

Παρουσίαση ασθενούς με μη Hodgkin λέμφωμα μετά απο μεταμόσχευση νεφρού

ΠΛΑΒΟΥΚΟΥ ΣΤΥΛΙΑΝΗ

ειδικευόμενη νεφρολογικού τμήματος "Αντώνιος Γ. Μπίλλης"

Γ.Ν.Α "Ευαγγελισμός"

Παρουσίαση περιστατικού

Ανδρας 51 ετών

Ατομικό αναμνηστικό:

- ΧΝΝΤΣ υπο ΧΠΑ 2009-2017
- 1οπαθής νόσος: κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση –άτονη κύστη- αυτοκαθετηριασμοί
- ΑΥ
- Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Μεταμόσχευση νεφρού απο πτωματικό δότη τον 12/2017

- 4 κοινά HLA (A2,B27, DR13,15)
- **CMV** (D-/R-), **EBV** (D+/R-) D:donor R:recipient
- Ανοσοκατασταλτικό σχήμα επαγωγής: κορτικοστεροειδή, MMF (mycophenolate mofetil), CNI (tacrolimus), IL2-RA (basiliximab)

1^{ος} μήνας

Ομαλή μετεγχειρητική πορεία

Καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος (DGF)

(+) κ/α ούρων για ψευδομονάδα ασυμπτωματική / αλλαγή ουροκαθετήρα- δεν έλαβε αντιβιοτική αγωγή

Εξιτήριο μετά από ένα μήνα με Cr: 1,3 mg/dl (eGFR: 60ml/min/1,73m²)

Ανοσοκατασταλτικό σχήμα:

- Tacrolimus: 6,5mg
- Prezolon 20mg
- Cellcept 500mgx2

2^{ος} μήνας

Εισαγωγή λόγω διαρροικού συνδρόμου- εμπυρέτου

CMV PCR πλάσμα: 50000 copies / έναρξη γκανσικλοβίρης (cymeven)

(+) κ/α ούρων για *serratia marcescens* / έναρξη πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης
βάσει αντιβιογράμματος

Φυσιολογική νεφρική λειτουργία

Εξιτήριο ένα μήνα μετά με αγωγή:

- Tacrolimus 6mg
- Prezolon 5mg
- Cellcept 500 x2
- Valcyte (βαλγκανσικλοβίρη) 450mg x1

5^{ος} μήνας

Εισαγωγή με εικόνα: κοιλιακού άλγους-διαρροιών-ολιγουρικής ONB

Εργαστηριακά: Ur:203 Cr:3,7 CRP:10 WBC:3.760 (poly:2610/ lym:620), Hct:30/ Hb:10, LDH:272

CMV PCR (πλάσμα): 1400 copies

Αξονική κοιλίας: εικόνα **ειλεού λεπτού εντέρου** / σημαντική τοιχωματική πάχυνση, θολερότητα του πέριξ κυτταρολιπώδους ιστού και μικρή συλλογή
παρουσία ολιγάριθμων επιχώριων μεσεντέριων λεμφαδένων σύστοιχα.

δ/δ: συστροφή;/κήλη;/συμφύσεις;/φλεγμονή;

5^{ος} μήνας

Επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση/ τμηματική εντερεκτομή

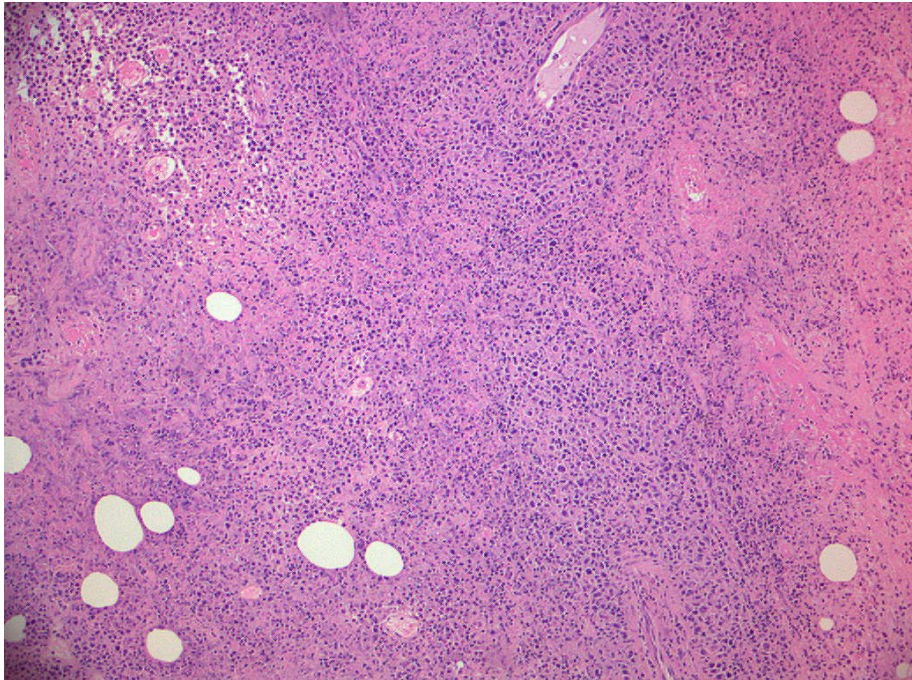
Εν αναμονή ιστολογικής εξέτασης:

