

Poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség gyermekkorban

Stréhn Anita dr.¹ ■ Szőnyi László dr.² ■ Kriván Gergely dr.¹
 Kovács Lajos dr.² ■ Reusz György dr.² ■ Szabó Attila dr.²
 Rényi Imre dr.³ ■ Kovács Gábor dr.³ ■ Dezsőfi Antal dr.²

¹Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház, Gyermekhematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika,

³II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: A poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség a leggyakoribb szolid szerv- vagy allogén vércépző őssejt-transzplantációt követően kialakuló malignitás gyermekkorban. E széles spektrumú betegség immunszuppresszió talaján jön létre, kialakulásában kiemelkedő jelentőségű az Epstein–Barr-vírus immunsejteket módosító hatása. **Célkitűzés:** A szerzők célul tűzték ki a Magyarországon előforduló gyermekkori esetek összefoglaló felmérését. **Módszer:** A Semmelweis Egyetem I. Gyermekgyógyászati Klinikáján gondozott vese-, máj- és tüdőtranszplantált, valamint a Szent László Kórházban kezelt őssejttranszplantált gyermekek képezték a vizsgált betegpopulációt. Hetvennyolc vese-, 109 máj-, 17 tüdő-, illetve 243 allogén őssejttranszplantált gyermek adatait dolgozták fel. **Eredmények:** 1998 és 2012 között 13 transzplantált gyermeknél alakult ki szövettanilag igazolt poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség. A megbetegedettek közül 8 gyermek esett át szolid szervtranszplantáción, 5 beteg pedig őssejtátültetésen. A 8 szervtranszplantált közül hármát, míg az 5 őssejttranszplantált közül 4 beteget veszítettünk el. A poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség legmagasabb arányban a tüdőtranszplantáltak között alakult ki (17,6%). **Következtetések:** Az eredmények alátámasztják, hogy a poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség ritka, ám nagyon magas letalitású kórkép. A legfontosabb terápiás lehetőség az immunszuppresszió csökkentésén túl a kemoterápia és a rituximab. A kimenetelt döntően befolyásolja a korán felállított diagnózis, amelynek fontos eszköze a magas kockázatú betegek Epstein–Barr-vírus-szűrőse polimeráz láncreakcióval. *Orv. Hetil., 2014, 155(8), 313–318.*

Kulcsszavak: transzplantáció, gyermek, malignitás, Epstein–Barr-vírus, poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség

Post-transplant lymphoproliferative disorder in childhood

Introduction: Among possible complications of transplantation the post-transplant lymphoproliferative disease due to immunosuppressive therapy is of paramount importance. In most cases the direct modulating effect of Epstein–Barr virus on immune cells can be documented. **Aim:** The aim of the authors was to evaluate the incidence of post-transplant lymphoproliferative diseases in pediatric transplant patients in Hungary. **Method:** The study group included kidney, liver and lung transplant children followed up at the 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest and stem cell transplant children at Szent László Hospital, Budapest. Data were collected from 78 kidney, 109 liver and 17 lung transplant children as well as from 243 children who underwent allogenic stem cell transplantation. **Results:** Between 1998 and 2012, 13 children developed post-transplant lymphoproliferative disorder (8 solid organ transplanted and 5 stem cell transplanted children). The diagnosis was based on histological findings in all cases. Mortality was 3 out of the 8 solid organ transplant children and 4 out of the 5 stem cell transplant children. The highest incidence was observed among lung transplant children (17.6%). **Conclusions:** These data indicate that post-transplant lymphoproliferative disease is a rare but devastating complication of transplantation in children. The most important therapeutic approaches are reduction of immunosuppressive therapy, chemotherapy and rituximab. Early diagnosis may improve clinical outcome and, therefore, routine polymerase chain reaction screening for Epstein–Barr virus of high risk patients is recommended.

Keywords: transplantation, children, malignancy, post-transplant lymphoproliferative disease, Epstein–Barr virus

Stréhn, A., Szőnyi, L., Kriván, G., Kovács, L., Reusz, Gy., Szabó, A., Rényi, I., Kovács, G., Dezsőfi, A. [Post-transplant lymphoproliferative disorder in childhood]. *Orv. Hetil., 2014, 155(8), 313–318.*

(Beérkezett: 2013. november 4.; elfogadva: 2013. december 14.)

