

ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ-ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ

ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ:
ΛΕΜΦΟΥΪΠΕΡΤΙΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΥΜΠΑΓΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

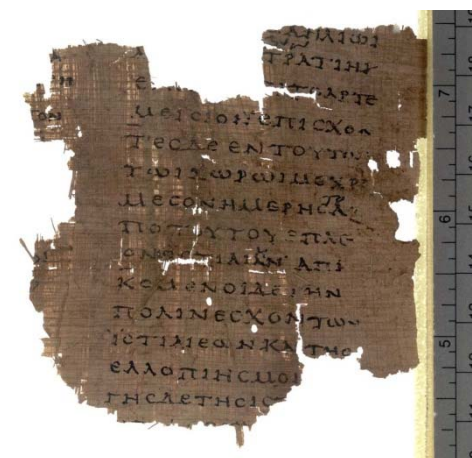
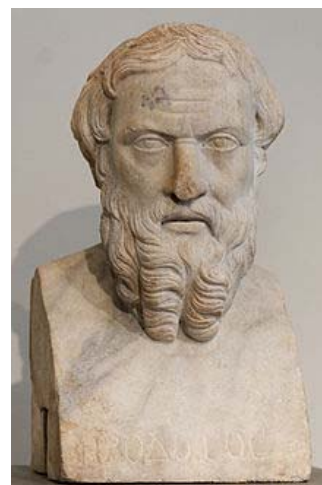


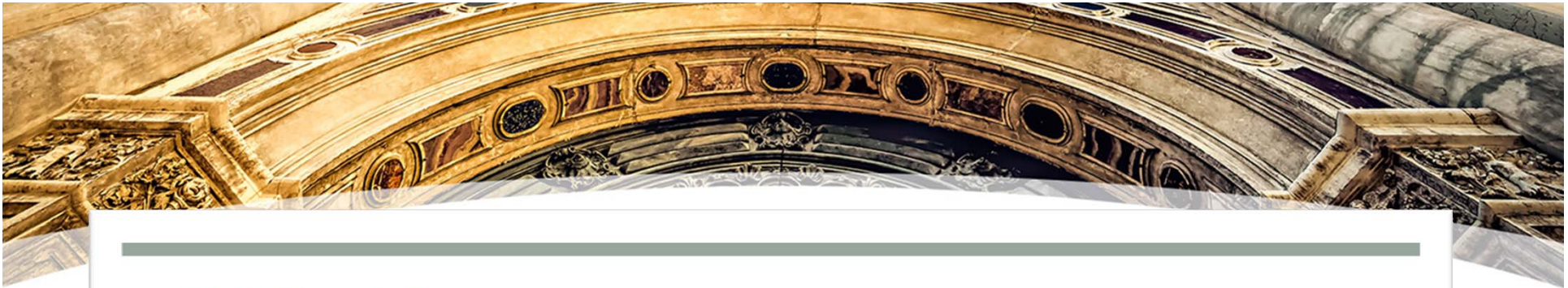


ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΤΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

[PTLD (POST-TRANSPLANT
LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS)]

ΛΙΓΗ ΙΣΤΟΡΙΑ...





PTLD: origins

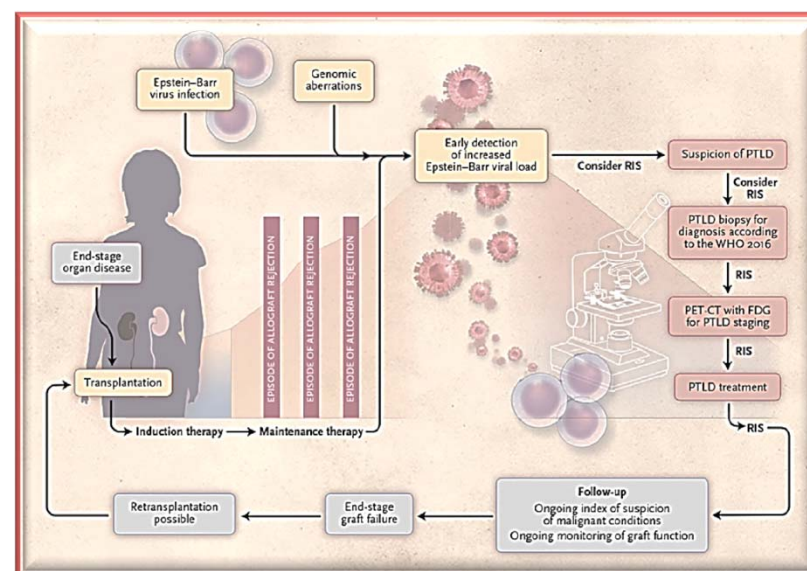
- *Malignant lymphomas in transplantation patients* (Penn, et al. Transplant Proc. 1969)
- *Pseudolymphoma in renal allograft recipients* (Geis, et al Arch Surg. 1978)
- *Cyclosporin A immunosuppression, Epstein-Barr antibody, and lymphoma* (Nagington et al. Lancet 1980).
 - "Cyclosporin lymphomas"
- *Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy* (Starzl, et al. Lancet 1984)
 - "Post-transplant lymphoproliferative disorder"



ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΤΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

[PTLD (POST-TRANSPLANT
LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS)]

ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ





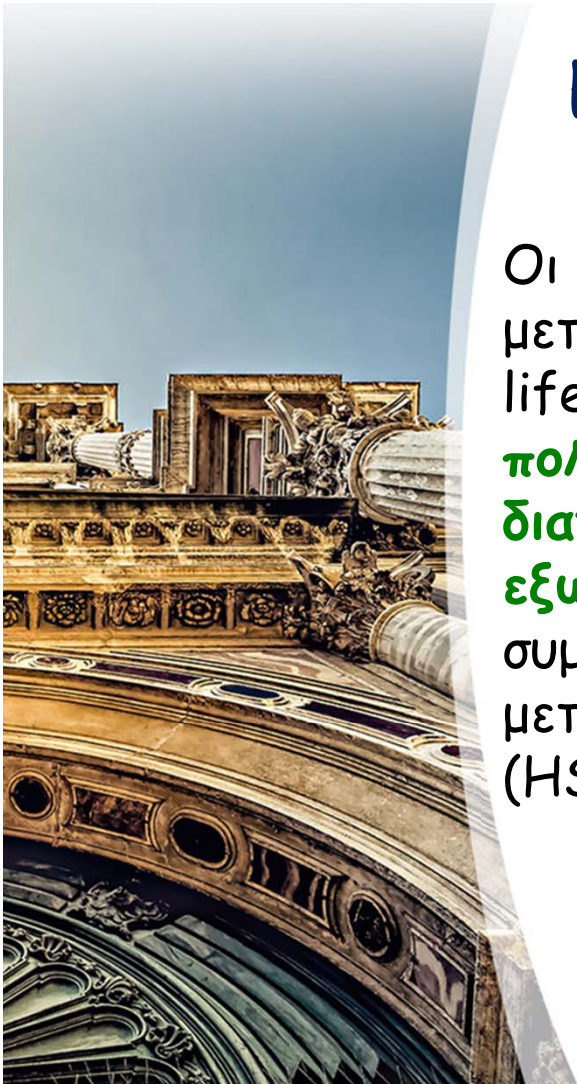
Εισαγωγή στις PTLDs (1)

- Η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων αποτελεί την καλύτερη επιλογή για ασθενείς με ανεπάρκεια οργάνου.
- Περίπου 10.000 μεταμοσχεύσεις πραγματοποιούνται ετησίως στην Ελλάδα.
- Η συχνότητα των κακοηθειών αυξάνει λόγω της ανοσοκαταστολής. Μετά από 10 έτη συνεχούς ανοσοκαταστολής, περίπου το 20% των ασθενών διαγιγνώσκονται με καρκίνο (κίνδυνος 5 φορές μεγαλύτερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού).
- Η ανοσοκαταστολή μπορεί να οδηγήσει σε 1. Επιδείξεις ισχυρών ανοσοποιητικών αποκρίσεων του αλλομοσχευμένου οργάνου. 2. Επιδείξεις ισχυρών αποκρίσεων του αλλομοσχευμένου οργάνου.
- Εντούτοις η μακροχρόνια επιβίωση έχει βελτιωθεί εξαιτίας ποικιλίας παραγόντων, μεταξύ των οποίων η χρόνια απόρριψη, τα νοσήματα του καρδιαγγειακού και οι επιπλοκές της χρόνιας ανοσοκαταστολής όπως οι λοιμώξεις και οι κακοήθειες.



Εισαγωγή στις PTLDs (2)

- Οι συχνότερες 2 παθείς στη χρόνια ανοσοκαταστολή κακοήθειες είναι:
 - Καρκίνος του δέρματος (εξαιρουμένου του μελανώματος)
 - PTLD
 - Σάρκωμα Kaposi
 - Καρκίνοι του πρωκτού και του γεννητικού συστήματος
 - Καρκίνος του πνεύμονα
 - Νεφρικός καρκίνος
 - Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα



Εισαγωγή στις PTLDs (3)

Οι **Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές** μετά τη μεταμόσχευση-**PTLDs** (Post-transplant Lymphoproliferative Disorders) χαρακτηρίζονται από **ανώμαλο πολλαπλασιασμό λεμφικού ιστού** στα πλαίσια **διαταραγμένης ανοσολογικής επιτήρησης** οφειλόμενης σε **εξωγενή ανοσοκαταστολή** στα **πλαίσια μεταμόσχευσης** συμπαγών οργάνων (SOT-Solid Organ Transplant) ή μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών οργάνων (HSCT)



Εισαγωγή στις PTLDs(4)

- Οι PTLDs καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα λεμφοϋπερλαστικών διαταραχών που αναδύονται μετά από μεταμό-σχευση συμπαγών οργάνων ή αλλοΜΑΚ
- Αποτελούν τη συχνότερη κακοήθεια μετά από SOT στα παιδιά και τη 2^η συχνότερη μετά τον καρκίνο του δέρματος στους ενήλικες
- Συνηθέστερα είναι Β-λεμφοκυτταρικής αρχής (85-90%) και σπανιότερα Τ ή ΝΚ (10-15%)
- Στις Β-PTLDs, 60-70% σχετίζονται με τον EBV ενώ το 60-90% των Τ-PTLDs είναι EBV (-)
- Ο μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης ελλοχεύει κατά τον 1^ο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση
- Παράγοντες κινδύνου αποτελούν 1) γενετικοί παράγοντες του ξενιστή 2) ο βαθμός της ανοσοκαταστολής 3) ιογενείς λοιμώξεις (EBV - HTLV1) 4) η ηλικία του λήπτη (<10 ετών και >60 ετών) 5) ο τύπος του αλλομοσχεύματος
- Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για τις μεταμοσχεύσεις εντέρου και πολλαπλών σπλάγχων (20%), ενδιάμεσος για τις μεταμοσχεύσεις καρδιάς και πνευμόνων (2-10%) και χαμηλότερος για τις μεταμοσχεύσεις ήπατος και νεφρών (1-5%)
- Το φάσμα τους ποικίλλει από καλοήθεις πολυκλωνικές υπερπλαστικές διαταραχές έως υψηλής κακοήθειας λεμφώματα
- Η κλινική εικόνα είναι μη ειδική γεγονός που καθυστερεί τη διάγνωση



ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΤΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

[PTLD (POST-TRANSPLANT
LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS)]

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ WHO 2008

EARLY LESIONS

- ❖ Plasmacytic hyperplasia
- ❖ Infectious mononucleosis-like lesion

POLYMORPHIC PTLD

MONOMORPHIC PTLD

- ❖ B-cell neoplasms

DLBCL
BL
PC-Myeloma
Plasmacytoma like lesion
Other

- T-cell neoplasms

Peripheral T-cel lymphoma
Hepatosplenic T-cell lymphoma

Other

CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA PTLD

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ WHO 2016

PLASMACYTIC HYPERPLASIA PTLD

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS PTLD

FLORID FOLLICULAR HYPERPLASIA PTLD

POLYMORPHIC PTLD

MONOMORPHIC PTLD

- ❖ B-cell neoplasms

DLBCL
BL
PC-Myeloma
Plasmacytoma like lesion
Other

- T-cell neoplasms

Peripheral T-cel lymphoma
Hepatosplenic T-cell lymphoma

Other

CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA PTLD

Στη
βιβλιογραφία
αναφέρονται ως
«early lesions»
ή ως «non-
destructive»



PTLDs - ΠΡΩΙΜΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

Λεμφοκυτταρικές ή πλασματοκυτταρικές υπερπλασίες στους μεταμοσχευμένους που δεν καταστρεφουν την αρχιτεκτονική του ιστού (συνηθέστερα λεμφαδένες και αμυγδαλές) - 10%

Τα ευρήματα θα μπορούσαν να ανευρεθούν σε αντιδραστικές υπερπλαστικές αλλοιώσεις στους ανοσοεπαρκείς

- ✧ Πλασματοκυτταρική υπερπλασία
- ✧ Αλλοίωση τύπου λοιμώδους μονοπυρήνωσης
- ✧ «Florid» - έκδηλη λεμφοζιδιακή υπερπλασία

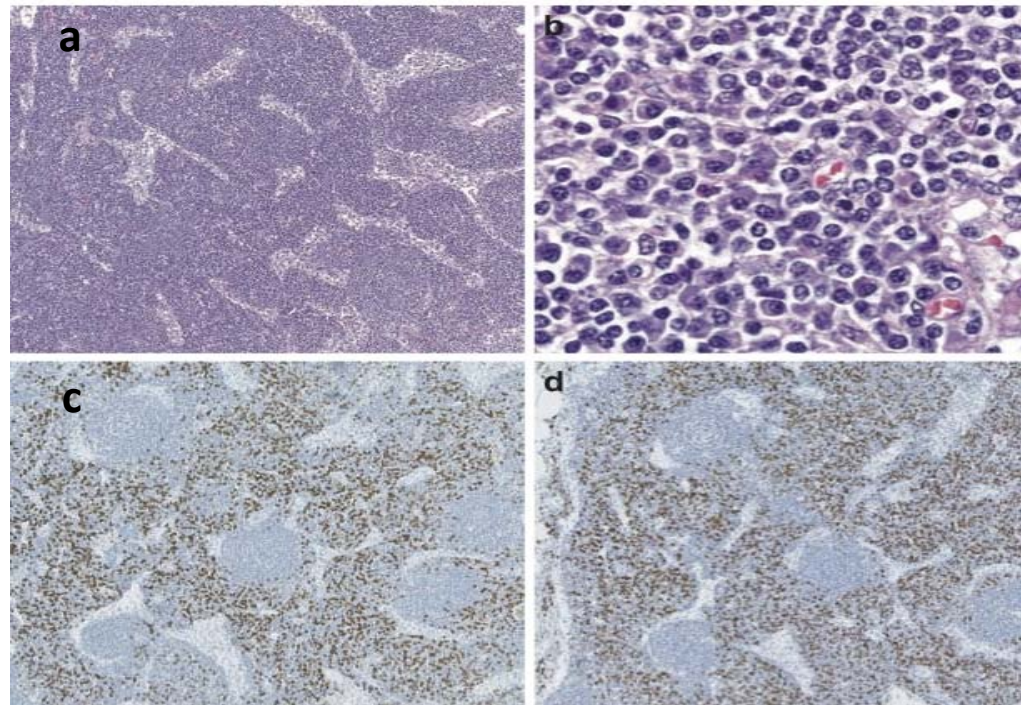
ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ

Διατήρηση της αρχιτεκτονικής του λεμφαδένα

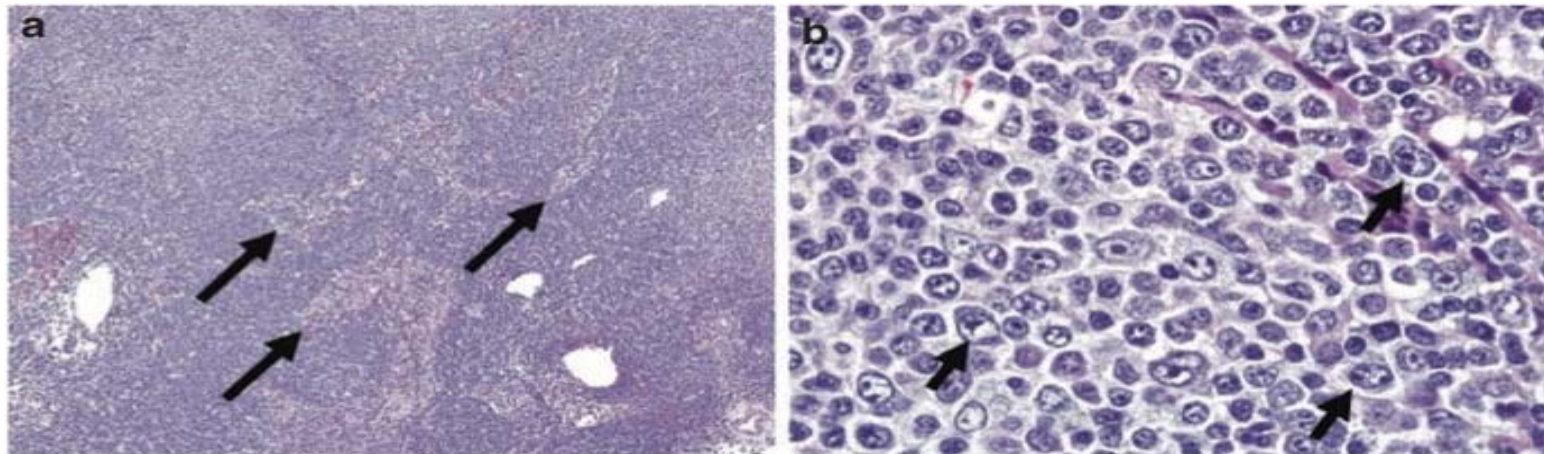
a) Πολλά ανοιχτά κολποειδή

b) Πολλά πλασματοκύτταρα, μικρά λεμφοκύτταρα, ελάχιστα εξαλλαθέντα κύτταρα

c) & d) η ανοσοϊστοχημεία για κ και λ αλυσίδες καταδεικνύουν πολυκλωνικότητα. Τα λεμφοζίδια είναι αρνητικά



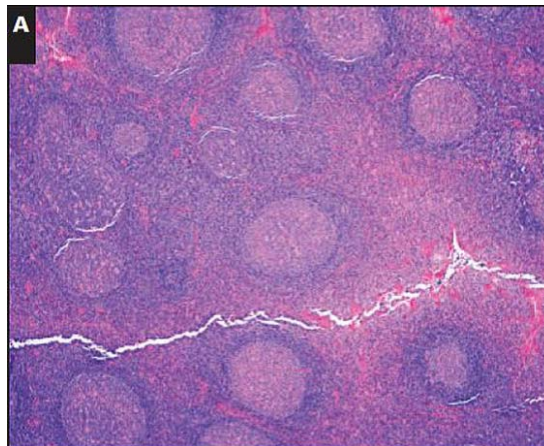
ΤΥΠΟΥ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΩΣΗΣ



Διατήρηση των αρχιτεκτονικών χαρακτηριστικών του λεμφαδένα αλλά περισσότεροι ανοσοβλάστες . Η διάκριση από την ΛΜ των ανοσοεπαρκών είναι αδύνατη

FLORID FOLLICULAR HYPERPLASIA

Δεν διακρίνονται από τις μη ειδικές αντίστοιχες υπερπλασίες στα φυσιολογικά άτομα, εντούτοις μπορεί να σχηματίζουν ογκώδεις αλλοιώσεις. Έχουν ελάχιστους ανοσοβλάστες. Υπάρχει μια γκρίζα ζώνη μεταξύ αυτών των αλλοιώσεων και των IM-PTLD



Αμυγδαλή. Πολλαπλά
αντιδραστικά λεμφοζίδια
σε διάφορα μεγέθη

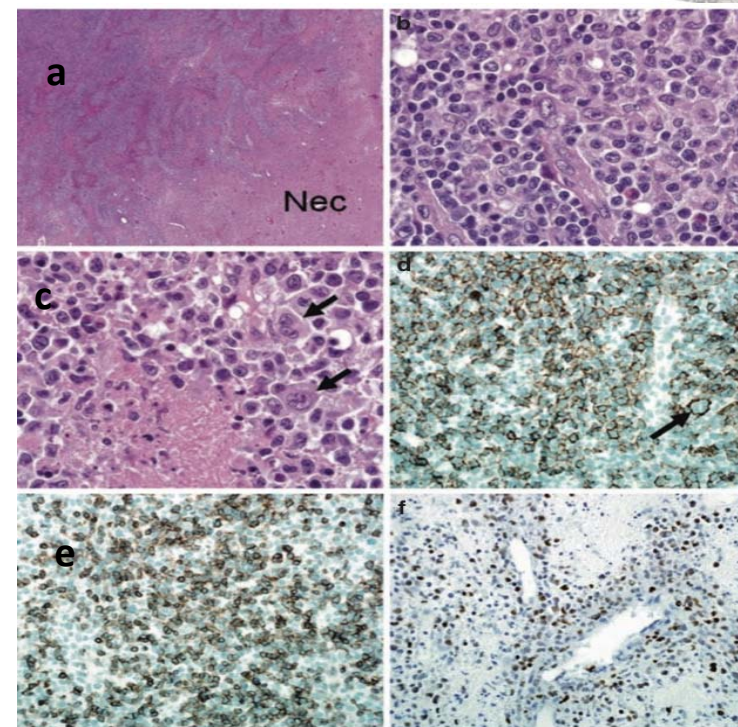


ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΚΗ PTLD (P-PTLD)

- ❖ Πολύμορφες λεμφοπλασματοκυτταρικές υπερπλασίες που καταλύουν την αρχιτεκτονική των ιστών, δεν πληρούν όμως τα κριτήρια για τυπικό λέμφωμα, όπως αυτά των ανοσοεπαρκών (5 έως 10%).
- ❖ Χαρακτηρίζονται από εκτεταμένο πολλαπλασιασμό διαφόρων κυτταρικών πληθυσμών (πλασματοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, ιστιοκυττάρων, ηωσινοφίλων)
- ❖ Αν και οι κλωνικές γενετικές αλλαγές είναι σπάνιες στις P-PTLDs, περιγράφονται περιπτώσεις όπου παρατηρούνται μεταλλάξεις της BCL-6 και συσχετίζονται με επιθετική νόσο.
- ❖ Οι P-PTLDs που εμφανίζονται στο 1^ο έτος είναι EBV (+)

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΚΗ PTLD

- a) Διάχυτη κατάλυση της αρχιτε-κτονικής του λεμφαδένου με εκτεταμένες περιοχές ηωσινοφιλικής νέκρωσης
- b) Τα λεμφοκύτταρα ποικίλλουν σε μέγεθος και σχήμα και βαθμό ατυπίας
- c) Άτυποι ανοσοβλάστες κυρίως γύρω από τις νεκρωτικές περιοχές
- d) Υπάρχουν πολλά CD20+ B-λεμφοκύτταρα, περιλαμβανομένων των άτυπων R-S like
- e) Παρατηρούνται επίσης πολλά CD3+ T - λεμφοκύτταρα
- f) Πολλά από τα κύτταρα είναι EBV+ όπως φαίνεται από από τη χρωση με in situ hybridization για EBER



ΜΟΝΟΜΟΡΦΙΚΗ PTLD (M-PTLDS)

- ❖ Ετερογενής ομάδα λεμφογενών/πλασματοκυτταρικών υπερπλασιών που πληρούν τα κριτήρια ενός από τα λεμφώματα ή τα πλασματοκυτταρικά νεοπλάσματα που αναγνωρίζονται στους ανοσοεπαρκείς (70-80%).
- ❖ Εξαίρεση στον ορισμό αυτό αποτελούν περιπτώσεις που μοιάζουν με λέμφωμα από μικρά Β-λεμφοκύτταρα και τα οποία δεν περιλαμβάνονται στην κατηγορία αυτή και δεν θεωρούνται PTLD. Εντούτοις σημειώνεται η παρουσία MALT στους μεταμοσχευμένους
- ❖ >80% είναι NHL, κυρίως DLBCL αν και σποραδικά συναντώνται BL, Πλασμαβλαστικό Λέμφωμα, PCM. Τα T- και NK- είναι σπανιότερα στο Δυτικό κόσμο. Σπάνια επίσης είναι και τα HL (<5% του συνόλου)

Εισαγωγή στις PTLDs (6)

Category		Clonal Status	EBV Status
Early Lesions	Plasmacytic hyperplasia	Polyclonal	Generally EBV (+)
	Infectious mononucleosis-like lesion Florid follicular hyperplasia		
Polymorphic PTLD		Monoclonal	Generally EBV (+)
Monomorphic	B-cell lymphomas Diffuse large B cell lymphoma Burkitt's lymphoma Plasma cell myeloma Plasmacytoma-like lesion Other	Monoclonal	Frequently EBV (+)
	T-cell and NK cell lymphomas Peripheral T-cell lymphoma Hepatosplenic T cell lymphoma Other		Rarely EBV (+)
Classic Hodgkin Lymphoma-like PTLD		Monoclonal	Frequently EBV (+)

Τροποποιημένη έκδοση της ταξινόμησης WHO 2008 που ενσωματώνει τις αλλαγές του 2016 (προσθήκη της florid follicular hyperplasia) και περιλαμβάνει την κλωνικότητα του όγκου και το EBV status

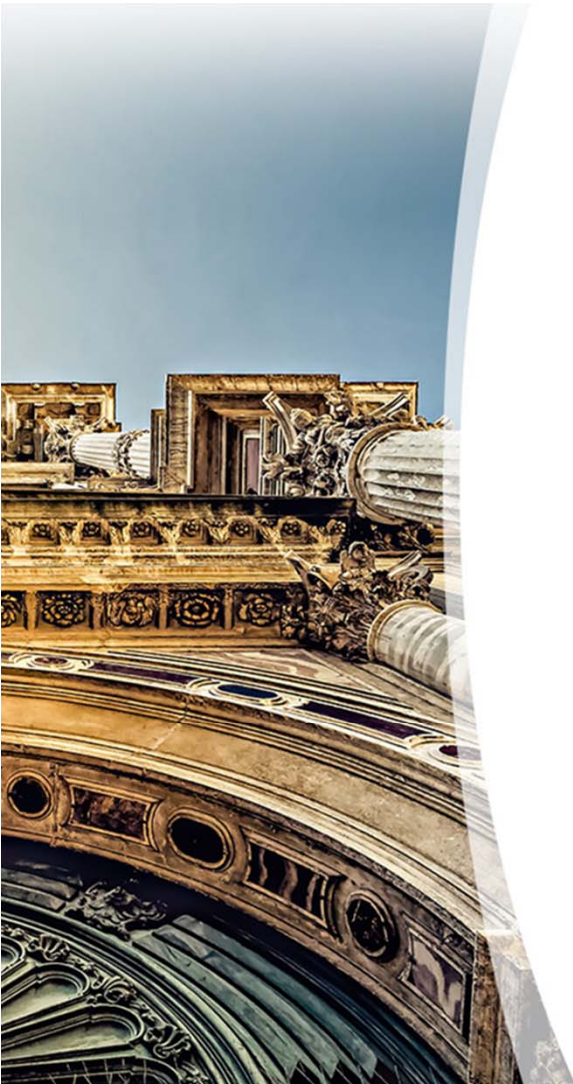


ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΤΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

[PTLD (POST-TRANSPLANT
LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS)]

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ





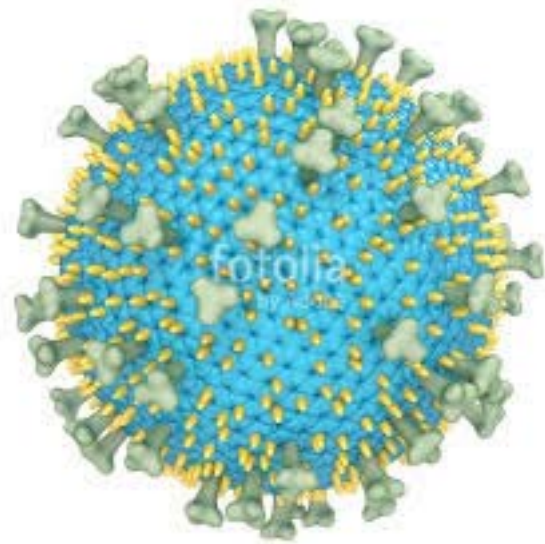
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ των PTLDs στις SOT

