

POST TRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Prof. Dr. Salih AKSU

Hacetepe Ü. Erişkin Hematoloji

PTLD Tanım

- Solid organ ya da hematopoietik kök hücre naklini takiben oluşan monoklonal ya poliklonal lenfoid proliferasyondur

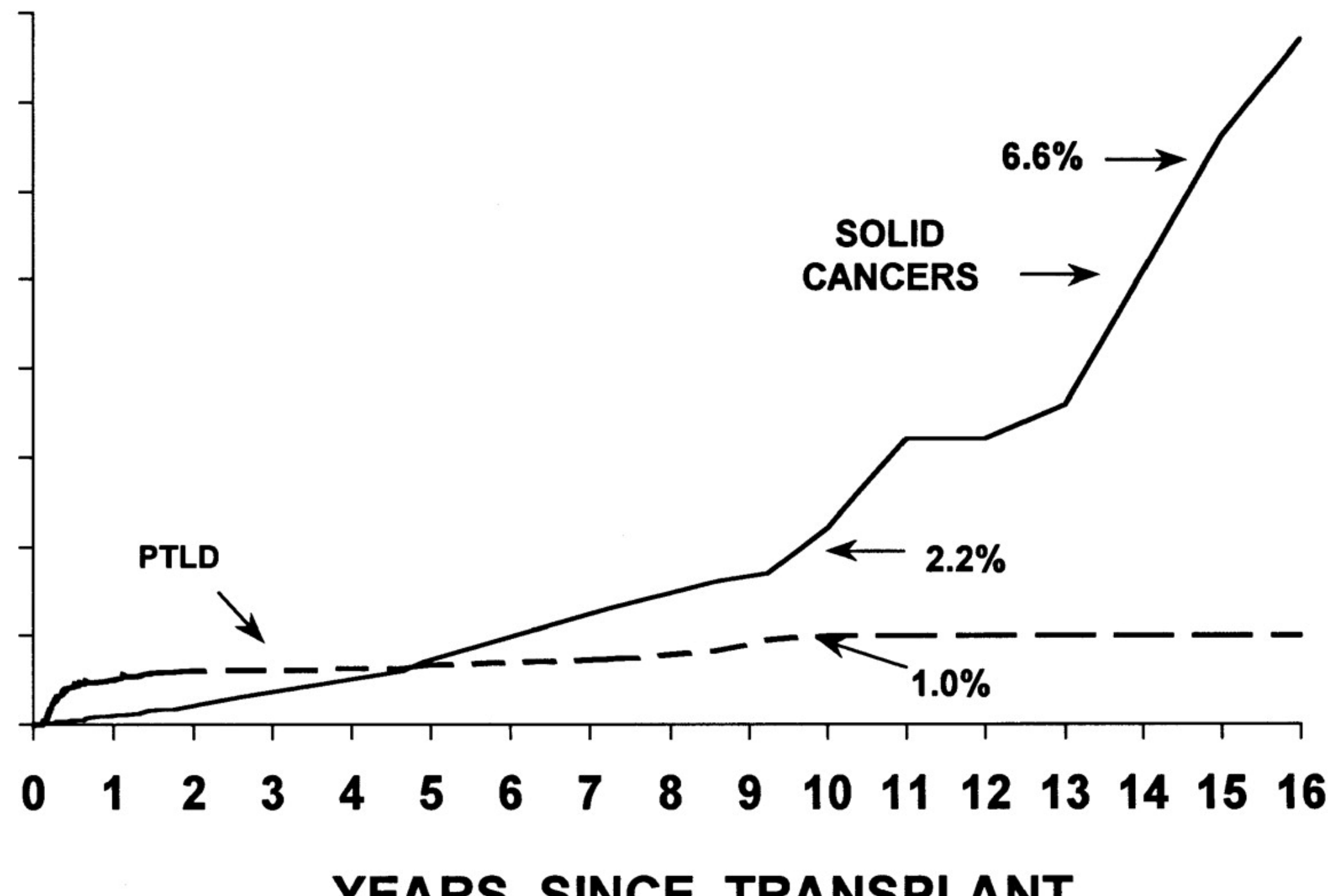
Transplant Alıcılarında İnsidans

