

Fatale Strongyloides-hyperinfectie bij adult T-celleukemie/lymfoom

Fatal Strongyloides hyperinfection in adult T cell leukemia/lymphoma

K. Groen en K.G. van der Hem

Samenvatting

Langdurige infectie van T-lymfocyten met het HTLV-1-virus kan resulteren in adult T-celleukemie/lymfoom. Dit is een klinisch agressief ziektebeeld gekenmerkt door lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, huidlokalisaties, lymfocytose, hypercalciëmie en lytische botlaesies. Wij beschrijven het ziektebeeld met een illustratieve casus exemplarisch voor de functioneel sterk verminderde immunologische competentie. De associatie alsmede de relatie tussen HTLV-1-infectie en Strongyloides-infestatie wordt besproken.

Benadrukt wordt patiënten die ooit verbleven in endemische regio's, en met name HTLV-1-dragers, te onderzoeken op co-infectie met Strongyloides vanwege het potentieel dodelijke risico op hyperinfectie tijdens immuunsuppressieve behandeling.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:220-5)

Summary

Acute adult T cell leukemia/lymphoma is an aggressive disease characterized by lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, skin lesions, lymphocytosis and lytic bone lesions. We describe the clinical picture with an illustrative case exemplifying the reduced functional immunological competence of these patients. The association and relation between HTLV-1 infection and Strongyloides infestation is discussed. It is emphasized to evaluate patients from endemic regions and especially HTLV-1 carriers for possible infestation with Strongyloides as immunosuppressive treatment can result in potentially life-threatening invasive hyperinfection.

Inleiding

Adult T-celleukemie/lymfoom (ATLL) is meestal een agressieve lymfoproliferatieve ziekte met een sombere prognose. Bij ATLL-patiënten zijn obligaat antistoffen tegen humaan T-celleukemievirus type 1 (HTLV-1) aantoonbaar. Dit virus is klonaal geïntegreerd in T-cellen. Klonale expansie van geactiveerde T-lymfocyten kan via transformatie leiden tot ATLL.¹ Het virus wordt met name overgedragen via borstvoeding, maar ook via bloedtransfusie, seksueel contact en via geïnfecteerde spuiten of naalden. Na een latentietijd van vele decaden (gemiddeld 30 tot meer dan 50 jaar) ontwikkelt zich een ATLL bij 1-4% van de dragers.² De diversiteit in kliniek en prognose heeft

geleid tot subclassificatie volgens Shimoyama in 4 typen: smeulend, chronisch leukemische vorm, acuut leukemische vorm en het ATLL-lymfoom (zie *Tabel 1*, pagina 221).³ Daarnaast is een asymptomatische vorm (pre-ATL) beschreven welke spontaan kan verdwijnen danwel overgaan in een van de 4 klinische ATLL-entiteiten.⁴

Cytomorfologisch kenmerkt de ziekte zich door atypische lymfocyten met een karakteristieke klaverbladvormige kern, zogenoemde 'flower cells'. Bij immunofenotypering zijn deze lymfocyten positief voor CD2, CD3, CD4, CD5, maar negatief voor CD7, CD8 en TdT. Lymfocyt-activatiemarkers zoals

Auteurs: dhr. drs. K. Groen, AIOS interne geneeskunde, dhr. dr. K.G. van der Hem, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Zaans Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. K. Groen, AIOS interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Zaans Medisch Centrum, Koningin Julianaplein 58, 1502 DV Zaandam, tel.: 075 650 72 14, e-mailadres: kazgroen@gmail.com
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: ATLL, HTLV-1, hyperinfectie, immuunsuppressie, Strongyloides