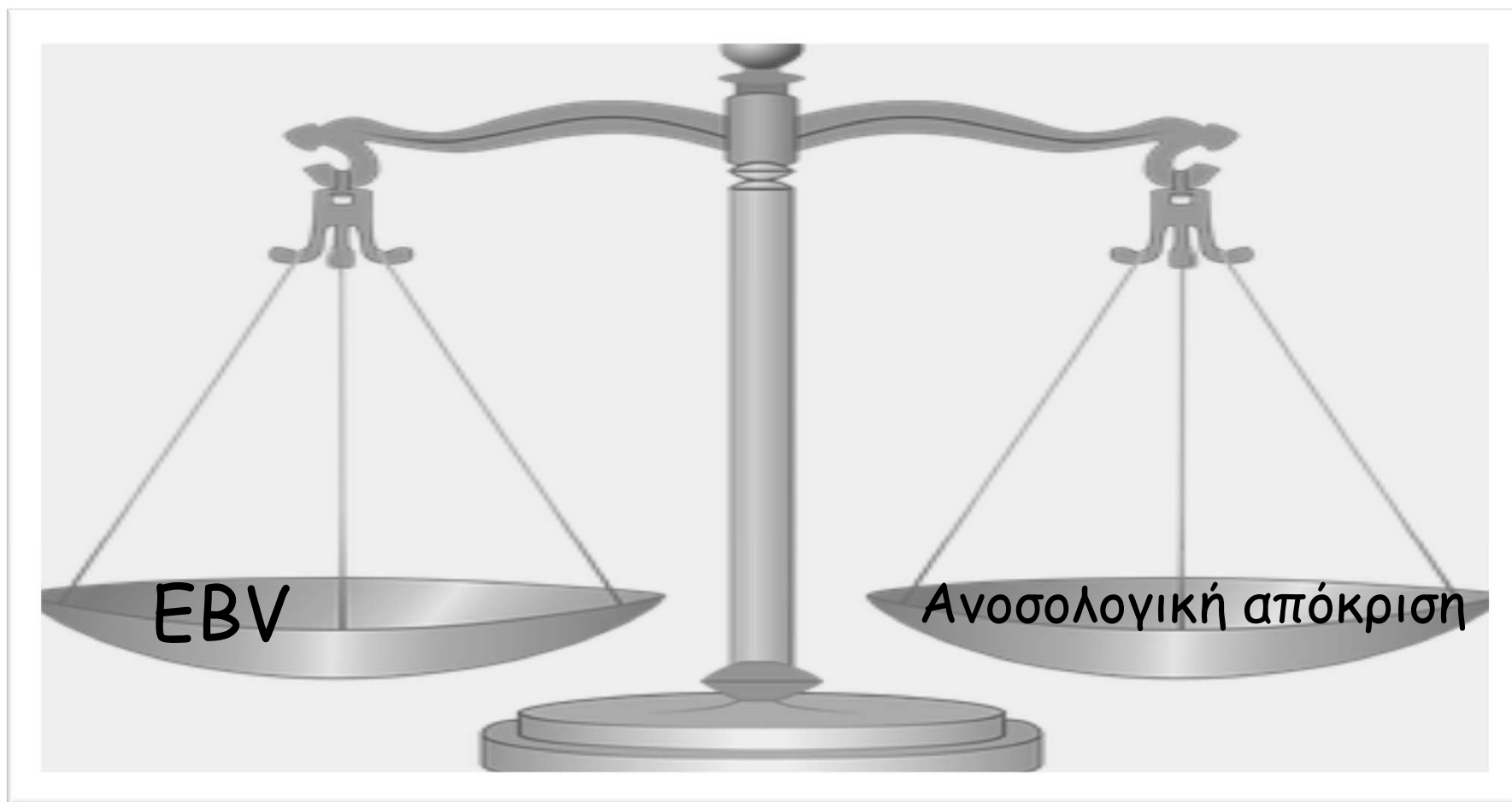
- Η ανάπτυξη PTLD στις SOT εκτιμάται 1-20%
- Σε σχέση με το γενικό πληθυσμό η επίπτωση εκτιμάται σε 5-15 φορές μεγαλύτερη
- Υψηλότερη επίπτωση για τις μεταμοσχεύσεις εντέρου και πολλαπλών σπλάγχχνων (5-20%). Ακολουθούν οι μεταμοσχεύσεις πνευμόνων και καρδιάς (2-10%).
- Χαμηλότερη επίπτωση στις μεταμοσχεύσεις νεφρού και ήπατος (1-5%)
- Εντούτοις η μεγάλη πλειοψηφία των μεταμοσχεύσεων αφορά το νεφρό και το ήπαρ
- 2 αιχμές κατά τη διάρκεια των ετών: μια τον πρώτο χρόνο («early») και 1 αργότερα (5-10 έτη μετά)



EBV (+) PTLD

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ





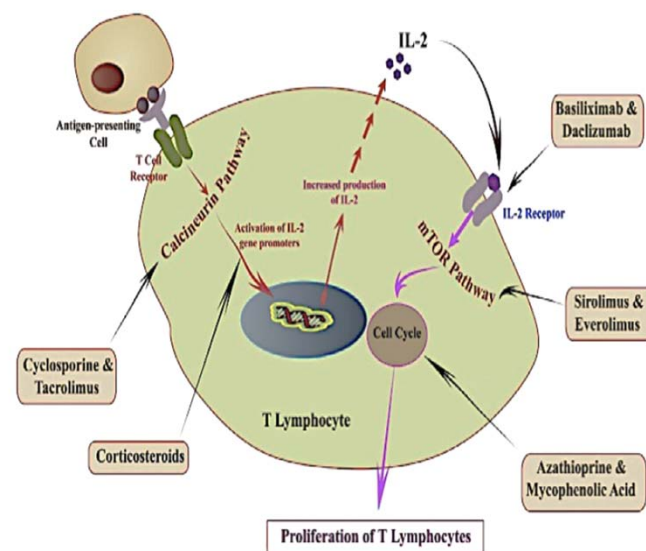
«Το Μάιο 1976, ένας ασθενής στο Πανεπιστήμιο της Minnesota υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη 1 μήνα μετά την εμφάνιση ΙΜ στο συγκάτοικό του στο κολλέγιο. Ο λήπτης κατέληξε 4 εβδομάδες μετά από μια ταχέως εξελισσόμενη πολυκλωνική LPD σχετιζόμενη με ένα αυξημένο τίτλο ετερόφιλων αντισωμάτων, αύξηση των αντι-VCA (viral capsid antigen) IgM και IgG τίτλων, και πολυκλωνική αύξηση των Igς στον ορό. Αυτή θεωρήθηκε ως μια περίπτωση βαρείας και μοιραίας ΙΜ που μεταδόθηκε από το συγκάτοικο, εντούτοις παρουσίαζε χαρακτηριστικά ενδεικτικά μιας επιθετικής λεμφογενούς κακοήθειας και αναφέρθηκε στη συνάντηση των παθολογοανατόμων λόγω των ασυνήθιστων μορφολογικών χαρακτηριστικών και της πολυκλωνικότητας. Ακολούθως παρατηρήθηκαν άλλες περιπτώσεις σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Η κλινική και ιστολογική μορφή και η κλινική πορεία των ασθενών ήταν ποικίλλες, παρέχοντας πρώιμες ενδείξεις για το φάσμα της ιστολογίας, την εξέλιξη και την έκβαση αυτών των αλλοιώσεων. Η ασυνήθης κλινική εμφάνιση, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και οι νύξεις για το ρόλο του EBV οδήγησαν σε αυξημένο ενδιαφέρον για τη μελέτη αυτών και άλλων ασθενών τα επόμενα 2 έτη.»

“PTLDS” Dharnidharka VR et al, Springer 2010

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ & ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ PTLD (1)

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΣΥΜΠΤΑΓΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ (SOT) (α)

- Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) όπως τα Β-λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα μαζί με τα Τ-λεμφοκύτταρα παίζουν κεντρικό ρόλο στη διαδικασία της αλλοάνοσης απόκρισης και της απόρριψης του μοσχεύματος
- Η έναρξη της ανοσολογικής απόκρισης πυροδοτείται από την αναγνώριση από τα Τ-λεμφοκύτταρα των ξένων αντιγόνων που παρουσιάζονται από τα APCs
- Αυτή η αναγνώριση οδηγεί σε **ενεργοποίηση πολλαπλών οδών μεταγωγής σημάτων στα Τ-λεμφοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένης της οδού ασβεστίου-καλσινευρίνης**
- Αυτές οι οδοί διεγείρουν την παραγωγή νέων μορίων όπως η **IL-2** που αποτελεί **μείζονα διεγέρτη του πολλαπλασιασμού των Τ-λεμφοκυττάρων**
- Η IL-2 συνδέεται με το CD25 στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων που οδηγεί στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των effector Τ-λεμφοκυττάρων, οδηγώντας στην απόρριψη του ιστού





ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ PTLD (2)

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΣΥΜΠΤΑΓΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ (SOT) (β)

- Επιπλέον, τα ενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα συνθέτουν αλλοαντισώματα έναντι αντιγόνων του δότη
- Στις SOT χρησιμοποιούνται διάφορα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που στοχεύουν στην εξασφάλιση επαρκούς ανοσοκαταστολής με όσο το δυνατόν γίνεται λιγότερες παρενέργειες
- Εξαιτίας του ουσιώδους ρόλου των Τ-λεμφοκυττάρων στη διαδικασία της απόρριψης, τα περισσότερα φάρμακα στοχεύουν στην ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό τους επηρεάζοντας συνολικά την παραγωγή τους.
- Χρησιμοποιούνται και φάρμακα που στοχεύουν στα Β-λεμφοκύτταρα, επιδρώντας στην παραγωγή των αλλοAbs, και σε παράγοντες της ενδογενούς ανοσίας (μακροφάγα και συμπλήρωμα)
- Τρεχόντως, τα πρωτόκολλα χρησιμοποιούν τουλάχιστον 3 φάρμακα που δρουν σε διαφορετικά τμήματα του ανοσοποιητικού. Αυτό επιτρέπει τη βελτιστοποίηση της δόσης κάθε φαρμάκου, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονα προφίλ με λιγότερες ΑΕ αλλά αυξημένη συνεργική δράση



ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ PTLD (2)

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΣΥΜΠΛΑΓΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ (SOT) (γ)

- Η ανοσοκαταστολή στις μεταμοσχεύσεις μπορεί να διαιρεθεί σε 2 φάσεις: στη φάση της εφόδου και στη φάση της συντήρησης
- Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται τις πρώτες ημέρες αναφέρονται ως παράγοντες εφόδου ενώ τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε όψιμα στάδια αναφέρονται ως παράγοντες συντήρησης



EBV(+) & PTLD

- Οι μεταμοσχευμένοι που προσβάλλονται από τον ιό στην πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση ως 1γενή λοίμωξη βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο λόγω απουσίας μνημονικής απάντησης απέναντι στον ιό
- Μείζων παράγων που συμβάλλει στην ανάπτυξη της EBV+ PTLD είναι η IS για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος
- Παρόμοια λεμφώματα έχουν περιγραφεί στους HIV+, τους ηλικιωμένους και τους ασθενείς με 1παθεις ανοσοανεπάρκειες. Το κοινό σημείο είναι η διαταραχή της λειτουργίας των T-λεμφοκυττάρων

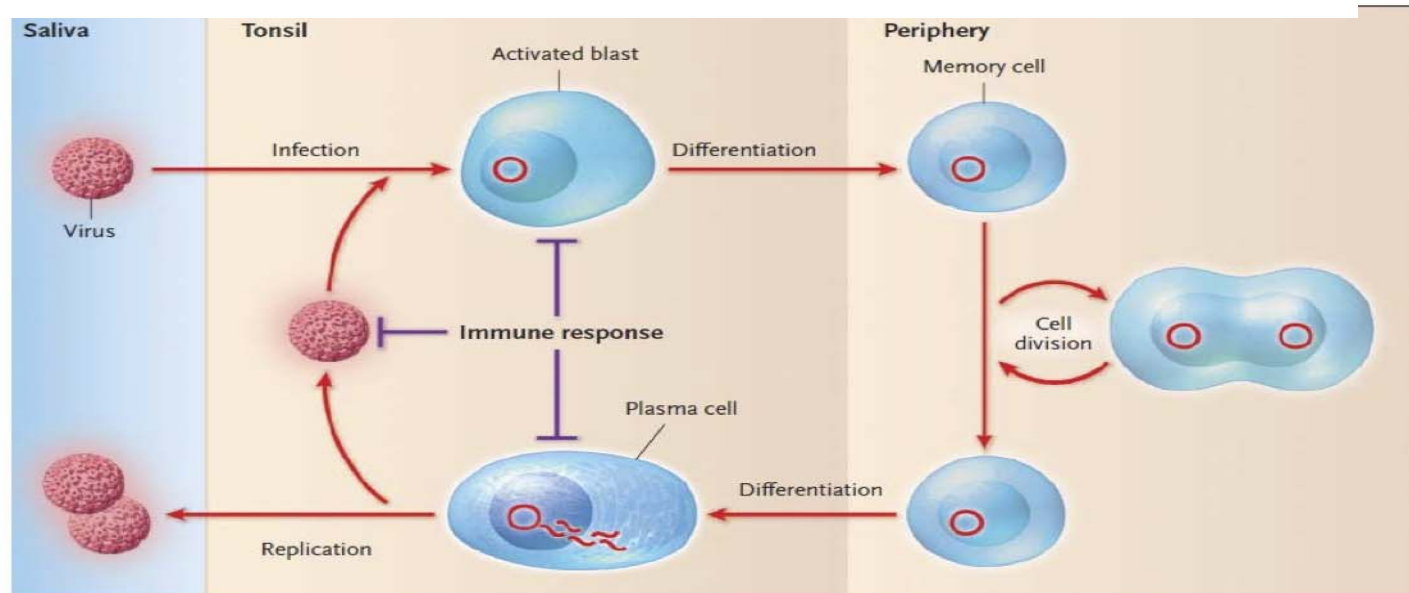


... EBV - λοίμωξη: a wolf in sheep's clothing ?

EBV-χαρακτηριστικά λοίμωξης

- 1) γ-ερπητοϊός (HHV-4)
- 2) Γονιδίωμα που περιλαμβάνει 100 γονίδια
- 3) >90% οροθετικότητα στους ενήλικες παγκοσμίως
 - Υποκλινική λοίμωξη vs ΙΜ (έκθεση σε μεγαλύτερη ηλικία)
 - Μετάδοση με το σάλιο («νόσος του φιλιού»)
- 4) Κύτταρα ξενιστές: κυρίως Β-λεμφοκύτταρα, αλλά και Τ-, και επιθηλιακά
- 5) **Ισχυρή ανοσολογική απάντηση κατά την πρωτολοίμωξη («λυτικό πρόγραμμα»)**
 - Τα μονοπύρνα κύτταρα της ΙΜ είναι τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα που ανταποκρίνονται στην ισχυρά ανοσογόνο λυτική φάση του ιού
- 6) Δια βίου παραμονή του ιού στα μνημονικά Β-λεμφοκύτταρα μέσω της ενεργοποίησης του «προγράμματος λανθάνουσας - latency- κατάστασης»

ΜΙΑ ΗΜΕΡΑ ΣΤΗ ΖΩΗ ΤΟΥ EBV..



