

Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gelişen Post-transplant Lenfoproliferatif Hastalıklar

Ayşe Nilgün Kul ¹

¹Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü İstanbul/ Türkiye

Sorumlu Yazar: Ayşe Nilgün Kul

Adres: Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir

Hastanesi, Hematoloji Bölümü

İstanbul/ Türkiye

Tel: 0 533 541 61 13

E-mail: dr.a.n.dursun@hotmail.com

Anahtar Kelimeler: Solid Organ

Transplantasyonu, İmmünyosupresyon,

PTLH

Başvuru Tarihi : 2024-02-01

Kabul Tarihi : 2024-06-25

¹ORCID ID: 0000 0003 1806 2261

Özet

Transplantasyon bilimindeki büyük ilerlemeler, transplantasyon sonrası özellikle erken akut ret oranlarının azalması açısından dramatik iyileşmelere yol açmıştır. Pek çok organ nakli alıcısı, uzun süreli ekzojen immün baskılamaya ihtiyaç duymaktadır. Uzun süreli immün baskılamadan kaynaklanan immün disregülasyon; enfeksiyonlara, latent enfeksiyonların reaktivasyonuna ve malignitelere yol açabilmektedir. Özellikle, lenfoid hücrelerin anormal proliferasyonu ile karakterize PTLH ların (Post-transplant Lenfoproliferatif Hastalık) sıklığında artış dikkat çekicidir.

Anahtar kelimeler: Solid Organ Transplantasyonu, İmmünyosupresyon, PTLH

Abstract

Major advances in transplantation science have made it possible to reduce the risk of posttransplantation complications, especially early acute rejection. It has led to dramatic improvements in terms of falling rates. Many organ transplant recipients require long-term exogenous immunosuppression. Immune dysregulation resulting from long-term immunosuppression; can lead to infections, reactivation of latent infections, and malignancies. The increase in the frequency of PTLH (Post-transplant Lymphoproliferative Disease), which is characterized by abnormal proliferation of lymphoid cells, is particularly striking.

Key Words: Solid Organ Transplantation; Immunosuppression; PTLH

Sayın Editör,

Organ nakli başarılı bir tedavi yöntemi haline gelmiş olup, modern immün baskılama sayesinde organ nakli yapılan hastalar daha uzun yaşamaktadır. Ancak immün yetmezlik döneminin uzunluğu arttıkça malign tümör oluşma riski de artmaktadır. PTLH, solid organ transplantasyonu (SOT) ve hematopoietik kök hücre transplantasyonunun (HSCT) ciddi, malign bir komplikasyonudur.¹ Sıklıkları ve kötü prognozları nedeniyle lenfomalara vurgu yapılmaktadır; yine de lenfoma ile eşanlımlı değildir. Benign ve malign lenfoproliferatif lezyonlar için birleştirici bir isimdir. Epstein Barr virüsü ve kronik immün baskılanma, iki major etyolojik faktör olarak suçlanmaktadır. EBV viral yükünün yüksek olması veya hızla yükselmesi PTLH gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri arasında; alıcının yaşı (<10 veya >60), malignite özgeçmiş, HLA uyumluluğu, nakledilen organın tipi ve kullanılan immünsupresif ilaçlar yer almaktadır.²

PTLH insidansı transplante edilen organın cinsine ve uygulanan tedavi rejimine göre değişmekle birlikte genellikle tüm organ alıcılarının %2' sinde görülür. Risk, böbrek transplantasyonunda en düşük, kalp transplantasyonunda orta düzeyde iken akciğer, ince bağırsak ve multi-visseral transplantasyonda en yüksektir.³ Nakledilen organlara göre farklılıklar, öncelikle değişen immünsupresyon düzeylerinden kaynaklanmaktadır. Akciğer ve ince bağırsak transplantasyonunu takiben daha yüksek PTLH insidansı, agresif immünsupresyon ve alıcıya aktarılan organlarda mevcut lenfoid dokunun varlığına bağlanmaktadır.⁴