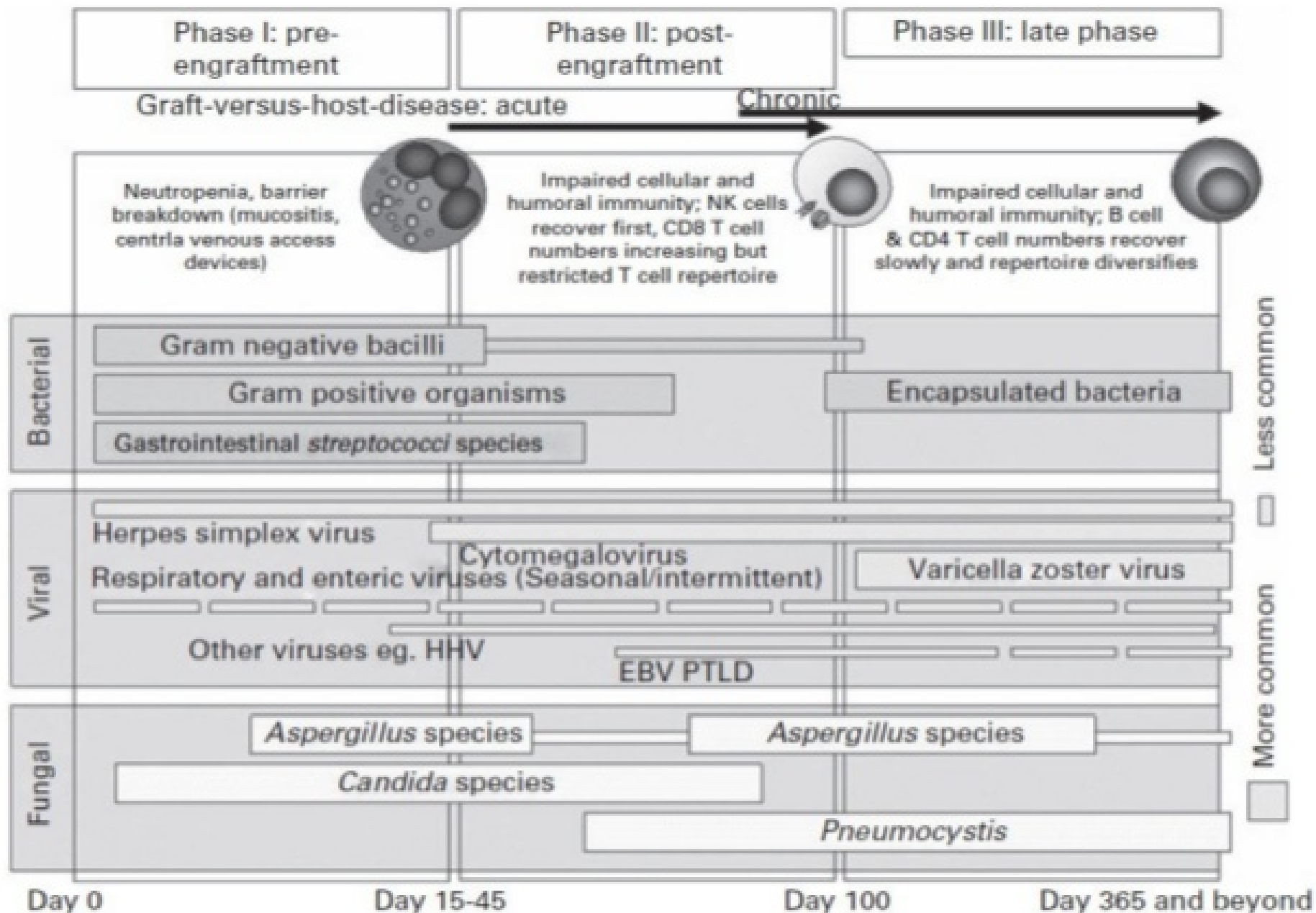
- Solid organ transplantasyonunda %10
- Renal trans hastalarında %1-2
- Genel popülasyondan 20 kat daha fazla
- En sık pediatrik yaş grubunda
- Mortalite %50

Ferkans

Table V. Approximate frequency of PTLD in patients by organ transplanted & age.

