

## Potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenie typu mnohopočetného myelómu – kazuistika

Kafková A.<sup>1</sup>, Tóthová E.<sup>1</sup>, Čiderová A.<sup>2</sup>, Fričová M.<sup>1</sup>, Surová M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematológie a onkohematológie FNsP L. Pasteura a LF UPJŠ, Košice

<sup>2</sup>Oddelenie klinickej imunológie FNsP L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

### SÚHRN

*Cieľ práce:* V našej práci uvádzame kazuistiku pacienta po orgánovej transplantácii obličky, u ktorého bolo diagnostikované zriedkavé potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenie typu mnohopočetného myelómu.

*Typ práce:* Kazuistika.

*Názov a sídlo pracoviska:* Klinika hematológie a onkohematológie FNsP L. Pasteura a LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika.

*Výsledky:* Potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenie typu mnohopočetného myelómu sa vyskytuje zriedkavo. U nášho pacienta sa vyvinulo 19 rokov po orgánovej transplantácii obličky. V porovnaní so zdravou populáciou majú pacienti s transplantovanou obličkou 20-násobne vyššie riziko vzniku. V súlade s literárnymi údajmi uvádzanými pri transplantácii obličky bola aj v tomto prípade zaznamenaná Epstein-Barr virus negativita a výskyt s dlhšou časovou latenciou po transplantácii. Terapia thalidomidom a dexamethasonom bola efektívna s akceptovateľnou toxicitou. Z hľadiska nefrológov však nebolo možné redukovať dávku dlhodobej imunosupresívnej liečby, ktoré je v prípade rozvoja PTLD indikované.

*Záver:* Potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenie je lymfoidná proliferácia alebo lymfóm, ktorý vzniká ako následok imunosupresie u transplantovaného pacienta. Riziko vzniku potrasplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia je závislé od typu allograftu a imunosupresie. Príčinou vzniku je potlačenie imunitného systému príjemcu a zároveň chronická antigénna stimulácia zo strany transplantovaného orgánu. Väčšina potrasplantačných lymfoproliferatívnych ochorení má spojitost s Epstein-Barr virus infekciou. Celková mortalita u príjemcov orgánového štepu je približne 60% a u príjemcov krvotvorných kmeňových buniek až 80%. Skorá diagnostika, redukcia imunosupresie, starostlivé zväznenie liečebných postupov a úzka spolupráca odborníkov môžu zlepšiť prognózu pacientov.

*Kľúčové slová:* potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenie, imunosupresia, Epstein-Barr virus, mnohopočetný myelóm.

### SUMMARY

**Kafková A., Tóthová E., Čiderová A., Fričová M., Surová M.: Post-transplant lymphoproliferative disorder Plasma cell myeloma: a case report**

*Objective:* We demonstrate the case report of patient receiving renal allograft and have developed rare Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) Plasma cell myeloma.

*Design:* Case report.

*Settings:* The Clinic of Hematology and Oncohematology, Faculty Hospital and Policlinic of L. Pasteur and Medical Faculty, University of Pavel Josef Šafarik, Košice, Slovakia.

*Results:* Transplant patients rarely develop plasma cell myeloma. We demonstrate the case report of a patient receiving renal allograft, who has developed it 19 years after the transplantation. The risk of incidence is estimated to be 20 times for renal allograft recipients as compared with the normal population. According to literature our patient had late-occurring, Epstein-Barr virus (EBV) – negative monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorder. Thalidomide and dexamethasone combined therapy was effective with acceptable toxicity. It was not possible to reduce the long-term immunosuppressive regimen because of graft rejection according to nephrologists.

*Conclusion:* PTLD is a lymphoid proliferation or lymphoma that develops as a consequence of immunosuppression in a recipient of a solid organ or haematopoietic stem cells allograft. The risk of lymphoma varies depending on the type allograft and immunosuppressive regimen and has been linked to both defective immune surveillance and chronic antigenic stimulation from the engrafted organ. The majority of cases are associated with EBV infection. The mortality of PTLD in solid organ allograft recipients is approximately 60%, while that of haematopoietic stem cells recipients is 80%. With early diagnosis, prompt reduction of immune suppression, and careful administration of therapy, the prognosis has improved.

*Key words:* post-transplant lymphoproliferative disorder, immunosuppression, Epstein-Barr virus, plasma cell myeloma.