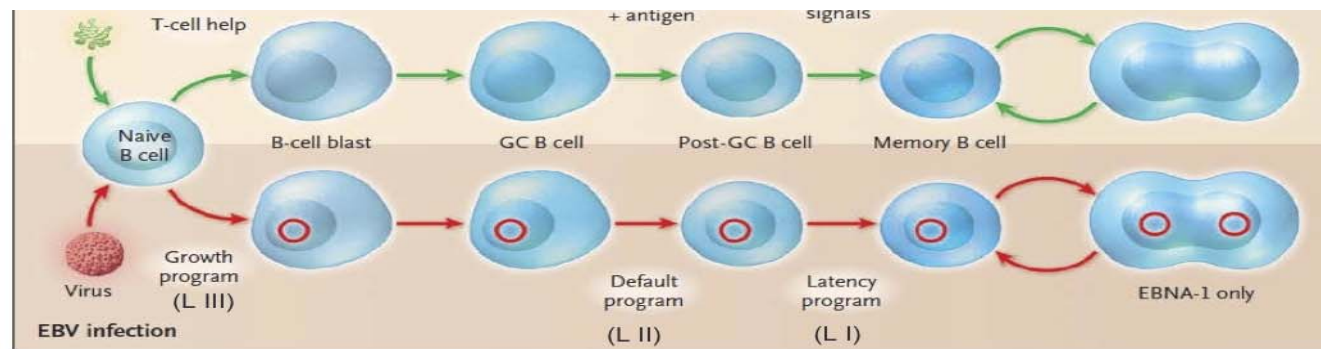
Paul Martin, 2015 "PTLD presentation"

EBV: ακολουθώντας το πρόγραμμα...

ΛΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ : αναπαραγωγή του ιού -καταστροφή του κυττάρου
ξενιστή

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ :

Ανεξάρτητη από επίδραση αντιγόνου ενεργοποίηση/ωρίμανση Β-λεμφοκυττάρου
Δια βίου παραμονή στα Β-μνημονικά λεμφοκύτταρα
Δημιουργία «ιικής δεξαμενής» ικανής για αναζωπύρωση/μετάδοση



Paul Martin, 2015 "PTLD presentation"

EBV: ακολουθώντας το πρόγραμμα...

"Latency" πρόγραμμα:

-10 γονίδια

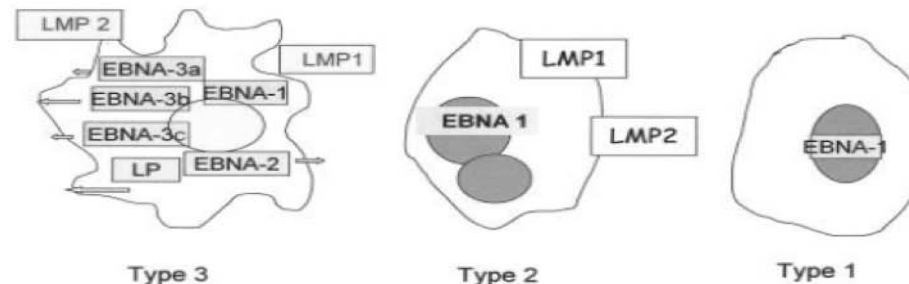
-Πρότυπα ιικής γονιδιακής έκφρασης ανάλογα με τη φάση στη ζωή του κυττάρου

Paul Martin, 2015 "PTLD presentation"

Type of Infected B Cell*	Program	Genes Expressed	Function of the Program
Naive cell	Growth (Latency III)	<i>EBNA-1</i> through <i>EBNA-6</i> , <i>LMP-1</i> , <i>LMP-2A</i> , and <i>LMP-2B</i>	Activates B cell
Germinal-center cell	Default (Latency II)	<i>EBNA-1</i> , <i>LMP-1</i> , and <i>LMP-2A</i>	Differentiates activated B cell into memory cell
Peripheral-blood memory cell	Latency (Latency 0)	None	Allows lifetime persistence
Dividing peripheral-blood memory cell	<i>EBNA-1</i> only (Latency I)	<i>EBNA-1</i>	Allows viral DNA in latency-program cell to divide
Plasma cell	Lytic	All lytic genes	Replicates virus in plasma cell

- EBV latency: meet the players

- EBNA1: maintains viral DNA replication (*not expressed on MHC I)
- EBNA2: master regulator of viral gene expression (eg, LMP1 & LMP2)
- LMP1: upregulates Bcl-2, A20, cFLIP (anti-apoptosis) and activates NF-kB, MAPK, PI3K/Akt pathways (pro-proliferation).
- LMP2: antigen independent BCR signaling modulation
- EBER1/2: non-polyadenylated RNAs, induce secretion of IL-10 (suppression of cytotoxic T-cells). Abundant in latently infected cells (IHC staining).



EBV: a transformative experience...

Συσχετίζεται με διάφορες ανθρώπινες κακοήθειες

- B-κυτταρικής αρχής: BL, HL, DLBCL, PEL, 1παθες λέμφωμα ΚΝΣ, PTLD
- T/NK-κυτταρικής αρχής: εξωλεμφαδενικό NK/T, επιθετική NK λευχαιμία, AITL
- Συμπαγείς όγκους: ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα, γαστρικό αδενοκαρκίνωμα

Ανοσοεπαρκείς και μη ξενιστές

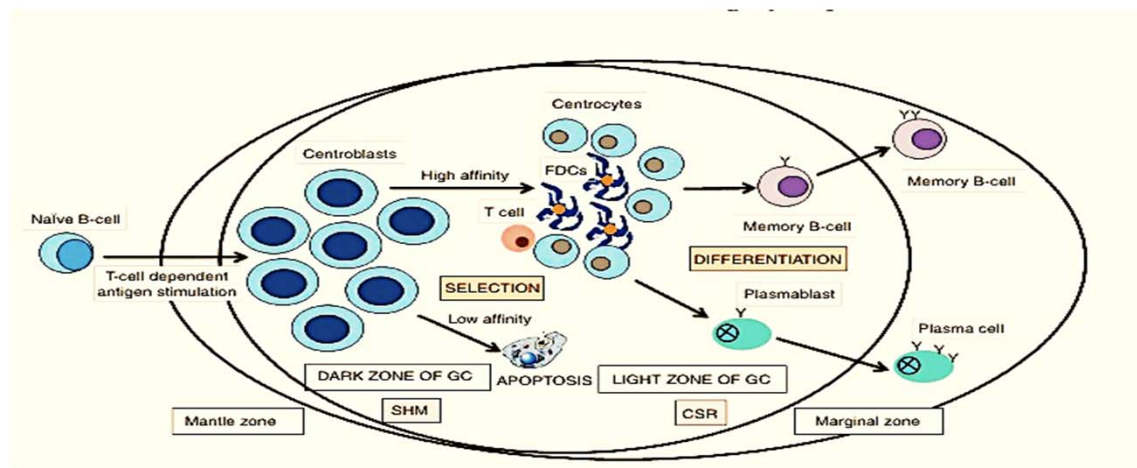
III	+	+	+	+	+	+	+	LPD, AIDS, infectious mononucleosis
IV	+	±	-	-	-	-	?	Healthy carrier

EBNA, EBV nuclear antigen; LMP, latent membrane protein; EBER, EBV-encoded RNA; BARTs, Bam HI rightward transcripts; HL, Hodgkin lymphoma; PEL, primary effusion lymphoma; LPD, lymphoproliferative disease; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome with LPD; ?, not known.

Paul Martin, 2015 "PTLD presentation"



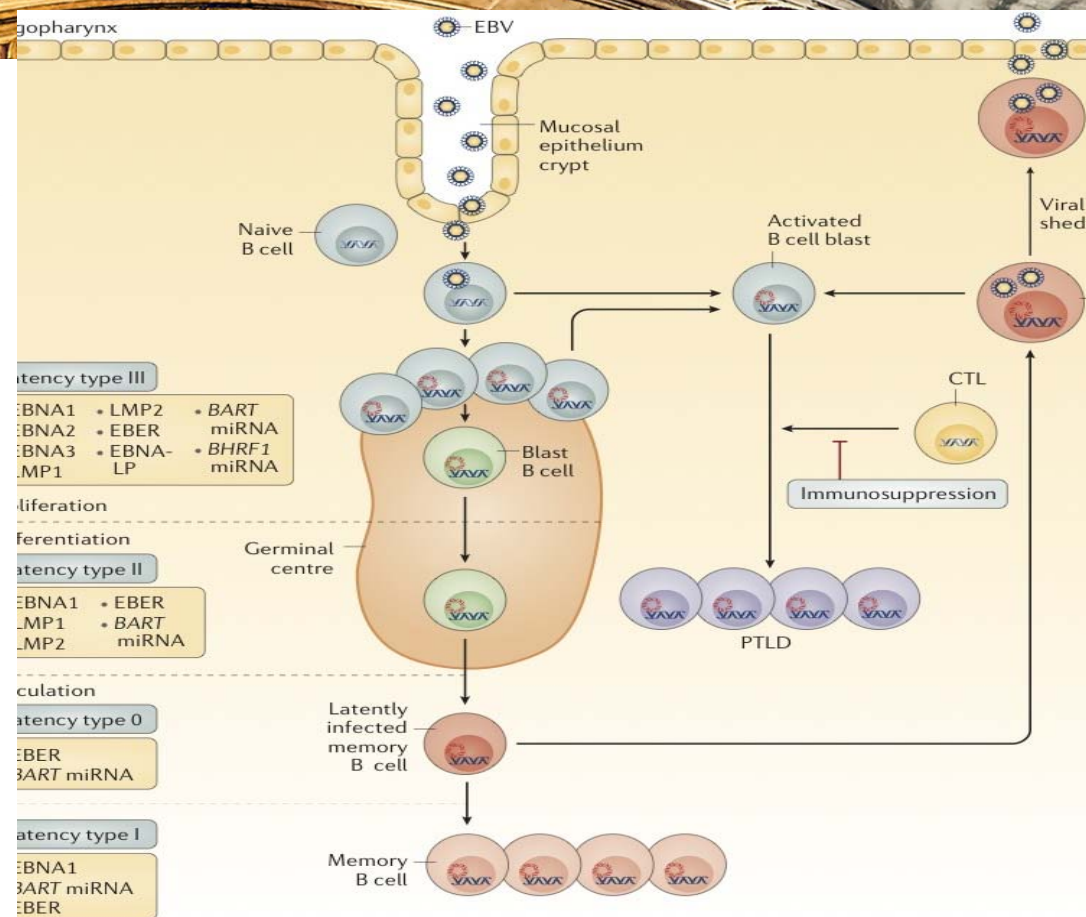
Μετά τον εξαρτώμενο από Τ-λεμφοκύτταρα αντιγονικό ερεθισμό, τα παρθένα (naïve) Β-λεμφοκύτταρα μετα-ναστεύουν στα ζγενή λεμφικά όργανα (πχ αμυγδαλές, λεμφαδένες ή βλεννογόνους, διαφοροποιούνται σε κεντροβλάστες και ακολούθως πολλαπλασιάζονται στη σκοτεινή ζώνη των βλαστικών κέντρων. Εκεί υφίστανται (SHM). Οι κεντροβλάστες μετακινούνται στη φωτεινή ζώνη όπου διαφοροποιούνται σε κεντροκύτταρα και υφίστανται (CSR). Τα Τ-λεμφοκύτταρα και τα λεμφοζιδιακά δένδριτικά κύτταρα (FDCs) συμβάλλουν στην εκ νεου επαναδιεγερση των κεντροκυττάρων με το αντιγόνο. Τα Β-λεμφοκύτταρα με χαμηλής συγγένειας Ig υποδοχέα (σχεδόν το 90% των Β-λεμφοκυττάρων!!!) εξαλείφονται με τη διαδικασία της απόπτωσης, ενώ ένα μικρό τμήμα των κεντροκυττάρων με υψηλή συγγένεια για το αντιγόνο επιλέγονται να διαφοροποιηθούν είτε σε μνημονικά Β-λεμφοκύτταρα είτε σε πλασματοκύτταρα. Η αντίδραση του βλαστικού κέντρου συνδέεται με αλλαγή στον A/Ψ των Β-λεμφοκυττάρων: για παράδειγμα οι CBs εκκινούν BCL-6 στο βλαστικό κέντρο. Κατά την έξοδο από το βλαστικό κέντρο αυτή η έκφραση καταστέλλεται και τα κύτταρα εκκινούν IRF4 (MUM1). Επομένως, φυσιολογικά τα Β-λεμφοκύτταρα δεν συνεκκινούν BCL6 & MUM1: αυτό συμβαίνει μόνο στην κακοήγη εξαλλαγή.



Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΒΛΑΣΤΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ

Από τον κύκλο ζωής του EBV στην ανάπτυξη της PTLD...

Ο EBV εισέρχεται μέσω του οροφά-ρυγγα και διεισδύει στο βλεννογονικό επιθήλιο. Μολύνει τα υποβλεννογόνια Β-λεμφοκύτταρα, επιβάλλοντας την έκφραση των ιικών γονιδίων καθώς το μολυσμένο Β-λεμφοκύτταρο διέρχεται το βλαστικό κέντρο και ωριμάζει. Κάποια μολυσμένα μνημονικά Β-λεμφοκύτταρα σε "latency" αφήνουν το βλαστικό κέντρο και επιμένουν ενώ σποραδικά κάποια άλλα ωριμάζουν σε πλασματοκύτταρα που ελευθερώνουν "virions" στο σίελο. Ο πολλαπλασιασμός των μολυσμένων Β-λεμφοβλαστών εμποδίζεται από τα ειδικά για τον EBV CD8 CTLs. Εντούτοις, η εξωγενής και μη ειδική ανοσοκαταστολή διαταράσσει την CTL διαμεσολαβούμενη παρεμπόδιση, επιτρέποντας τον πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοβλαστών και την ανάπτυξη PTLD.





- Στους ανοσοκατεσταλμένους ο αριθμός των Β-μνημονικών λεμφοκυττάρων που έχουν μολυνθεί από τον ιό είναι μπορεί να είναι και 50 φορές υψηλότερος από τους υγιείς
- Ο μειωμένος αριθμός και η διαταραγμένη λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων δεν ελέγχουν επαρκώς τους «lymphoproliferative blasts» και ως εκ τούτου μπορεί να καταλήξουν στην αναπτυξη PTLD

EBV(+) & PTLD

Το αινιγμα στην περίπτωση των μεταμοσχευμένων είναι:

Εφόσον όλοι λαμβάνουν ανοσοκαταστολή και η EBV λοίμωξη είναι παγκόσμια γιατί μόνο ένα ποσοστό αυτών αναπτύσσει PTLD???



- Μια εξήγηση μπορεί να είναι ότι η μεγάλη πλειονότητα των προσβεβλημένων λεμφοβλαστών μεταπίπτουν σε μνημονικά κύτταρα σε κατάσταση ηρεμίας και μόνο τα κύτταρα που δεν επιτυγχάνουν αυτό αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα

Αυτό μπορεί να συμβεί παρουσία μεγάλου φορτίου ιαιμίας, όταν άλλα κύτταρα από τα παρθένα Β-λεμφοκύτταρα, όπως τα μνημονικά Β κύτταρα ή τα λεμφοκύτταρα του βλαστικού κέντρου προσβληθούν στο δακτύλιο του Waldeyer. Αυτά τα **BY-STANDER Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΠΟΡΕΊ ΝΑ ΕΚΦΡΑΖΟΥΝ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΧΩΡΙΣ ΝΑ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΑΛΛΑΞΟΥΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ**

- Άλλη εξήγηση μπορεί να είναι ότι κατά τύχη τα μνημονικά κύτταρα μπορεί να δεχθούν ερέθισμα για να εκφράσουν το πρόγραμμα ανάπτυξης (BURKITT ΛΕΜΦΩΜΑ??)

