

POSTTRANSPLANT LENFOPROLIFERATİF HASTALIK

POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE

Gülay Demircin, Ayşe Öner

Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Nefroloji Ünitesi, ANKARA

Organ transplantasyonlarından sonra immünoşüpresif tedavinin uzun süre uygulanması, organ alıcılarında immün sistemi baskılamakta ve enfeksiyonların yanısıra neoplastik hastalıkların gelişme riskini de artırmaktadır. Transplantasyondan sonra gelişen komplikasyonlardan biri olan posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH), genellikle Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonu ile birlikte görülen ve çok farklı klinik bulgular içeren enfeksiyon ve neoplazma arasında bir klinik tablodur (1,2). Uygulanan immünoşüpresif rejimin tipine bağlı olarak hastalık, transplantasyondan sonra değişik süreler içinde ortaya çıkar (3). Özellikle siklosporin A (CsA) ile tedavi gören hastalarda bu süre bir ay kadar kısa olabilir ve başlangıç bulguları kolaylıkla rejeksiyon veya enfeksiyon ile karışabilir (4,5). Aynı şekilde anti T lenfosit poliklonal antikor (ALG) ve OKT 3 tedavisinde de hastalığın erken gelişme insidansı yüksektir (6). Diğer tedavi rejimleri alan hastalarda ise PTLH genellikle birkaç yıldan önce gelişmez (3,4,7).

ETYOLOJİ VE İNSİDANS

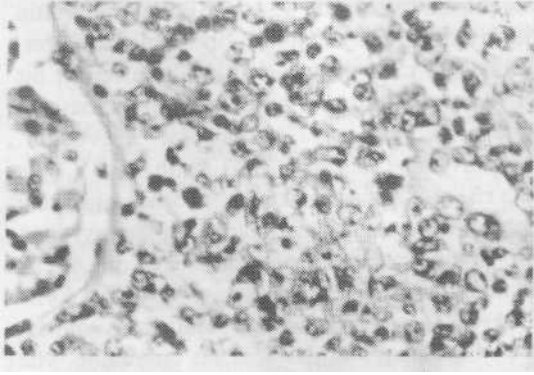
Posttransplant lenfoproliferatif hastalık sıklıkla EBV enfeksiyonu ile birlikte görülmektedir. Hastalık genellikle B hücre kökenli olmakla birlikte T hücre kökenli nadir PTLH vakaları bildirilmiştir (8,9).

Posttransplant lenfoproliferatif hastalık insidansı transplante edilen organın cinsine ve uygulanan tedavi rejimine göre değişmekle birlikte genellikle tüm organ alıcılarının ortalama %2'sinde görülür (2,3). En az kemik iliği transplantasyonundan sonra gelişen hastalığın (%0.6) insidansı, değişik serilerde böbrek alıcılarında % 1-5, kalp alıcılarında % 1.8-20, karaciğer alıcılarında ise %2.2-21.7 arasında değişmektedir

(1,3,5,6). İnce barsak alıcılarında hastalık hakkında çok az yayın mevcuttur (10,11). Bunlardan birinde PTLH insidansı %14.3 olarak bulunmuştur (11).

