

BÖBREK TRANSPLANTASYONU YAPILMIŞ İKİ OLGUDA POST TRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIK

POST TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS IN RENAL ALLOGRAFT PATIENTS

Sait Şen*, Mine Hekimgil*, Soner Duman**, Ercan Ok**,
Mehmet Özkahya**, Aysın Zeytinoğlu***, Cüneyt Hoşçoşkun****

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

• Patoloji Anabilim Dals, **Nefroloji Bilim Dalı, ***Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
****Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bornova- İZMİR

ÖZET

Organ transplantasyonlarının ardından immünsüpresyonla ilişkili olarak farklı klinik ve histolojik şekillerde post transplant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLH) görülmektedir. PTLH grubunda görülen lenfomalar immünsüpresyon almayan olgularda gördüklerimizden farklı özellikler taşımaktadır. Organ tutulumu siktir, yüksek derecelidir ve prognozları kötüdür.

Bu çalışmada böbrek transplantasyonu yapıldıktan yaklaşık dört sene sonra PTLH- B hücreli lenfoblastik lenfoma saptanan iki olgunun klinik ve patolojik özellikleri sunulmuştur. Olgulardan biri mesane lenfoması olup literatürde mesanede yayınlanmış PTLH olgusu bulunamamıştır. PTLH'ların nadir ancak ölümcül komplikasyonları olmaları nedeniyle olgular sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Transplantasyon, lenfoma, post transplant lenfoproliferatif hastalık, böbrek transplant!

GİRİŞ

Organ nakli ve kronik immünsüpresyon yapılan kişilerde ölümcül ve ciddi bir komplikasyon olarak post transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) gelişimi gözlenmektedir. PTLH'lar heterojen hastalıklar grubu olup, farklı kategoriler içermektedir (1-7). Hematopatoloji çalışma grubunun (HÇG) 1997'de belirlediği PTLH kategorileri erken lezyonlar, polimorfik PTLH, monomorfik PTLH, plazmositom benzeri lezyonlar ve T hücreden zengin B hücreli lenfoma/Hodgkin hastalığı benzeri lezyonları kapsamaktadır (5). Monomorfik PTLH grubu B ve T hücreli lenfomaları içermektedir.

SUMMARY

After organ transplantation, different clinical and histopathological forms of post transplant lymphoproliferative diseases (PTLDs) related to immunosuppression are observed. Post transplant lymphomas within the PTLDs have different properties compared to nonimmunosuppressed. In PTLDs, organ involvement is frequent, histology is often high-grade and the prognosis is bad.

In this study we present clinical and histopathological properties of two patients who have developed PTLD-B cell lymphoblastic lymphoma four years after renal transplantation. One of the patients have bladder lymphoma and there is no reported case of bladder PTLD. Because PTLD's are rare fatal complications, both are presented.

Key Words: Transplantation, lymphoma, postransplant lymphoproliferative disorder, renal allograft

PTLH lenfomalarının klinik, histolojik, immunhistoşimik ve genotipik özellikleri immün süpresyon almayan hastalarda görülen lenfomalardan farklıdır. Bunlar sıklıkla non-Hodgkin lenfomalardır, büyük hücrelidir, B hücre proliferasyonu ve Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonu ile birliktedir (1-7). Lenf nodu dışında solid organ tutulumları siktir ve transplante edilen organda da görülebilirler (1-11).

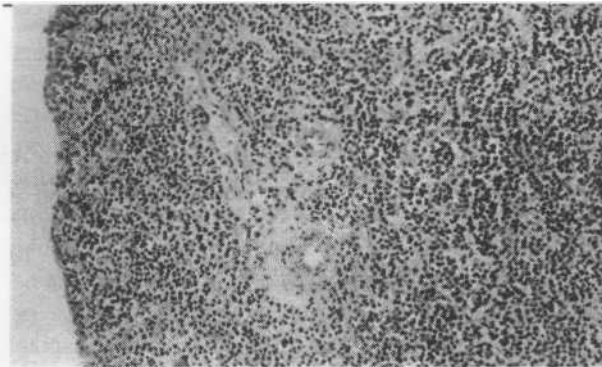
Böbrek transplantasyonu yapılan olgularda immünsüpresyon diğer organ nakillerindeki kadar yoğun değildir ve PTLH gelişimi diğer organ transplantlarına göre daha düşüktür (1,2,6-8). Ancak uygulanan ek antirejeksiyon tedaviler veya etkin immünsüpresyon

PTLH riskini arttırmaktadır. Burada böbrek transplantasyonu sonrasında monomorfik PTLH olarak değerlendirilen iki lenfomalı olgu sunulmuştur.