Key words: ATLL, HTLV-1, hyperinfection, immunosuppression, Strongyloides

Tabel 1. Subclassificatie ATLL-vormen volgens Shimoyaya.³

Shimoyama-type ATLL	Fre-quentie	Klinische kenmerken	Overleving	Opmerking
Acute ATLL	60%	Osteolytische bothaarden Atypische lymfocytose met klaverbladkernen ('flower cells') Verhoogd LDH Hypercalciëmie Lymfadenopathie/hepatosplenomegalie Huidlaesies Infiltratie huid, long en gastro-intestinaal	Mediane overleving 8-10 maanden, vierjaars-overleving 5-10%	Agressieve ziekte-beelden met snelle progressie
Lymfomateuze ATLL	20%	Zoals acut leukemische vorm, echter <1% leukemische cellen perifeer		
Chronische ATLL	15%	Lymfadenopathie/hepatosplenomegalie Lymfocytose Normaal calcium Geen infiltratie centraal zenuwstelsel, gastro-intestinaal of botten LDH maximaal 2 x normaalwaarde	Mediane overleving 2-5 jaar	Diagnose veelal pas na maanden follow-up zonder behandeling
Smeulende ATLL	5%	Perifeer 1-5% abnormale lymfocyten Normaal aantal leukocyten Huid of longinfiltratie, zonder andere viscerale lokalisaties	Mediane overleving 3 jaar	

ATLL=adult T-celleukemie/lymfoom, LDH=lactaatdehydrogenase.

HLA-DR en CD25 (IL-2R) zijn altijd aanwezig. Er zijn geen specifiek kenmerkende karyotypische of moleculaire afwijkingen.⁵

Behandeling is afhankelijk van het ATLL-subtype. Patiënten met de agressieve acute vormen hebben veelal een slechte prognose ten gevolge van intrinsieke chemoresistentie, grote tumorload en frequente infectieuze complicaties.⁶ De behandeling van acute vormen bestaat uit combinatiechemotherapie.^{6,7} Een vrij recente fase III-studie uit Japan bij 118 ATLL-patiënten gerandomiseerd voor hetzij 8 x CHOP-14-kuren, hetzij 6 x VCAP-AMP-VECP-kuren liet zien dat laatstgenoemd schema beduidend effectiever is (complete remissie 25% versus 40%; progressievrije eenjaarsoverleving 16% versus 28%; totale driejaars-overleving 13% versus 24%). Wel bleek dit schema duidelijk myelotoxischer dan CHOP-14-kuren leidend tot enkele therapiegerelateerde overlijdens.^{8,9}

Voor het bereiken van een langdurig ziektevrje overleving lijkt een allogene stamceltransplantatie na het bereiken van remissie geïndiceerd. Een retrospectieve Japanse studie met 386 patiënten geselecteerd

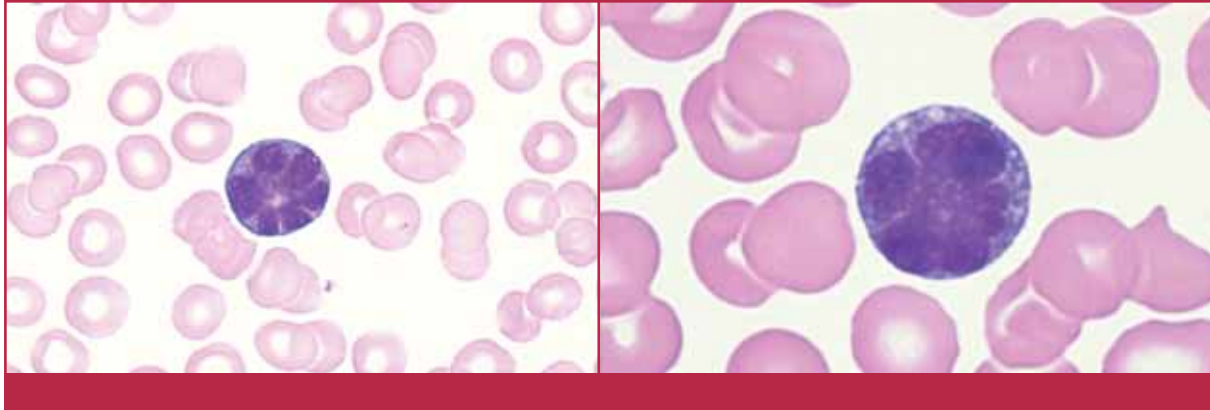
voor allogene stamceltransplantatie toonde een driejaarsoverleving aan van 33% met een mediane follow-upduur van 41 maanden.¹⁰

