

Första fallet nu dokumenterat i Sverige

En 65-årig iranier sökte vård för snabbt tilltagande andfåddhet, nattsvettningar och illamående.

I status noterades ömhet i buken och ett rödaktigt utbrett hudutslag. Lungröntgen visade pleuravätska samt förstörade lymfkörtlar i mediastinum och retroperitonealt. Blod- och benmärgsundersökningar visade T-cellsleukemi med positiv serologi för humant T-lymfotropt virus typ 1 (HTLV-1). Det kliniska förloppet blev stormande, och patienten avled redan sju veckor efter insatt behandling.

Detta är det första i Sverige beskrivna fallet av HTLV-1-orsakad adult T-cellsleukemi.

Adult T-cellsleukemi (ATL) beskrevs först från Japan, där incidensen av sjukdomen inom den sydvästra delen av landet är hög, ca 700 fall per år [1]. ATL företer många intressanta kliniska särdrag och har rönt stort internationellt intresse på grund av det etiologiska sambandet mellan sjukdomen och ett retrovirus s k HTLV-1.

Här följer en redovisning av det förs-

Författare

BJÖRN JACOBSSON

docent, överläkare, patologavdelningen, Karolinska laboratoriet, Stockholm

FREDRIK CELSING

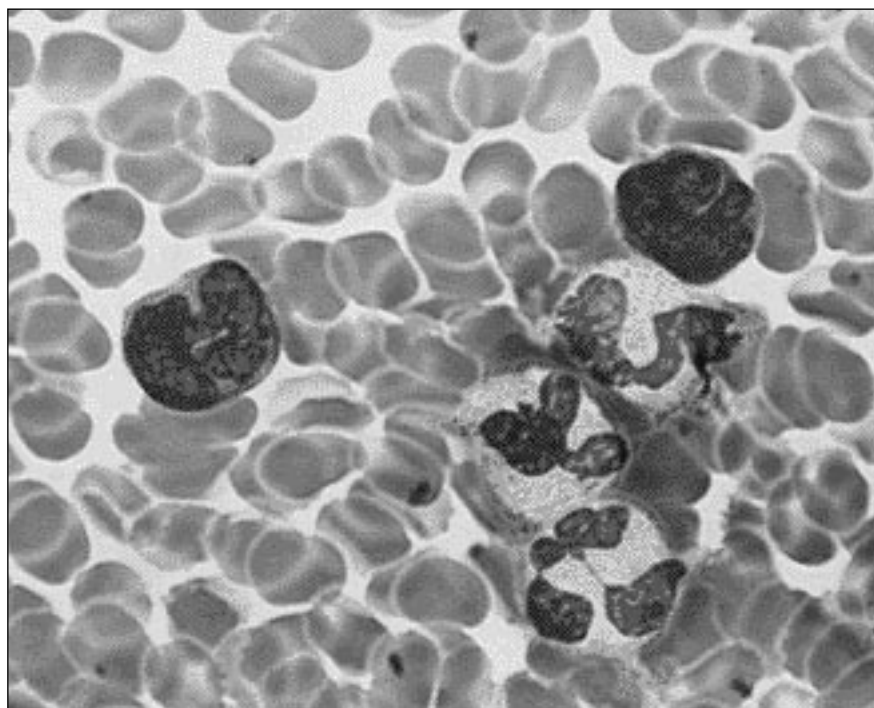
biträdande överläkare, kliniken för hematologi och infektion, Karolinska sjukhuset, Stockholm

SÖREN ANDERSSON

laboratorieläkare, enheten för immunologi, Smittskyddsinstitutet, Solna

MAGNUS BJÖRKHOLM

professor, överläkare, kliniken för hematologi och infektion, Karolinska sjukhuset, Stockholm.



Figur 1. Blodutstryk från HTLV-1-orsakad adult T-cellsleukemi uppvisande granulocyter och två leukemiska T-celler med gråblå cytoplasma och djupt klyftade kärnor s k flower cells (May-Grünwald-Giemsa färgning).

ta i Sverige beskrivna fallet och en resumé av aktuell kunskap kring sjukdomen.

Fallbeskrivning

En 65-årig man av iranskt ursprung uppvuxen i staden Mashhad i norra Iran invandrade till Sverige 1987. I början av 1998 uppsökte han akutmottagningen på S:t Görans sjukhus med tre veckors anamnes på tilltagande andfåddhet, trötthet, nattsvettningar, förstoppning, dålig aptit och illamående men inga kräkningar och ingen viktminskning.