Rövidítések

ATG = antithymocita globulin; CTL = citotoxikus T-lymphocita; DLI = donorlymphocita-infúzió; EBNA = Epstein-Barr nukleáris antigén; GVHD = (graft versus host disease) graft versus host betegség; HSCT = (hematopoietic stem cell transplantation) haematopoeticus őssejt-transzplantáció; IFN = interferon; LMP = (latent membrane protein) késői membránprotein; MMF = mycophenolat mofetil; MTX = methotrexat; PFIC = progresszív familiáris intrahepaticus cholestasis; PTLD = (post-transplant lymphoproliferative disease) poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség; SCID = (severe combined immunodeficiency) súlyos kombinált immundefektus; TCR = (T-cell receptor) T-sejt-receptor

A transzplantáció különböző hosszú távú szövődme-nyei közül kiemelkedő fontosságú a poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség (PTLD). A PTLD olyan lymphoproliferatív betegség, amely szolid szerv- vagy vérképző őssejt-transzplantációt követő immun- szuppresszív kezelés talaján jön létre. Kialakulásában kiemelkedő jelentőségű az Epstein-Barr-vírus (EBV) immunsejteket módosító hatása. A PTLD a leggyako- ribb poszttranszplantációs daganat gyermekkorban, és a második leggyakoribb daganat felnőttkorban. A gyer- mekkorban a transzplantációt követő daganatok 52%-át képezi, ez az arány 18 éves kor alatt még magasabb (73%) [1]. A Magyarországon előforduló esetekről ed- dig nem készült összefoglaló felmérés, ezért vese-, máj-, tüdő- és őssejt-transzplantáción átesett gyermekekben felmértük a PTLD előfordulását és klinikai, epidemiol- ógiai jellegzetességeit.

A PTLD kialakulása szempontjából a fontosabb koc- kázati tényezők közé tartozik az EBV-infekció, a transzp- lantációt követő élethosszig tartó intenzív immunzupp- reszív terápia, a szervtranszplantáció típusa és a cytomegalovírus- (CMV-) infekció. Az EBV egyik fertő- zési módja a latens fertőzés, amelynek során az EBV epi- somaként perzisztál a fertőzött B-sejtben, a vírus aktivál- ja a gazdasejt sejtciklusát és a sejtek proliferációját eredményezi. Ilyen módon a gazdasejt korlátlan ideig életben tartható és szaporítható (immortalizáció). Im- munzupprimált egyénekben a T-sejtes immunitás nem működik megfelelően, az EBV-specifikus T-sejtek száma kifejezetten csökken, így nem képesek az EBV által indu- kált immortalizált B-sejt-szaporulat kontrolljára. A kez- deti polyclonalis B-sejt-aktivációból kromoszómaaberrá- ciók révén idővel oligomonoclonalis, malignusan transzformált lymphomasejtek szelektálódhatnak ki. PTLD kialakulása szempontjából legkockázatosabb az EBV-szeronegatív recipiens és szeropozitív donor kom- binációja. Primer EBV-fertőzés esetén, akár grafteredetű a fertőzés, akár a transzplantáció után következik be, na- gyobb valószínűséggel alakul ki PTLD, mint EBV-reak- tiváció következtében. Az EBV-infekciót vírusserológiai vizsgálatokkal és EBV-PCR segítségével lehet diagnosztizálni. Az EBV-IgG és az anti-EBNA emelke- dett szintje lezajlott fertőzésre utal, míg az emelkedett

EBV-IgM szint akut fertőzést jelez. A transzplantációt követően emelkedő EBV-kópiaszám utalhat PTLD ki- alakulására, ugyanakkor számos tanulmány arról számol be, hogy a szervátültetést követően detektált emelkedett vírusszám nem alkalmas arra, hogy előre jelezze a PTLD kialakulását [2, 3, 4].