Voor de smeulende en chronische ATLL blijkt antivirale therapie met alfa-interferon en zidovudine opvallend effectief.¹¹

Casus

Een 52-jarige van origine Surinaamse man met blanco voorgeschiedenis werd gezien wegens gewichtsverlies, nachtzweeten, jeuk en malaise sinds een maand. Lichamelijk onderzoek toonde geen bijzonderheden behoudens multiloculair folliculaire papels op de romp en extremiteiten.

Laboratoriumonderzoek toonde aanvankelijk een leukocytose van $34,9 \times 10^9/l$ met in de differentiatie atypische lymfocyten met klaverbladkernen (zie *Figuur 1*) en 1% eosinofielen. Bij immuunfenotypering bleken de cellen positief voor CD2, CD3, en CD4, negatief voor CD7, en sterk positief voor CD25. Het lactaatdehydrogenase bedroeg 684 U/l en het gecorrigeerde calcium bedroeg 2,96 mmol/l. Serologisch onderzoek was sterk positief voor HTLV-1, later bevestigd



Figuur 1. Atypische lymfocyt met klaverbladkern ('flower cell').

door immunoblotting. Hiv-serologie bleek negatief. Een huidbiopt en beenmergbiopt toonden een T-celinfiltreet met identieke immunologische opmaak. Een CT-scan van thorax en abdomen toonde enig pleuraal vocht, ascites, alsmede geringe lymfadenopathie in de bovenbuik.

De diagnose 'ATLL' werd gesteld. Tijdens de diagnostische fase nam de leukocytose in 2 weken toe tot $58,6 \times 10^9/l$. Na voorbehandeling met hydratatie, allopurinol en pamidronaat werd gestart met CHOP-14-kuren ondersteund met G-CSF-groefactor onder profylaxe met co-trimoxazol en zelitrex. Het behandelplan was om remissie te induceren door middel van CHOP-chemotherapie. Na het bereiken van remissie was antivirale therapie gepland, alsmede een donorsearch voor een allogene stamceltransplantatie in de nabije toekomst.

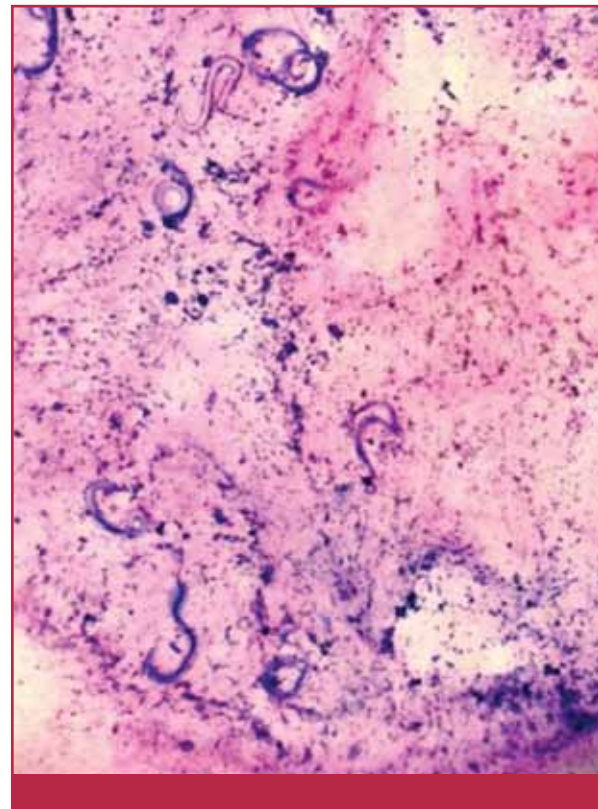
De lymfocytose en huidafwijkingen namen geleidelijk af tijdens de chemotherapie welke goed werd verdragen. Een CT-scan van thorax/abdomen bleek genormaliseerd na 4 cycli en beenmergonderzoek toonde een geringe restlokalisatie in het beenmerg (1,5%). Twee weken na de zesde CHOP-kuur werd patiënt opgenomen met atypische buikpijn, alsmede hoesten en dyspneu. Gedurende opname ontwikkelde patiënt een snel progressieve respiratoire insufficiëntie waarvoor intubatie en beademing noodzakelijk waren. Een hogeresolutie-CT-scan van de thorax toonde vlekkelijke 'groundglass'-gebieden, consolidatie van longweefsel dorsaal en verdikte intralobulaire septae.

Microscopisch onderzoek van bronchoalveolaire lavagevloeistof toonde vitaal bewegende filarivormige larven van *Strongyloides stercoralis* (zie *Figuur 2*). Een banale kweek was positief voor *Klebsiella pneumoniae* en *Staphylococcus aureus*. Tevens bleek de PCR

van de lavagevloeistof positief voor *Pneumocystis jirovecii* en cytomegalovirus (CMV) (er is geen virale load-bepaling verricht in BAL/serum).

Ondanks maximale antibiotische, antihelminthische (ivermectin en albendazol), antifungale en antivirale therapie werd de beademing toenemend moeizaam met ontwikkeling van recidiverende pneumothoraces waarvoor multiële zuigdrainages.

Er ontwikkelde zich een progressief comateus beeld



Figuur 2. *Strongyloides stercoralis* in bronchoalveolaire lavagevloeistof.



Figuur 3. Geografische prevalentie van HTLV-1- en Strongyloides-dragerschap.

ondanks staken van sedativa. Een CT-scan van de hersenen toonde een diffuse hersenzwelling. Sequentiële EEG's toonden progressieve afname van hersenactiviteit. Uiteindelijk werd in overleg met de familie na 20 dagen op de intensive care besloten tot een abtinerend beleid waarna patiënt overleed. Obductie toonde een dubbelzijdige necrotiserende pneumonie waaruit zowel CMV, *Aspergillus fumigatus* als *Strongyloides stercoralis* werden geïsoleerd. Cerebrale obductie toonde microscopisch septische emboliën van structuren uitermate suggestief voor *Strongyloides*.

Beschouwing

Acute ATLL is een agressief en zeldzaam ziektebeeld met een sombere prognose. De ziekte wordt veroorzaakt door langdurige infectie van T-lymfocyten met het HTLV-1-virus. Het virus is endemisch in bepaalde werelddelen met prevalenties tot 10% (zie *Figuur 3*). Wereldwijd zijn naar schatting 15 tot 20 miljoen personen drager van HTLV-1.¹²

Daarnaast is in de (sub)tropen een aanzienlijk deel van de bevolking geïnfecteerd met *Strongyloides* met prevalenties die kunnen oplopen tot ruim 35%. Deze gebieden komen geografisch grotendeels overeen met de verspreiding van het HTLV-1-virus. Wereldwijd zijn naar schatting 30 tot 100 miljoen mensen besmet met *Strongyloides*.¹³

Vanuit besmette grond migreren *Strongyloides*-larven door de huid en verspreiden zich hematogeen. Na passage door de alveolaire membraan bereiken zij de epiglottis om te worden ingeslikt. In de dunne darm groeien zij uit tot volwassen wormen die eieren leggen waaruit larven voortkomen. Deze kunnen met de ontlasting worden uitgescheiden, maar invasieve (filariforme) larven kunnen via penetratie van de colonic mucosa de bloedstroom weer bereiken. Dit unieke proces heet endogene auto-infectie en via deze auto-infectieve cyclus blijft levenslange besmetting mogelijk.¹⁴ *Strongyloides stercoralis* leidt bij gezonde personen tot een asymptomatisch of hooguit mild ziektebeeld bestaande uit maagklachten en diarree.

ATLL-patiënten zijn immuungecompromitteerd en vertonen een verhoogde incidentie van infecties met pneumocystis, cryptokokken, schimmels en virussen.¹⁵ In het bijzonder blijkt er een associatie te bestaan met *Strongyloides*-(hyper)infecties.¹⁶ Indien sprake is van een verminderde cellulaire immuniteit, zoals bij behandeling met corticosteroiden of cytotoxische chemotherapie, kan een herhaaldelijke en ongebreidelde auto-infectie leiden tot uitgebreide en snelle disseminatie van invasieve larven door het gehele lichaam. Deze zogenoemde hyperinfectie kent een hoge mortaliteit.^{17,18}

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Patiënten met adult T-celleukemie/lymfoom zijn ernstig immuungecompromitteerd.
2. HTLV-1-dragers dienen te worden onderzocht op *Strongyloides*.
3. Alle patiënten die ooit in *Strongyloides* endemische gebieden zijn geweest, dienen hierop te worden onderzocht voorafgaand aan immuunsuppressieve therapie.
4. Parasitologisch faecesonderzoek naar *Strongyloides* is onvoldoende; serologisch onderzoek door middel van ELISA is noodzakelijk.
5. Bij positieve *Strongyloides*-serologie dient behandeling met ivermectine eenmaal daags 200 mcg/kg gedurende 2 dagen te worden gegeven.
6. *Strongyloides* hyperinfecties gaan gepaard met een hoge mortaliteit.
7. Een hoge index van klinische verdenking is nodig; ook bij het ontbreken van eosinofilie.

Gecombineerde infecties van HTLV-1 en *Strongyloides* zijn niet alleen geografisch te verklaren, maar tevens bestaat er een immunologische interactie tussen beide aandoeningen. HTLV-1-infectie leidt tot activatie van het immuunsysteem en met name tot een T-helper-1-cytokinerespons resulterend in hoge spiegels interferon-gamma wat de T-helper-2 (TH-2)-respons onderdrukt.¹⁹ Een normale TH-2-respons met productie van interleukines 4, 5 en 13 speelt een belangrijke rol in de controle en eliminatie van enteroparasitaire eieren en larven door activatie van mestcellen en eosinofielen met productie van (parasitair) specifiek IgE. Downregulatie van de TH-2-respons kan verklaren dat met HTLV-1 besmette patiënten gevoeliger zijn voor infecties met *Strongyloides*.^{20,21} Bovenstaand mechanisme kan tevens verklaren dat behandeling met anthelmintica bij HTLV-1-dragers beduidend minder effectief is dan bij HTLV-1-negatieve patiënten, vermoedelijk door intrinsiek verminderde immuunrespons.²² De prevalentie van *Strongyloides* blijkt bij HTLV-1-dragers verhoogd in vergelijking met seronegatieve controles.¹⁶ HTLV-1 is de belangrijkste risicofactor voor een gedissemineerde *Strongyloides*-infectie ten gevolge van hyperinfectie.^{18,23} Tegelijkertijd kan infectie met *Strongyloides* een polyklonale expansie van met HTLV-1 geïnfecteerde T-cellen induceren, hetgeen aanleiding kan geven tot ontwikkeling van ATLL.²⁴

Geadviseerd wordt voorafgaand aan immuunsuppressieve therapie bij patiënten die ooit in de tropen

zijn geweest serologisch onderzoek op *Strongyloides* te verrichten, omdat hyperinfectie een dodelijk ziektebeeld kan zijn. Dit geldt in het bijzonder voor HTLV-1-dragers.

Bij indicatie tot chemotherapie of immuunsuppressie bij patiënten afkomstig uit HTLV-1-endemische gebieden dient voorafgaand serologische screening op HTLV-1 en *Strongyloides* te worden verricht.

Parasitologisch faecesonderzoek alleen is onvoldoende gevoelig en frequent negatief als de infestatie al langdurig bestaat vanwege lage parasitaire load. Serologisch onderzoek door middel van ELISA is het onderzoek van keuze. Daarnaast kan met behulp van een PCR parasitairspecifiek DNA in de faeces worden aangetoond.²⁵

Conclusie

Patiënten met een HTLV-1-geïnduceerde ATLL zijn ernstig immuungecompromitteerd. Actief dient te worden gezocht naar latente infecties en met name naar *Strongyloides*-co-infectie vóór behandeling met chemotherapie of immuunsuppressiva.

Referenties

1. Smith MR, Greene WC. Molecular-Biology of the type-I human T-cell leukemia-virus (HTLV-I) and adult T-cell leukemia. *J Clin Invest* 1991;87(3):761-6.
2. Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I and adult T-cell leukemia. *Oncogene* 2003;22(33):5131-40.

3. Shimoyama M. Diagnostic-criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma: a report from the Lymphoma-Study-Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991;79(3):428-37.
4. Chen YX, Ikeda S, Mori H, et al. Molecular-detection of pre-ATL state among healthy HTLV-1 carriers in an endemic area of Japan. *Int J Cancer* 1995;60(6):798-801.
5. Itoyama A, Chaganti RS, Yamada Y, et al. Cytogenetic analysis and clinical significance in adult T-cell leukemia/lymphoma: a study of 50 cases from the human T-cell leukemia virus type-1 endemic area, Nagasaki. *Blood* 2001;97(11):3612-20.
6. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, et al. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011;118(7):1736-45.
7. Ishitsuka K, Tamura K. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma: past, present, and future. *Eur J Haematol* 2008;80(3):185-96.
8. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan clinical oncology group study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5458-64.
9. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009;27(3):453-9.
10. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 2010;116(8):1369-76.
11. Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4177-83.
12. Araujo THA, Souza-Brito LJ, Libin P, et al. A public HTLV-1 molecular epidemiology database for sequence management and data mining. *Plos One* 2012;7(9).
13. Olsen A, Van Lieshout L, Marti H, et al. Strongyloidiasis - the most neglected of the neglected tropical diseases? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103(10):967-72.
14. Prendki V, Fenaux P, Durand R, et al. Strongyloidiasis in man 75 years after initial exposure. *Emerg Infect Dis* 2011;17(5):931-2.
15. Marsh BJ. Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clin Infect Dis* 1996;23(1):138-45.
16. Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, et al. Strongyloides stercoralis hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60(1):146-9.
17. Adedayo O, Grell G, Bellot P. Hyperinfective strongyloidiasis in the medical ward: review of 27 cases in 5 years. *South Med J* 2002;95(7):711-6.
18. Marcos LA, Terashima A, Dupont HL, et al. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102(4):314-8.
19. Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, et al. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(1):1-6.
20. Neva FA, Oliveira J, Gam AA, et al. Interferon-gamma and interleukin-4 responses in relation to serum IgE levels in persons infected with human T lymphotropic virus type I and strongyloides stercoralis. *J Infect Dis* 1998; 178(6):1856-9.
21. Carvalho EM, Porto AD. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and strongyloides stercoralis. *Parasite Immunol* 2004;26(11-12): 487-97.
22. Satoh M, Toma H, Sato Y, et al. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced expression of IFN-gamma and TGF-beta 1. *Clin Exp Immunol* 2002;127(2):354-9.
23. Lim S, Katz K, Kraiden S, et al. Complicated and fatal strongyloides infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. *Can Med Assoc J* 2004;171(5):479-84.
24. Satoh M, Toma H, Sugahara K, et al. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4(+)25(+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and S-stercoralis. *Oncogene* 2002;21(16):2466-75.
25. Verweij JJ, Canales M, Polman K, et al. Molecular diagnosis of strongyloides stercoralis in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103(4):342-6.

Ontvangen 11 november 2012, geaccepteerd 14 februari 2013.