- Διακοπή MMF
- Έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής (μεροπενέμη, βανκομυκίνη)
- Έναρξη iv γκανσικλοβίρης (CMV PCR+)
- **EBV PCR** (πλάσμα): 26000 copies

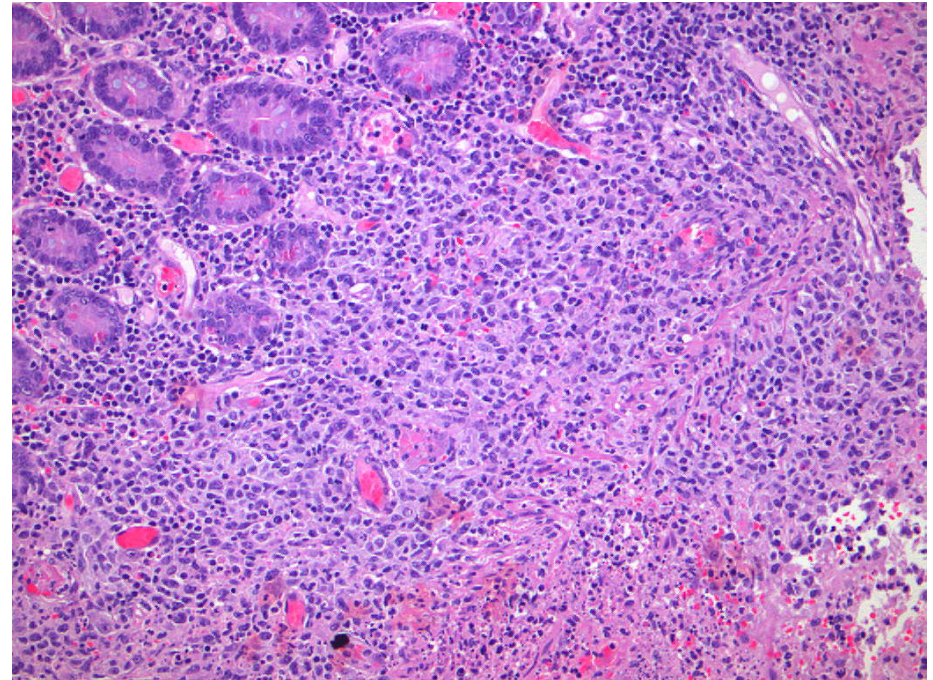
Ιστολογική εξέταση

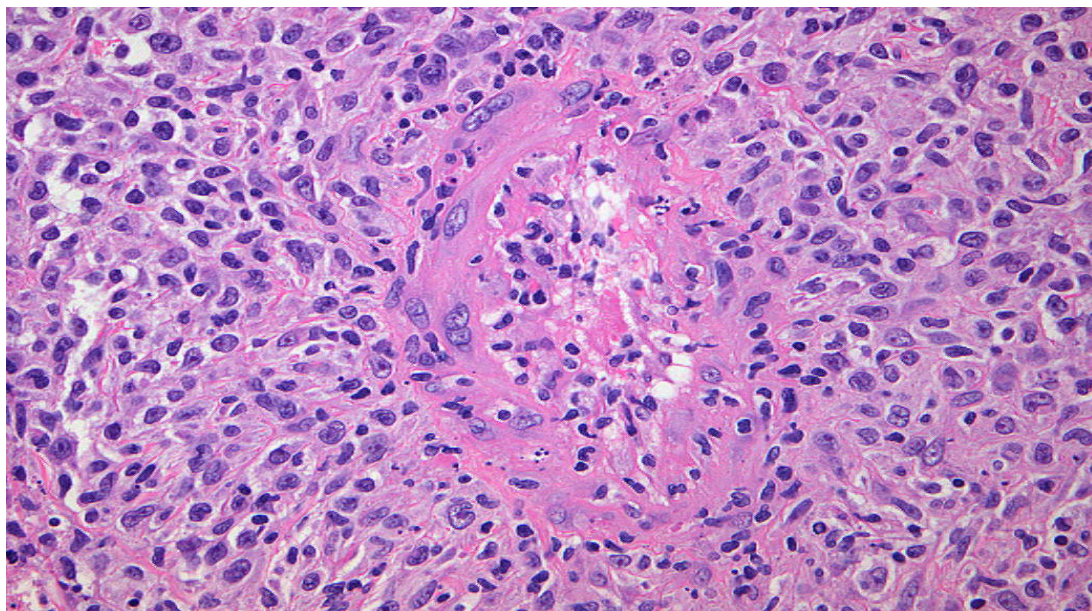
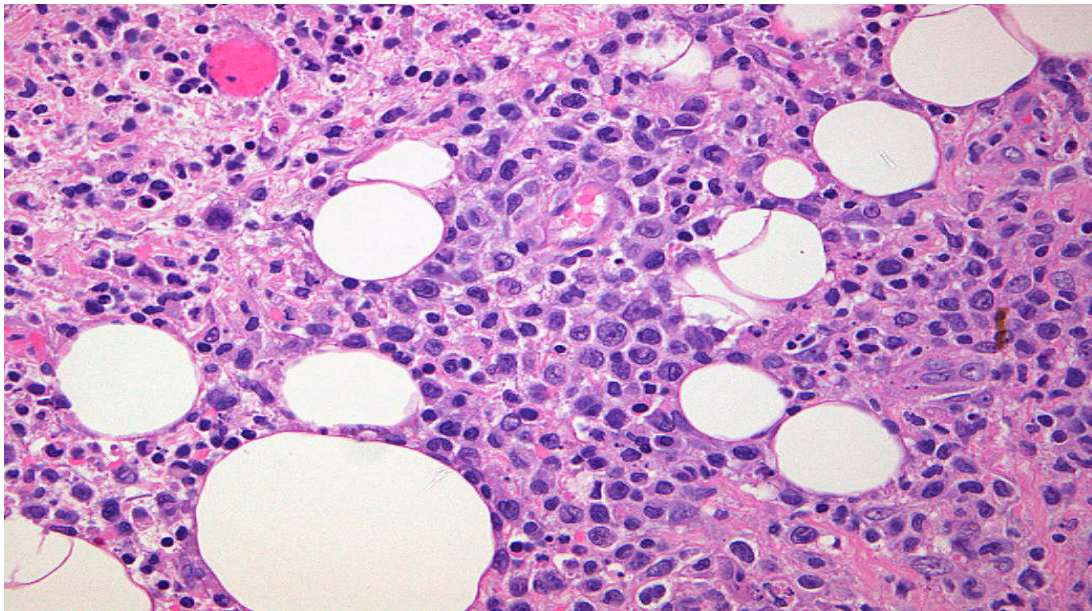
NHL

Διήθηση επιπλόου από λεμφοκυτταρικό πληθυσμό, αποτελούμενο από μεγάλα κύτταρα με διάχυτο πρότυπο ανάπτυξης. Παρουσία περιοχών νέκρωσης και ίνωσης (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης x100)



Το λέμφωμα διηθεί και το βλεννογόνο του λεπτού εντέρου (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης x200)