A PTLD kialakulásában döntő szerepet játszik az im- munzuppresszió miatt kialakuló inadekvát T-sejt-válasz miatt létrejövő lymphocytaproliferáció. A nagy dózisú agresszív immunzuppresszió önmagában kockázati té- nyezőként szerepel. Ezt bizonyítja, hogy az immun- szuppresszív szerek csökkentése hatásos terápiás lehetősé- g. Számos immunzuppresszív szer kockázatonövelő hatását már bizonyították (cyclosporin, tacrolimus, anti- thymocita globulin és muromonab-CD3) [5, 6, 7, 8].

A PTLD kialakulásának valószínűsége szervtípuson- ként különbözik. Összességében gyermekkorban lénye- gesen magasabb számban fordul elő, mint felnőttkorban. Vesetranszplantáció esetén az előfordulás valószínűsége 1–5%, májátültetés után 5–10%, szív- és tüdőtranszplan- tációt követően 10–20%, őssejtátültetés után pedig átlá- gosan 1%, magas kockázatú páciensekben azonban 8–22% [9, 10].

Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a cytomegalovi- rusinfekció növeli a PTLD kialakulásának valószínűségét [11, 12].

Őssejt-transzplantációt követően kialakuló korai típu- sú PTLD legfontosabb kockázati tényezői az idegen vagy részlegesen HLA-kompatibilis (HLA-mismatched) ro- kon donor, in vitro (graftmanipuláció) vagy in vivo (anti- thymocita globulin, muromonab-CD3) T-sejt-depléción és az akut graft versus host betegség (GVHD) (grade II–IV). A késői PTLD kialakulásának legfontosabb koc- kázati tényezője a krónikus GVHD [13, 14]. A felsorol- takon kívül kockázatonövelő hatása a transzplantáció in- dikációjaként szereplő primer immundeficientia is [15].

Klinikai csoportosítás

A PTLD a transzplantációt követően bármikor kialakul- hat. A szervátültetés és a PTLD megjelenése között el- telt idő alapján megkülönböztetünk korai és késői for- mát. Korai PTLD-nek nevezzük az első 12 hónapban megjelenő kórképet, míg a késői forma ezt követően je- lentkezik. E két forma szövettani, lokalizációs, etiológiai, terápiás és prognosztikai szempontból is jelentős eltérést mutat. A korai forma poly-, oligo- vagy monoclonalis, ezzel szemben a késői általában monoclonalis. A korai PTLD általában EBV-asszociált és B-sejtes, míg a késői 20–40%-ban EBV-negatív és 10–15%-ban T-sejtes. Kli- nikai megjelenését tekintve a korai formára diffúz nodu- laris megjelenés jellemző, gyakran grafterintettséggel, szemben a késői PTLD extranodularis jellegével, amely- nél ritkán találunk grafterintettséget. Terápiás szempont- ból a korai forma kedvezőbb, mert jól reagál az im- munzuppresszió csökkentésére, és jobb prognózisú is [16, 17].

1. táblázat | A PTLD WHO szerinti csoportosítása

<i>Korai laesio</i>
o Plasmocytás hyperplasia
o Mononucleosis infectiosaszerű laesio
<i>Polymorph PTLD</i>
<i>Monomorph PTLD</i>
o B-sejtes neoplasma
• Diffúz nagy B-sejtes lymphoma
• Burkitt/Burkitt-szerű lymphoma
• Plazmasejt-myeloma
• Plasmocytomaszerű laesio
o T-sejtes neoplasma
• Perifériás T-sejtes lymphoma
• Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma
• Egyéb típusok
<i>Hodgkin-szerű PTLD</i>

PTLD = (post-transplant lymphoproliferative disease) poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség.

Klinikai megjelenés, tünetek

A PTLD klinikai megjelenési formáját tekintve igen széles spektrumú betegség. Egyes esetekben képalkotó vizsgálatokkal még tünetmentes betegséget diagnosztizálnak, de lehet igen fulmináns lefolyású is, amely többszervi elégtelenség képében manifesztálódik. Általános tünetek kísérhetik, mint láz, gyengeség, éjszakai verejtékezés, fogyás. Jellegzetes a lymphadenopathia, amely lehet lokalizált vagy disszeminált (nyaki régió, axilla, mellkas, has). Fontos prognosztikai tényező a központi idegrendszer érintettsége. Az igen rosszindulatú, fulmináns lefolyású forma sokk-ként, többszervi elégtelenségként jelentkezik és mortalitása igen nagy. Ez esetben jellegzetes a szepszis, akut respirációs distressz szindróma (ARDS), gastrointestinalis vérzés, graftelégtelenség. A fulmináns lefolyású forma esetén komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelent a kórkép akut rejekciótól való elkülönítése.