FOCUS ... στην

... στρατηγικές διαφυγής του EBV
από την ανοσολογική επιτήρηση

«EBV: bag of tricks»

Martinez OM & Krams SM: Transplantation 2017

EBV: immune evasion strategies...

① Παραγωγή κυτοκινών

① Παρεμβολή στις οδούς παρουσίασης αντιγόνων

① Κωδικοποίηση miRNA - Μετα-μεταφραστική ρύθμιση γονιδίων

Παραγωγή κυτοκινών

Ο EBV κωδικοποιεί διάφορες πρωτεΐνες που μπορούν να καταστείλουν την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή : ***το πιο τρανταχτό παραδειγμα αφορά την IL-10.***

BCRF1: παράγει μια πρωτεΐνη του λυτικού κύκλου την νIL-10 (ομολογία με την cIL-10) με ανοσοτροποποιητικές ικανότητες

Μπορεί να αναστείλει τα τάξης I HLA, ICAM και τη B7 έκφραση στα ανθρώπινα μονοκύτταρα

Μολυσμένα από τον EBV MC: αυξημένα επίπεδα IFN γ , IL-2, IL-10, TNF: συνεισφορά στην καταστολή του προφλεμονώδους κυτταρικού περιβάλλοντος
Το LMP-1 ελέγχει την παραγωγή της IL-10, διαταρασσοντας την ανοσιακή απόκριση

Παρεμβολή στις οδούς παρουσίασης αντιγόνων

Η πρωτεΐνη του λυτικού προγράμματος BNLF2a παρεμβάλλεται στην «φόρτωση» των πεπτιδίων στα τάξης I μόρια

Το ίδιο και άλλες πρωτεΐνες του ιού όπως η BGLF5 και η BILF1

Παρεμβολή υπάρχει και στην οδό των τάξης II που είναι σημαντικής για τη δραστικότητα των CD4+

Κωδικοποίηση miRNA - Μετα-μεταφραστική ρύθμιση γονιδίων

EBV : ο 1ος ιός που βρέθηκε να κωδικοποιεί miRNA που συμμετέχουν στη ρυθμισμό του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, του μεταβολισμού και της επιβίωσης των μολυσμένων κυττάρων

Αποτέλεσμα?



Διαταραχή στην αναγνώριση και εξάλειψη από το ανοσολογικό σύστημα

① Στα αντιικά CD4+, CD8+ σε διάφορα επίπεδα

I. Ενεργοποίηση

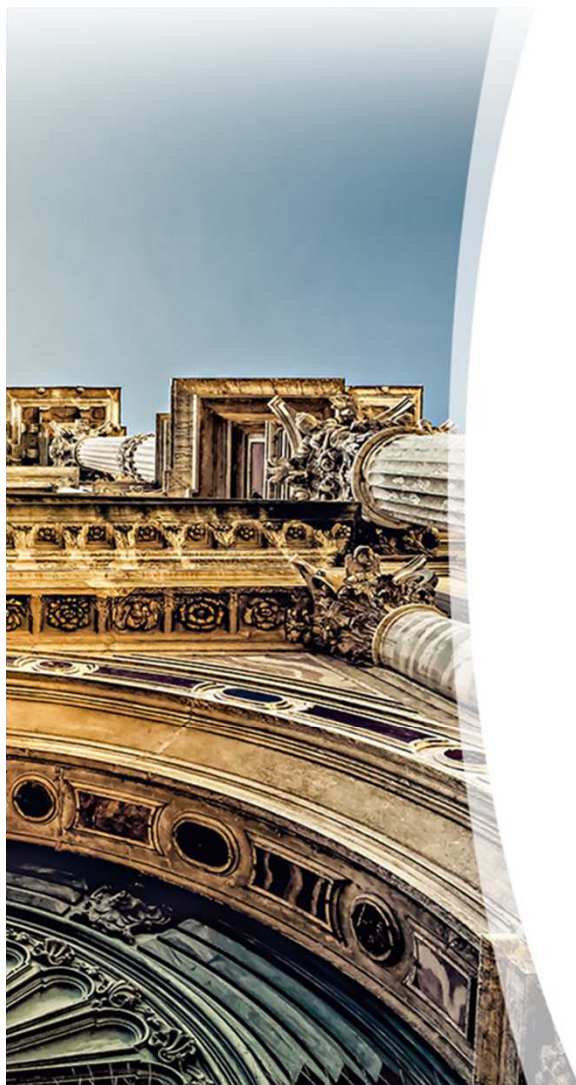
II. Παραγωγή IL-12

III. Παρουσίαση αντιγόνων



Ο ρόλος του EBV στην
**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
ΚΙΝΔΥΝΟΥ**





Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη PTLD

	Πρώιμη PTLD	Ώριμη PTLD
EBV status λήπτη /δότη	EBV sero m/m Δότης (+) / Λήπτης (-) > άλλες περιπτώσεις	
Μόσχευμα		
Ανοσοκαταστολή	Μεγαλύτερη ανοσοκαταστολή (Ισχυρότερη ανοσοκαταστολή, περισσότερα φάρμακα	Μεγαλύτερη διάρκεια ανοσοκαταστολής
Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	ΟΚΤ3	
Ηλικία λήπτη	Παιδιά, ηλικιωμένοι > ενήλικες	Άλλη ηλικία > παιδιά
Φυλή λήπτη	Καυκάσιοι > μη Καυκάσιοι	
HLA status λήπτη	Μεγαλύτερος βαθμός m/m	
Θετικότητα λήπτη για HLA DR13 ή B38		



RISK FACTORS για PTLDs στις SOT

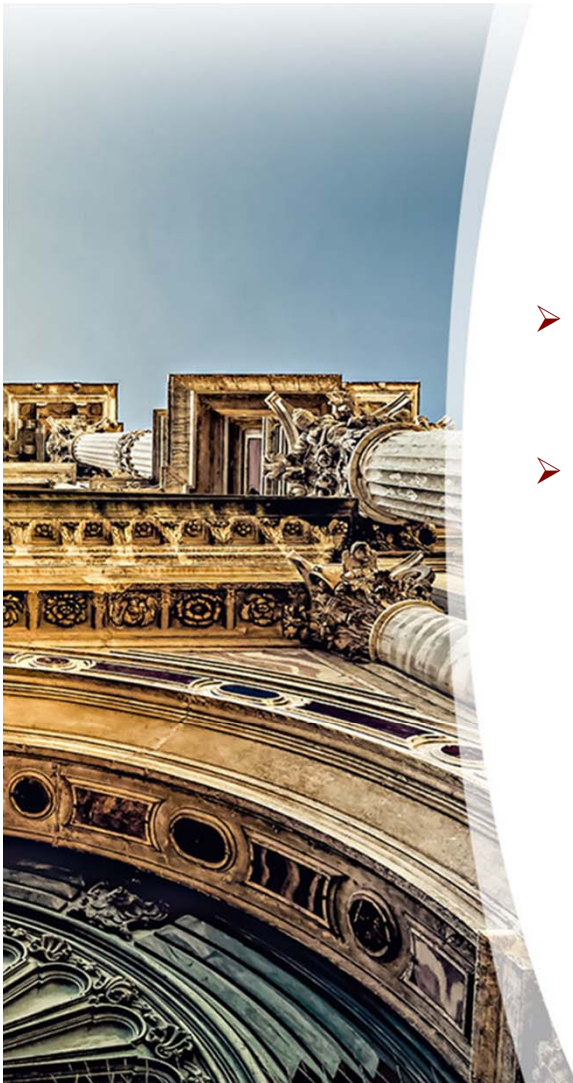
- Η διαφορά στο status EBV λήπτη -δότη αποτελεί το σημαντικότερο και καλύτερα τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου: **αυξάνει τον κίνδυνο > 20 φορές!**
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης είναι **«οργανο-εξαρτώμενος»** σχετίζεται δηλαδή με τον τύπο του μοσχεύματος
- Η πρόσφατη λοίμωξη από CMV αποτελεί παράγοντα κινδύνου
- Ένας από τους πιο εύκολα(?) τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου είναι ο τύπος και η δόση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής

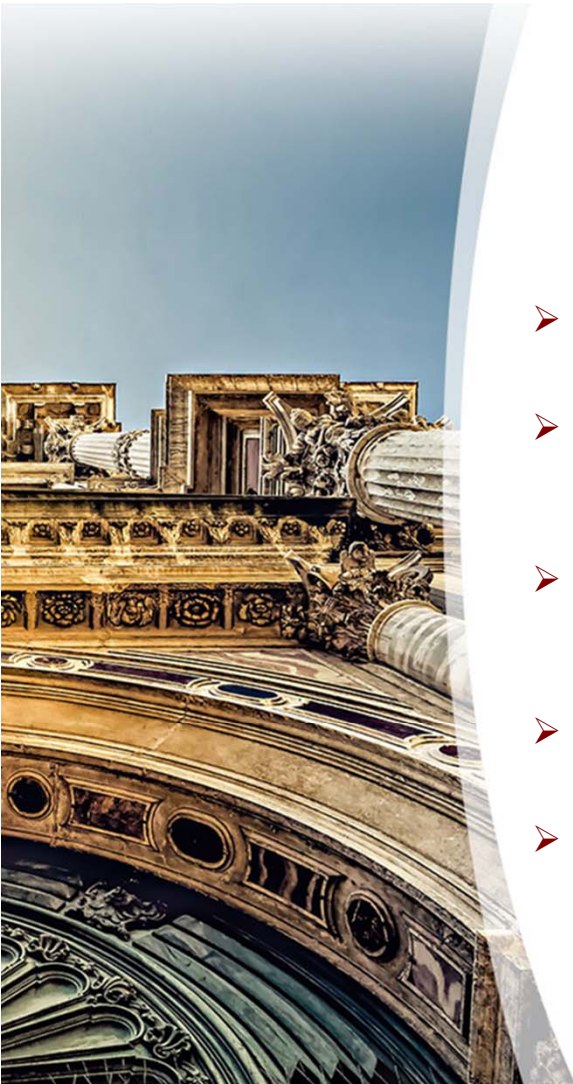
Ο Ρόλος των ανοσοκατασταλτικών

- Η ευρεία χρήση- ιδίως στην πρώιμη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο- των CNI (tacrolimus, ciclosporin) έχει συσχετισθεί με **αυξημένο κίνδυνο PTLD**
- Το mycophenolate mofetil (Cellcept) δε φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο
- Οι **αναστολείς mTOR** (mammalian target of rapamycin) αναφέρονται είτε ως ουδέτεροι είτε ως **δυσνητικά να μειώνουν τον κίνδυνο** αναστέλλοντας σήματα πολλαπλασιασμού στα EBV(+) B-NHL-PTLDs (ενδείξεις ότι παρεμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των EBV(+) B-λεμφοκυττάρων, των T- και των NK-λεμφοκυττάρων)
- Η αντιμετώπιση της απόρριψης του μοσχεύματος **με υψηλές δόσεις κορτικοειδών αυξάνει τον κίνδυνο της PTLD**
- Το belatacept (Nulojix) ένας αναστολέας του πολλαπλασιασμού των T-λεμφοκυττάρων επίσης έχει αντίστοιχο κίνδυνο με αυτό των CNIs. **Σημείωση: αντενδείκνυται στους EBV(-) λήπτες!!!**

Ο Ρόλος των ανοσοκατασταλτικών: r-ATG

- Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες με αρκετούς ασθενείς για να υπάρχουν ασφαλή δεδομένα
- Εντούτοις η δόση του r-ATG φαίνεται να έχει σημασία: Δόσεις >7.5 mg συσχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο





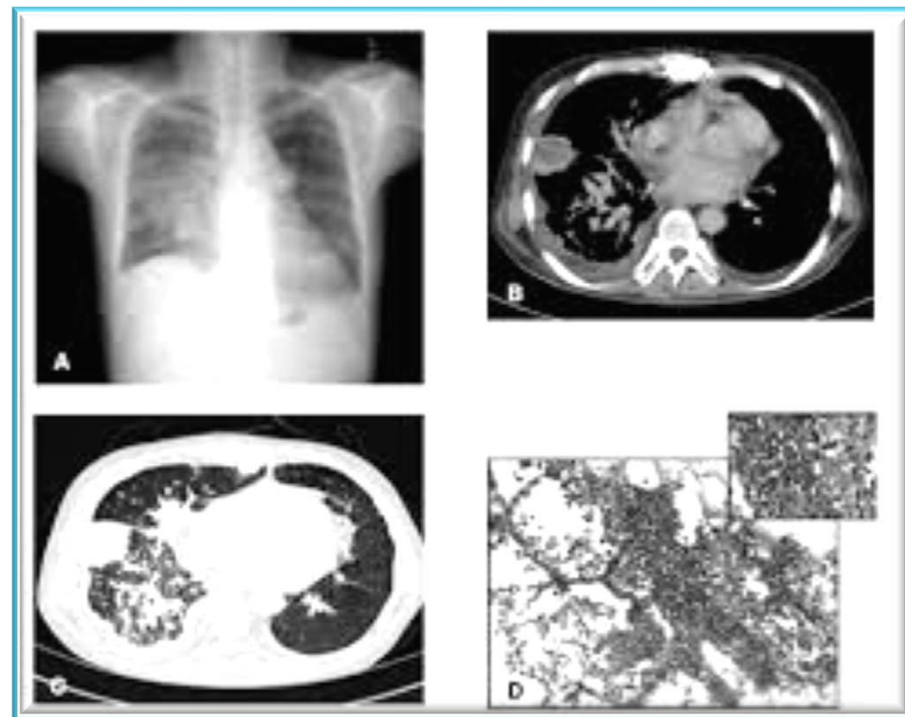
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ PTLDs στις SOT

Human Leukocyte Antigen Type and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder

Transplantation 2015

- 1498 ασθενείς SOT εκ των οποίων 106 με PTLD
- African -American και νεφρικό μόσχευμα από ζωντανό δότη συσχετίσθηκαν με μειωμένο κίνδυνο PTLD
- Το HLA B40 είχε αυξημένο κίνδυνο για PTLD στους οροαρνητικούς για τον EBV
- Το HLA B8 είχε αυξημένο κίνδυνο για PTLD στους οροθετικούς για τον EBV
- Η συμμετοχή του ΚΝΣ, του μυελού, η T-PTLD και η ηλικία συνδέονταν με αυξημένη θνητότητα