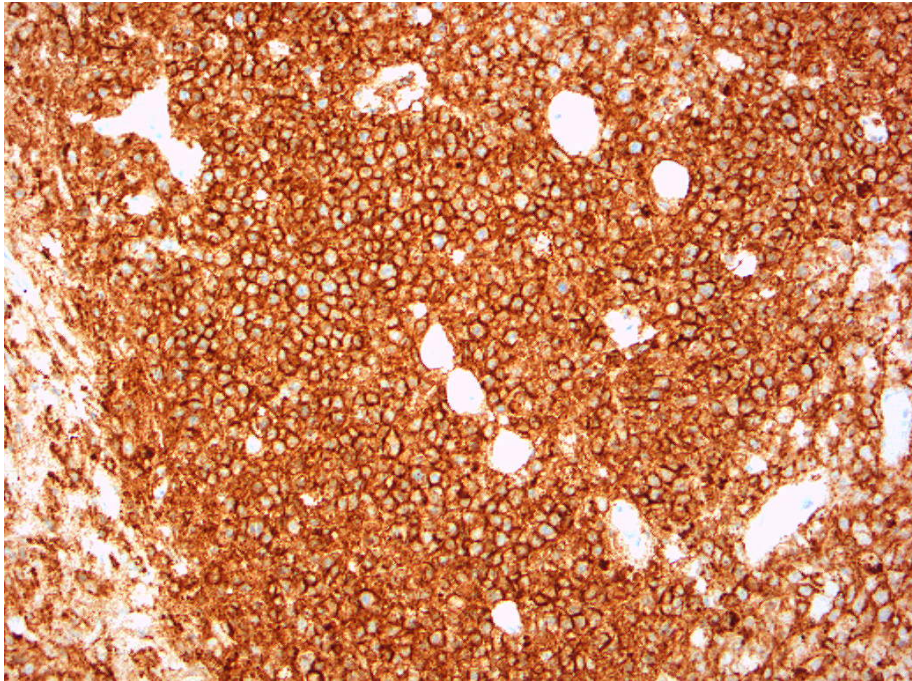




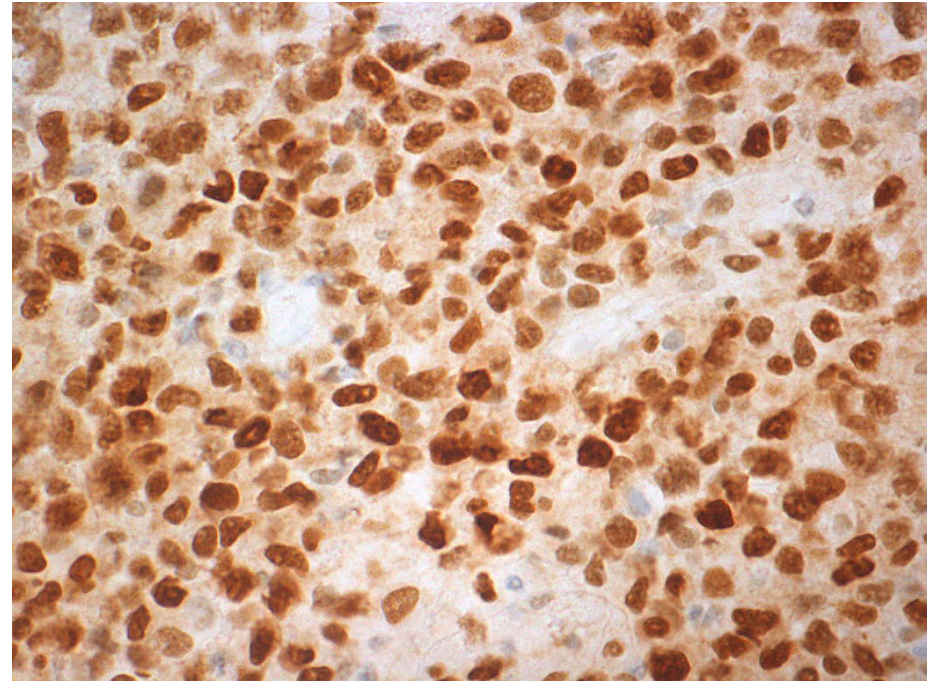
Τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα εμφανίζουν κυρίως χαρακτήρες ανοσοβλάστης (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης x400)

NHL

Έντονη έκφραση CD20 αντιγόνου, αποδεικτικού B-κυτταρικής προέλευσης (x200)