PTLH organ naklinden sonra herhangi bir zamanda gelişebilir ancak risk ilk yılda en yüksektir. İlk yıldan sonra zamanla görülme sıklığı azalmaktadır. PTLH'nin erken gelişimi, kalp ve akciğer transplantasyonunun karakteristik özelliğidir ve vakaların neredeyse yarısı ilk yılda meydana gelir. Ancak böbrek nakli alıcılarındaki PTLH vakalarının yalnızca %20' si erken semptomlar göstermektedir. Bu fark, kalp ve akciğer transplantasyonunu takiben daha yüksek dozda immünsupresyon ve indüksiyon tedavisine bağlıdır.⁵

Kalsinörin inhibitörlerinin PTLH riskini arttırdığı bilinmektedir. Özellikle >6,6 mg/kg/gün üzerindeki siklosporin dozlarında risk artışı belirgindir. Takrolimusun ise siklosporine kıyasla PTLH gelişme riskinin 2 ila 5 kat daha yüksek olduğundan bahsedilmektedir. OKT3 (anti-CD3 monoclonal antibody) ve ATG (anti-timosit globulin) nin de PTLH riskini arttırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır.⁶

2008 yılında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından PTLH'lar; erken lezyonlar, polimorfik, monomorfik ve klasik Hodgkin lenfoma olarak 4 ana grupta sınıflandırılmıştır. Morfolojik tanı biyopsi ile konulmaktadır. PTLH'ların %85'ten fazlası B hücrelerinden, %14'ü T hücrelerinden ve yaklaşık %1'i doğal öldürücü hücrelerden kaynaklanmaktadır.⁷ Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, organ nakli sonrası en sık görülen lenfoma iken diğer histolojik tipler daha az sıklıkta görülmektedir.⁸ Hastalığın klinik bulguları değişkendir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi lokalize bir lenfadenopati veya allograft de dahil olmak üzere çok sayıda organ ve lenf nodunu tutabilen yaygınlıkta olabilir.

Tedavide amaç allograft fonksiyonunu korurken, öncelikle immünosupresyonun azaltılmasını ve kesilmesini içerir. Erken lezyonlar ve poliklonal hastalığın %25 - 63' ü bu yaklaşımla düzelmekte iken monoklonal ve EBV negatif olanlar bu yaklaşıma direnç göstermektedir.⁹ İmmünsupresyonun azaltılması nedeniyle gelişen rejeksiyon nedeniyle allograft kaybı bazen kaçınılmaz olmaktadır. Lokalize hastalık, immünsupresif tedavinin azaltılması ve tümörün rezeksiyonundan yarar görebilirken, yaygın hastalıkta kemoterapi/immünoterapi ve radyoterapi uygulanmaktadır.¹⁰

Kliniğimizde takip ettiğimiz, 60 yaşında erkek hasta; S.A., 3 aydır olan halsizlik, yorgunluk ve bulantı şikayetleri ile başvurdu ayrıca iştahında azalma, kilo kaybı ve koltuk altında 1 ay önce ortaya çıkan şişlik fark etmişti. Diyabet, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı tanılarıyla takip edilmekte olan hastaya 2017 Mayıs' da İdyopatik Pulmoner Fibrozis nedeniyle akciğer nakli yapılmıştı. Hasta immünsupresif tedavi olarak takrolimus, mikofenolat mofetil ve prednizolon kullanmaktaydı. Sol aksillar lenfadenopatiden yapılan ekzisyonel biyopsi sonucunda EBER pozitif monomorfik DBBHL (Diffüz büyük B hücreli lenfoma) tanısı aldı (2019). PET-CT' de, sol aksillada 35x18 mm ve batın içinde en büyüğü sol common iliak alanda olmak üzere, paraaortik, sol eksternal iliak, sol inguinofemoral alanda olmak üzere birçok lenfadenopati olduğu tespit edildi. Hasta Ann Arbor Evre III B olarak değerlendirildi. Laboratuvar parametrelerinde, başvuru sırasında lökosit sayısı: $8.90 \cdot 10^3/\text{mL}$, hgb: 15 gr/ dl, trombosit sayısı $323 \cdot 10^3/\text{mL}$, glukoz:89 mg/dl, kreatinin: 1.14 mg/dl, AST:18 U/L, ALT: 17 U/L, LDH: 213 U/L, T. Bilirubin: 0.65 mg/dL olduğu görüldü. Hastada, HbsAg, anti Hbc Ig G, anti HCV, anti HIV serolojik olarak negatif, antiHbs (514.02 IU/mL) pozitif ti. Bu sebeple hepatit B profilaksi endikasyonu yoktu. Evre III hastalık olması sebebiyle, immünsupresif ilaç dozlarında azaltma ve rituksimab (anti CD20) tedavisi planlandı. Immünsupresif dozlarının azaltılması ve 4 kür rituksimab tedavisi sonrasında PET CT ile yanıt değerlendirildi. Kısmi