Diagnosztika

A transzplantált beteg kontrollvizsgálatai alkalmával fontos az alapos fizikális vizsgálat (nyirokcsomók, hasi terime). Laboratóriumi vizsgálattal ellenőrizendő a teljes vérkép, az egyes immunosuppresszív szerek vérkoncentrációja, a vese- és májfunkciós paraméterek az esetleges gyógyszer mellékhatások miatt. Kontrollálandók a graft működését tükröző laborparaméterek a beültetett szerv típusa szerint. Fontos diagnosztikai eszköz a beteg virológiai státusának rendszeres ellenőrzése EBV-PCR vizsgálattal. Mindeddig egyetlen olyan prediktív faktor sem ismert, amely segítségével korai fázisban biztosan előre jelezhető lenne a PTLD kialakulása, és így a korán kezdettel kezeléssel jobb kimenetelt érhetnének el. A képalkotó vizsgálatok közül kiemelendő a noninvaszív hasi ultrahangvizsgálat jelentősége, valamint a mellkasröntgen, MR, CT, szükség esetén PET-CT. Amennyiben ko-

molyan felmerül a PTLD lehetősége, szövettani vizsgálat szükséges. A szövettani mintavétel lehetőséget nyújt az elváltozás hisztológiai típusának meghatározására (WHO-klasszifikáció), (1. táblázat) EBV-kimutatásra a tumorból, vírusantigén-kimutatásra (LMP, EBNA, EBER) és CD20-expressziós vizsgálatra. Csontvelői érintettségéről csontvelő-biopsziával győződhetünk meg [18].

Terápia és prognózis

A legfőbb kezelési lehetőségek: immunosuppresszív terápia csökkentése, polikemoterápia (CHOP: cyclophosphamid, adriamycin, vincristin és prednison), rituximab (anti-CD20 antitest), DLI (donorlymphocyta-infúzió). A kezelés kiegészíthető sebészi és radioterápiával is. Mivel a PTLD igen heterogén betegségcsoport, így mortalitását nehéz meghatározni. A kimenetel függ a betegség stádiumától a diagnózis pillanatában, a beteg általános állapotától és a PTLD szövettani típusától. A PTLD átlagos mortalitása a szakirodalom szerint 40–70% közötti. A T-sejtes forma prognózisa lényegesen rosszabb. Az esetek többségében nem mutatható ki EBV, és a betegség nem reagál az immunosuppresszív terápia csökkentésére [19]. Vérvérvetést követően a korai mortalitás magasabb, elérheti a 90%-ot is [20].

Módszer

Célul tűztük ki, hogy létrehozzuk hazánkban az országos szintű gyermek-PTLD-regisztert. A Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinikán gondozott vese-, máj- és tüdőtranszplantált, valamint a Szent László Kórházban kezelt őssejttranszplantált gyermekek képezték a vizsgált betegpopulációt. Hetvennyolc vese-, 109 máj-, 17 tüdő-, illetve 243 allogén őssejttranszplantált gyermek adatait dolgoztuk fel. A vizsgált időintervallum 1998. január és 2012. november között volt. A 13 beteg (12 fiú, 1 lány) átlagéletkora a PTLD diagnosztizáláskor 10 év volt (7 hónap–20 év). A vizsgált szempontokat a németországi regiszter mintájára állítottuk össze. Adatbázisunk tartalmazza a betegek személyes adatait (név, nem, születési dátum), alapbetegségét, a társbetegségeket, a családi anamnézist, továbbá a transzplantáció típusát (szerv, élő/cadaver), időpontját és a transzplantáció esetleges szövődményeit. A PTLD kialakulása szempontjából igen lényeges a beteg és a beültetett graft EBV és CMV immunstátusa a transzplantációkor. Kutatásunk szempontját képezte még az alkalmazott immunosuppresszív terápia, a PTLD kialakulásának időpontja, tünetei, szövettani típusa, lokalizációja, az EBV kimutatása, az alkalmazott terápia, az esetleges szövődmények és a kimenetel. Őssejttranszplantáltaknál vizsgáltuk továbbá a donor és a recipiens HLA-kompatibilitásának mértékét, az esetleges graftmanipulációt és a fellépő GVHD-t.