OLGULAR

OLGU 1: Kardeşinden böbrek transplantasyonu yapılan 34 yaşındaki erkek olgunun transplantasyon sonrası izleminde greft fonksiyonları iyi olarak değerlendirilmiştir. Hiçbir antirejeksiyon tedavisi (pulse steroid, OKT 3 veya ATG) almayan olguya, kortikosteroid, azatiopurin ve siklosporinden oluşan immunsupresif protokol uygulanmıştır. Hepatit C ile enfekte olgunun, EBV erken antijenine karşı antikoru (EA) negatiftir. Post transplant üçüncü yılda dizürü ve pollaküri yakınmaları nedeniyle araştırılan olgunun ultrason (US) incelemesinde mesane düzeyinde obstrüksiyon bulguları ve hidronefroz saptanmıştır. Sistoskopide mesane mukozasının hemorajik ve ödemli bulunması üzerine biopsi ve sitolojik materyal alınmıştır. Biopsi materyali incelendikten sonra yapılan pelvik manyetik rezonans incelemede pelvisi dolduran yumuşak doku kitlesi bulunmuş, sistemik bilgisayarlı tomografisinde (BT) belirgin bir bulgu saptanmamıştır. Lenf nodu biopsisi nonspesifik reaktif hiperplazi, kemik iliği biopsisi ise normal olarak değerlendirilmiştir.

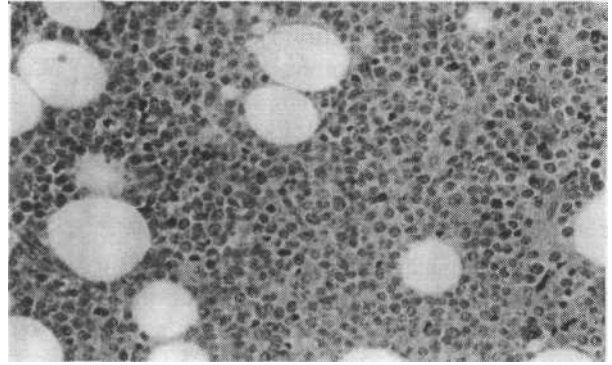
Olgunun mesane ve üreter alt ucuna ait doku örnekleri formalinde fikse edilip, rutin takip ardından parafine gömülmüştür. Histolojik kesitlerde normal doku yapısını tamamen ortadan kaldıran ve ezilme artefaktları gösteren genelde uniform hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Hücreler kıvrımlı veya büklümlü nükleer kontürlü, ince kromatinli dar sitoplazmalı lenfoid hücre görünümündeydi. Nadiren tek nükleolus dikkati çekmiştir, mitotik indeks ise yüksek olarak değerlendirilmiştir (**Resim 1**). Parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde immün histokimyasal incelemelerde LCA +, L26 (CD 20) -, UCHL-1 (CD45RO) fokal +, Lambda -, Kappa -, CD 79 + (DAKO) olarak değerlendirilmiştir. Formalinle fikse edilip parafine gömülmüş doku örneğinde EBV DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile pozitif bulunmuştur.



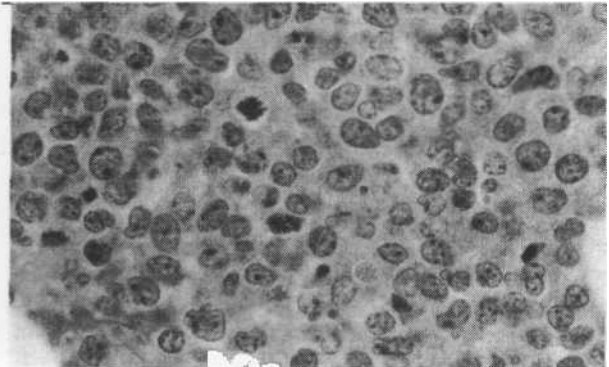
Resim 1: Mesane biopsi materyalinde monomorfik B hücrelerle karakterize PTLH (Hematoksilen eosin x10).

OLGU 2: Annesinden böbrek transplantasyonu yapılan 43 yaşındaki erkek olgunun transplantasyon sonrası izleminde greft fonksiyonları iyi olarak değerlendirilmiştir. Hiç antirejeksiyon tedavisi almayan olguya, kortikosteroid, azatiopurin ve siklosporinden oluşan immunsupresif protokol uygulanmıştır. Hepatit C ile enfekte olgu post transplant dördüncü yılında baş ağrısı, halsizlik yakınmaları ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk nedeniyle incelenirken US ve BT incelemelerinde karaciğer ve dalakta solid nodüller saptanmıştır. Olgunun karaciğer ve kemik iliği biopsi materyalleri histopatolojik olarak incelenmiştir.