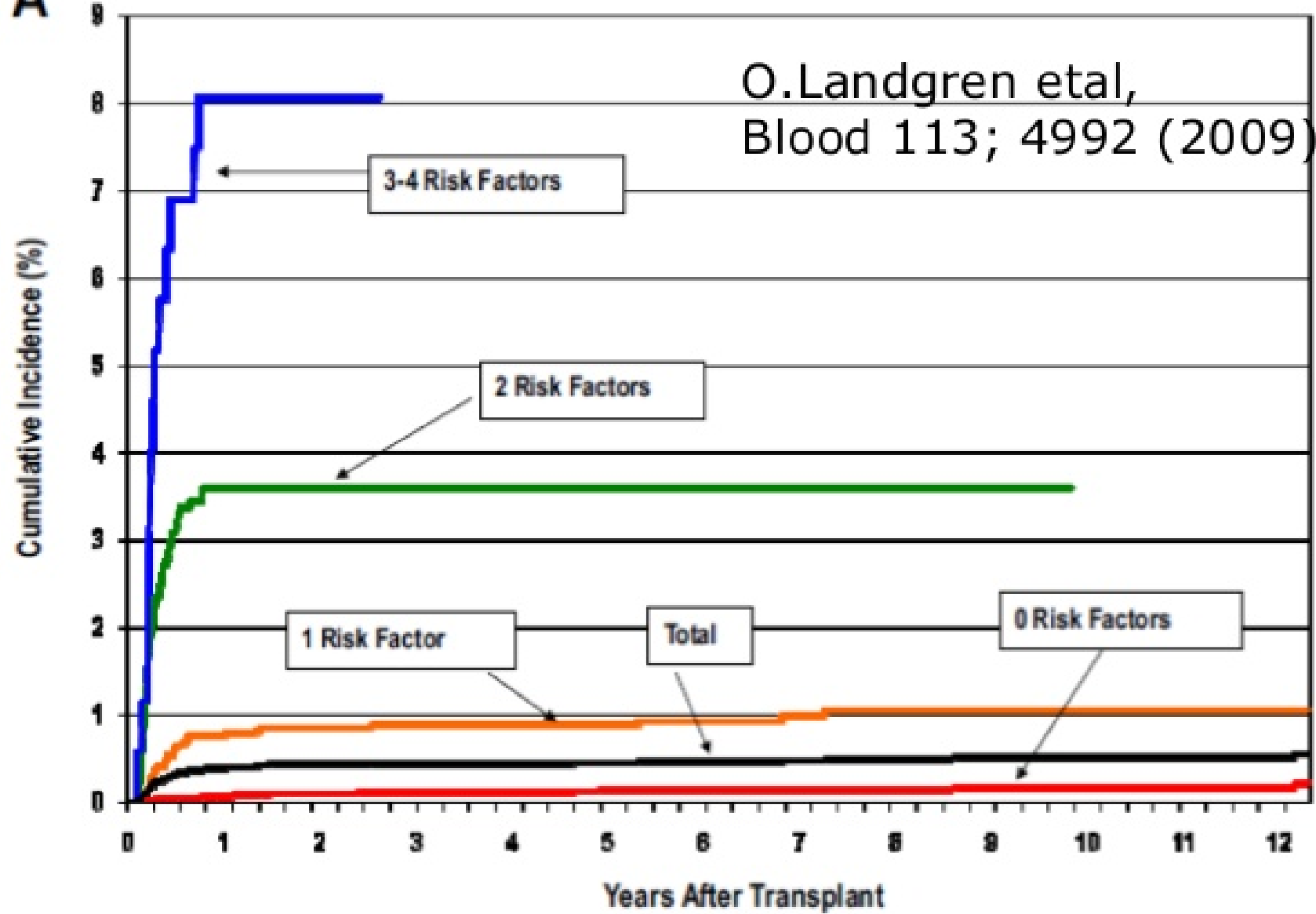
Organ	Adults (%)	Paediatric (%)
Kidney	1·0–2·3	1·2–10·1
Liver	1·0–2·8	4·0–15·0
Heart	1·0–6·3	6·4–19·5
Heart/Lung	2·4–5·8	6·4–19·5
Lung	4·2–10·0	6·4–19·5
Small bowel	20	30