2. táblázat | A szolid szervtranszplantált betegek legfontosabb adatai

Betegek	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Alapbetegség	Alagille-szindróma	Epeút-atresia	PFIC II.	FSGS	Subvesicalis obstrukció, chr. veseelégtelenség	CF	CF	CF
Transzplantáció	Máj	Máj	Máj	Vese	Vese	Tüdő	Tüdő	Tüdő
EBV-státus, donor/recipiens	Negatív/negatív	N. a./negatív	N. a./negatív	Pozitív/pozitív	Negatív/negatív	N. a./negatív	N. a./negatív	N. a./negatív
Immun-suppresszió	CSA, prednisolon	CSA	CSA, tacrolimus	CSA, prednisolon, MMF	Tacrolimus, prednisolon	Tacrolimus, prednisolon, MMF	Tacrolimus, prednisolon, MMF	Tacrolimus, prednisolon, MMF
Tx és PTLD közt eltelt idő	66/29 hónap	28 hónap	8 hónap	22 hónap	46 hónap	5 hónap	8 hónap	8 hónap
PTLD-szövetten	Burkitt-lymphoma	Burkitt-lymphoma	Atípusos florid follicularis hyperplasia/follicularis lymphoma	Burkitt-lymphoma	Diffúz nagy B-sejtes NHL	Diffúz nagy B-sejtes NHL	Diffúz nagy B-sejtes NHL	Diffúz nagy B-sejtes NHL
Lokalizáció	Axilla, abdomen	Nyak, thorax, abdomen	Abdomen	Axilla, csontvelő	Thorax, abdomen	Abdomen	Thorax	Thorax, abdomen
Terápia	Cyclophosphamid+prednisolon+rituximab	NHL-BMF-95 protokoll	Rituximab	Dexamethason+ifosfamid+MTX+teniposid+cytarabin+vincristin+rituximab	Dexamethason+cyclophosphamid+rituximab	CHOP+rituximab	Prednisolon+rituximab	Rituximab+gancyclovir+valgancyclovir+methylprednisolon
Kimenetel	Remisszió	Exitus lethalis (a diagnózist követően 6 hónappal)	Remisszió	Remisszió	Remisszió	Exitus lethalis (a diagnózist követően 10 hónappal)	Exitus lethalis (a diagnózist követően 2 hónappal)	Remisszió

CF = cisztás fibrosis; CHOP = cyclophosphamid, adriamycin, vincristin és prednison; CSA = cyclosporin; FSGS = fokális szegmentális glomerulosclerosis; MMF = mycophenolat mofetil; MTX = metotrexat; n. a. = nincs adat; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; PFIC = progresszív familiáris intrahepaticus cholestasis.

Eredmények

1998. január és 2012. november között 13 szervátültetett gyermeknél alakult ki PTLD). A 109 májtranszplantált gyermek közül 3-nál (2,8%), a 78 vesetranszplantált esetén 2-nél (2,6%), a 17 tüdőtranszplantált közül 3-nál (17,6 %) és a 243 összejttranszplantált közül 5-nél (2,1%) igazolódott PTLD. A kis esetszám ellenére eredményeink a májtranszplantáltak kivételével közelítően megfelelnek a nyugat-európai regiszterek adatainak (májtranszplantációnál 5–10%, vesénél 1–5% és tüdőnél 10–20%, vérbéző összejt esetén átlagosan 1%) [9, 10].