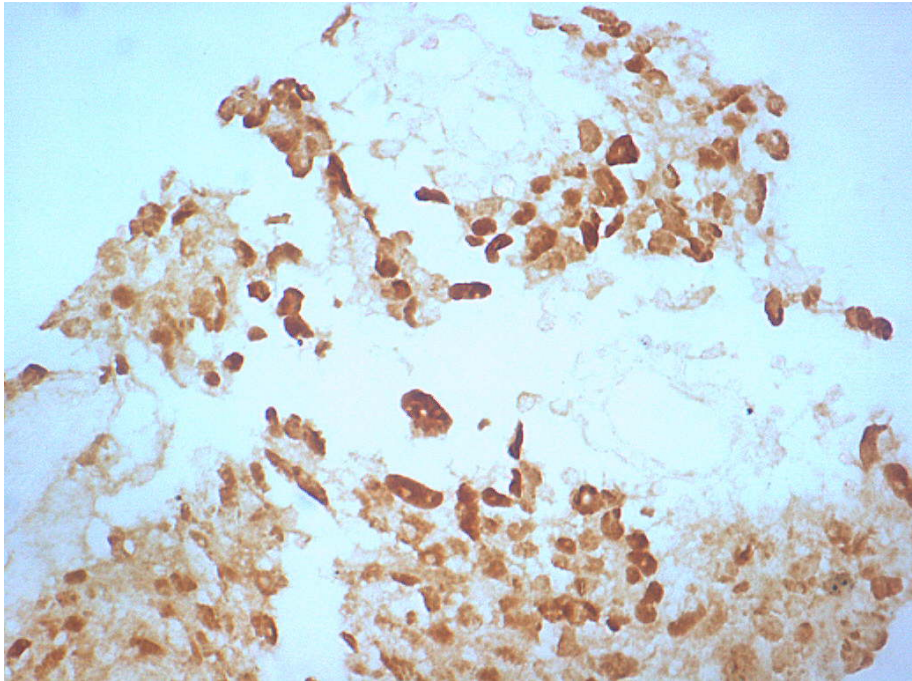


Έντονη ανοσοέκφραση του αντιγόνου MUM-1, εξαιρετικά συνηγορητική της προέλευσης του νεοπλάσματος από λεμφοκύτταρο μετά το βλαστικό κέντρο του λεμφοζιδίου (post- GCC-like)

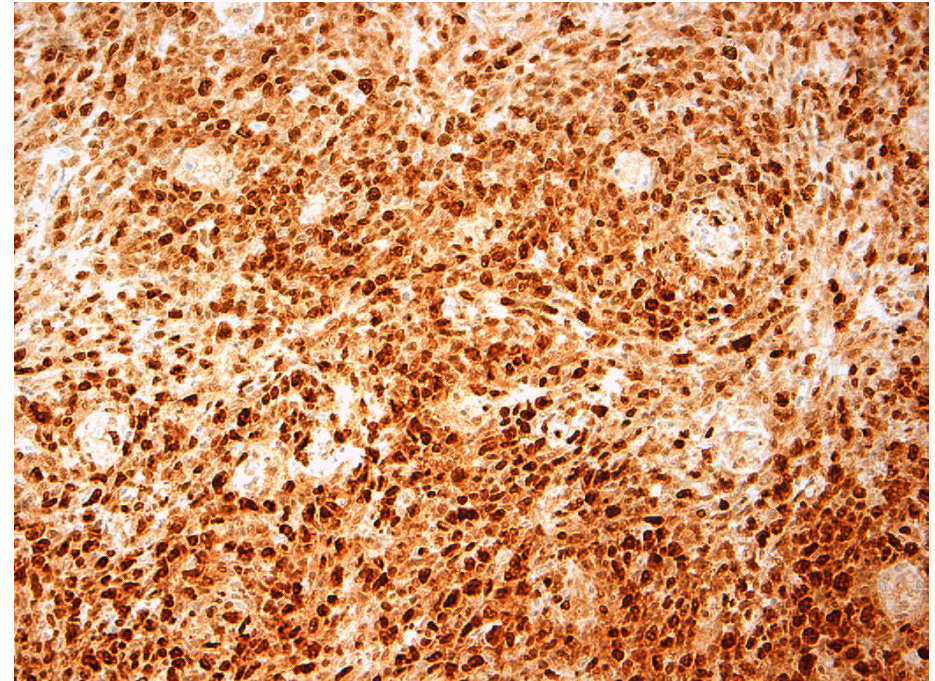


NHL

Epstein-Barr encoding region (EBER) in situ υβριδισμός:
Θετικός
Ανάδειξη της λοίμωξης από Epstein-Barr Virus (EBV)



Εξαιρετικά αυξημένος δείκτης κυτταρικού
πολλαπλασιασμού Ki-67 (περίπου 90%)



Πόρισμα

EBV σχετιζόμενο Μη Hodgkin λέμφωμα Β κυτταρικής προέλευσης διάχυτου τύπου από μεγάλα κύτταρα μη περαιτέρω προσδιοριζόμενο (μη ειδικού τύπου) – DLBCL-NOS WHO 2017

Στη συνέχεια..