yanıtın altında yanıt elde edilmesi sebebiyle tedavisine CHOP (sıklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, metil prednizolon) eklendi. Son 2 kürü R-CHOP olarak alan hastanın kontrol PET CT sinde tam yanıtı olduğu gözlemlendi. Kemoimmunoterapi ve immunsupresif tedavisi sırasında ciddi enfeksiyöz bir durum veya yan etki gelişmedi. Hastanın güncel kontrollerinde immunsupresif tedavisinin devam ettiği ve hastalık progresyonu olmadığı gözlemlendi.

Tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen PTLH'nin mortalitesi oldukça yüksektir ve çeşitli serilerde %22 ile %81 arasında değişmektedir. Ancak yayınların çoğunda bu oran % 50' nin üzerindedir.⁵ 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. Özellikle, hastalarda EBV viral yükü yakından takip edilmeli, semptomlar sadece allo greft rejeksiyonuna bağlanmamalı PTLH'lar mutlaka akılda tutulmalıdır.



Kaynaklar

1. Adami, J., Gäbel, H., Lindelöf, B., Ekström, K., Rydh, B., Glimelius, B., . . . Granath, F. (2003). Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*, 89(7), 1221-1227. doi:10.1038/sj.bjc.6601219
2. Dharnidharka, V. R. (2018). Comprehensive review of post-organ transplant hematologic cancers. *Am J Transplant*, 18(3), 537-549. doi:10.1111/ajt.14603
3. Samant, H., Vaitla, P., & Kothadia, J. P. (2024). Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.
4. Herreman, A., Dierickx, D., Morscio, J., Camps, J., Bittoun, E., Verhoef, G., . . . Tousseyn, T. (2013). Clinicopathological characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single-center series of nine cases and meta-analysis of 147 reported cases. *Leuk Lymphoma*, 54(10), 2190-2199. doi:10.3109/10428194.2013.775436
5. Montanari, F., & Orjuela-Grimm, M. (2021). Joining Efforts for PTLN: Lessons Learned from Comparing the Approach and Treatment Strategies Across the Pediatric and Adult Age Spectra. *Curr Hematol Malig Rep*, 16(1), 52-60. doi:10.1007/s11899-021-00606-8
6. Markouli, M., Ullah, F., Omar, N., Apostolopoulou, A., Dhillon, P., Diamantopoulos, P., . . . Dima, D. (2022). Recent Advances in Adult Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Cancers (Basel)*, 14(23). doi:10.3390/cancers14235949
7. Mucha, K., Foronczewicz, B., Ziarkiewicz-Wróblewska, B., Krawczyk, M., Lerut, J., & Paczek, L. (2010). Post-transplant lymphoproliferative disorder in view of the new WHO classification: a more rational approach to a protean disease? *Nephrol Dial Transplant*, 25(7), 2089-2098. doi:10.1093/ndt/gfq231
8. Kinch, A., Cavelier, L., Bengtsson, M., Baecklund, E., Enblad, G., Backlin, C., . . . Pauksens, K. (2014). Donor or recipient origin of posttransplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Am J Transplant*, 14(12), 2838-2845. doi:10.1111/ajt.12990
9. Taylor, A. L., Marcus, R., & Bradley, J. A. (2005). Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*, 56(1), 155-167. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.015
10. Gupta, D., Mendonca, S., Chakraborty, S., & Chatterjee, T. (2020). Post Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 36(2), 229-237. doi:10.1007/s12288-019-01182-x