Alapbetegséget tekintve 1 extrahepaticus biliaris atresia, 1 Alagille-szindróma, 1 progresszív familiáris intra-

hepaticus cholestasis, 3 cisztás fibrosis, 1 fokális szegmentális glomerulosclerosis, 1 subvesicalis obstrukció talaján kialakult krónikus veseelégtelenség, 1 non-Hodgkin-lymphoma (NHL), 1 akut myeloid leukaemia, 1–1 súlyos kombinált immundefektus (SCID) és 2 aplasticus anaemia volt a transzplantáció indikációja. A PTLD-s betegek legfontosabb tulajdonságait a 2. táblázat foglalja össze.

E kórkép kialakulása szempontjából igen jelentős a beteg és a graft EBV és CMV státusa. A transzplantáció előtt 3 gyermek esett át EBV-, 1 pedig CMV-infekción. A CMV-pozitív recipiens CMV-pozitív donortól kapott graftot, és 6 donorról tudjuk biztosan, hogy EBV-pozí-

3. táblázat | A vérképző őssejttranszplantált betegek legfontosabb adatai

Betegek	1.	2.	3.	4.	5
Alapbetegség	T-sejtes lymphoblastos NHL	Aplasticus anaemia	SCID	AML	Aplasticus anaemia
Transzplantáció	HSCT (testvér donor)	HSCT (idegen donor)	HSCT (haploidentikus donor)	HSCT (idegen donor)	HSCT (testvér donor)
HLA-mismatch	–	+	+	–	–
Graftmanipuláció	–	T-sejt-depléció	T-sejt-depléció	–	–
EBV-státusz, donor/recipiens	Pozitív/pozitív	Pozitív/negatív	Pozitív/pozitív	Pozitív/kétes	Pozitív/negatív
Immunszuppresszió	CSA, szteroid, muromonab-CD3	CSA, ATG	MTX, CSA, ATG	CSA, ATG	CSA, ATG
GVHD	Bőr, bél (Gr. III.)	Húgyhólyag, bőr (Gr. III.)	Bőr (Gr. IV.)	–	–
Tx és PTLD közt eltelt idő	2 hónap	3 hónap	Post mortem diagnózis	1,5 hónap	1 hónap
PTLD-szövettan	Diffúz nagy B-sejtes NHL	Diffúz nagy B-sejtes NHL	Diffúz nagy B-sejtes NHL	Biclonalis B-sejtes lymphoma	Polyclonalis plazmasejtes betegség
Lokalizáció	Nyak, thorax, abdomen	Nyak, abdomen, csontvelő	Abdomen, csontvelő	Abdomen, thorax, axilla	Nyak, thorax
Terápia	–	CHOP+rituximab	–	Rituximab+DLI	Rituximab
Kimenetel	Exitus lethalis (a diagnózist követően 4 nappal)	Exitus lethalis (a diagnózist követően 17 nappal)	Exitus lethalis (a diagnózis előtt)	Exitus lethalis (30 nappal a diagnózist követően)	Remisszió

AML = akut myeloid leukaemia; ATG = antithymocyt globulin; CSA = cyclosporin; DLI = donorlymphocyt-infúzió; Gr. = grade; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; MTX = methotrexat; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; SCID = severe combined immunodeficiency.

tív volt. Két esetben kapott EBV-negatív recipiens EBV-
pozitív donortól őssejteket.

A transzplantációt követően a PTLD kialakulása előtt a májtranszplantáltak cyclosporin monoterápiát kaptak, a veseátültetettek cyclosporin-prednisolon-MMF vagy tacrolimus-mycophenolat mofetil (MMF) kombinált terápiaiban, a tüdőtranszplantáltak tacrolimus-prednisolon-MMF kombinációs kezelésben részesültek. Az őssejtátültetettek a PTLD kialakulása előtt cyclosporin, kortikoszteroid, methotrexat, antithymocyt globulin, muromonab-CD3 kezelésben részesültek.

A PTLD kialakulása szempontjából kockázati tényezőt jelentő antithymocyt globulint 4 beteg, míg muromonab-CD3-at 1 beteg kapott, mindannyian őssejttranszplantáltak voltak.

A transzplantáció és a PTLD diagnózisa közt eltelt idő alapján 9 korai és 4 késői esetet különítettünk el. A korai PTLD a szervátültetést követően átlagosan 4,5 hónappal (1–8 hónap), míg a késői 40,5 hónappal (22–66 hónap) jelentkezett.