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ





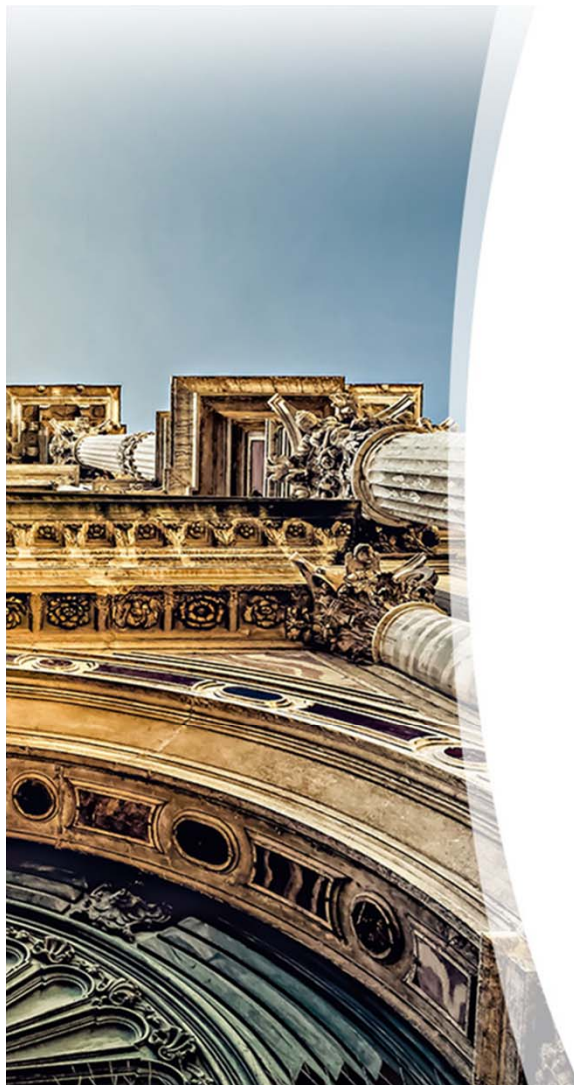
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ PTLDs στις SOT

- Εικόνα συνδρόμου IM
- Αιματολογικές διαταραχές (λευκοπενία, θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία)
- Μη ειδικές εκδηλώσεις (κόπωση, πυρετός, απώλεια βάρους, δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού, αναιμία)
- Σχετιζόμενες με την εντόπιση
- Σχετικά συχνή εξωλεμφαδενική εντόπιση (ΓΕΣ, ΚΝΣ) (>90% των EBV σχετιζόμενων)



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ PTLDs στις SOT

- Μπορεί να εντοπισθεί οπουδήποτε
- Εντούτοις
 - Στους μεταμοσχευμένους καρδιάς + πνευμόνων εντοπίζεται συχνότερα στους πνεύμονες
 - Στους μεταμοσχευμένους ήπατος εντοπίζεται συχνότερα στο ήπαρ
 - Στους μεταμοσχευμένους νεφρού σπάνια η εντόπιση είναι στο νεφρό : μπορεί να είναι οπουδήποτε, αρκετά συχνά στο ΓΕΣ και στο ΚΝΣ)



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ PTLDs στις SOT

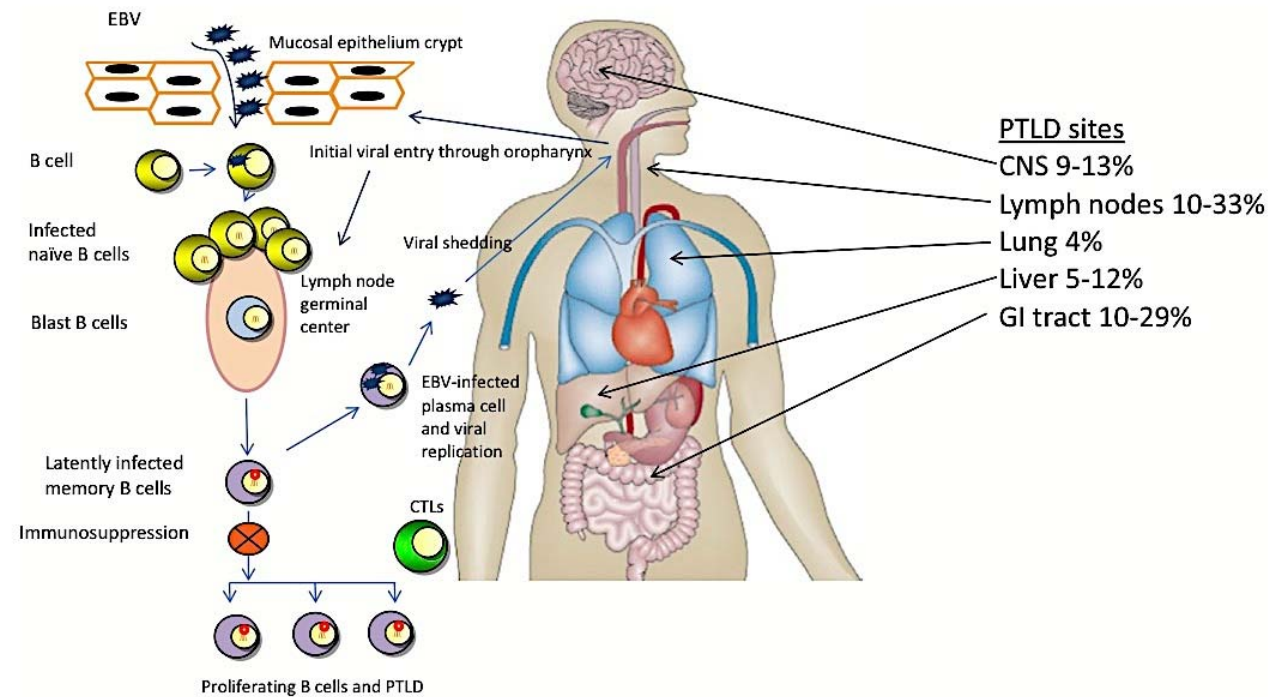
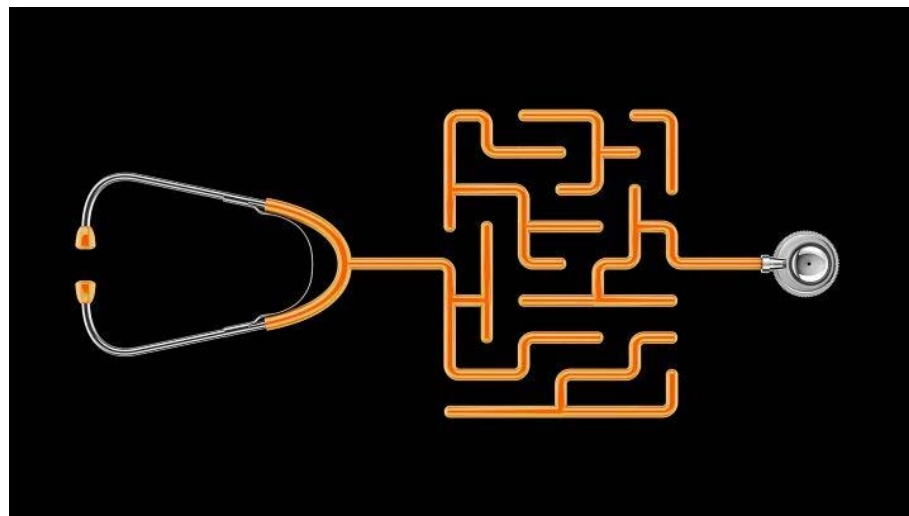
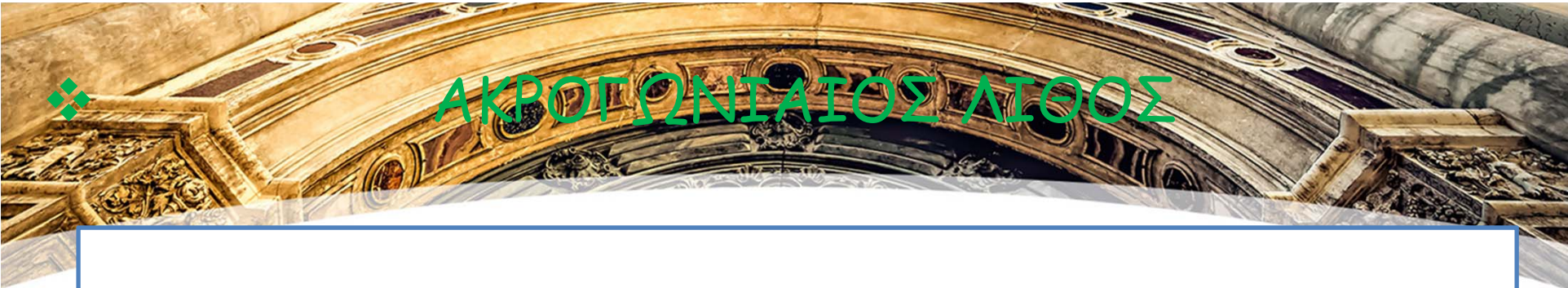


FIGURE 3 Life cycle of Epstein-Barr virus (EBV) and relation to post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLDs)



Ο ρόλος του EBV στην
ΔΙΑΓΝΩΣΗ





ΑΚΡΟΓΩΝΙΑΙΟΣ ΛΙΘΟΣ

EBV monitoring!!!!!!!

Σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα
και τον απεικονιστικό έλεγχο



EBV monitoring

PCR για EBV-DNA στα μονοπύρρηνα, το πλάσμα ή το ολικό αίμα

«Υποχρεωτικό» για όλους εκτός από αυτούς δεν έχουν διαφορά στην EBV οροθετικότητα μεταξύ λήπτη και δότη

Πάντως δεν έχει βρεθεί διεθνώς αποδεκτός ουδός αντιγραφών που να προβλέπει την ανάπτυξη PTLD



Στρατηγικές πρόληψης - Θεραπεία - Εκτίμηση ανταπόκρισης

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ PTLDs στις SOT

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

1. Εμβόλιο για τους EBV(-) λήπτες οργάνων



- Δεν έχει γίνει εφικτή η Παρασκευή ενός δραστικού και ασφαλούς εμβολίου



- Δεν είναι σαφές ποιος είναι ο καλύτερος συνδυασμός EBV -ικών πρωτεϊνών
- Δυσκολο να γίνουν κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

2. Ο ρόλος των αντιικών

- ❖ Αβέβαιος
- ❖ Η **aciclovir** και η **ganciclovir** μπορεί να αναστείλουν τον λυτικό κύκλο του EBV, εντούτοις τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται στις PTLD είναι προεχόντως λανθανόντως προσβεβλημένα
- ❖ Θεωρείται ότι η αναστολή του λυτικού κύκλου μπορεί να μειώσει τη 1γενή λοίμωξη των Β-λεμφοκυττάρων και ως εκ τούτου την ανάπτυξη των λανθανόντων προσβεβλημένων λεμφοκυττάρων προς PTLD
- ❖ Το **ganciclovir in vitro** είναι πιο δραστικό έναντι του EBV και επιπλέον είναι δραστικό έναντι του CMV που αποτελεί συμπαραγοντα για την ανάπτυξη της PTLD
- ❖ Υποσχόμενη είναι και η προσθήκη φαρμακολογικής επαγωγής του λυτικού κύκλου όπως στην περίπτωση της *arginine butyrate* ,η οποία κάνει τα EBV- μολυσμένα κύτταρα πιο ευάλωτα στην αγωγή με **ganciclovir**
- ❖ Τρεχόντως όμως υπάρχουν ανεπαρκείς ενδείξεις για τη προφυλακτική χορήγηση αντιικών





❖ "Preemptive" αγωγή

Εφαρμόζεται συνηθέστερα στην αλλοΜΑΚ: Styczynski et al: 90% επιτυχία μετά από χορήγηση rituximab στην αποφυγή της ανάπτυξης PTLD

Το 80% των κέντρων στην Ευρώπη εφαρμόζουν αυτήν την τακτική-συνηθέστερα 1-2 δόσεις

Ο περιορισμός αυτής της προσέγγισης είναι η επαγωγή της εξαφάνισης των Β-λεμφοκυττάρων για διάστημα περίπου 6 μηνών - **κίνδυνος λοιμώξεων !!!!**



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ PTLDs στις SOT

ΘΕΡΑΠΕΙΑ-1

- Η αρχική Θεραπευτική φάρετρα περιλαμβάνει:
- Μείωση της ανοσοκαταστολής
- Rituximab
- ΧΜΘ

Εάν αυτά δεν ευδοκιμήσουν...

❖ Αγώνη 1ης γραμμής

Συνήθως η έναρξη της PTLD είναι νωρίς μετά στη μεταμόσχευση

APA

Δυσχερής η μείωση της ανοσοκαταστολής

APA

Μονοθεραπεία με rituximab (4 εβδομαδιαίες εγχύσεις-60% ανταπόκριση)

Federman et al, Leuk lymph 2016



❖ Προβληματισμοί...