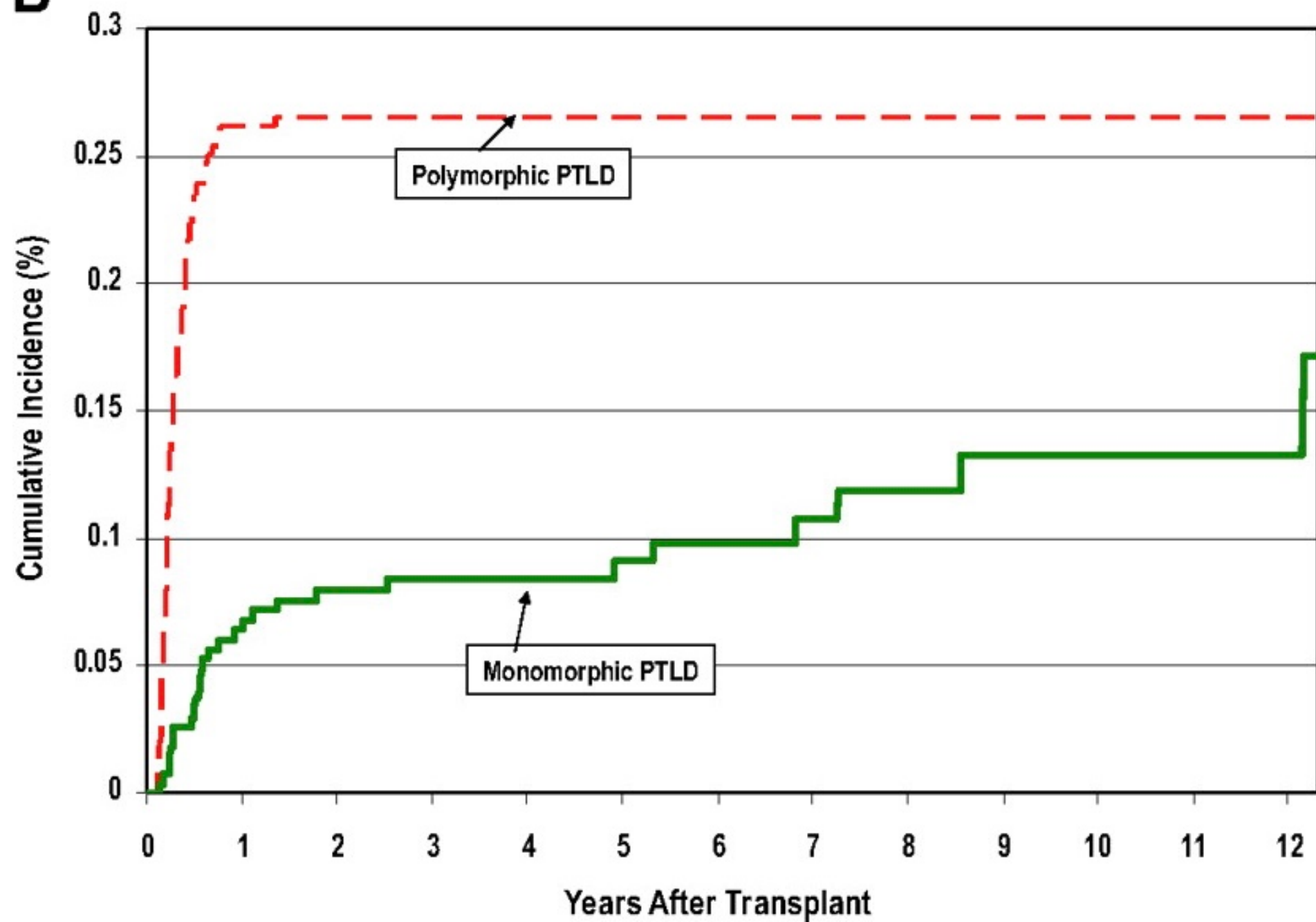




Solid organ Transplantasyonunda Risk Faktörleri

- Erkenn PTLD
 - Primer EBV infeksiyonu
 - Erken yaş
 - Organ transplant tipi
 - CMV
 - OKT3 ve poliklonal antikorlar
- Geç PTLD
 - İmmünosüpresyon süresi
 - Organ transplant tipi
 - Yaşlı organ alıcısı