## Úvod

Potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenie je lymfoidná proliferácia alebo lymfóm, ktorý vzniká ako následok imunosupresie u transplantovaného pacienta. Potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenia (Post-transplant lymphoproliferative disorders PTLDs) zahŕňajú široké spektrum lymfoproliferácií od tzv. skorých, od

Epstein-Barr virus (EBV) odvodených polyklonálnych proliferácií až po EBV-pozitívne alebo EBV-negatívne lymfómy. V spektre lymfómov prevažujú B-bunkové malígne lymfoproliferácie [1].

### Epidemiológia

Riziko vzniku potrasplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia (PTLD) je závislé predovšetkým od typu

allograftu a typu imunosupresie u trasplantovaného pacienta. Frekvencia PTLD je vo všeobecnosti u príjemcov solídnych orgánov < 2% [2]. Spomedzi príjemcov orgánového allograftu je najnižšie riziko u transplatacie obličky (< 1 %), stredné riziko (1–2 %) sa uvádza u transplatacie pečene a srdca a najvyššie riziko vzniku potrasplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia majú recipienti srdce-pľúca alebo pečeň-črevo allograftov (5 %). V porovnaní so zdravou populáciou majú pacienti s transplantom obličky 20-násobne vyššie a pacienti s transplantom srdcom 120-násobne riziko vzniku PTLD [3]. U príjemcov kmeňových krvotvorných buniek (KKB) je malá pravdepodobnosť vývoja potrasplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia (1 %). Výnimku však tvoria príjemcovia HLA-mismatched štepu alebo štepu s T-bunkovou depléciou, rovnako ako pacienti liečení imunosupresívnou terapiou pre graft vs host disease (GVHD), u týchto sa udáva riziko okolo 20 % [4].

### Etiológia

Príčinou vzniku potrasplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia (PTLD) je potlačenie imunitného systému príjemcu a zároveň chronická antigénna stimulácia zo strany trasplantovaného orgánu. Väčšina potrasplantačných lymfoproliferatívnych ochorení (PTLD) má spojitost s EBV infekciou, ktorá indukuje monoklonové, alebo, menej často polyklonové B-bunkové, zriedka T-bunkové proliferácie, ktorých vznik je podmienený potlačením T-bunkovej imunity [5, 6, 7, 8]. Napriek tomu cca 20 % PTLD je EBV-negatívnych (u pacientov s trasplantovanou obličkou je to až 50 %) a má tendenciu k výskytu neskôr, t. j. viac ako 5 rokov po trasplantácii [1, 7, 9]. Etiológia EBV-negatívnych PTLD nie je objasnená. Aj napriek tomu, že sa vyskytujú zriedkavejšie ako EBV-pozitívne potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenia, ich výskyt je stále vyšší, než by sa dalo predpokladať u inak zdravej populácie [1].

Väčšina PTLD u príjemcov orgánového trasplantátu má pôvod v hostiteľských bunkách a len u menej ako 10 % dochádza k malígnej transformácii lymfoidných buniek darcu.

Naproti tomu väčšina PTLD u príjemcov KKB má pôvod v darcovských lymfocytoch [10].

### Charakteristika

Nielen riziko, ale aj miesto vzniku potrasplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia (PTLD) je závislé od typu allograftu a typu imunosupresie u trasplantovaného pacienta. U pacientov liečených azathioprinom PTLD vzniká najčastejšie v extranodálnych lokalitách (aj centrálny nervový systém) a postihuje aj allograft [2, 7]. Pacienti liečení režimami založenými na cyklosporíne, event. Tacrolime, majú často postihnutie lymfatických uzlín (LU), gastrointestinálneho traktu a kostnej drene (KD), avšak bez tendencie ku leukemizácii. V prípade postihnutia štepu (cca u 25 % všetkých prípadov) je dôležitá diferenciálna diagnostika PTLD versus rejekcia štepu. U príjemcov KKB potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenie väčšinou postihuje LU aj extranodálne lokality [1, 11].

### Klinické prejavy

U PTLD sú veľmi rôznorodé a závislé nielen od vyššie spomínaných faktorov (druh štepu, typ imunosupresie, rozsah postihnutia), ale predovšetkým od typu morfológicky definovanej kategórie (viď tab. 1) [1].