- **CT scan θώρακος-κοιλίας:** μικροί μεσεντέριοι λεμφαδένες
- **PET scan:** ήπια πρόσληψη μεταξύ ορθού και ουροδόχου κύστεως δεξιά της μέσης γραμμής- πιθανά να οφείλεται σε μετεγχειρητικές αλλοιώσεις —ωστόσο το ενδεχόμενο παρουσίας ενεργού νόσου δεν δύναται να αποκλεισθεί
- **Γαστροσκόπηση:** φυσιολογικός βλεννογόνος- βιοψία: αρνητική
- **OMB:** αρνητική

Αποφασίστηκε:

➤ Έναρξη θεραπείας με σχήμα **R-CHOP** (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone)- **1^{ος} κύκλος 07/2018** μετά απο τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα τύπου Hickman

➤ Αλλαγή ανοσοκατασταλτικής αγωγής από tacrolimus σε **everolimus**

1 μήνα μετά..

Εισαγωγή με εικόνα οξείας κοιλίας – εμπύρετο

Εργαστηριακός έλεγχος: WBC:**820** (poly:450 lym:260), Hct:30/Hb:10,1 CRP:6,1 Cr:1,1 U:44

Αξονική κοιλίας: εικόνα ειλεού λεπτού εντέρου με πάχυνση και οίδημα του τοιχώματος στο σημείο της αναστόμωσης

Τμηματική εντερεκτομή- βιοψία αρνητική

Συνέχιση νοσηλείας λόγω ουδετεροπενικού εμπυρέτου (εμπειρική αντιβιοτική αγωγή, αυξητικός παράγοντας / αρνητικές καλλιέργειες/ CMV(+)- EBV(-)

Αφαίρεση Hickman 25 μέρες μετά

Ακολούθησαν 3 επιπλέον νοσηλείες με εμπύρετη λοίμωξη ουροποιητικού – χορήγηση χημειοπροφύλαξης

Οριστική διακοπή θεραπείας
λόγω πολλαπλών επιπλοκών

1 χρόνο μετά τη διάγνωση

CT scan ΑΚΚΟ-
Θώρακος: (-)

Σε καλή κλινική
κατάσταση

Αγωγή με certican
(everolimus)
prezolon

Renal transplant - PTLD: post transplant lymphoproliferative disease

Σοβαρή επιπλοκή – απειλητική για τη ζωή

Ολική επίπτωση 1-2% στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

x12 ο κίνδυνος συγκριτικά με τους ανοσοεπαρκείς

Χρόνος εκδήλωσης: 1^{ος} χρόνος και νέο peak μετά τον 4^ο χρόνο

Συχνότερα σχετίζεται με EBV λοίμωξη (70%) και αντανακλά λοίμωξη των B κυττάρων-σπανιότερα αφορά T- NK κύτταρα.