A

B

PTLD WHO Klasifikasyonu

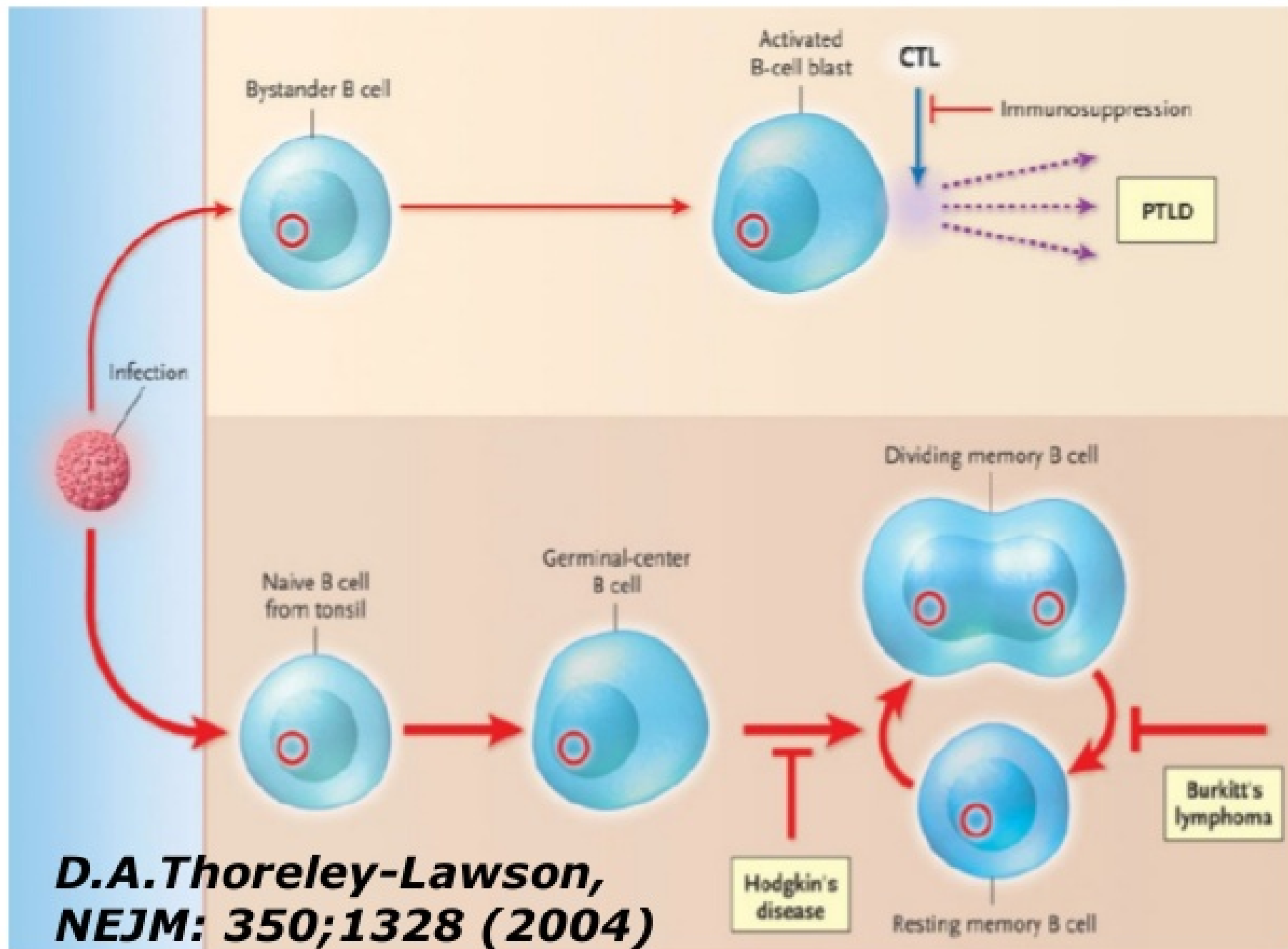
- Erken lezyonlar
 - Plazmositik hiperplazi
 - Enfeksiyöz Mononükleosus Benzeri
- Polimorfik PTLD
- Monomorfik PTLD
 - B Hücre Neoplazileri
 - Diffüz büyük B hücreli lenfoma
 - Burkitt lenfoma
 - Plazma hücreli miyeloma
 - Plazmositom benzeri lezyon
 - Diğer
 - T Hücre neoplazileri
 - Periferik T ücreli lenfoma
 - Hepato-splenik lenfoma
 - Diğer
- Klasik Hodgkin Lenfoma Tipi PTLD

Persistan EBV infeksiyonu

- Infeksiyöz mononükleosis
- Hepatit
- Pnömonit
- Gastrointestinal infeksiyonlar
- Hematolojik Manifestasyonlar
 - Lökopeni
 - Trombositopeni
 - Hemolitik Anemi
 - Hemofagositoz

PTLD patogenezi

- EBV infeksiyonunun indüklediği B hücre proliferasyonu
- Normalde EBV ile infekte B hücreleri sitotoksik T hücresi ile kontrol altına alınır
- Ancak anti T hücre ilaçlar veya T hücre depleksiyonunda bu B hücreler birikir
- EBV ile oluşan poliklonal proliferasyonlar özellikle EBV negatif ya da pozitif B daha az T hücreli lenfomalara sebep olur



***D.A.Thoreley-Lawson,
NEJM: 350;1328 (2004)***

Patogenezi

- EBV ilişkili 3 tip PTLD vardır
 - Benign monoklonal proliferasyon/erken lezyon(%55)
 - Poliklonal B hücre proliferasyonu (%33)
 - Monoklonal B hücre proliferasyonu(%15)

Benign Monoklonal Proliferasyon/Erken Lezyon

- Inf. Mononükleoz benzeri sendrom
- Normal sitogenetik
- İmmünsüpresif ted veya anti rejeksiyon ilaçlardan 2-8 haftasonra başlar
- İmmünsüpresyon azaltılırsa regrese olabilir
- EBV+

Poliklonal B Hücre Proliferasyonu

- Benzer prezentasyon
- Klonal sitogenetik anomaliler ve/veya Ig gen rearranjmanı
- EBV+
- İmmünsüpreson azaltılması ile regresyon olmaz

Monoklonal B Hücre Proliferasyonu

- Genellikle ektranodaldir
- Değişik histopatoloji görüntü
- DLBCL, difüz immünoblastik, MALT Burkitt benzeri, Plazmositom, HIV ilişkili

EBV Negatif PTLD

- Daha geç başlar (median 50-60 ay)
- Monomorfik
- Kısa ömür süresi ve tedaviye kötü yanıt
- İnsidansı giderek artıyor

Klinik Özellikleri

- Açıklanamayan ateş (FUO)
- Mononükleoz benzer semptomlar (ateş, halsizlik, faranjit, tonsilit)
- GIS kanama, obstrüksiyon veya perforasyon
- Batında büyük kitle
- Allograftta infiltratif hastalık
- Hepatoselüler ya da pankreatik disfonksiyon
- CNS tutulumu

Klinik Özellikler

- >%50 ektranodal kitle
- Solid organlar hatta allograft tutulabilir
- Allograft tutulumunun %25'i graft disfonksiyonuna sebep olur

Tanı

- EBV viral yükü
- Görüntüleme
- Doku biyopsisi (immün boyanama ile LMP! Ve EBER bakılması)
- Histolojik derecelendirme
- İmmünohistokimya
- Sitogenetik analiz

Tanısal Kriterler

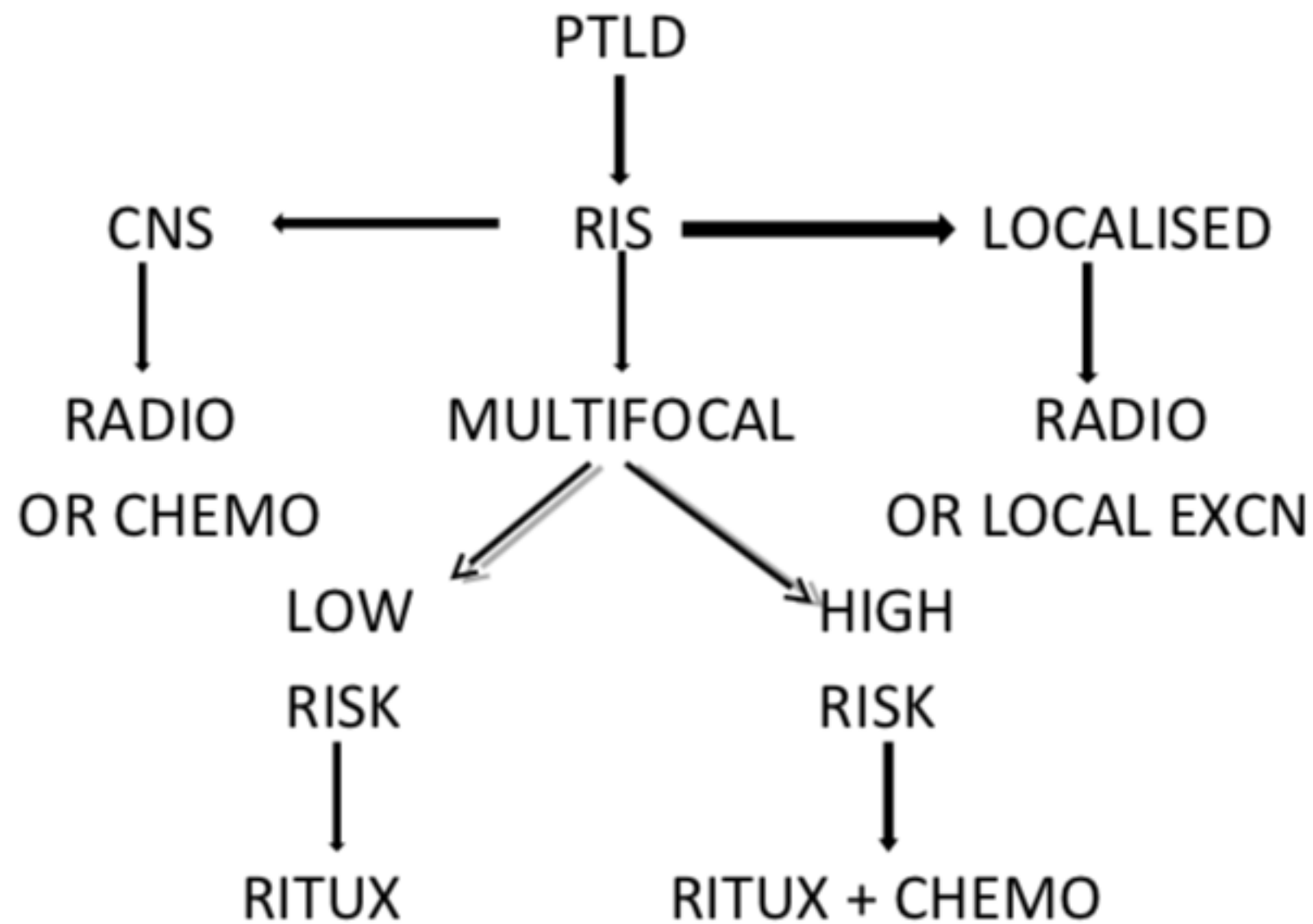
- Aşağıdaki üç özellikten ikisi
 - Dokunun lenfoproliferatif süreç ile bozulması
 - Mono veya oligoklonal popülasyon varlığı
 - Hücrelerin çoğunlukla EBV ile infekte olması

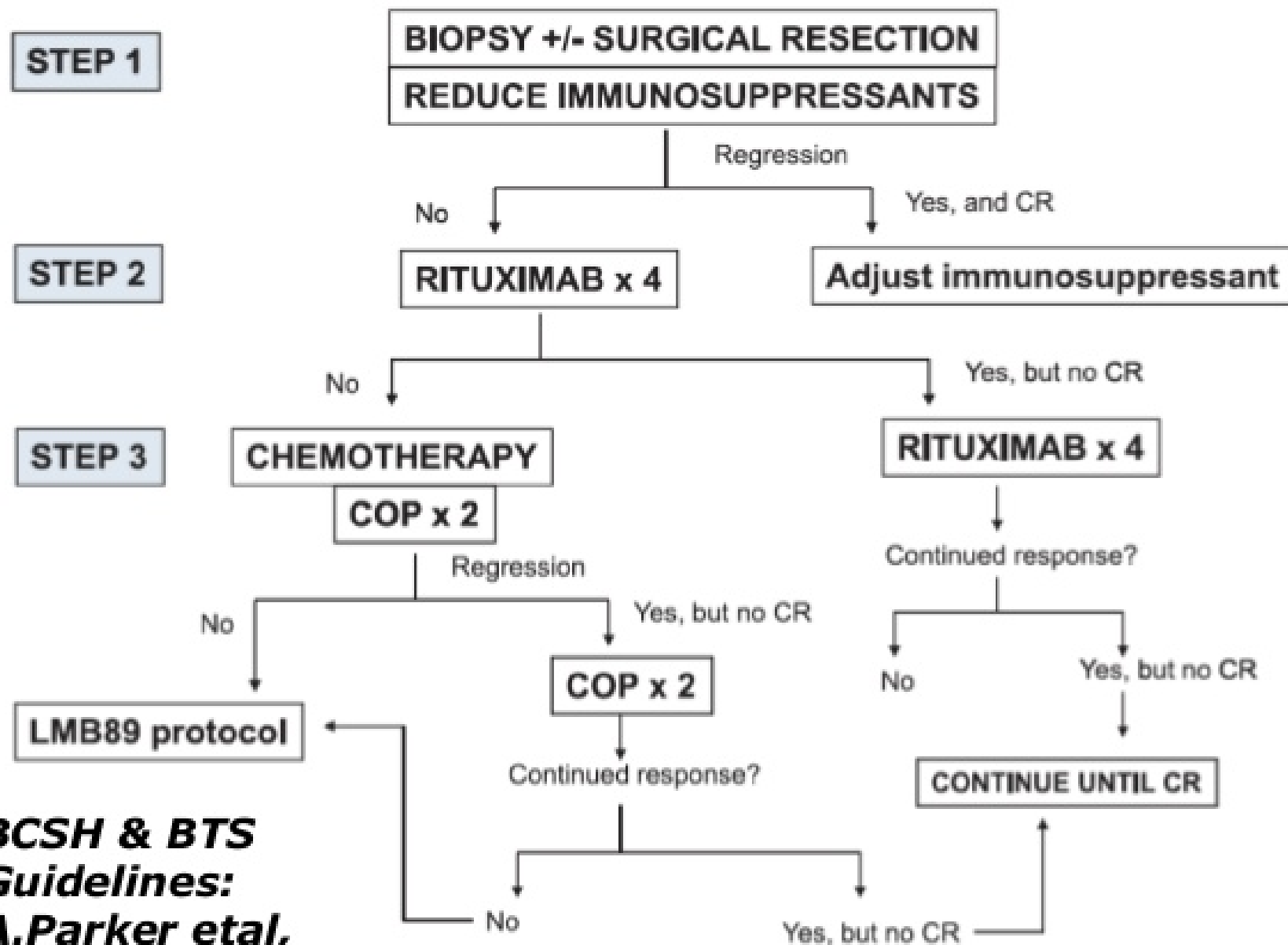
Tedavi

- İmmünsüpresif tedavinin azaltılması
- Antiviral ajanlar (Gansiklovir, Asiklovir, Maribavir)
- Cerrahi ve lokal radyoterapi
- Rituximab (düşük riskli olanlara veya preemtif)
- Kemoterapi+Rituximab
- EBV2ye karşı T hücreleri (klinik çalışmalar)