PATOGENEZ

Hastalığın patogenezi tam bilinmemektedir. Bozulmuş immün sistem, allogreftten sürekli antijenik stimülasyon, immünoşüpresif tedavinin onkojenik etkileri, EBV'un lenfoproliferasyonu veya bu faktörlerin kombinasyonunun PTLH patogeneziinde rol oynadığı öne sürülmektedir (1,3,12-17). Değişik faktörler rol oynamakla birlikte patogenezi üç basamakta özetlenebilir (**Şekil 1**): Birinci basamakta latent EBV enfeksiyonu veya daha az sıklıkla primer enfeksiyon aktive olmakta ve B lenfositleri enfekte ederek bir seri nükleer proteinin yapımına neden olmaktadır. Normal kişilerde, T lenfositlerin B lenfosit yüzeyinde yerleşen bu yabancı peptidleri major histokompatibilite kompleksinin yardımı ile tanınması sonucu bu poliklonal proliferasyon kontrol altına alınabilmekte ve enfekte popülasyon ortadan kaldırılmaktadır. Bu lenfositler apoptozis veya sitolizis ile yok edilmekte veya plazma hücrelerine olgunlaşmaktadır. Hem EBV, hem de CsA apoptozis ve sitolizisi bloke etmekte, EBV aynı zamanda bu lenfositlerin plazma hücrelerine maturasyonunu da engellemektedir. Böylece ikinci basamakta immün süpresyonun etkisi ile EBV ile enfekte B hücreler birikmektedir. Üçüncü basamakta ise onkojenler aktive, **tümör** süpresör genler inaktive olmakta ve lenfositler irreversibl olarak malign hücrelere dönüşmektedir. Özet olarak PTLH selüler proliferasyon ile sellüler destrüksiyon veya maturasyonun arasındaki dengenin bozulması ile gelişmektedir (3,14,15,18).



Şekil 1: Posttransplant lenfoproliferatif hastalığın patogenezinde hipotetik şema

KLİNİK BULGULAR

Hastalığın klinik bulguları çok değişiktir (**Tablo 1**). Hastalar asemptomatik olabileceği gibi lokalize bir lenfadenopati veya enfeksiyöz mononükleoze benzer tablo ile gelebilirler. Allograft de dahil değişik organlarda solid tümör gelişebilir. Siklosporin A ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal sistemde tümör gelişme şansı daha yüksektir. Bazı hastalarda hastalık çok yaygın olabilir ve çok sayıda organ ve lenf nodu grubunu tutabilir (1-3, 18,19).

Tablo 1: Posttransplant lenfoproliferatif hastalıkta görülen klinik tablolar

- 1 - Asemptomatik
- 2- Lokalize lenfadenopati
- 3- Enfeksiyöz mononükleozis benzeri tablo
- 4- Solid tümör**
- 5- Jeneralize hastalık

Posttransplant lenfoproliferatif hastalığın kendine ait özellikleri mevcuttur ve klasik lenfomadan birçok yönden ayrılır (**Tablo 2**) (1,4,18,19). Genellikle PTLH; ekstra nodal bölgelerde gelişir, farklı morfolojik görünümde olabilir, EBV enfeksiyonu ile kuvvetli ve muhtemelen nedensel ilişkilidir, monoklonaliteye ait immünotipik ve genotipik bulguları göstermez, lenfoma tedavisinde kullanılan sitolitik kemoterapötik tedavi ve radyasyon rejimlerine iyi cevap vermez ve immünosüpresif tedavinin azaltılması ile kendiliğinden düzelebilir.

Tablo 2: Posttransplant lenfoproliferatif hastalığı klasik lenfomadan ayıran özellikler

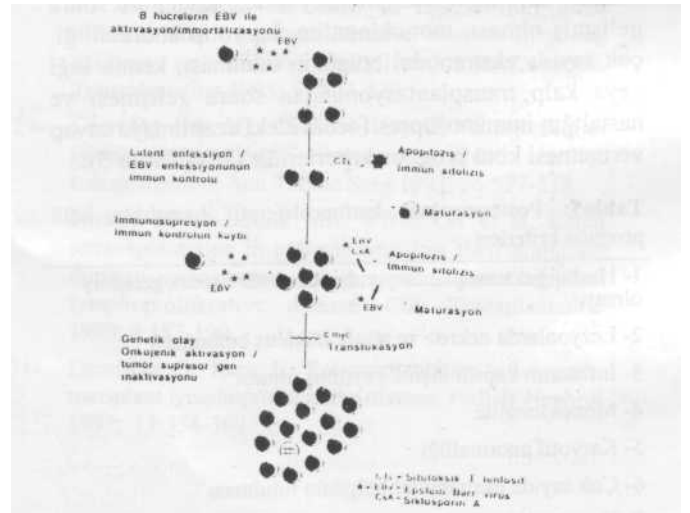
- 1- Ekstranodal bölgelerde yerleşir
- 2- Değişik morfolojik görünümdeydir.
- 3-Epstein Barr virus enfeksiyonu ile kuvvetli ve muhtemelen nedensel ilişkilidir.
- 4- Monoklonaliteye ait immünotipik ve genotipik bulguları göstermez
- 5- Lenfoma tedavisinde kullanılan sitolitik kemoterapötik tedavi ve radyasyon rejimlerine iyi cevap vermez.
- 6- İmmünosüpresif tedavinin azaltılması ile kendiliğinden düzelebilir.

HISTOPATOLOJİK BULGULAR VE TANI

Morfolojik bulgularındaki geniş spektrum nedeniyle PTLH'nin histolojik tanısı zordur. Genellikle polimorfik görünümde olması, rejeksiyonda görülen küçük lenfositlerin oluşturduğu infiltrasyondan ayırdedilmesini sağlar. Tanı için EBV DNA veya viral antijenlerin dokularda gösterilmesi gereklidir (2,3,12,19-23). Basit olarak PTLH'ı üç morfolojik sınıfa ayırmak mümkündür (3) (**Tablo3**). Genellikle spontan olarak düzelen tipik reaktif hiperplazi, immünosüpresyonun azaltılmasına sıklıkla cevap veren polimorfik PTLH, immünosüpresif tedavideki azalmaya daha az sıklıkla cevap veren monomorfik PTLH (**Şekil 2**).

Tablo3: Posttransplant lenfoproliferatif hastalığın histopatolojik sınıflaması

- 1- Reaktif hiperplazi
- 2- Polimorfik PTLH
- 3- Monomorfik PTLH



Şekil 2: Renal transplantasyon sonrası monomorfik tipte posttransplant lenfoproliferatif hastalık gelişen bir hastanın transplante böbrek biyopsisinde interstisyumda görülen yoğun sentroblast-benzeri hücre infiltrasyonu (H & E X 400)

TEDAVİ

En uygun tedavi yaklaşımı belirlenmemiş olmakla birlikte genellikle ilk basamak tedavi için kabul edilen görüş immünosupresyonun azaltılması veya kesilmesidir (**Tablo 4**). Hastaların ortalama % 42'si sadece bu yaklaşımla düzelmektedir (3,24,25). Antiviral tedavinin etkinliği tartışmalı olmakla birlikte asiklovir, daha fazla lenfositin enfekte olmasını önleyerek fayda sağlayabilir (3,26-28). Lokalize tümörü olan hastalar immünsüpresif tedavinin azaltılması ile birlikte tümörün rezeksiyonundan yarar görebilir (24,29). Yaygın hastalığı olan kişilerde ise kemoterapi ve radyoterapi uygulanır (17,24). Bazı hastaların B hücre immünglobulin infüzyonundan fayda gördüğü bildirilmiştir (24).

Tablo 4: Posttransplant lenfoproliferatif hastalıkta tedavi yaklaşımları

- 1- İmmünsüpresif tedavinin azalması veya kesilmesi
- 2- Antiviral tedavi
- 3- Tümör rezeksiyonu
- 4- Kemoterapi ve radyoterapi
- 5- B hücre immünglobulin infüzyonu

PROGNOZ

Bütün bu tedavi yaklaşımlarına rağmen PTLH'nin mortalitesi oldukça yüksektir ve çeşitli serilerde %22 ile %81 arasında değişmektedir. Ancak yayınların çoğunda bu oran % 50'nin üzerindedir (1,16,17,24,29). Mortalite nedenleri ise enfeksiyon, hastalığın ilerlemesi ve rejeksiyondur. Lezyonlarda nekroz olması, atipik nükleus bulunması, infiltratın kapsül dışına yayılmış olması, hastalığın transplantasyondan uzun süre sonra gelişmiş olması, monoklonalite, karyotip anormalliği, çok sayıda ektranodal bölgenin tutulması, kemik iliği veya kalp transplantasyonundan sonra gelişmesi ve hastalığın immünosüpresif tedavideki azaltılmaya cevap vermemesi kötü prognoz kriterleridir (24) (**Tablo 5**).

Tablo5: Posttransplant lenfoproliferatif hastalıkta kötü prognoz kriterleri

- 1- Hastalığın transplantasyondan uzun süre sonra gelişmiş olması
- 2- Lezyonlarda nekroz ve atipik nükleus bulunması
- 3- İnfiltratın kapsül dışına yayılmış olması
- 4- Monoklonalite
- 5- Karyotif anormalliği
- 6- Çok sayıda ektranodal bölgenin tutulması
- 7- Kemik iliği ve kalp transplantasyonundan sonra gelişmiş olması
- 8- İmmünosüpresif tedavinin azaltılmasına cevap vermemiş olması

Hastalığın takip ve tedavisi sırasında immünsüpresyonun azaltılması nedeniyle gelişen rejeksiyon veya rezeksiyon nedeniyle allogreft kaybı bazen kaçınılmaz olmaktadır (24,25). Renal allogreftin kaybı dializ tedavisi ile karşılanabilirken bir karaciğer, kalp veya akciğer transplant rejeksiyonu için benzer bir yöntem mevcut değildir. Bu hastalarda tekrar başarılı transplantasyon konusunda yayınlar mevcuttur. Retransplantasyonu takiben PTLH'nin EBV ile tekrarlama riski ise bilinmemektedir. Teorik olarak yeni transplant için uygulanan ağır immünosupresyonun hastalığın rekürens riskini artırması muhtemeldir. Ancak bu yayınlarda hastalarda retransplantasyon sonrası 6 yıla kadar rekürens olmadan yaşamın bildirilmiş olması allogreftini kaybeden vakalar için bu tedavinin yüz güldürücü olabileceğini düşündürmektedir (11,15-17,29-31).

Sonuç olarak mortalitesi oldukça yüksek olmakla birlikte PTLH, erken tanı ve immünosüpresif tedavinin zamanında azaltılması veya kesilmesi ile kendiliğinden düzelebileme şansı olan bir hastalıktır. Bu nedenle organ alıcılarında hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularının iyi bilinmesi ve buna bağlı olarak erken tanı ve uygun tedavinin başlanması, prognozu olumlu yönden etkilediği için çok önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Morrison VA, Dunn DL, Maniel JC, Gajil-Peczalska KJ, Peterson BA. Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 1994;97:14-24.
- 2- Lebland V, Sutton L, Dorent R et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: A report of 24 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 1995; 13:961-968.
- 3- Craig FE, Gully ML, Banks PM. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 1993; 99:265-276.
- 4- Penn I. Cancers following cyclosporine therapy. *Transplantation Proc* 1987; 19:2211-2213.
- 5- Melosky B, Karim M, Chui A et al. Lymphoproliferative disorders after renal transplantation in patients receiving triple or quadruple immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:S290-S294.
- 6- Me Alister V, Grant D, Roy A, Yılmaz Z, Ghent C, Wall W. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver recipients treated with OKT 3 and ALG induction immunosuppression. *Transplant Proc* 1993; 25:1400-1401.
- 7- Renoult E, Kessler M. Lymphoproliferative disease confined to the renal allograft. French multicentric study. *J Radiol* 1994; 75:53-56.
- 8- Fizzera G, Hanto DW, Gajil-Peczalska KJ et al.

- Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer* 1981; 41:4262-4279.
- 9- Rostaing L, Tkaczuk J, Rigal-Huguet F, Lloveras JJ, Durand D. T-cell Gamma-delta lymphoproliferative disorders after renal transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:1774-1775.
 - 10- Brousse N, Canioni D, Rambaud C et al. Small bowel transplant cyclosporine-related lymphoproliferative disorder: report of a case. *Transplant Proc* 1994; 26: 1424-1425.
 - 11 - Reyes J, Tzakis AG, Bonet H et al. Lymphoproliferative disease after intestinal transplantation under primary FK 506 immunosuppression. *Transplant Proc* 1994; 26: 1426-1427
 - 12- Rooney CM, Loftin SK, Holladay MS, Brenner MK, Krance RA, Heslop HE. Early identification of Epstein-Barr virus-associated post-transplantation lymphoproliferative disease. *Br J Hematol* 1995;89: 98-103.
 - 13- Rea D, Fourcade C, Leblond V et al. Patterns of Epstein Barr virus B cell lymphoproliferative disorders after organ transplantation. *Transplantation* 1994; 58:317-324.
 - 14- Yarbo JW. The Epstein Barr virus and the distinction between benign and malignant lymphoproliferative processes. *Semin Oncol* 1993; 20:658-661.
 - 15- Preiksaitis JK, Diaz-Mitoma F, Mirzayans F, Roberts S, Tyrell DLJ. Quantitative oropharyngeal Epstein Barr virus shedding in renal and cardiac transplant recipients: Relationship to immunosuppressive therapy, serologic responses, and the risk of posttransplant lymphoproliferative disorder. *J Infect Dis* 1992; 166:986-994.
 - 16- Sokal EM, Caragiozoglou T, Lamy M, Reding R, Bernard J. Epstein Barr virus serology and Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 1993;56:1394-1398
 - 17- Riddler SA, Breinig MC, Me Knight ILC. Increased levels of circulating Epstein-Barr virus (EBV)- infected lymphocytes and decreased EBV nuclear antigen antibody responses are associated with the development of post transplant lymphoproliferative disease in solid-organ transplant recipients. *Blood* 1994;84:972-984.
 - 18- Nalesnik MA, Starzl TE. Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, and post-transplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation Science* 1994;4:61-79.
 - 19- Cohen JI. Epstein-Barr Virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency. *Medicine* 1991;70:137-160.
 - 20- Hanto DW. Classification of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative diseases: Implications for understanding their pathogenesis and developing rational treatment strategies. *Annu Rev Med* 1995;46:381-394.
 - 21- Frank BD, Cesarman E, Liu YF, Michler RE, Knowles DM. Posttransplantation lymphoproliferative disorders frequently contain type A and not type B Epstein-Barr Virus. *Blood* 1995;85:1396-1403.
 - 22- Weissmann DJ, Ferry JA, Harris NL, Louis DN, Delmonico F, Spiro I. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ recipients are predominantly aggressive tumors of host origin. *Am J Clin Pathol* 1995;103:748-754.
 - 23- Seiden MV, Sklar J. Molecular genetic analysis of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;7:447-465.
 - 24- Benkerrou M, Durandy A, Fischer A. Therapy for transplant-related lymphoproliferative diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:467-475.
 - 25- Garret TJ, Chadburn A, Barr ML et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders treated with cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine prednisone chemotherapy. *Cancer* 1993; 72:2782-2785.
 - 26- Kuo PC, Dafoe DC, Alfrey EJ, Sibley RK, Scandling JD. Posttransplant lymphoproliferative disorders and Epstein-Barr virus prophylaxis. *Transplantation* 1995; 59:135-138.
 - 27- Davis CL, Harrison KL, McVicar JP, Forg P, Bronner M, Marsh CL. Antiviral prophylaxis and the Epstein Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplant* 1995; 9:53-59.
 - 28- Cox KL, Lawrence-Miyasaki LS, Garcia-Kennedy R et al. An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK506 after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59:524-529.
 - 29- Chen JM, Barr ML, Chadburn A et al. Management of lymphoproliferative disorders after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:527-538.
 - 30- Hickey DP, Nalesnik MA, Vivas CA et al. Renal retransplantation in patients who lost their allografts during management of previous post-transplant lymphoproliferative disease. *Clin Transplantation* 1990;4:187-190.
 - 31- Demircin G, Rees L. Retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:358-360.