Olgunun kemik iliği biopsisinde normal kemik iliği alanları yanısıra kemik trabekülleri arasını doldurmuş diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu alanları dikkati çekmiştir. Hücreler kıvrımlı veya büklümlü nükleer kontürlü, ince kromatinli dar sitoplazmalı blastik görünümde olup nadiren tek nükleoluslu nüveye sahipti (**Resim 2**). Mitotik indeks yüksekti (**Resim 3**). Yapılan immün histokimyasal incelemelerde hücreler L26 (CD 20) +, UCHL-1 (CD45RO) fokal +, CD 3 -, Lambda -, Kappa -, CD 79 +, MPO - olarak değerlendirilmiştir. Parafin kesitlerden hazırlanan örnekte PCR yöntemi ile EBV DNA saptanmamıştır.



Resim 2: Kemik iliği biopsi materyalinde monomorfik B hücrelerle karakterize PTLH (Hematoksilen eosin x20).



Resim 3: B hücreli monomorfik PTLH'de sitolojik detay ve mitozlar (Hematoksilen eosin x100).

Olgunun karaciğer biopsisi ve aspirasyonunda da benzer hücrelerin oluşturduğu diffuz infiltrasyon saptanmıştır.

Her iki olgu histopatolojik ve immunhistoşimik bulgular ışığında B hücreli, monomorfik PTLH (yüksek dereceli, lenfoblastik lenfoma) olarak değerlendirilmiştir.

Olgular lenfoma tanısı aldıktan sonra immun süpresyonları kesilmiştir. İlk olguda kemoterapi (Novantron, Oncovin) uygulandıktan sonra lökopeni, pansitopeni ve sepsis gelişmiş ve olgu eksitus olmuştur. Diğer olguda ise interferon uygulanmış, olgu araya giren komplikasyonlar nedeniyle eksitus olmuştur.

TARTIŞMA

Organ transplantasyonlarından sonra uzun süreli immünsüpresif tedavi uygulanması neoplastik hastalıkların gelişme riskini de arttırmaktadır. PTLH transplantasyon sonrası gelişen ölümcül komplikasyonlardandır ve oldukça farklı klinik görünüm ve morfolojik spektruma sahiptir. PTLH sınıflamaları tanımlanmıştır (1-7). HÇG'nin 1997'de belirlediği PTLH kategorileri erken lezyonlar, polimorfik PTLH, monomorfik PTLH ve diğer PTLH lezyonlarını kapsamaktadır (5). Monomorfik PTLH grubu B ve T hücreli lenfomaları içermektedir. PTLH tablosu içindeki lenfomalar alışılmadık anatomik yerleşim, heterojen patolojik özellikler, tedaviye değişken ve tahmin edilemeyen yanıt ve sıklıkla hızlı ölümcül gidiş ile immun süpresyon almayan olgularda görülen lenfomalardan farklı özellikler taşırlar.

Bu çalışmada böbrek transplantasyonu yapılmış, kortikosteroid, azatiopurin ve siklosporinden oluşan immünsüpresif protokol dışında hiç antirejeksiyon tedavi almamış monomorfik PTLH olarak değerlendirilen iki olgu sunulmuştur. Olgular PTLH riskini artıracak ek ilaçlar veya yüksek doz immünsüpresyon almamışlardır. PTLH grubunda tanımlanan lenfomalar sıklıkla büyük hücreli veya immunoblastik lenfomalardır. Olguların ikisi de yüksek dereceli ve lenfoblastik lenfoma yönünde değerlendirilmiş olup klasik lenfoblastik lenfomalardan yaş, yerleşim yeri ve ortaya çıkış şekiller ile farklılık göstermektedir.

PTLH sınıflandırılması yazarlara göre farklılık göstermekte olup HÇG'nin sınıflaması histopatolojik ve immunhistoşimik bulgulara dayanmaktadır (5). Bu grupta monomorfik PTLH grubu hücre içeriğine göre B hücre veya T hücre lenfomaları ve alt gruplarını kapsamaktadır. Post transplant lenfomalarda sıklıkla B hücre proliferasyonu gözlenir ve EBV enfeksiyonu ile