İmmünsüpresif Tedavinin Azaltılması

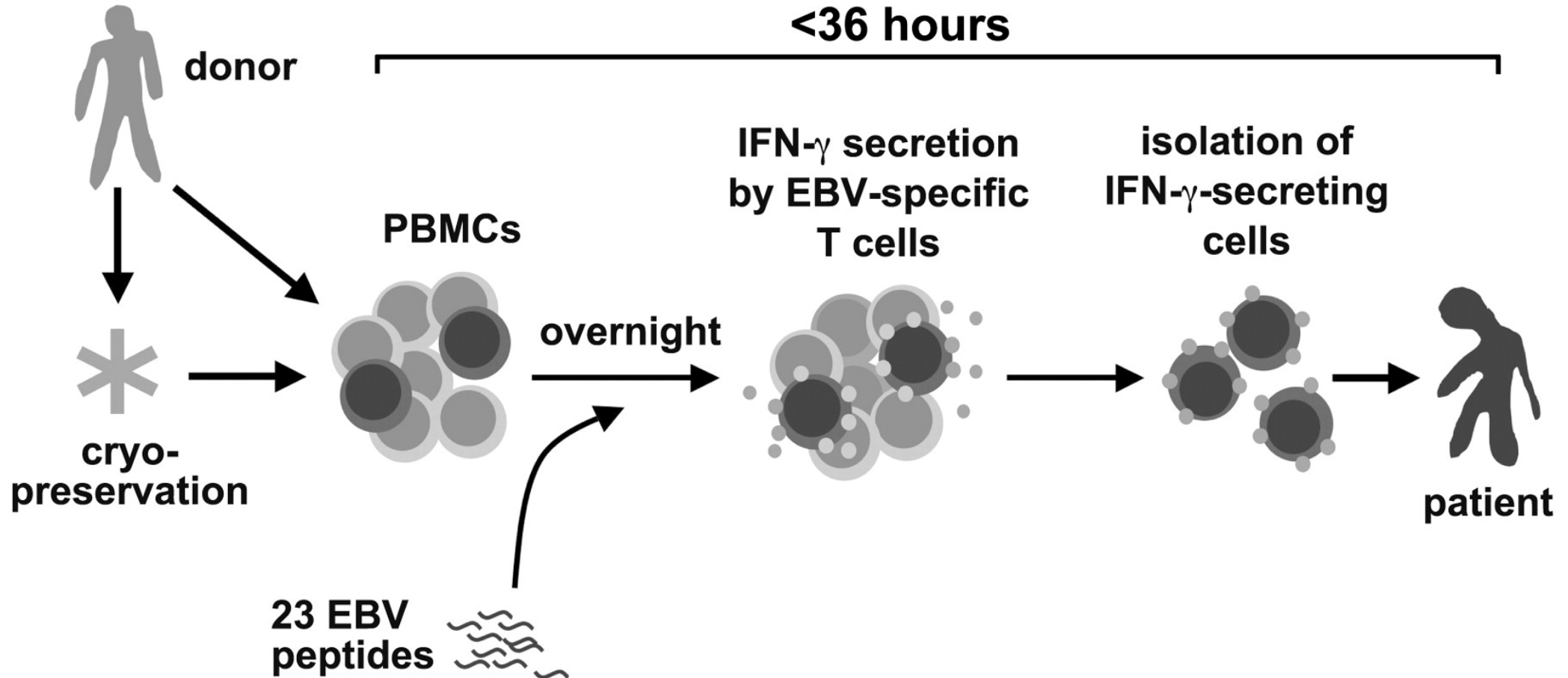
- Yaygın ve ağır hastalık
 - Prednizolon tedavisini 7,5-10 mg'düş, diğer tüm immünsüpresifleri kes
- Daha hafif ve lokalize hastalık
 - Siklosporin ve predizolonu en az %50 azalt gerekirse 2 hafta sonra %50 daha azalt





**BCSH & BTS
Guidelines:
A.Parker et al,
(2010)**

PTLD'nin T Hücre İle Tedavisi



PTLD'de kötü prognoz

- Kötü performans statusu
- Çok merkezli hastalık
- CNS tutulumu
- T veya NK hücreli PTLD
- EBV-Negatif PTLD
- Alıcıda EBV olması
- Hepatit B ve C ile beraber EBV enfeksiyonu
- Monoklonal hastalık
- Protoonkogen veya tümör süpresör gen mutasyonu

EBV Monitörizasyonu

- Aşağıdaki durumlarda en az 3 haftada bir
 - ALLO Kök hücre transplantasyonu
 - Yüksek riskli Kök hücre transplantasyonu sonrası
 - GVHD ve önceki EBV reaktivasyonu olan hastalarda daha uzun süre monitörizasyon

Korunma

- Yüksek riskli hastalarda en az 100 gün IV gansiklovir tedavisi
- Düşük riskli hastalarda oral asiklovir tedavisi
- Takrolimusta düşük düzeyi hedefleme (2-5 ng/mL)

TEŞEKKÜRLER