Patienten var storrökare, och under senhösten 1997 hade han vid upprepade tillfällen sökt läkarvård på grund av andningsproblem. I övrigt uppgav han sig tidigare ha varit frisk. I status noterades smärta och ömhet i buken, mest över levern, och ett rödaktigt makulöst utslag på armar, hals, bål och ben som inte var kliande.

Lungröntgen visade rikligt med pleuravätska bilateralt, och datortomografi av torax och buk visade lätt förstörade körtlar i mediastinum och längs de stora kärlen i buken. I perifera blodutstryk konstaterades neutrofil samt fö-

rekomst av leukemiska celler med djupt klyftade kärnor (Figur 1). Flödescytometrisk analys visade att de leukemiska cellerna utgjordes av patologiska T-hjälparceller av följande fenotyp: CD 3+, CD 4+, CD 5+, CD 7-, CD 8- och CD 25+. I benmärgen förelåg sparsam infiltration av tumörceller.

Misstanke om HTLV-1-orsakad ATL bekräftades

Patienten remitterades till hematologiska kliniken på Karolinska sjukhuset under diagnosen T-cellsleukemi för fortsatt utredning. Patientens status var vid överflyttningen relativt opåverkat. Laboratorieprov visade leukocytos ($17,9 \times 10^9/l$), normalt Hb (152 g/l) och TPK ($333 \times 10^9/l$), hyperkalcemi (3,4 mmol/l), hyperfosfatemi (2,4 mmol/l) och hypoalbuminemi (32 g/l) samt förhöjt S-kreatinin (200 $\mu\text{mol/l}$), S-urea (38 mmol/l) och S-laktatdehydrogenas (11 $\mu\text{kat/l}$). Hudbiopsi visade leuk-

emisk tumörinfiltration. Den kliniska bilden i kombination med laboratoriedata väckte tidigt misstanken om HTLV-1-orsakad ATL, och detta kunde senare bekräftas genom påvisande av virusspecifika antikroppar i patientserum (ELISA och Western blot-teknik).

Till intensivvårdsavdelning efter ett dygn

Patienten utvecklade redan efter ett dygns vårdtid en uttalad hypotension och överfördes icke kontaktbar till intensivvårdsavdelning (CIVA). Cirkulationsstabiliserande åtgärder sattes in, och dialysbehandling inleddes på grund av hyperkalcemi och den försämrade njurfunktionen. Han utvecklade också en framväggsinfarkt såväl enzym- som EKG-mässigt. Då patienten var mycket skör inleddes cytostatikabehandling med en något dosreducerad CHOP-kur (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednisolon). Patienten blev initialt förbättrad med normalisering av hyperkalcemi och förbättrad syresättning, men efter en dryg veckas vårdtid på CIVA utvecklade han sepsis med feber och hypotension samt tillkomst av hemotorax på vänster sida. Pleuradränage lades in, och omgående tömde sig 2,5 liter blod.

Avled med multiorgansvikt

Patientens hudmanifestationer gick i regress några veckor efter given CHOP-kur. Patienten föredde dock tecken på tumörprogress i form av tilltagande hyperkalcemi som endast kunde hävas med calcitonininfusioner. Efter en kortare period av förbättrat allmäntillstånd blev patienten ånyo försämrad. Han gick in i bilden av multiorgansvikt och avled ett par dagar senare.

PATOGENES

HTLV-1-genomet ca 9 000 baser innehåller gag-, pol- och env-gener som kodar för strukturella virusproteiner, enzymer och höljeproteiner. Därtill finns unika gener som kodar för regulatoriska proteiner [1]. Den unika Tax-genen har tilldragit sig särskilt intresse då den motsvaras av ett protein som inte bara transaktiverar transkriptionen av virus utan även den av en hel rad cellulära gener t ex generna för interleukin-2 (IL-2), interleukin-2-receptorn (IL-2R), granulocyt/makrofagstimulerande faktorn (GM-CSF) och paratyreoidea-hormonrelaterad peptid (PTHrP). In vitro-HTLV-1-infekterade T-celler utvecklar IL-2-oberoende tillväxt och immortalisering. Samma effekt kan åstadkommas genom transfektion med enbart Tax-genen, och Tax-transgena möss utvecklar ofta lymfoida tumörer. Tax-gens transaktiverande funktion

torde även kunna förklara den granulocytos (GM-CSF) och hyperkalcemi (PTHrP) som är så karakteristisk för ATL-patienterna. Den flödescytometriska diagnostiken utnyttjar tumörcellernas uttryck av IL-2R (CD 25) som ett kriterium på ATL, och utsöndringen av lösligt IL-2R kan användas som mått på tumörbörda.