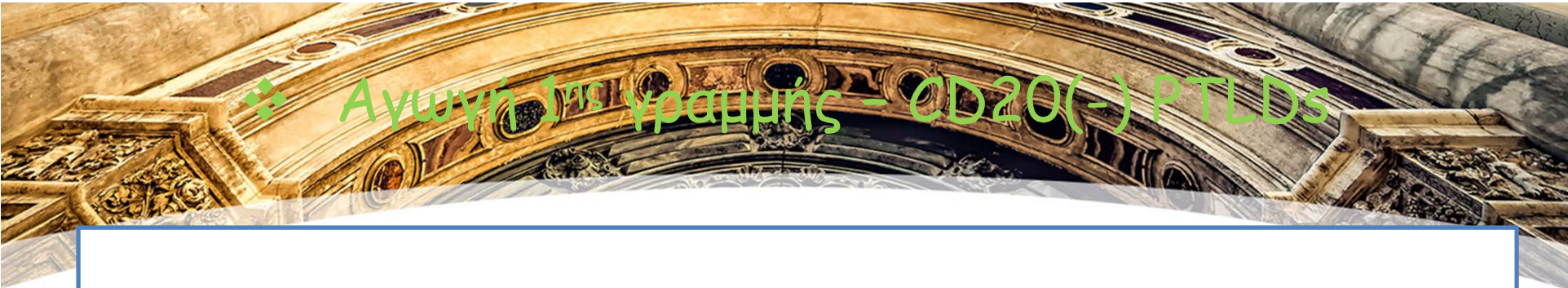
1) Διαχείριση της πρώιμης μείωσης της ανοσοκαταστολής

2) Παρενέργειες απο το rituximab

Πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, αυξημένη επίπτωση βακτηριακών λοιμώξεων, CD20(-) αναπτυσσόμενοι κλώνοι που προκαλούν PTLDs

3) Τοξικότητα από τη ΧΜΘ (άρα μη διαθέσιμα κύτταρα δότη) EBV-ειδικά CTLs από τράπεζα υγιών δοτών

4) Αν καμιά από αυτές τις επιλογές , μόνη λύση η ΧΜΘ



❖ Αγωνή 1^{ης} γραμμής – CD20(-) PTLDS

HODGKIN ή ΤΜ

Θεραπεία

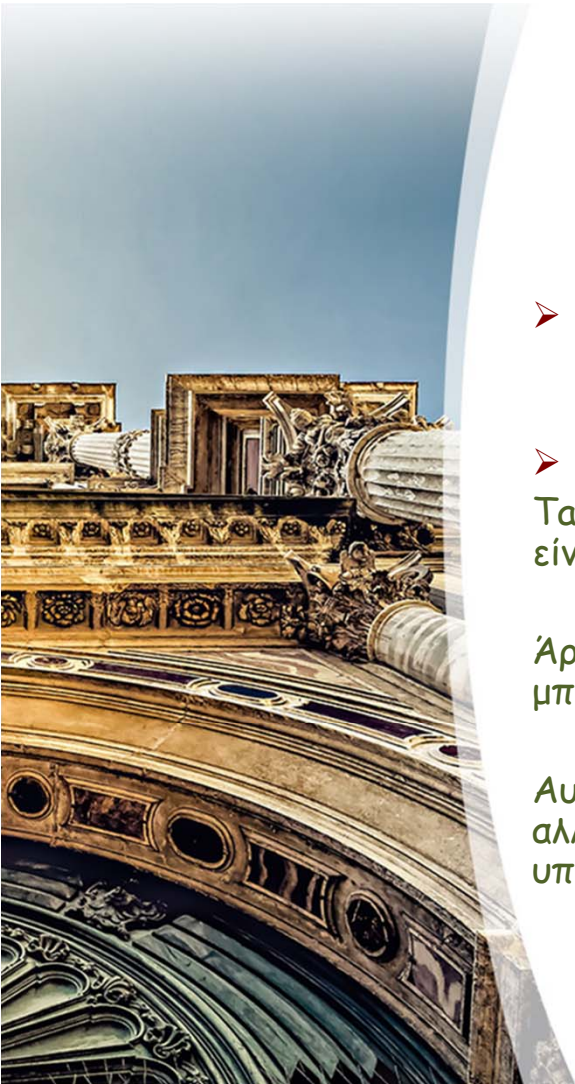
Όπως αυτή των ανοσοεπαρκών – μετά τη μείωση της ανοσοκαταστολής

ΘΕΡΑΠΕΙΑ-2: ανθεκτική / υποτροπιάζουσα PTLD- CTLs

ΥΠΟΒΑΘΡΟ

- ❖ Λειτουργικά ελλείμματα στην αναγνώριση από τον οργανισμό των μολυσμένων από τον EBV λεμφοκυττάρων συμβάλλουν καθοριστικά στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του στους ασθενείς με PTLDs
- ❖ Κατά συνέπεια, η αποκατάσταση της κυτταρικής ανοσίας παρέχει δυνητικά μηχανισμό ελέγχου των EBV - σχετιζόμενων PTLDs
- ❖ Η μείωση της ανοσοκαταστολής αποτελεί αποτελεσματικό μηχανισμό, εντούτοις ενίοτε δεν είναι ούτε επαρκής, ούτε εφικτή





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ PTLDs στις SOT

ΘΕΡΑΠΕΙΑ-2 - CTLs

- Στόχος η αποκατάσταση της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή στον EBV



- Χορήγηση ειδικών για τον EBV κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων (CTLs)
Τα Τ-λεμφοκύτταρα θα πρέπει να είναι **HLA-matched** με τον λήπτη για να είναι αποτελεσματικά και για να αποφευχθεί η GVHD

Άρα αυτόλογα EBVCTLs ή HLA-matched EBV-CTLs από EBV-(+) αιμοδότες μπορούν να χρησιμοποιηθούν

Αυτή η προσέγγιση ήταν επιτυχής για τη θεραπεία των PTLD μετά την αλλοΜΑΚ αλλά και τα προκαταρκτικά αποτελέσματα για τις PTLD στις SOT είναι υποσχόμενα



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ PTLDs στις SOT

ΘΕΡΑΠΕΙΑ - CTLs- Προβλήματα

- Χρονοβόρα διαδικασία, εντούτοις  προσφάτως παραγωγή T-λεμφοκυττάρων που κατευθύνονται έναντι ιικών αντιγόνων έκαναν τη διαδικασία πιο γρήγορη

- Επιπλέον πρόβλημα στις SOT η ανάγκη για συνεχιζόμενη ανοσοκαταστολή



Παραγωγή T- λεμφοκυττάρων ανθεκτικών στους CNIs σε μοντέλα ποντικών

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ PTLDs στις SOT

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΕΝΕΡΓΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ PTLD ΜΕΤΑ ΑΠΟ SOT

Therapy	Setting	Study type	Clinical trial identifier
Chemoimmunotherapy			
RSST with SC rituximab and immunochemotherapy	CD20+ PTLD	Phase II	NCT02042391
RSST with IR and IR-CHOP	<i>De novo</i> PTLD	N/A	EudraCT 2015-005454-35
Bendamustine + subcutaneous rituximab	Untreated CD20+ PTLD	Phase II	NCT02753062
Rituximab, cyclophosphamide, prednisone	EBV+, CD20+ PTLD	Phase II	NCT00066469
Targeted therapies			
Brentuximab vedotin + rituximab	Untreated CD30+ or EBV-associated lymphomas	Phase I/II	NCT01805037
Bortezomib + rituximab	Untreated or treatment refractory CD20+ PTLD	Phase II	NCT01058239
Panobinostat	R/R NHL including PTLD	Phase II	NCT01261247
Lenalidomide and everolimus	R/R NHL including PTLD	Phase I & II	NCT01075321
Panobinostat and everolimus	R/R NHL including PTLD	Phase I & II	NCT00918333
Valgancyclovir + phenylbutyrate	R/R EBV+ PTLD	Phase II	NCT00387530
Cellular immunotherapy			
Autologous EBV-CTLs	R/R EBV+ lymphomas	Phase II	NCT02763254
Autologous tacrolimus-resistant EBV-CTLs	<i>De novo</i> or rituximab-resistant EBV+ PTLD	Phase I	NCT03131934
Third party EBV-CTLs (ATA-129)	Rituximab-refractory EBV+ PTLD	Phase III	NCT03394365
Third party LMP specific CTLs + rituximab	EBV+, CD20+ PTLD	Phase II	NCT02900976
Third party EBV-CTLs + RI	EBV+ PTLD	Phase III	NCT00033475
RSST with allogeneic LMP-specific EBV-CTLs and rituximab	Children with EBV+, CD20+ PTLD	Pilot	NCT02900976
Third-party EBV-CTLs	Treatment-refractory EBV viraemia, PTLD, or EBV-associated solid tumours	Expanded access	NCT02822495
EBV-vaccine study	SOT recipients at high risk of PTLD	Phase I	NCT00278200
Biomarker study	EBV+ PTLD in children post-SOT	Observational	NCT02182986

CHOP, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin and prednisone; CTL, cytotoxic T-lymphocyte; EBV, Epstein-Barr virus; IR, ibrutinib + rituximab; LMP, latent membrane protein; N/A, not available; NHL, non-Hodgkin lymphoma; PTLD, post-transplant lymphoproliferative disorder; R/R relapsed/refractory; RSST, risk stratified sequential treatment; SC, subcutaneous; SOT, solid organ transplantation.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ PTLDs στις SOT

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ - Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ PET-CT

1.Role of interim and end of treatment positron emission tomography for response assessment and predistion of relapse in posttransplant lymphoproliferative disorders

Acta Oncologica 2019

- ❖ Αναδρομική από ένα κέντρο
- ❖ 41 διαδοχικοί ασθενείς με CD20+ PTLD μετά από SOT μεταξύ 2008 -2017 και διάμεση παρακολούθηση 41.5 μήνες (1-108)
- ❖ Risk-stratified αντιμετώπιση με βάση την PTLD-1 φάσης II μελέτη
- ❖ Αρνητική προγνωστική αξία 85% και 87% για το interim και το EOT PET για την πρόβλεψη της υποτροπής

Συμπέρασμα : Αρνητικό interim και/ή αρνητικό EOT PET-CT αναγνωρίζει ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής

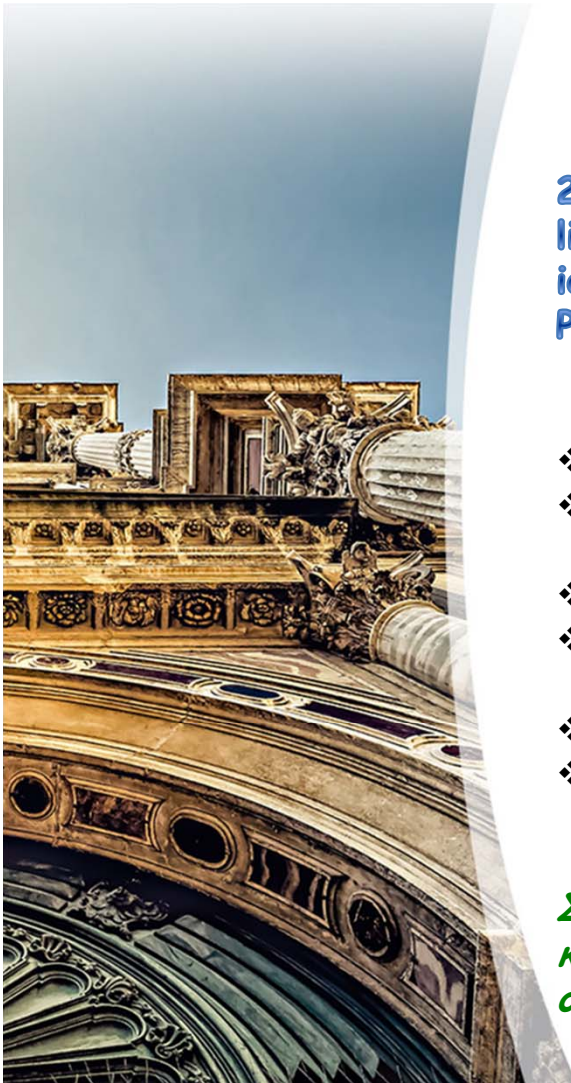
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ - Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ PET-CT

2. End of treatment positron emission tomography after uniform first-line therapy of B cell posttransplant lymphoproliferative disorder identifies patients at low risk of relapse in the prospective German PTLT registry

Transplantation 2018

- ❖ Αναδρομική πολυκεντρική
- ❖ 37 διαδοχικοί ασθενείς με CD20+ PTLT μετά από SOT μεταξύ 2006 -2014 και διάμεση παρακολούθηση 5 έτη
- ❖ Με CT 18 CR, 18 PR, 1 SD
- ❖ Θετική προγνωστική αξία 38% και αρνητική προγνωστική αξία 92% για το EOT PET για την πρόβλεψη της υποτροπής
- ❖ TTP και PFS μεγαλύτερα στην ομάδα των PET(-) ($p=0.019$ και $p=0.013$)
- ❖ Στους 18 ασθενείς με PR σύμφωνα με τις CT πολύ σημαντικές διαφορές στην OS ($p=0.001$), στο TTP ($p=0.007$) και στο PFS ($p<0.001$) με το EOT-PET

Συμπέρασμα: το EOT PET-CT στις PTLT αναγνωρίζει ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής και προσφέρει σημαντικές κλινικές πληροφορίες, ιδίως στους ασθενείς με PR σύμφωνα με τη CT





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ PTLDs στις SOT

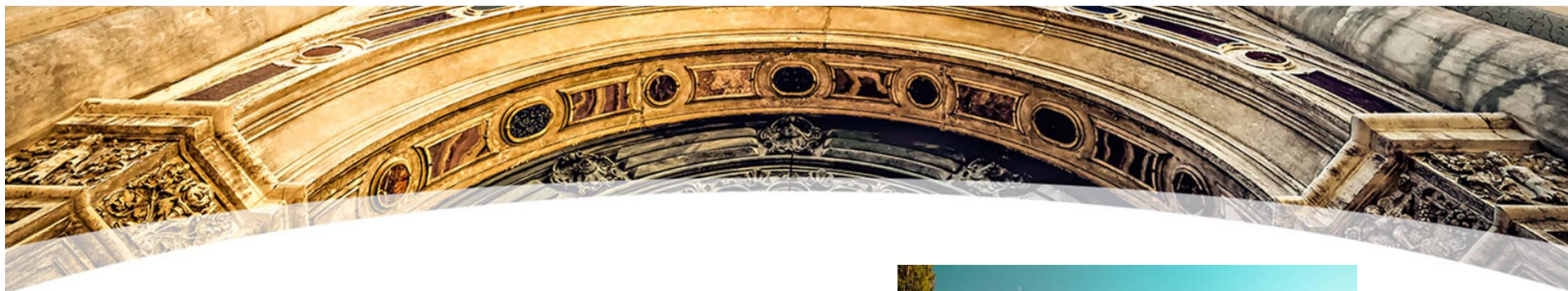
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

Adapted treatment of EBV infection to prevent posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation

American Journal of Transplantation 2014

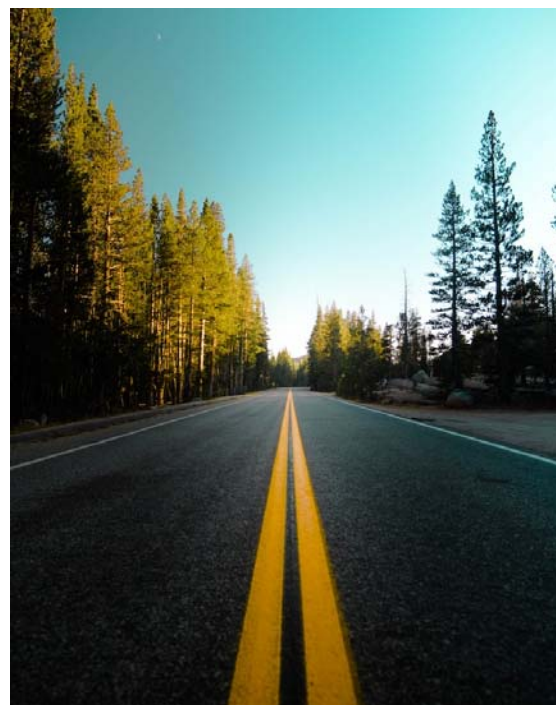
- ❖ Προοπτική, μονοκεντρική
- ❖ 299 διαδοχικοί ασθενείς που λάμβαναν το ίδιο σχήμα ανοσοκαταστολής
- ❖ Παρακολούθηση με μέτρηση του φορτίου EBV και βιοψίες ενδοκαρδίου για εντοπισμό απόρριψης του μοσχεύματος
- ❖ RIS όταν EBV $>10^5$ copies/ml ή πρωτογενής λοίμωξη
- ❖ Αν δεν υπήρχε ανταπόκριση σε 1 μήνα ή EBV $>10^6$ copies/ml τότε ελάμβαναν μια δόση rituximab

Συμπερασμα: Συγκριτικά με 820 ιστορικά controls μείωση της επίπτωσης της PTLD ($p=0.0330$)



ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑ SOT

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ



"Targeted Therapy / Precision Medicine"

- ❖ Ειδικοί αναστολείς κομβικών μορίων για τις οδούς σηματοδότησης
BTK- inhibitors
PI3-kinase inhibitors
- ❖ CAR-T cells
- ❖ **PAMIDRONATE**: χρησιμοποιείται σε μοντέλα ποντικών..
Επάγει την ενδοκυττάρια συσσώρευση του isopentenyl pyrophosphate, οδηγώντας στην ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό μιας ομάδας των γδ Τ-λεμφοκυττάρων, τα λεγόμενα **Vγ9Vδ2-T-λεμφοκύτταρα**.
Τα κύτταρα αυτά έχουν χαρακτηριστικά NK κυττάρων με δραστικότητα τόσο αντιική όσο και αντινεοπλασματική in vitro, και σε μοντέλα ποντικών in vivo, κα μπορούν να **πυροδοτήσουν μια σηματοδοτική οδό κυτταρικού θανάτου** οδηγώντας στη λύση των **EBV-transformed** ανθρώπινων lymphoblastoid B cells
- ❖ Και διάφορα άλλα



ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΤΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑ SOT

PTLDS ΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΟΝ EBV



EBV (-) PTLDs στις SOT

- ❖ Περίπου 20% των PTLD
- ❖ Τυπικά 7-10 έτη μετά την SOT
- ❖ Λόγω της βελτίωσης στην OS παρατηρείται αύξηση του ποσοστού των όψιμων και EBV (-) PTLDs
- ❖ **Παθογενεση μη επαρκώς κατανοητή:**

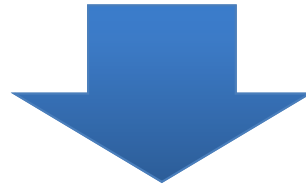
Σε κάποιους ασθενείς πιθανόν ανεξάρτητα από τη μεταμόσχευση???

Εντούτοις κάποιοι φαίνεται να ανταποκρίνονται στην RIS

Υπόθεση 1: Αναπτύσσονται λόγω της μακροχρόνιας ανεπάρκειας του ανοσιακού συστήματος υπό την επίδραση μη γνωστών, προς το παρόν ιογενών παραγόντων

Υπόθεση 2: Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, αρχικά επαγόμενες από τον EBV, εξελίσσονται σε EBV(-) όταν κυτταρικές μεταλλάξεις αντικαταστήσουν τη λειτουργία των EBV- ογκογονιδίων

ΟΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ECIL ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΩΝ EBV-αρνητικών ή των T-PTLDS



ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΘΕΩΡΟΥΝΤΑΙ ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΧΙ
PTLDS ΚΑΙ ΝΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΑΤΑΜΗΛΗ ΧΜΘ!!!!



ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΤΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

[PTLD (POST-TRANSPLANT
LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS)]

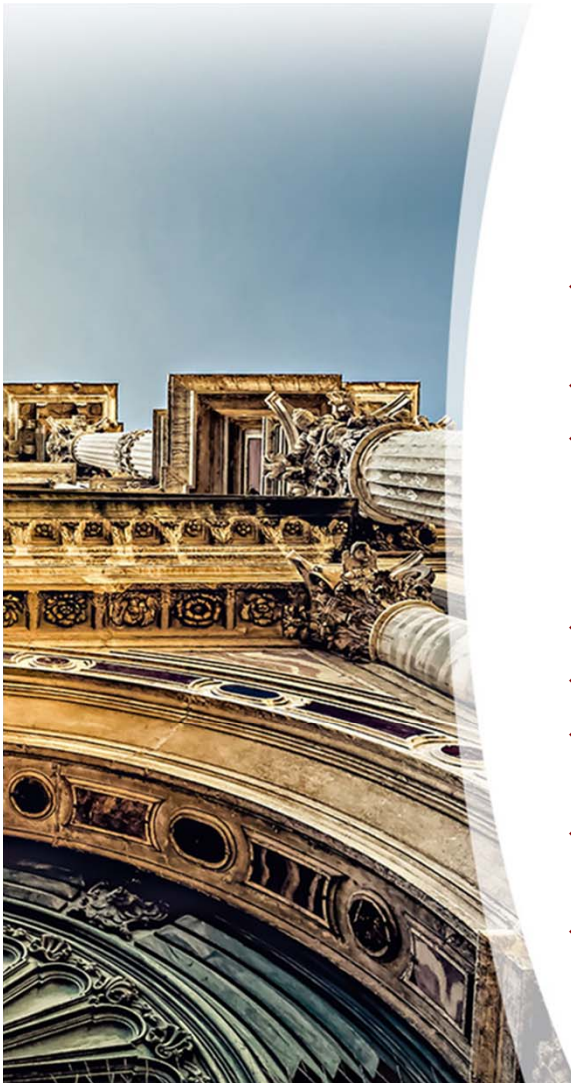
ΠΡΟΓΝΩΣΗ



Impact of the Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Subtype on Survival

Cancer. 2018

- ◆ Μελέτη σε **case series** στο Pubmed (306) + 11 ασθενείς από το Emory University Hospital
- ◆ Σε 234 ασθενείς ήταν καταγεγραμμένος ο υπότυπος
- ◆ Η **OS** διέφερε σημαντικά μεταξύ των μονομορφικών T-λεμφοκυτταρικών νεοπλασιών (διάμεση τιμή 9 μήνες) και των πολυμορφικών, μονομορφικών B και Hodgkin για τα οποία η διάμεση τιμή not reached ($p=0.0001$)
- ◆ Η **OS** δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των B-νεοπλασιών
- ◆ Εντούτοις υπήρχε μια τάση για μειωμένη **OS** στις τύπου Burkitt PTLD
- ◆ Η μεταμόσχευση νεφρού και η μείωση της ανοσοκαταστολής συσχετίζονταν με **αυξημένη OS** για τους ασθενείς με B-νεοπλασίες
- ◆ Ανοσοκαταστολή με **azathioprine** στους ασθενείς με T-νεοπλασίες συσχετίστηκε με **μειωμένη OS**
- ◆ Η ακτινοθεραπεία συσχετίστηκε με **αυξημένη OS** στους ασθενείς με T-νεοπλασίες

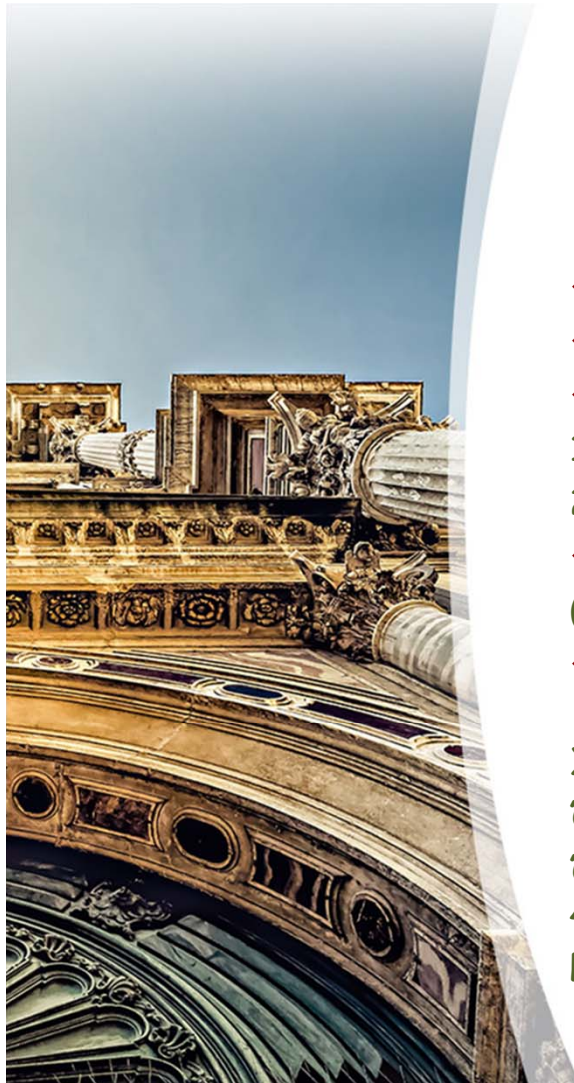


The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Post-transplantation Lymphoproliferative Disorder

Am J Transplant. 2015

- ◆ 176 περιπτώσεις
 - ◆ 58 (33%) EBV(+)
 - ◆ Το ποσοστό των περιπτώσεων που εμφανίστηκαν μεταξύ 1990-1995 10% και 2008-2013 33%
 - ◆ Η EBV(-) PTLD εμφανίστηκε σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση (μονομορφή ιστιοκύτταρα)
 - ◆ Τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης PTLD σχετίζονται με ηλικία, υψηλή τιμή LDH, και μεταμόσχευση από ζωντανό δότη
- Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η EBV(+/-) δεν επηρέασε την επιβίωση (p=0.75).
Όχι χειρότερη ανταπόκριση στην θεραπεία με Rituximab (35% vs 43% p=0.60) ή rituximab + CHOP (47% vs 47% p=1).
Η EBV(-) PTLD δε συσχετίστηκε με πτωχότερη OS (p=0.71).

Το EBV status δεν αποτελεί ούτε προγνωστικό ούτε προβλεπτικό της ανταπόκρισης στην αγωγή παράγοντα στους ενήλικες με PTLD





ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
ΜΕΤΑ SOT

ΑΝΑΠΑΝΤΗΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ





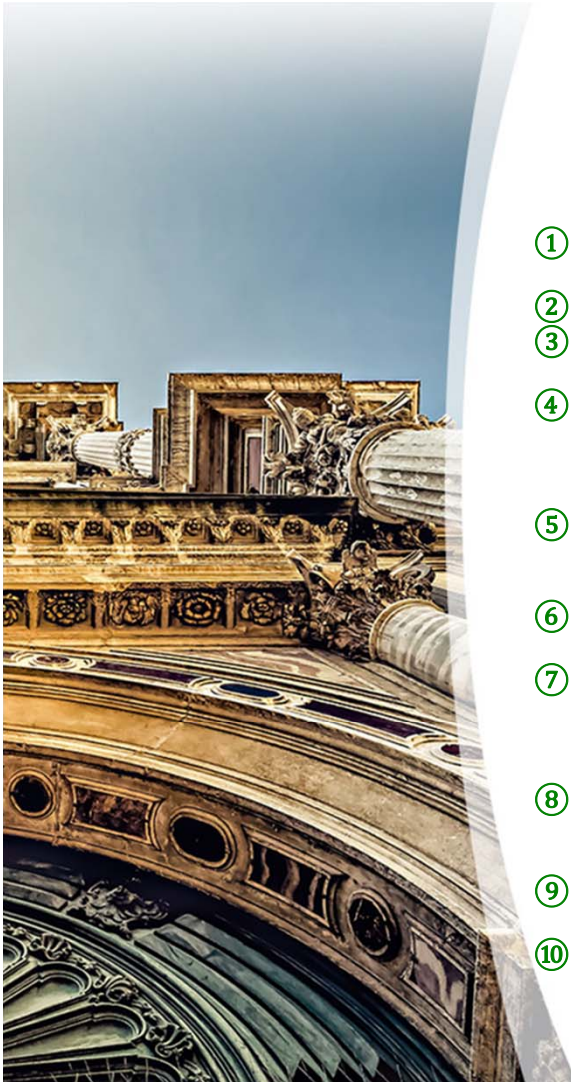
- ❖ Άγνωστος αιτιολογικός παράγων των EBV (-) PTLD
- ❖ Άγνωστη αιτιολογία εμφάνισης των μη - B-λεμφοκυτταρικής αρχής PTLDs και η αιτιολογία της οψιμότερης εμφάνισής τους
- ❖ Άγνωστο το γιατί η 1γενής λοίμωξη συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης PTLDs από την αναζωπύρωση
- ❖ Άγνωστοι οι παράγοντες που επηρεάζουν το μέγιστο ιικό φορτίο και το φορτίο που αποτελεί το σημείο-καμπή για την ανάπτυξη PTLD
- ❖ Άγνωστη η μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών που έχουν εμμένον υψηλό ιικό φορτίο
- ❖ Άγνωστο το αν η επίδραση των συνδυασμών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δρα αθροιστικά ή πολλαπλασιαστικά: αυτό έχει να κάνει με το γεγονός ότι δεν διαθέτουμε ένα καλό βιολογικό δείκτη που να προβλέπει το επίπεδο ανοσοκαταστολής σε έναν δεδομένο ασθενή σε μια δεδομένη χρονική στιγμή.



ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
ΜΕΤΑ SOT

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ





PTLDs στις SOT

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ① Η PTLD πρέπει να αποκλείεται σε κάθε νέα εμφάνιση μάζας λεμφαδενικής ή μη, σε μεταμοσχευμένο ασθενή
- ② Σε κάθε SOT πρέπει να προσδιορίζεται το EBV-status του λήπτη και του δότη
- ③ Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν τη προφυλακτική χρήση αντιικών στους EBV(-) λήπτες με EBV(+) δότες
- ④ Στους EBV(-) λήπτες με EBV(+) δότες προτείνεται η στενή παρακολούθηση του EBV φορτίου τουλάχιστον κατά το 1^ο έτος: δις εβδομαδιαίως το 1^ο 3μηνο μετά 1/εβδομάδα μέχρι το 6μηνο και ακολούθως ανά 3μηνο μέχρι το 1^ο έτος. Για τη συνέχεια δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες
- ⑤ Δεν υπάρχει ομοφωνία για το αν το φορτίο πρέπει να μετράται στο πλάσμα η σε ολικό αίμα. Θεωρείται ότι η μετρηση στο πλάσμα έχει υψηλότερη ειδικότητα για τις EBV(+) PTLD από το ολικό αίμα
- ⑥ Στους ασθενείς με αυξανόμενο EBV φορτίο θα πρέπει να μειώνεται καταρχήν η ανοσοκαταστολή
- ⑦ Η στρατηγική αντιμετώπισης σχετίζεται με τον τύπο και το στάδιο της νόσου και περιλαμβάνει μείωση της ανοσοκαταστολής, συστηματική ΧΜΘ, rituximab, ενίοτε ακτινοθεραπεία καθώς και νεότερες στρατηγικές αντιμετώπισης για τις σχετιζόμενες με τον EBV PTLDs
- ⑧ Γενικά, στους ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένη PTLD, προτείνεται η RIS όταν δεν υπάρχουν πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου συσχετιζόμενοι με πτωχή ανταπόκριση ή κλινικά επιθετική νόσο.
- ⑨ Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη RIS πρέπει να αντιμετωπίζονται με μονοθεραπεία με rituximab
- ⑩ Οι ασθενείς που δε επιτυγχάνουν ύφεση και οι ασθενείς με επιθετικά λεμφώματα πρέπει να λαμβάνουν και ΧΜΘ



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ
ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ!