pri bolnici pojavil neboleč izpuščaj v predelu pod desnim rebrnim lokom, po izgledu značilen na pasavec. Zdravljena je bila z valaciklovirjem, začasno smo odložili aplikacije nivolumaba in ga nato reinducirali, nakar je konec marca 2021, po približno 1 letu adjuvantnega zdravljenja, prišlo do ponovne reaktivacije VZV. Nivolumab smo ukinili, na PET-CT junija 2021 ni bilo znakov progressa bolezni. Nadaljuje z rednimi kontrolami.

Patofiziologija

PD-1 je molekula, ki se nahaja na T-celicah. Če se nanjo veže ligand PD-L1, ki ga izražajo tako antigen predstavitvene celice, kot tudi nekatere tumorske celice, se aktivacija in proliferacija efektorskih T-celic zavre. Na ta način tumorske celice ubežijo delovanju imunskega sistema. Zaviralci imunskih kontrolnih točk iz skupine anti-PD-1, kamor uvrščamo pembrolizumab, nivolumab in cemiplimab, inhibirajo PD-1/PD-L1 signalno pot in tako omogočijo imunskemu sistemu, da deluje proti rakavim celicam. V regulacijo delovanja imunskega sistema je vključena tudi signalna pot z inhibitorno molekulo CTLA-4. Nanjo lahko vplivamo z ipilimumabom (anti-CTLA-4). Uporaba ICI je povezana s pojavom imunske povzročenih neželenih učinkov. Povezava s povečanim tveganjem za okužbe ni povsem jasna. Dosedanje velike randomizirane študije niso dokazale povečanega tveganja za pojav okužb. Tveganje za okužbe, tudi oportunistične, je dokazano povečano v primeru zdravljenja imunske povzročenih neželenih učinkov s kortikosteroidi in drugimi imunosupresivi. Novejše raziskave, primeri iz klinične prakse pa vse bolj kažejo na to, da je pri zdravljenju z ICI, tudi brez sočasnega jemanja drugih zdravil, tveganje za okužbe večje. Širše gledano je vzrok za to deregulacija imunskega sistema in ne imunosupresija. Vpliv zdravljenja z zaviralci kontrolnih točk na reaktivacijo herpesvirusov ni znan. Glede na podatke iz literature bi hiperinflamatorno stanje, ki se pojavi pri zdravljenju z ICI, lahko sprožilo reaktivacijo okužbe s herpesvirusi, kar bi lahko pojasnilo primere reaktivacije VZV med imunoterapijo. Podobno je že dokazano v primeru reaktivacije CMV pri drugih kroničnih hiperinflamatornih stanjih v telesu, kot je kronična vnetna črevesna bolezen.

Klinična slika in diagnostika

Herpes zoster ali pasavec, ki je najpogostejša oblika reaktivacije VZV, se kaže kot vezikularni eksantem, omejen na kožo enega dermatoma. Prepoznavanje zostra praviloma ni težko. Diagnozo postavimo klinično.

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti predvsem na imunsko pogojene neželene učinke zdravljenja, ki se pogosto kažejo kot različne kožne eflorescence: vezikularne, makulopapulozne, papularne, eksfoliativne ali lupusu podobne spremembe. Post-herpetična nevralgija je huda konstantna bolečina v predelu prizadetega dermatoma, ki traja več kot 3 mesece po pojavu izpuščaja. Ponavadi se slabo odziva na standardno analgetično terapijo.

Reaktivacija VZV se lahko kaže tudi kot vaskulitis, mielitis, meningoencefalitis, pnevmonitis, herpes zoster ophtalmicus, ki lahko ogrozi vid in herpes zoster oticus (Ramsay-Hunt sindrom), ki lahko vodi do pareze facialisa. *Zoster sine herpete* je oblika reaktivacije VZV brez kožnega izpuščaja, pogosto vključuje nevrološke znake. Možna je tudi diseminirana oblika z generaliziranim izpuščajem, ki lahko poteka agresivno in se ponavadi pojavlja pri hudo imunsko oslabeledih bolnikih, kot so bolniki po transplantaciji solidnih organov. Na reaktivacijo VZV je potrebno pomisliti pri bolnikih z rakom z novonastalo nepojasnjeno nevrološko prizadetostjo. Značilna je limfocitna pleocitoza v likvorju, v likvorju dokazujemo PCR na VZV. Tudi v drugih nejasnih primerih je potreben odvzem krvi za PCR na VZV. Serološke preiskave so manj zanesljive.

Glede na podatke iz literature so pri zdravljenju z ICI poleg herpes zostra opisane tudi reaktivacije kot so VZV encefalitis, vaskulitis, Ramsay-Hunt sindrom, granulomatozni dermatitis.

Zdravljenje

Herpes zoster zdravimo s peroralnim valaciklovirjem ali aciklovirjem. Imunokompromitirane bolnike, VZV vaskulitis, meningoencefalitis in mielitis zdravimo z intravenskim aciklovirjem. Triciklični antidepresivi, gabapentin, pregabalin, topikalni lidokain ali lidokainskim obliž predstavljajo prvi red zdravljenja post-herpetične nevralgije. Z opioidnimi analgetiki in lokalnim kaspainom zdravimo v primeru refraktarne bolečine.

Profilaksa

Primarna in sekundarna profilaksa z valaciklovirjem pri bolnikih na zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk ni indicirana. Pomen cepljenja proti VZV pred začetkom zdravljenja z ICI ni znan.

Ali je med reaktivacijo VZV zdravljenje z imunoterapijo potrebno odložiti, ni povsem jasno. Prav tako ostaja odprto vprašanje, ali in pri katerih bolnikih lahko zdravljenje z ICI po tem reinduciramo.

Zaključek

Tveganje za reaktivacijo VZV pri zdravljenju z imunoterapijo ni pojasnjeno. Pojavlja se diskrepanca med relativno pogostim pojavljanjem v naši klinični praksi in le posameznimi objavljenimi študijami primerov v literaturi. Glede na vedno večje število bolnikov na zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk in zaplete ter prekinitve zdravljenja, ki jih povzroča reaktivacija VZV, so v prihodnosti za bolj učinkovito obravnavo nujno potrebne večje randomizirane klinične raziskave.

Literatura

1. Pergam SA, Limaye AP; AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella zoster virus (VZV) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 (4):108-115. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02901.x
2. Kennedy PGE, Mogensen TH, Cohrs RJ. Recent Issues in Varicella-Zoster Virus Latency. *Viruses.* 2021 Oct 7;13(10):2018. doi: 10.3390/v13102018.
3. Morelli T, Fujita K, Redelman-Sidi G, Elkington PT. Infections due to dysregulated immunity: an emerging complication of cancer immunotherapy. *Thorax.* 2021 Oct 4; 77(3):304-311.
4. Nagel MA, Gilden D. Complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Treat Options Neurol.* 2013 Aug;15(4):439-53. doi: 10.1007/s11940-013-0246-5.

5. Gozzi E, Rossi L, Angelini F, et al. Herpes zoster granulomatous dermatitis in metastatic lung cancer treated with nivolumab: A case report. *Thorac Cancer*. 2020;11(5):1330-1333. doi:10.1111/1759-7714.13377
6. Serra F, Cassaniti I, Lilleri D, et al. Herpes zoster in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy*. 2022 Feb 14. doi:10.2217/imt-2021-0333
7. Ursu R, Roumi A, Chouahnia K, Altmayer V, et al. Varicella Zoster Virus vasculopathy in a patient treated with immune checkpoint inhibitor for lung cancer. *Case Reports Rev Neurol (Paris)*. . 2019;175(1-2):95-97. doi: 10.1016/j.neurol.2018.03.013.