Fyra varianter av adult T-cellsleukemi/lymfom

HTLV-1-infektionen och särskilt interaktionen mellan Tax och cellulära transkriptionsfaktorer anses utlösa den initiala förändringen av T-cellernas tillväxt, men ytterligare genskador såsom mutation eller deletion av cellcykelreglerande protein krävs för manifest tumörsjukdom.

Därtill har det visat sig att HTLV-1-medierad T-cells malignitet kan ta sig olika kliniska uttryck [1, 2]. Vanligast är den nu aktuella akuta formen av T-cellsleukemi (55 procent), men det finns även en mer renodlad lymfomtyp (20 procent), en kronisk leukemityp (20 procent) och en s k smouldering variant (5 procent). De två sistnämnda subtyperna är indolenta till en början men övergår förr eller senare i akut leukemi (ATL). Den sammanfattande beteckningen för samtliga fyra varianter är adult T-cellsleukemi/lymfom (ATLL).

Vidare finns andra HTLV-1-associerade sjukdomar t ex myelopati/tropisk spastisk parapares och inflammatoriska tillstånd som uveit och artrit, men de patogenetiska mekanismerna bakom dessa manifestationer är mindre väl kända [3].

KLINIK

De kliniska erfarenheterna av ATL kommer huvudsakligen från Japan [1, 2]. Patienterna insjuknar vanligen akut med allmän sjukdomskänsla, feber, hosta, anfallsdhet, trötthet, törst och fullnadskänsla i buken. I status framkommer lymfkörtelförstoring, hepatosplenomegali och eventuellt ikterus samt hudutslag.

Den T-cellsmedierade immuniteten är defekt, och opportunistiska infektioner är vanliga. Laboratoriemässigt noteras granulocytos samt förekomst av karakteristiska leukemiska celler med klöverbladsformade kärnor, s k flower cells (Figur 1), hyperkalcemi och laktatdehydrogenasstegring. Flödescytometrisk undersökning av perifert blod eller benmärg visar att tumörcellerna vanligen utgörs av patologiska T-hjälparceller med samma marköruppsättning som i det aktuella fallet. Serumantikroppar mot HTLV påvisas med ELISA och Western blot-teknik, och mono-

klonalt integrerat virus-DNA i tumörcellerna kan demonstreras med PCR-teknik [1].

Dålig prognos

Prognosen är dålig trots tidigt insatt intensiv cytostatikabehandling och medelöverlevnadstiden från symtomdebut är endast cirka sex månader [1, 2]. Alfa-interferon i kombination antiviral terapi (zidovudin; AZT) har dock prövats med viss framgång [2].

EPIDEMIOLOGI

Den geografiska distributionen av HTLV-1 ansågs tidigare vara begränsad till sydvästra Japan, Karibiska övärlden och Afrika. Numera vet man att detta virus har en betydligt större global spridning, och man räknar med att 20–30 miljoner människor i världen är infekterade.

HTLV-1 kan indelas i åtminstone fem undergrupper: kosmopolitisk, japansk, västafrikansk, centralafrikansk och melanesisk variant [4, 5]. Inom Karibiska övärlden och angränsade områden av Nord- och Sydamerika finns de kosmopolitiska och västafrikanska varianterna representerade, och dessa anses huvudsakligen ha överförts dit via den tidigare slavhandeln från Afrika. Nyligen har Mashhad i nordöstra Iran, varifrån vår aktuella patient härstammar, visats utgöra ytterligare ett endemiskt område.

HTLV-1-stammen inom detta område tillhör den kosmopolitiska virusgruppen men företer specifika mutationer inom pol- och env-generna, och samma virusstam har även isolerats från ATL-fall i Irak, Kuwait och Israel [6].

Vertikal eller horisontell smittspridning

Smittspridning kan ske vertikalt från mor till barn via bröstmjölk eller horisontellt genom sexuell överföring eller via blod och blodprodukter. Inom Europa har blodgivarscreening visat låg seroprevalens för HTLV-1, och i Sverige testas för närvarande endast nya blodgivare [7, 8].

Data från storstadsregioner i England och Frankrike visar dock att seroprevalensen för HTLV-1 hos havande kvinnor kan vara upp till 100 gånger högre än den för blodgivare. HTLV-1-infektion är också vanligare bland patienter som söker på mottagningar för venösa sjukdomar.

HTLV-2 (ett närbesläktat virus med onkogen potential) är till skillnad mot HTLV-1 redan endemisk bland intravenösa drogmissbrukare i många europeiska storstäder inklusive Stockholm [9]. Förutom vårt aktuella fall så har det i Sverige funnits ytterligare ett par pati-

ANNONS