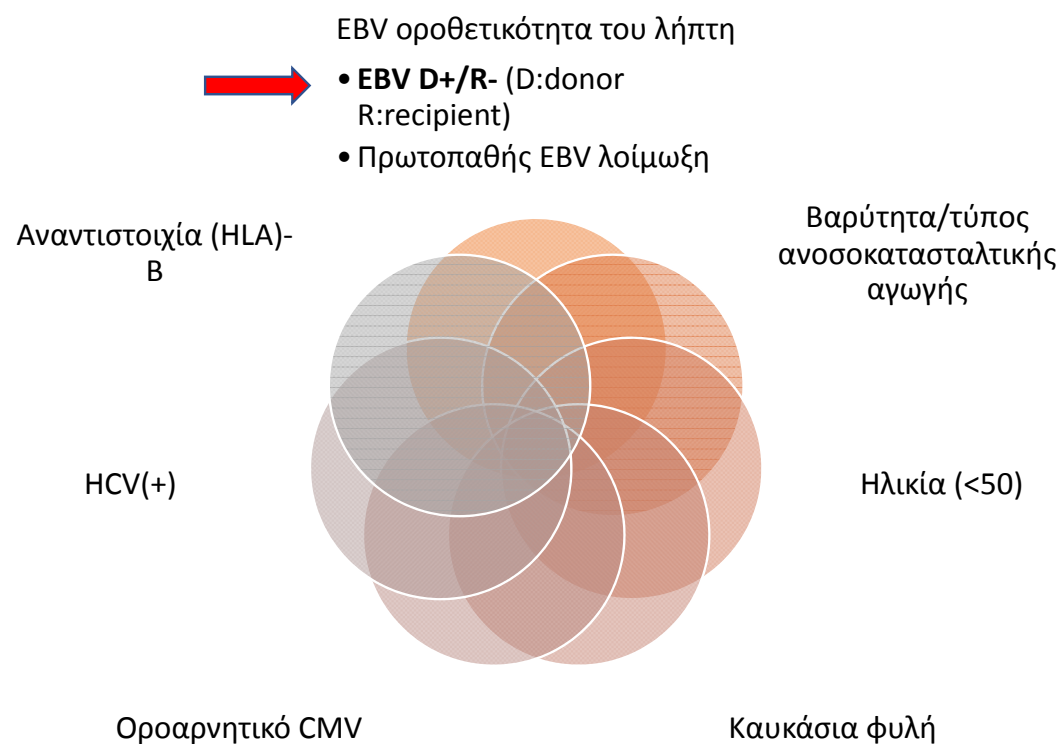
PTLD- κατάταξη κατά WHO

PTLD category	Type	EBV status
Early lesions (Non-destructive)	Plasmacytic hyperplasia Infectious mononucleosis-like PTLD Florid hyperplasia	Almost 100%
Polymorphic (Destructive)	Polyclonal and Monoclonal proliferations	>90%
Monomorphic (Destructive)	Monoclonal Non-Hodgkin Lymphomas, including: - Diffuse large B-Cell lymphoma (~60%) - Burkitt lymphoma - Plasma cell myeloma - T-cell lymphoma	Both EBV+ and EBV- (EBV- in 10–48% of cases)
Hodgkin lymphoma (Destructive)	Monoclonal	>90%

PTLD - χαρακτηριστικά

- ✓ NHL συνήθως από B κύτταρα
- ✓ Η χορήγηση παραγόντων ελάττωσης λεμφοκυττάρων (αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη-ATG, αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη-(ALG)- muromonab-CD3(OKT3) ,αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου
- ✓ Συνήθως παρουσιάζονται ως δυσλειτουργία του μοσχεύματος / ιστολογική δ/δ: απόρριψη
- ✓ Εξωλεμφαδενική συμμετοχή (ΚΝΣ, ήπαρ, πνεύμονας,νεφροί,έντερο) συχνή σε πολλαπλές θέσεις
- ✓ Υψηλή θνητότητα σε σχέση με τα λεμφώματα στο γενικό πληθυσμό
- ✓ Ανταποκρίνονται σε μείωση ή απόσυρση της ανοσοκαταστολής +- χημειοθεραπεία

PTLD- παράγοντες κινδύνου



PTLD- προγνωστικοί παράγοντες

**Προχωρημένη
ηλικία**

Αυξημένη LDH

**Σοβαρή
δυσλειτουργία
οργάνου**

**Πολυοργανική
προσβολή**

**Πυρετός,
νυχτερινή
εφίδρωση,
απώλεια
βάρους**

PTLD – EBV screening (KDIGO)

13.3: EPSTEIN-BARR VIRUS AND POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE

13.3.1: We suggest monitoring high-risk (donor EBV seropositive/recipient seronegative) KTRs for EBV by NAT (2C):

- ✓•once in the first week after transplantation(2D);
- ✓•then at least monthly for the first 3–6 months after transplantation(2D);
- ✓•then every 3 months until the end of the first post-transplant year(2D);and
- ✓•additionally after treatment for acute rejection.

➤Δεν έχει τεκμηριωθεί όφελος από τη χημειοπροφύλαξη για EBV μετά τη μεταμόσχευση σε οροαρνητικούς λήπτες

PTLD – ανοσοκαταστολή (KDIGO)

(2D)13.3.2: We suggest that EBV-seronegative patients with an increasing EBV load have immunosuppressive medication reduced.

(2D)13.3.3: We recommend that patients with EBV disease, including PTLD, have a reduction or cessation of immunosuppressive medication.(1C)