birliktedir (1-8). Olgularımızda hücre kökenini araştırmak amacıyla yapılan immunhistoşimik incelemelerde CD79 pozitifliği ve birinde CD 20 pozitifliği saptanmıştır. CD79, B hücre matürasyonunun erken döneminde ortaya çıktığı için, CD20'nin negatif bulunduğu prekürsor B lenfoblastik lenfomalarda pozitif saptanır. Bu nedenle B hücreli lenfoma/lösemi grubunda en güvenilir parafin belirleyici olarak kabul edilmektedir. Her iki olgunun immunofenotiplemesinde CD79 değerli olmuştur. Her iki olguda da CD45RO ile fokal pozitiflik saptanmış, ancak bu belirleyicinin T hücrelere spesifik olmayışı ve bazı B hücreli lenfomalarda pozitif reaksiyon vermesi nedeniyle değerlendirmede ikinci plana bırakılmıştır. EBV ile enfekte olan bazı olgularda B hücre antijen ekspresyonu ile birlikte artmış T hücre antijenleri ekspresyonu (CD45RO ve CD43) gözlenmektedir (5). Bu nedenle EBV ile enfekte olan olgularda bu işaretleyicileri T hücre belirleyicisi olarak tek başlarına kullanmamak gerektiği bildirilmektedir (5). İlk olgunun doku örneğinin parafin bloklarından hazırlanan örnekte EBV DNA, PCR yöntemi ile pozitif bulunmuştur.

PTLH hastalıklar lenf nodu tutulumu dışında ektranodal organlar karaciğer, dalak, beyin veya transplante edilen organda görülebilir. Olgularımızdan birinde mesanede lenfoma saptanmıştır. Yayınlarda mesanede PTLH- lenfoma olgusu saptanamamıştır, ancak Penn'in kayıtlarında yayınlanmamış iki mesane lenfoması olduğu belirtilmektedir (11).

PTLH hastalıkların prognozu histolojik tiplere göre değişkenlik göstermektedir. Olgularda histolojik tiplere göre farklı tedaviler uygulanmıştır (1-8). İlk tedavi uygulaması immünsüpresyonun kesilmesidir. Lenfomalı olgularda sadece immünsüpresyonun azaltılmasına yanıt yoktur ve radyasyon, kemoterapi, cerrahi eksizyon uygulanan olgular vardır (1,2,4,6-9). Mortalite oranı lenfomalı olgularda %80'lere ulaşmaktadır (7). Olgularımızda ilk tedavi seçeneği olarak immünsüpresyon kesilmiş ve ardından farklı kemoterapiler yapılmıştır. Ancak olgular gelişen komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Olgulara otopsi yapılamamış ve histolojik olarak organ tutulumunun şiddeti değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak PTLH farklı klinik, histolojik görünümle karşımıza çıkmakta ve prognoz bununla ilişkili olarak değişmektedir. Erken olgularda immünsüpresyonun kesilmesi yeteriyken lenfomalı olgularda tedaviye rağmen mortalite yüksek olmaktadır. Transplantasyon sonrası nadir ancak önemli bir komplikasyon olması ve literatürde posttransplant mesane lenfomasının yayınlanmamış olması nedeniyle olgular sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Ferry JA, Harris LA. Pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders. In Solez K, Racusen LC, Billingham ME (ed), Solid organ transplant rejection. Mechanisms, pathology and diagnosis. Marcel Dekker Inc. New York 1996, pp 277-301.
2. Medeiros LJ. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In Jaffe ES (ed). Surgical pathology of the lymph nodes and related organs. İkinci baskı. WB Saunders Company Philadelphia. 1995, pp. 325-330.
3. Swerdlow SH. Classification of the posttransplant lymphoproliferative disorders: From the past to the present. Seminars in Diagnostic Pathology 1997; 14: 2-7.
4. Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, Demetris AJ, Porter K, Burnham JA, Makowka L, Ho M, Locker J. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. American Journal of Pathology 1988; 133: 173-192.
5. Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH. Post transplant lymphoproliferative disorders. Summary of society for hematopathology workshop. Seminars in Diagnostic Pathology 1997; 14:8-14.
6. Demircin G, Öner A. Posttransplant lenfoproliferatif hastalık. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1998; 1:40-43.
7. Sayegh MH, Carpenter CB, Eisen HJ. Lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. UpToDate CD-ROM. Vol. 7, No. 3. 1999
8. Goral S, Felgar R, Shappell S. Post transplantation lymphoproliferative disorder in a renal allograft recipient. American Journal of Kidney Diseases 1997; 30(2): 301-307.
9. Randhawa P, Demetris AJ, Pietrzak B, Nalesnik M. Histopathology of renal posttransplant lymphoproliferation: comparison with rejection using the Banff schema. Am J Kidney Dis. 1996 ; 28: 578-84.
10. Penn I, Porat G. Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. Transplantation 1995; 59: 240-244.
11. Young RH. Unusual variants of primary bladder carcinoma and secondary tumors of the bladder. Young RH (ed), Pathology of the urinary bladder. Churchill Livingstone New York. 1989, pp 103-138.