**Table 1.** Categories of post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) [1]

1. Early lesions
Reactive plasmacytic hyperplasia
Infectious mononucleosis-like
2. Polymorphic PTLD
3. Monomorphic PTLD (classify according to lymphoma classification)
B-cell neoplasmas
Diffuse large B-cell lymphoma
Burkitt/Burkitt-like lymphoma
Plasma cell myeloma
Plasmacytoma-like lesions
T-cell neoplasmas
Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified
Other types
4. Hodgkin lymphoma (HL) and Hodgkin lymphoma-like PTLD

EBV-pozitívne PTLD vznikajú skôr po trasplantácii než EBV-negatívne PTLD, s mediánom intervalu 6–10 mesiacov v porovnaní s mediánom intervalu 4–5 rokov u EBV negatívnych prípadov. Väčšina polymorfnych a monomorfných PTLD vzniká v prvom roku po trasplantácii a prejavuje sa lymfadenopátiou v jednej alebo viacerých lokalitách, alebo orgánovou dysfunkciou vrátane trasplantovaného orgánu pri extranodálnom postihnutí [4, 9, 12].

### PTLD typu mnohopočetného myelómu (MM)

Vyskytuje sa extrémne zriedkavo a patrí medzi monomorfné PTLD. Len vzácne trasplantovaných pacientov postihuje PTLD typu MM a môže byť EBV-pozitívne alebo EBV-negatívne [1, 8].

### Prognóza

Tzv. skoré a infekčnej mononukleóze podobné lézie majú tendenciu zregredovať po redukcii imunosupresie a v prípade, že nie sú zároveň spojené s rejekciou štepu, ich prognóza je veľmi dobrá [1]. Polymorfne a menej často aj monomorfné PTLD môžu rovnako zregredovať po redukcii imunosupresie, avšak v prípade monomorfných lézií je väčšinou potrebné pristúpiť k cytotoxickej chemoterapii (CHT) eventuálne rádioterapii (RT). Vo všeobecnosti je celková mortalita PTLD u príjemcov orgánového štepu približne 60% u príjemcov KKB až 80% [4, 5].

### Kazuistika

63-ročný pacient s anamnézou trasplantácie kadaveróznej obličky v roku 1986 pre terminálne štádium chronickej renálnej insuficiencie (CHRI) pri polycystic-

kých obličkách bol vyšetrovaný v 8/2005 pre 1,5-me-  
sačnú anamnézu progredujúcich ťažkostí v zmysle vý-  
raznej slabosti, straty hmotnosti a febrilit. Anamnesti-  
cky bol pacient po nefrektómii polycystických obličiek,  
mal diagnostikovanú Caroliho chorobu (kongenitálne  
cysty pečene) a cirhózu pečene, bol po parciálnej re-  
sekcii ľavého laloka pečene pre absces v roku 1996,  
prekonal hepatitídu B s pretrvávajúcou HBsAg pozitivitou  
a mal osteoporózu.

V dlhodobej imunosupresívnej liečbe aktuálne  
v 8/2005 užíval Imuran 25mg a 50 mg striedavo obdeň  
a Prednison 15 mg denne perorálne (p. o.). Aktuálne  
nefrológ konštatoval zníženú funkciu štetu s mierne  
zvýraznenou proteinúriou.

Na základe nasledujúcich laboratórnych nálezov  
sme predpokladali monoklonovú gamapatiu – krvný  
obraz (KO): leukocyty (WBC)  $3,7 \cdot 10^9/l$ , diferenciálny  
KO: neutrofilny (Neu) 45,5 %, lymfocyty (Lym) 45,6 %,  
absolútny počet neutrofilov (ANC)  $1,69 \cdot 10^9/l$ , abso-  
lútny počet lymfocytov (ALC)  $1,69 \cdot 10^9/l$ , hemoglo-  
bín (Hb) 89,9 g/l, trombocyty (Plt)  $121 \cdot 10^9/l$ . Bioche-  
mické parametre: celkové bielkoviny (CB) 90 g/l,  
albumín 28 g/l, imunoglobulín G (IgG) 47,46 g/l, krea-  
tinín 140  $\mu\text{mol/l}$ , amyláza (AMS) 1,94  $\mu\text{kat/l}$ , železo  
(Fe) 12,24  $\mu\text{mol/l}$ , vápnik (Ca) 2,02 mmol/l,  
C-reaktívny proteín (CRP) 5,32 mg/l. Ostatné bio-  
chemické parametre ako glukóza, urea, kyselina  
močová, AST, celkový cholesterol, laktátdehydro-  
genáza, chloridy, fosfor, vápnik ionizovaný, immu-  
nglobulín A a M (IgA 1,05 g/l a IgM 0,63 g/l) boli  
v norme. Sedimentácia (FW) 115/120. Onkomarke-  
ry beta-2-mikroglobulín a thymidinkináza boli zvý-  
šené. Výsledky imunofixácie v sére a moči potvrdili  
monoklonový charakter IgG v sére: monoklonový  
IgG- lambda (M-IgG lambda) 45,0 g/l v sére bez pa-  
tologickej proteinúrie. Vyšetrenie EBV sérologicky  
bolo negatívne.

Následne bolo vykonané kompletné hematologické  
vyšetrenie vrátane aspiračnej punkcie KD  
a trepanobiopsie. Materiál sme vyšetrili morfolo-  
gicky, histopatologicky, prietokovou cytometriou imunofe-  
notyp a cytogeneticky so záverom nodulárnej  
a intersticiálnej 20% infiltrácie KD populáciou zre-  
lých aj nezrelých plazmocytov (CD38++, CD138+, CD19-  
CD 45-) bez delécie dlhého ramienka chromozómu 13  
(13q-). Roentgenologické (RTG) vyšetrenie potvrdilo ly-  
tické lézie v panve a lebke a difúziu osteoporózu.

Bola stanovená diagnóza monomorfného B-bunko-  
vého potrasplantačného lymfoproliferatívneho ochore-  
nia (PTLD) typu mnohopočetného myelómu IgG lambda  
da št. II (B) podľa Durie-Salmona.

Pacient bol liečený od 5. 9. 2005 kombináciou Thali-  
domidu a Fortecortinu 4–8 dní, 28 dní p. o. (v dávke  
200–300 mg denne + 40 mg denne) a kyselinou zoled-  
ronovou jednorázovo 28 dní intravenózne (i. v.)  
(v dávke 4 mg). Z nefrologického hľadiska naďalej  
pokračovanie v pôvodnej kombinácii a dávke immu-  
supresívnej liečby bez redukcie. V poradí 3. cyklus  
ukončil 6. 11. 2005 a pri hodnotení liečebnej odpove-  
de sme konštatovali dosiahnutie parciálnej remisie  
(PR) – tabuľka 2.

**Table 2.** Monoclonal IgG

	Before therapy	After 1 <sup>st</sup> cycle	After 2 <sup>nd</sup> cycle	After 3 <sup>rd</sup> cycle
M-IgG (g/l)	45,0	15,88	6,03	4,67

Liečbu Thalidomidom pacient toleroval dobre, len  
prechodne bola potrebná redukcia dávky po 2. cykle  
pre polyneuropátiu 3. stupňa (PN G3), ktorá bola rever-  
zibilná po nasadenej neurologickej liečbe.

Poslednú kontrolu na hematologickej ambulancii  
pacient absolvoval 30. 11. 2005 po 3. cykle s KO: Hb  
116 g/l, hematokrit (Ht) 0,35, Plt  $135 \cdot 10^9/l$ , ALC 1,  
 $18 \cdot 10^9/l$ , ostatné parametre KO boli v norme. Bioche-  
mické parametre: kreatinín, Ig kvantitatívne a CRP  
v norme, M-IgG lambda v sére 4,67 g/l.

5. 12. 2005 bol vyšetrený na Centrálnom príjmo-  
vom oddelení a prijatý na Nefrologické oddelenie pre  
1 deň trvajúci abdominálny dyskomfort, diarrhoe, feb-  
rilita a zhoršenú funkciu štetu so suspektnou dia-  
gnózou rejekcie štetu. Nefrológ zintenzívnil antire-  
jekčnú liečbu (methylprednisolon a cyklosporín A).  
Napriek tomu u pacienta progredovala funkčná ne-  
dostatočnosť štetu (kreatinín 320  $\mu\text{mol/l}$ ) a následne  
ďalšími laboratórnymi vyšetreniami (vrátane mikro-  
biologického) a zobrazovacími technikami bola dia-  
gnostikovaná urosepsa. Ani cielená antibiotická  
a podporná liečba nezabránila progresii klinického ná-  
lezu, rozvinula sa konzumpčná koagulopatia  
a acidóza s poruchou srdcového rytmu a následne  
poruchou vedomia. Pacient bol zaintubovaný  
a preložený na Klinikum anesteziológie a intenzívnej  
medicíny, avšak klinický stav sa napriek intenzívnej  
starostlivosti nepodarilo zvrátiť a pacient exitoval. Au-  
topsia 8. 12. 2005 potvrdila urosepsu pri akútnej hni-  
savej pyelonefritide.

## Diskusia

Potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenie  
(PTLD) typu MM patrí medzi monomorfné PTLT  
a vyskytuje sa skutočne zriedkavo. Len vzácne  
u transplantovaných pacientov diagnostikujeme  
PTLT typu MM. Uviedli sme kazuistiku pacienta po  
orgánovej transplantácii obličky, u ktorého sa vyvi-  
nulo po 19 rokoch od transplantácie. V porovnaní so  
zdravou populáciou majú pacienti s transplantovanou  
obličkou 20-násobne vyššie riziko vzniku. V súlade  
s literárnymi údajmi uvádzanými pri transplantácii  
obličky, aj v tomto prípade išlo o PTLT s EBV ne-  
gativitou a výskytom s dlhšou časovou latenciou po  
transplantácii. Pacient veľmi dobre reagoval na lieč-  
bu MM s dosiahnutím PR po 3 cykloch v kombinácii  
thalidomidu a dexamethasonu. Terapia thalidomidom  
a dexamethasonom bola efektívna s akceptovateľ-  
nou toxicitou.

Z hľadiska nefrológov však nebolo možné reduko-  
vať dávku dlhodobej imunosupresívnej liečby, ktorej  
zníženie je v prípade rozvoja PTLT indikované.

## Záver

Potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenie je lymfoidná proliferácia alebo lymfóm, ktorý vzniká ako následok imunopresie u transplantovaného pacienta. Riziko vzniku potrasplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia je závislé predovšetkým od typu allograftu a imunopresie u transplantovaného pacienta. Príčinou vzniku PTLD je potlačenie imunitného systému príjmcu a zároveň chronická antigénna stimulácia zo strany transplantovaného orgánu. Vzhľadom k tomu, že väčšina potrasplantačných lymfoproliferatívnych ochorení má spojitosť s EBV infekciou, je dôležité dôsledné monitorovanie EBV. Prognóza PTLD je vážna. Vo všeobecnosti je celková mortalita PTLD u príjemcov orgánového štepu približne 60%, u príjemcov KKB až 80%. Skorá diagnostika, redukcia imunopresie, starostlivé zváženie liečebných postupov (CHT, RT) a úzka spolupráca odborníkov môžu zlepšiť prognózu PTLD.

## Literatúra

1. **Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H. et al.** *Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon : IARC Press 2001, p. 264–269.
2. **Nalesnik, M. A., Jaffe, R., Starzi, T. E. et al.** The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am. J. Pathol.*, 1988, 133, p.173–192.
3. **Opelz, G., Henderson, R. et al.** Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*, 1993, 342, p.1514–1516.
4. **Curits, 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, p. 2208–2216.
5. **Chadburn, A., Chen, J. M., Hsu, D. T. et al.** The morphologic and molecular genetic categories of post-transplantation lymphoproliferative disorders are clinically relevant. *Cancer*, 1998, 82, p. 1978–1987.
6. **Cleary, M. L., Warnke, R., Sklar, J.** Monoclonality of lymphoproliferative lesions in cardiac –transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, p. 477–482.
7. **Ferry, J. A., Harris, N. L., Picker, L. J. et al.** Lymphoproliferative disorders and hematologic malignancies following organ transplantation. *Mod. Pathol.*, 1989, 2, p. 583–592.
8. **Knowles, D. M., Cesarman, E., Chadburn, A. et al.** Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood*, 1995, 85, p. 552–565.
9. **Leblond, V., Davi, F., Charlotte, F. et al.** Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, p. 2052–2059.
10. **Spiro, I. J., Yandell, D. W., Li, C. et al.** Brief report: lymphoma of donor origin occurring in the porta hepatis of a transplanted liver. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, p. 27–29.
11. **Chucrallah, A. E., Crow, M. K., Rice, L. E. et al.** Multiple myeloma after cardiac transplantation: an unusual form of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Hum. Pathol.*, 1994, 25, p. 541–545.
12. **Nelson, B. P., Nalesnik, M. A., Bahler, D. W. et al.** Epstein-Barr virus-negative posttransplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? *Am. J. Surg. Pathol.*, 2000, 24, p. 375–385.

Do redakcie došlo 22. 1. 2007

Adresa na korešpondenciu:

MUDr. Adriana Kafková

Klinika hematológie a onkohematológie FNŠP

L. Pasteura a LF UPJŠ,

Rastislavova 43

041 91 Košice

Slovenská republika

e-mail: [kafkova1@post.sk](mailto:kafkova1@post.sk)