Szöveti szempontból 3 eset Burkitt-lymphomának, 6 diffúz nagy B-sejtes lymphomának, 1 atipusos florid follicularis hyperplasiának/follicularis lymphomának, 1 biclonalis B-sejtes lymphomának, 1 eset pedig polyclonalis plazmasejtes betegségnek bizonyult.

A PTLD klinikai megjelenését tekintve igen változatos kórkép. A diagnózis előtt egyes esetekben csupán enyhe hasi fájdalom jelentkezett, másoknál torokfájás, axillaris

terime megjelenése, amelyet karzsibbadás, supraclavicularisan megnagyobbodott nyirokcsomó és hőemelkedés követett. Egy tünetmentes páciens betegségének gyanúját hasi kontrollvizsgálat vetette fel. Más esetekben a betegség szepszis, láz, icterus, dekompenzált keringés, többszervi elégtelenség képében jelentkezett és fulmináns lefolyású volt.

A betegség megjelenési helyét tekintve egyes esetekben lokalizált, de többségében disszeminált formát találtunk. Nodularis megjelenéskor a fej-nyak régió, a hónalj-axilla, a mediastinum és a hasüreg volt érintett, extranodularis esetben a vese, bél, tüdő és csontvelő.

Az immunszuppresszív terápia csökkentése mellett az esetek többségében polikemoterápia került alkalmazásra, 10 beteg anti-CD20- (rituximab-) kezelésben is részesült, 1 gyermek DLI-t kapott. A kezelés alatt enyhébb infekciók mellett rejekció, szepszis, ARDS, májelégtelenség, melaena, cardiorespiratoricus insufficiencia lépett fel.

A terápia eredményeképpen 6 betegnél sikerült teljes remissziót elérni, és 7 beteg súlyos szövődmények miatt veszítettünk el, így a mortalitás 7/13 volt. Ez az eredmény az alacsony esetszám ellenére megfelel a nemzetközi regiszterekben szereplő 40–70%-os mortalitásnak. Szolid szervtranszplantáltak között a mortalitás 3/8, őssejttranszplantáltaknál 4/5 volt.

A PTLD diagnózisa és a halál időpontja közt eltelt idő a szolid szervtranszplantált gyermekeknél 2, 6, illetve 10 hónap, míg az őssejttranszplantált betegek esetén 4, 17,

illetve 30 nap volt. Tehát az általunk vizsgált betegek esetén is gyorsabb lefolyású és rosszabb prognózisú a PTLD őssejtátültetettek között, mint szolid szervtranszplantáltaknál. A vérképző őssejttranszplantált betegek legfontosabb adatait foglaltuk össze a 3. táblázatban.

Megbeszélés

A PTLD a gyermekkori szervtranszplantáció ritka, de súlyos következményekkel járó szövődménye. A poszttranszplantációs malignitások közül a legnagyobb számban a PTLD fordul elő gyermekkorban. Mind klinikai, mind szövettani szempontból igen széles spektrumú betegség. Enyhe tünetek kapcsán – mint a láz, súlyvesztés, lymphadenopathia, bizonytalan gastrointestinalis panaszok – éppúgy gondolni kell rá, mint a hirtelen jelentkező, fulmináns lefolyású többszervi elégtelenség képében manifesztálódó kórkép esetén. A PTLD kialakulásában kiemelt fontosságú az esetek döntő többségében kimutatható EBV-infekció és a transzplantációt követő immunosuppresszív kezelés. Ezért a korai diagnózishoz elengedhetetlenül fontos a nagy kockázatú betegek rendszeres mennyiségi EBV-PCR vizsgálata. A legfontosabb terápiás lehetőségek az immunosuppresszív kezelés csökkentése, a kombinált kemoterápia és CD20 markert expresszáló tumor esetén a rituximab. A kezelésekre ellenére a mortalitás világszerte 40–70%-os. A magyarországi adatok alapján a kis esetszám ellenére eredményeink a májtranszplantáltak kivételével megfelelnek a nyugat-európai regiszterek adatainak.

