

Effective treatment of mixed viral infection in a patient after haploidentical stem cell transplantation

Larisa Vakhonina^{1,2}, Igor Vyatkin^{1,2}, Natalya Maysheva^{1,2}, Grigory Tsaur^{1,2,3}, Oleg Medvedev^{1,2}, Leonid Saveliev^{1,2,3}, Larisa Fechina^{1,2}

¹ Regional Children's Hospital No.1, Ekaterinburg, Russia

² Research Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Contact: Dr. Larisa Vakhonina, Regional Children's Hospital No.1, Ekaterinburg, Russia

E-mail: vakhonina_larisa@mail.ru

Background

Haploidentical stem cell transplantation (haplo-SCT) is often associated with reactivation of viral infections. Many of them do not have specific treatment approaches, especially in case of mixed viral infection. The aim of present study was to estimate the efficacy of diagnostics and treatment algorithm in a patient with mixed viral infection (Human herpesvirus 6, adenovirus, BK virus) after haplo-SCT. Methods. A 14-year boy with high-risk ALL underwent a haploidentical SCT being performed in the first remission. The transplant was depleted of TCR $\alpha\beta$ /CD19 and infused after myeloablative conditioning regimen with Treosulfan 42g/m², Fludarabine 150mg/m², Melphalan 140g/m², ATGAM 50 mg/kg. Post-transplant immunosuppression included Prograf 0.02 mg/kg started at day -1, Methotrexate 5mg/m² at days +1, +3, +6. Antiviral prophylaxis consisted of intravenous acyclovir. Post-transplant viral monitoring (CMV, EBV, HHV6, adenovirus, BK virus in peripheral blood (PB), adenovirus in stool, BK virus in urine) was performed by both qualitative and quantitative PCR once a week.

Results

At the day +22, the HHV6 load equivalent to 2100 copies/ml was detected in peripheral blood, adenovirus found in stool, and BK virus was revealed in urine. Hemorrhagic cystitis grade I was noted, along with skin rash, and signs of meningoencephalitis (tremor, headache, 50x10³ leucocytes/ml of liquor). Acute skin GVHD grade I was observed and confirmed by the skin biopsies. Simultaneously HHV6 was revealed by PCR at the same skin biopsy. Ganciclovir i.v.

was initiated at a dose of 10mg/kg/day. Additionally, IVIG was administered once in 14 days. This therapy led to slow recovery of meningoencephalitis and hemorrhagic cystitis symptoms. Meanwhile, HHV 6 was detected in liquor and persistence of adenovirus in stool and BK virus were observed by PCR. After a 3-week course of Ganciclovir in addition to HHV6 (2000 copies/ml), adenovirus and BK were found in PB. Cidofovir 5 μ g/kg i.v. was administered once a week together with Valacyclovir 500 mg b. i. d. After 1 week of Cidofovir administration, a significant reduction of HHV6 in PB was noted, whereas adenovirus and BK virus in PB were not detected anymore. A total of 5 Cidofovir injections were performed. Despite long persistence of BK virus in urine, the symptoms of hemorrhagic cystitis were not noted. Signs of meningoencephalitis resolved after 1 month of Cidofovir administration. HHV6 disappeared from liquor 2 month later. At present time, the patient is alive, with follow-up time of 2 years with established immunological reconstitution and lack of chronic GVHD.

Conclusions

In our Ganciclovir-resistant case with mixed viral infection, the Cidofovir treatment was highly curative. A systematic PCR monitoring helped us to timely launching of antiviral treatment and to monitor its efficacy.

Keywords

Haploidentical stem cell transplantation, viral infection, ganciclovir, cidofovir.

Эффективное лечение смешанной вирусной инфекции у пациента после гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток

Лариса В. Вахонина^{1,2}, Игорь Н. Вяткин^{1,2}, Наталья Г. Майшева^{1,2}, Григорий А. Цаур^{1,2,3}, Олег Медведев^{1,2}, Леонид И. Савельев^{1,2,3}, Лариса Г. Фечина^{1,2}

¹ Областная детская больница №1, Екатеринбург, Россия

² НИИ медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Введение

Гаплоидентичная трансплантация стволовых клеток (гапло-ТГСК) часто ассоциирована с реактивацией вирусных инфекций. Для многих из них нет специфических методов лечения, особенно в случаях смешанных вирусных инфекций. Целью работы была оценка эффективности диагностики и алгоритм лечения у пациента со смешанной вирусной инфекцией (вирус герпеса человека типа 6, аденовирус, вирус ВК) после гапло-ТГСК. Методы. 14-летнему мальчику с острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска (первая ремиссия) была выполнена гапло-ТГСК. Трансплантат был лишен TCRαβ/CD19+ клеток и введен после миелоаблативного режима кондиционирования (Треосульфат – 42 г/м²; Флударабин – 150 мг/м²; Мелфалан – 140 г/м²; АТГАМ – 50 мг/кг). Иммуносупрессия после трансплантации включала Програф (Такролимус) – 0,02 мг/кг, начиная с дня -1; Метотрексат по 5 мг/м² в день +1, +3, +6. Противовирусная профилактика: ацикловир внутривенно. После ТГСК проводили мониторинг следующих вирусов: цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вируса герпеса человека типа 6 (ВГЧ6), аденовируса, вируса ВК в периферической крови, а также аденовируса в стуле, и вируса ВК в моче с применением как количественной, так и качественной ПЦР еженедельно. Результаты. На 22-й день после ТГСК, в периферической крови были выявлены: ВГЧ 6 типа (2100 копий/мл), аденовирус в стуле и вирус ВК в моче. Был диагностирован геморрагический цистит I степени, наряду с кожной сыпью и признаками менингоэнцефалита (тремор, головная боль, 50×10³ лейкоцитов/мл в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Отмечалась также острая РТПХ (кожная форма, I степени), подтвержденная кожными биопсиями. ВГЧ типа 6 был выявлен с помощью ПЦР в том же

биоптате кожи. Было начато лечение ганцикловиром внутривенно, в дозе 10 мг/кг/сут. Кроме того, был назначен иммуноглобулин внутривенно (1 раз в 2 недели). Это лечение привело к медленному выздоровлению от менингоэнцефалита и симптомов геморрагического цистита. В то же время ВГЧ типа 6 был обнаружен в ЦСЖ, наряду с персистенцией аденовируса в стуле и вируса ВК выявляемых посредством ПЦР. После 3-недельного курса ганцикловира, в периферической крови, кроме ВГЧ типа 6 (2000 копий/мл), были найдены аденовирус и вирус ВК. Был назначен Цидофовир (5 мкг/кг внутривенно 1 раз в неделю) совместно с валацикловиром (500 мг b. i. d). Через неделю после начала курса Цидофовира было показано значительное снижение уровней ВГЧ типа 6 в периферической крови, тогда как аденовирус и вирус ВК более не выявлялись. Всего были проведены 5 инъекций Цидофовира. Несмотря на длительную персистенцию вируса ВК в моче, симптомы геморрагического цистита не отмечались. Симптомы менингоэнцефалита исчезли через 1 мес. после назначения Цидофовира. ВГЧ типа 6 исчез из ЦСЖ 2 мес. позже. В настоящее время пациент жив после двухлетнего наблюдения, с восстановлением иммунитета и отсутствием хронической РТПХ. Выводы. В данном случае со смешанной вирусной инфекцией и резистентностью к Ганцикловиру, лечение Цидофовиром было весьма эффективным. Систематический ПЦР-мониторинг способствовал своевременному назначению противовирусного лечения и контролю его эффективности.

Ключевые слова

Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, вирусная инфекция, смешанная, ганцикловир, цидофовир.