A szervtranszplantált gyermekek száma folyamatosan nő, ezért számítani lehet a PTLD-ben szenvedő betegek számának növekedésére is. Tekintettel a súlyos következményekre és a betegek alacsony számára, bízunk benne, hogy a hazai gyermek-PTLD-regiszter felállításával segíteni tudjuk a gyorsabb diagnózist és az adekvát terápiát.

Irodalom

- [1] Penn, I.: De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant.*, 1998, 2(1), 56–63.
- [2] Wheless, S. A., Gulley, M. L., Raab-Traub, N., et al.: Post-transplantation lymphoproliferative disease: Epstein-Barr virus DNA levels, HLA-A3, and survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, 178(10), 1060–1065.
- [3] Sato, T., Fujieda, M., Tanaka, E., et al.: Monitoring of Epstein-Barr virus load and antibody in pediatric renal transplant patients. *Pediatr. Int.*, 2008, 50(4), 454–458.
- [4] Bendon, C., Aurora, P., Burch, M., et al.: Monitoring of Epstein-Barr viral load in pediatric heart and lung transplant recipients by real-time polymerase chain reaction. *J. Heart Lung Transplant.*, 2005, 24(12), 2103–2108.
- [5] McGeown, M. G., Douglas, J. F., Middleton, D.: One thousand renal transplants at Belfast City Hospital: post-graft neoplasia 1968–1999, comparing azathioprine only with cyclosporin-based regimens in a single centre. *Clin. Transpl.*, 2000, 193–202.
- [6] Swinnen, L. J., Costanzo-Nordin, M. R., Fisher, S. G., et al.: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323(25), 1723–1728.
- [7] Sokal, E. M., Antunes, H., Beguin, C., et al.: Early signs and risk factors for the increased incidence of Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative diseases in pediatric liver transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation*, 1997, 64(10), 1438–1442.
- [8] Younes, B. S., McDiarmid, S. V., Martin, M. G., et al.: The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation*, 2000, 70(1), 94–99.
- [9] Maecker-Kolhoff, B., Klein, C.: Das pädiatrische PTLD-Register (Ped-PTLD-Register). *Nephrologie*, 2009, 4, 339–344.
- [10] Taylor, A. L., Marcus, R., Bradley, J. A.: Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2005, 56(1), 155–167.
- [11] Mañez, R., Breinig, M. K., Linden, P., et al.: Factors associated with the development of post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) in Epstein-Barr virus (EBV)-seronegative adult liver transplant recipients. *Transpl. Int.*, 1994, 7(Suppl. 1), S235–S237.
- [12] Walker, R. C., Marshall, W. F., Strickler, J. G., et al.: Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20(5), 1346–1353.
- [13] Curtis, R. E., Travis, L. B., Rowlings, P. A., et al.: Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood*, 1999, 94(7), 2208–2216.
- [14] Landgren, O., Gilbert, E. S., Rizzo, J. D., et al.: Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2009, 113(20), 4992–5001.
- [15] Loren, A. W., Porter, D. L., Stadmauer, E. A., et al.: Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplant.*, 2003, 31(3), 145–155.
- [16] Ghobrial, I. M., Habermann, T. M., Macon, W. R., et al.: Differences between early and late posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant patients: are they two different diseases? *Transplantation*, 2005, 79(2), 244–247.
- [17] Comoli, P., Maccario, R., Locatelli, F., et al.: Treatment of EBV-related post-renal transplant lymphoproliferative disease with a tailored regimen including EBV-specific T cells. *Am. J. Transplant.*, 2005, 5(6), 1415–1422.
- [18] Trappe, R., Oertel, S., Riess, H.: HIV-assoziierte Lymphome und Posttransplantationslymphome. *Onkologie*, 2006, 12, 641–650.
- [19] Tsai, D. E., Hardy, C. L., Tomaszewski, J. E., et al.: Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation*, 2001, 71(8), 1076–1088.
- [20] Swinnen, L. J.: Diagnosis and treatment of transplant-related lymphoma. *Ann. Oncol.*, 2000, 11(Suppl. 1), 45–48.

(Dezsőfi Antal dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53., 1083
e-mail: dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu)