

Wczesna potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego oraz zakażeniem EBV u chorego po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych

Early post-transplantation lymphoproliferative disorder with central nervous system involvement and EBV infection following allogeneic hematopoietic stem cells transplantation

Barbara Nasiłowska-Adamska¹, Piotr Grabarczyk², Tomasz Dzieciatkowski³, Jerzy Windyga⁴, Anna Ejduk⁵, Agnieszka Tomaszewska¹, Andrzej Szczepiński¹, Monika Prochorec-Sobieszek⁶, Ewa Lech-Marańda^{5, 7}, Kazimierz Hałaburda¹, Bożena Mariańska¹, Krzysztof Warzocha⁵

¹Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Zakład Wirusologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

³Pracownia Wirusologii, Serologii i Biologii Molekularnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁴Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

⁵Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

⁶Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

⁷Klinika Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD) jest poważnym powikłaniem po transplantacji narządów litych lub allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Patogeneza PTLD jest związana z zakażeniem wirusem Epstein-Barr (EBV). Leczenie PTLD rozpoczyna się od zmniejszenia immunosupresji lub zastosowania immuno-, chemo- czy radioterapii. W pracy przedstawiono przypadek 32-letniego chorego po allo-HSCT z rozpoznaniem PTLD-EBV w postaci zespołu mononukleozopodobnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku, z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i obecnym antykoagulantem toczniowym (LA), u którego ograniczenie immunosupresji nie było możliwe ze względu na równocześnie rozpoznaną chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD). W tej złożonej sytuacji u chorego zastosowano leczenie rytuksymabem i foskarnetem w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym, co okazało się skuteczną terapią PTLD-EBV i GvHD; obserwowano również eliminację LA z osocza.

Słowa kluczowe: potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna, ośrodkowy układ nerwowy, wirus Epstein-Barr

Hematologia 2014; 5, 1: 81–88

Adres do korespondencji: Barbara Nasiłowska-Adamska, Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 34 96 360, faks: 22 34 96 361, e-mail: barbaramail@poczta.onet.pl

Abstract

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) is a serious complication following solid organ transplantation or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Pathogenesis of PTLD indicates a strong association with Epstein-Barr virus (EBV) infection. Clinical improvement is observed with reduction in immunosuppression intensity alone or administration of immuno-, chemo- and radiotherapy. We present a case of a 32-year-old man with EBV-associated PTLD as mononucleosis-like syndrome according to the 2008 World Health Organization classification with central nervous system involvement and presence of lupus anticoagulant (LA) following allo-HSCT, where decreasing the immunosuppression was not possible because of concurrent graft versus host disease (GvHD). In this situation rituximab and foscarnet in combination with immunosuppressive therapy improved PTLD and GvHD; at the same time disappearance of lupus anticoagulant was observed.

Key words: post-transplant lymphoproliferative disorder, central nervous system, Epstein-Barr virus

Hematologia 2014; 5, 1: 81–88

Wprowadzenie

Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) stanowią histopatologicznie oraz klinicznie heterogenną grupę chorób charakteryzujących się niekontrolowaną proliferacją komórek układu chłonnego (najczęściej limfocytów B, w 5% przypadków — komórek T i T/NK [natural killer — naturalnej cytotoksyczności]) po transplantacjach narządów litych lub allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cells transplantation*). W 1968 roku Doak i wsp. [1] opisali pierwsze przypadki PTLD u chorych po transplantacjach nerek. W kolejnych latach uszczegółowiono etiologię choroby, czynniki ryzyka jej wystąpienia, przebieg kliniczny, klasyfikację histopatologiczną oraz metody diagnostyki i leczenia. W 2008 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zmodyfikowała klasyfikację PTLD, w której wyróżniono cztery podtypy: zmiany wczesne, zmiany polimorficzne, zmiany monomorficzne (przypominające B- i T-komórkowe chłoniaki nie-Hodgkina) oraz zmiany przypominające klasyczny chłoniak Hodgkina [2].

Ryzyko wystąpienia PTLD jest wyższe u chorych po transplantacjach narządów litych i wynosi 1–25% w zależności od przeszczepianego narządu (narządów) w porównaniu z chorymi poddanymi procedurze allo-HSCT od zgodnych w zakresie antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigens*) dawców rodzinnych (0,5–1%) lub niespokrewnionych (1–12%) [3]. U chorych poddawanych procedurze transplantacji narządów

litych PTLD najczęściej rozwija się z komórek biorcy, a w przypadku allo-HSCT — z komórek dawcy. Zależnie od czasu wystąpienia PTLD wyróżnia się postacie wczesne (do roku po przeszczepieniu) oraz późne (powyżej roku). Do najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia PTLD należą: reaktywacja/zakażenie wirusem Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), cytomegalowirusem (CMV, *cytomegalovirus*) czy herpeswirusami 8 (HHV8, *human herpes virus 8*), niezgodność genetyczna między dawcą i biorcą, leczenie immunosupresyjnym, deplecja limfocytów T (w przypadku allo-HSCT), transplantacja od dawcy niespokrewnionego oraz stopień nasilenia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) [3–5]. W miarę postępu choroby dochodzi do wystąpienia objawów ogólnych oraz do naciekania przez patologiczne limfocyty nie tylko narządów układu chłonnego, ale również narządów mięszczywych. Zajęte mogą być między innymi: skóra, płuca, przewód pokarmowy, ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Obecnie nie ma obowiązującego jednolitego standardu postępowania w przypadku PTLD, a wybór metody leczenia jest uzależniony od sytuacji klinicznej i histopatologicznej postaci PTLD. Pierwszym etapem w leczeniu tego powikłania potransplantacyjnego jest, w miarę możliwości, zmniejszenie dawek lub odstawienie leków immunosupresyjnych z różnym efektem terapeutycznym i możliwością uzyskania całkowitej remisji w 0–73% przypadków [6]. Poza tym stosuje się leczenie przeciwwirusowe w monoterapii lub w skojarzeniu, rytuksymab, chemioterapię, radioterapię, a także immunoterapię adoptywną specyficznymi wobec EBV limfocytami T dawcy

[3–6]. Mimo postępów w rozpoznaniu i leczeniu, PTLD nadal wiąże się z ryzykiem niepomyślnego przebiegu u 50–70% chorych po transplantacjach narządów i u 70–90% chorych po allo-HSCT [3, 4].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem PTLD o ciężkim przebiegu klinicznym we wczesnym okresie po allo-HSCT, z zajęciem OUN i reaktywacją/zakażeniem EBV, skutecznie leczonego rytuksymabem oraz foskarnetem.

Opis przypadku

Autorzy prezentują przypadek 32-letniego mężczyzny z rozpoznaniem w listopadzie 2011 roku ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) B-komórkową typu *common* według klasyfikacji immunologicznej, z prawidłowym kariotypem, bez zajęcia OUN. U chorego zastosowano chemioterapię według protokołu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG [*Polish Acute Leukemia Group*] 2007-5). Ze względu na obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*), stwierdzanej w badaniu immunofenotypowym szpiku po 1. cyklu leczenia indukującego, podano 2. cykl indukujący według schematu FLAM (fludarabina, arabinozyd cytozyny, mitoksantron), a następnie zastosowano konsolidację i leczenie podtrzymujące.

W związku z obecnością MRD po 1. cyklu indukującym, chorego zakwalifikowano do procedury allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego w pełni zgodnego w zakresie HLA. W badaniach serologicznych, rutynowo wykonywanych przed transplantacją, u chorego i u dawcy wykryto przeciwciała anty-EBV i anty-CMV w klasie IgG o niskim mianie, świadczące o przebytych zakażeniach, nie wykryto natomiast DNA EBV ani DNA CMV w pełnej krwi, co wskazywało na brak aktywności replikacyjnej wymienionych wyżej wirusów.

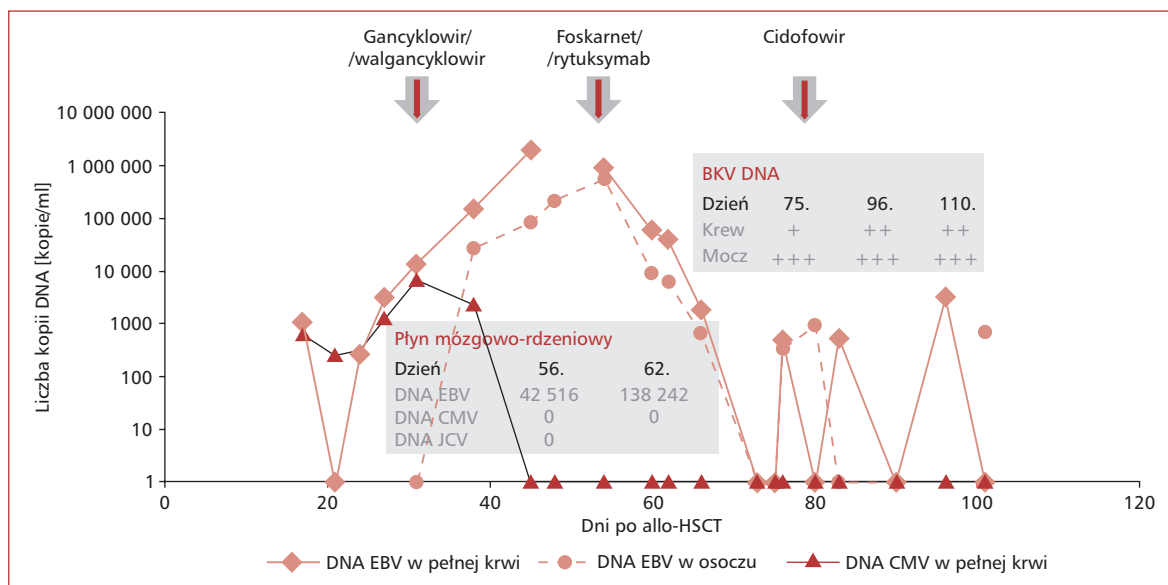
Po kondycjonowaniu mieloablacyjnym z zastosowaniem napromieniania całego ciała dawką całkowitą 1200 cGy (w 6 frakcjach) oraz cyklofosfamidu (60 mg/kg mc./d. *i.v.* przez 2 dni) i globuliny antytymocytowej (2,5 mg/kg mc./d. *i.v.* przez 3 dni), 28 września 2012 roku choremu przetoczono $5,8 \times 10^6$ /kg mc. krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej dawcy. W profilaktyce GvHD zastosowano cyklosporynę A (CsA) w dawce 3 mg/kg mc./dobę *i.v.* od dnia -1. i metotreksat w dawce 15 mg/m², w dniu +1. i 10 mg/m² w dniach +3., +6., +11. Regeneracja układu krwiotwórczego przebiegała prawidłowo: liczba krwinek białych (WBC, *white blood cells*) przekraczała 1,0 G/l

w +18. dobie po allo-HSCT, liczba płytek (PLT, *platelets*) wynosiła ponad 20 G/l w +14. dobie, bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) — ponad 0,5 G/l w +21. dobie i liczba PLT — ponad 50 G/l w +18. dobie. W okresie potransplantacyjnym, oprócz zaobserwowanej GvHD, wystąpiły także pełnoobjawowe zakażenia spowodowane reaktywacją herpes- i poliowirusów.

Po przeszczepieniu, 2 razy w tygodniu, rutynowo metodą ilościową monitorowano DNA EBV i CMV w pełnej krwi pacjenta. Materiał genetyczny CMV i EBV wykryto po raz pierwszy w +17. dobie po allo-HSCT. W kolejnych oznaczeniach stwierdzono narastającą liczbę kopii DNA CMV do maksymalnie 6723 kopii DNA/ml w +31. dobie. Od +32. doby zastosowano leczenie wyprzedzające gancyklowirem, a następnie podtrzymujące walgancyklowirem. Od +38. dnia obserwowano sukcesywne obniżenie stężenia DNA CMV, aż do poziomu niewykrywalnego w +45. dniu (ryc. 1).

Stężenie DNA EBV w pełnej krwi sukcesywnie wzrastało od dnia +17. do +48. (od wartości 269, aż do blisko 2 mln kopii/ml). Po przekroczeniu stężenia 5000 kopii/ml w pełnej krwi, w +31. dniu, dodatkowo rozpoczęto monitorowanie stężenia DNA EBV w osoczu, zgodnie z obowiązującym algorytmem — wynik pierwszego oznaczenia (+31. dzień po transplantacji) był ujemny mimo blisko 14 000 kopii/ml DNA EBV w pełnej krwi. Po przekroczeniu 14 000 kopii/ml w pełnej krwi czas podwojenia osiągnął poziom opisywany dla aktywnego zakażenia EBV (1,87–2,03); w tym okresie obserwowano również wzrost stężenia DNA EBV w osoczu (od 26 832 w +38. dniu do 572 621 kopii/ml w +54. dniu po allo-HSCT) (ryc. 1).

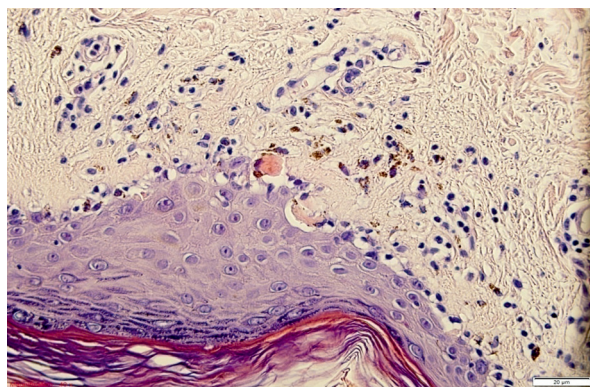
U pacjenta, równocześnie ze stwierdzoną w badaniach ilościowych reakcji polimerazy łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*), narastającą we wczesnym okresie po allo-HSCT liczbą kopii DNA EBV, wystąpiły: stany gorączkowe, drobno-grudkowa wysypka ukrotoczniona, powiększenie wszystkich grup obwodowych węzłów chłonnych do maksymalnie 25 mm. W badaniach dodatkowych stwierdzono między innymi: obecność we krwi obwodowej do 30% komórek charakterystycznych dla zakażenia wirusowego przy liczbie WBC wynoszącej 18 G/l, w immunofenotypowym badaniu krwi — klonalną limfocytozę B z obecnością CD19+ i CD20+, białko monoklonalne w surowicy w stężeniu 17,3 g/l (w immunofiksacji stwierdzono jednorodną frakcję odpowiadającą IgM i IgG typu kappa), istotnie podwyższone wartości markerów ostrego stanu zapalnego (stężenie



Rycina 1. Wykrywanie markerów zakażeń wirusowych u opisywanego chorego w okresie potransplantacyjnym; EBV — wirus Epstein-Barr; CMV — cytomegalowirus; JCV — wirus JC; BKV — wirus BK; DNA — kwas dezoksyrybonukleinowy; allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Figure 1. Detection of virological markers in presented patient due to post-transplantation phase; EBV — Epstein-Barr virus; CMV — cytomegalovirus; JCV — virus JC; BKV — virus BK; DNA — deoxyribonucleic acid; allo-HSCT — transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells

białka C-reaktywnego do 1605 mg/l) i aktywności dehydrogenazy mleczanowej do 607 j./l) oraz pogarszające się parametry wątrobowe (stężenie bilirubiny do 5,0 mg/dl, aktywność aminotransferaz do 174 j./l, fosfatazy alkalicznej do 382 j./l i gamma-glutamylotranspeptydazy do 633 j./l), a także przedłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) do 48 s, przy prawidłowych wynikach innych przesiewowych testów krzepnięcia krwi. Przyczyną izolowanego przedłużenia APTT był antykoagulant toczniowy (LA, *lupus anticoagulant*), którego obecność potwierdzono zgodnie z kryteriami rozpoznawania LA zalecanymi przez Komitet Naukowy ds. Standaryzacji Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepów i Hemostazy (SSC ISTH, *Scientific and Standardization Committee International Society for Thrombosis and Haemostasis*), wykorzystując w tym celu drugi test laboratoryjny oparty na pomiarze czasu krzepnięcia osocza z rozcieńczonym jadem żmii Russella (dRVVT, *diluted Russell viper venom time*) [7]. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wątroby do 170 mm i śledziony do 147 mm o niejednorodnej echogeniczności z drobnymi hipoechogenicznymi zmianami naciekowymi. Nie stwierdzono zaburzeń przepływu w naczyniach żylnych układów wrotnego



Rycina 2. Fragment skóry z wakuolizacją warstwy podstawnej naskórka i martwicą pojedynczych keratynocytów oraz naciekiem śródskórnym z limfocytów. Obraz choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (stopień II). Barwienie hematoksylina i eozyną (H&E), powiększenie × 400

Figure 2. Skin biopsy: vacuolization of basal layer of epidermis, necrosis of a single keratinocytes and lymphocytic infiltrate in the epidermis and skin. Graft versus host disease (stage II). Hematoxylin and eosin (H&E) staining, × 400

i wątrobowego. W wykonanym badaniu histopatologicznym wycinka skóry stwierdzono cechy charakterystyczne dla GvHD (stopień II) (ryc. 2).

W +56. dniu u chorego wystąpiły również pierwsze objawy neurologiczne — początkowo zaburzenia orientacji, omamy, drżenia mięśniowe, a następnie napady drgawek z prężeniami i utratą świadomości. W obrazie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) głowy nie uwidoczono nieprawidłowości. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) stwierdzono: barwę ksantochromiczną, niepełną przejrzystość, cytozę 176 komórek/ μ l, stężenie białka wynoszące 178 mg/dl, dodatnie odczyny Nonne-Apelta i Pandy'ego, zaś w osadzie — 96% komórek limfoidalnych o fenotypie komórek B, a ponadto w pierwszym badaniu CSF wykryto 42 516 kopii/ml DNA EBV i w następnym, wykonanym po kolejnych 6 dniach, 138 242 kopii/ml. Równocześnie w badanej próbce nie stwierdzono materiału genetycznego adenowirusów (HAdV, *Human*), wirusów opryszczki typu 1/2 (HSV-1/2), ospy wietrznej/półpaśca (VZV, *Varicella-zoster virus*), CMV ani herpeswirusów typu 6 i 7 (HHV-6 i HHV-7) i wirusa JC, a także wykluczono grzybiczą i gruźliczą etiologię zaburzeń neurologicznych.

U chorego rozpoznano PTLD w postaci zespołu mononukleozopodobnego według klasyfikacji WHO z monoklonalną proliferacją limfocytów B, reaktywacją/zakażeniem EBV i zajęciem OUN oraz GvHD.

Modyfikacja rutynowo stosowanego leczenia immunosupresyjnego jest pierwszym krokiem w terapii PTLD i może się wiązać z samoograniczeniem procesu limfoproliferacyjnego we wczesnych stadiach choroby, co u chorego nie było możliwe ze względu na rozpoznanie GvHD. W tej złożonej sytuacji zastosowano rytuksymab (cztery dawki 375 mg/m², co 7 dni; pierwsza dawka w +52. dobie) i równocześnie kontynuowano leczenie immunosupresyjne za pomocą CsA w dawce 3 mg/kg mc. Dodatkowo zamieniono walgancyklowir, stosowany z powodu poprzedzającej reaktywacji CMV, na foscarnet (180 mg/kg mc. w trzech dawkach dobowych). Ze względu na zaburzenia neurologiczne dodatkowo stosowano deksametazon i leki przeciwdrgawkowe. W trakcie leczenia obserwowano stopniową poprawę stanu chorego, ustępowanie zaburzeń neurologicznych, zmian skórnych, stanów gorączkowych, limfadenopatii, hepatosplenomegalii i opisywanych wyżej odchyień w badaniach dodatkowych, w tym normalizację APTT i potwierdzoną w teście dRVVT eliminację z osocza LA oraz zmniejszenie liczby kopii DNA EBV w pełnej krwi i osoczu. Obniżenie miana DNA EBV obserwowano w pełnej krwi od doby +48., a w osoczu — od doby +60. (ryc. 1).

Po zakończeniu całego cyklu podawania rytuksymabu rozpoczęto stopniowe zmniejszanie dawkowania CsA oraz deksametazonu, nie obserwując nasilania objawów GvHD. Leczenie immunosupresyjne całkowicie odstawiono w + 90. dobie po allo-HSCT. Kolejnym powikłaniem, które wystąpiło u chorego w +75. dobie po allo-HSCT, było krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, związane z reaktywacją poliomawirusa BK przy wykluczeniu etiologii adenowirusowej. W związku z powyższym zastosowano cidofovir (trzy dawki 5 mg/kg mc., co 7 dni) w osłonie probenecydu, z dobrym efektem.

W trakcie reaktywacji wymienionych wyżej wirusów i leczenia wywołanych przez nie powikłań obserwowano istotne spadki parametrów morfologii i pancytopenię. Chory wymagał przetoczenia składników krwi oraz podawania czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) i wlewów immunoglobulin. W trakcie całej procedury około- i poprzyszczepowej stosowano wtórną profilaktykę przeciwgrzybiczą z użyciem posakonazolu. Chorego wypisano do domu w +111. dobie po allo-HSCT w stanie dobrym bez objawów GvHD. W +100. oraz w +180. dobie po allo-HSCT wykonano badanie szpiku, potwierdzając remisję ALL i 100-procentowy chimeryzm dawcy w badaniu krótkich powtórzeń tandemowych (STR, *short tandem repeats*) metodą PCR. Jednak w +360. dobie po allo-HSCT stwierdzono nawrót ALL. Chorego zakwalifikowano do leczenia reindukującego według schematu HYPER-CVAD/MA (cyklofosfamid, winkrytyna, doksorubicyna, deksametazon/metotreksat, arabinozyd cytozyny). W okresie regeneracji hematopoezy u pacjenta obserwowano zaburzenia świadomości, dyzartrię i wypowiedanie treści o charakterze urojeniowym. Wykluczono organiczne przyczyny zaburzeń świadomości. W badaniu CSF nie stwierdzono obecności komórek blastycznych, posiewy CSF były jałowe, wykluczono również neuroinfekcję o etiologii EBV i CMV. Opisywane objawy neurologiczne miały charakter przejściowy i nie nawracały w toku dalszej obserwacji. W wyniku zastosowanego leczenia reindukującego nie uzyskano remisji choroby. Obecnie jest rozważane leczenie chorego w ramach badania klinicznego.

W rutynowych badaniach wirusologicznych DNA izolowano automatyczną metodą *easyMag* (*bio-Mérieux*, Francja) ze 100 μ l materiału biologicznego (osocze, krew pobrana do próbówki z wersenianem sodu, CSF), który ostatecznie zawieszano w 25 μ l buforu elucyjnego. Materiał genetyczny EBV badano w pełnej krwi i osoczu ilościową metodą PCR w czasie rzeczywistym (qPCR, *quantitative PCR*) typu [8].

W podobny sposób prowadzono detekcję DNA poliowirusów JC i BK oraz ilościowe badanie DNA CMV [9–11].

Dodatkowo, techniką qPCR w próbkach surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego pobranych w czasie wystąpienia objawów neurologicznych, wykonano jakościowe oznaczenie DNA HSV-1/2, VZV z użyciem komercyjnych zestawów HSV 1/2 *Qual Kit* i VZV *Qual Kit* (Roche Diagnostics, Niemcy). Określenie ilości DNA adenowirusów oraz HHV-6 i HHV-7 prowadzono metodami zaprojektowanymi *in-house* [12–14]. Każda reakcja qPCR, oprócz badanych próbek i kalibratorów, zawierała także kontrolę ujemną izolacji DNA oraz kontrolę wewnętrzną procesu amplifikacji.

Dyskusja

Wirus Epstein-Barr należy do wirusów onkogennych, limfotropowych i jest jednym z czynników etiologicznych nowotworów układu chłonnego. U osób immunokompetentnych zakażenie EBV kończy się wyzdrowieniem, jednak wirus może pozostać w organizmie w formie latentnej w komórkach B i ulegać reaktywacji w stanach obniżonej odporności. Niestety, nie jest dokładnie poznany mechanizm onkogenezy w przebiegu tego zakażenia wirusowego. Reaktywacja/zakażenie EBV to znany czynnik ryzyka wystąpienia PTLD u chorych po transplantacjach narządów litych lub po allo-HSCT, czyli w grupie chorych poddawanych terapii immunosupresyjnej hamującej limfocyty T i ułatwiającej niekontrolowaną proliferację komórek B. W większości przypadków PTLD (70%) stwierdza się genom EBV [4, 15]. Ryzyko PTLD jest wyższe w sytuacji, gdy dawca jest EBV-seronegatywny, a biorca — EBV-seropozytywny przed transplantacją [16]. Stwierdzono, że PTLD niezwiązane z EBV występują w późniejszym okresie po transplantacji niż chłoniaki EBV-pozytywne i wiążą się, według wcześniejszych doniesień, z gorszym rokowaniem [17]. Ostatnie dane nie potwierdzają jednak tej obserwacji [18].

Wczesna histopatologiczna postać PTLD typu zespołu mononukleozopodobnego jest rozpoznawana w krótkim czasie po transplantacji i zwykle powiązana z reaktywacją EBV, klonalną ekspansją limfocytów B i plazmacytów oraz z brakiem lub niewielkimi zmianami w obrazie histopatologicznym węzła chłonnego czy narządu [4, 6].

Częstość występowania PTLD w OUN wynosi 5–15% wszystkich przypadków tego powikłania po-transplantacyjnego, a wyniki leczenia w przypadku zajęcia OUN są gorsze niż w przypadku pozostałych klinicznych postaci PTLD [4]. Zaobserwowano, że

PTLD z zajęciem OUN u chorych po allo-HSCT jest chorobą szczególnie agresywną, rozсіяną, z zajęciem wielu narządów [4, 6, 19]. Interesującą biologiczną obserwacją jest stwierdzenie, że PTLD z zajęciem OUN dużo częściej wiąże się z reaktywacją/zakażeniem EBV w porównaniu z pozostałą populacją chorych z tym powikłaniem po-transplantacyjnym [6]. W leczeniu PTLD z zajęciem OUN nie zaleca się wyłącznie odstawienia immunosupresji, gdyż efekt terapeutyczny może wystąpić dopiero po kilku tygodniach. Zależnie od sytuacji klinicznej i postaci histopatologicznej wskazane jest zastosowanie immunoterapii i/lub chemioterapii, ogólnie i dokałowo, oraz radioterapii.

Rytuksymab można zastosować w monoterapii PTLD — zarówno w I, jak i w II linii, a remisję uzyskuje się u 44–65% chorych przy niewielkiej toksyczności [20]. W przewidywaniu odpowiedzi na monoterapię rytuksymabem prawdopodobną rolę może odgrywać status EBV. Oertel i wsp. [21] zaobserwowali, że w EBV-negatywnych przypadkach PTLD rytuksymab w monoterapii nie pozwala na uzyskanie wystarczających odpowiedzi i konieczne jest zastosowanie chemioterapii. Interesujące wyniki bezpiecznego i skutecznego leczenia rytuksymabem podawanym dokałowo chorym z PTLD i zajęciem OUN przedstawili Czyżewski i wsp. [22]. Okazuje się bowiem, że lek ten słabo przenika przez nieuszkodzoną barierę krew–mózg i po podaniu dożylnym osiąga stężenie w CSF jedynie 0,1–0,2% stężenia we krwi [23].

Leczenie przeciwwirusowe acyklowirem, gancyklowirem lub walgancyklowirem — zarówno profilaktyczne, jak i terapeutyczne w przypadku stwierdzenia materiału genetycznego EBV lub potwierdzenia PTLD-EBV — jest kontrowersyjne. Rekomenduje się jednak konieczność stosowania wyżej wymienionych leków przeciwwirusowych w terapii PTLD-EBV, a nieliczne dotychczas doniesienia wskazują na skuteczność foskarnetu w eradykacji EBV [24, 25]. Foskarnet jest lekiem przeciwwirusowym o odrębnym mechanizmie działania, skierowanym bezpośrednio przeciw wirusowemu DNA, niezależnym od obecności wirusowej kinazy tymidynowej, lepiej penetrującym do OUN niż wyżej wymienione analogi nukleozydów [25, 26].

Z powodu równoczesnych objawów GvHD u opisywanego pacjenta nie było możliwe ograniczenie leczenia immunosupresyjnego. W tej złożonej sytuacji u chorego zastosowano leczenie skojarzone rytuksymabem, deksametazonem, foskarnetem oraz CsA, a przebieg powikłań po-transplantacyjnych, tj. PTLD-EBV z zajęciem OUN i GvHD, potwierdził skuteczność wyboru terapii.

W opisanym przypadku dodatkową, ciekawą obserwacją jest obecność AL. Jest to przeciwciała zaliczane do grupy przeciwciał antyfosfolipidowych (APA, *antiphospholipid antibodies*). Antykoagulant toczniowy wykrywa się w testach koagulacyjnych, między innymi APTT i dRVVT. Obok LA przeciwciałami antyfosfolipidowymi o znaczeniu klinicznym są antykardiolipiny (ACL, *anticardiolipin antibodies*) i przeciwciała przeciwko β_2 GPI (*anti- β_2 GPI*), oznaczane metodą immunoenzymatyczną (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Współistnienie co najmniej jednego z trzech APA z takimi objawami klinicznymi, jak zakrzepica żylna lub tętnicza bądź powikłania położnicze (m.in. nawykowe poronienia, późne utraty ciąży), upoważnia do rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego (APS, *antiphospholipid antibody syndrome*) — choroby autoimmunologicznej i jednocześnie najważniejszej przyczyny nabytej trombofilii [27]. Rozpoznanie APS u osoby z wywiadem powikłań zakrzepowo-zatorowych stanowi wskazanie do zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego, natomiast nie jest wskazaniem do leczenia immunosupresyjnego, poza wyjątkowymi przypadkami tak zwanego katastroficznego APS (cAPS, *catastrophic APS*) [28]. Wiadomo bowiem, że nawet jeśli uda się wyeliminować APA lekami immunosupresyjnymi, to po ich odstawieniu zwykle przeciwciała antyfosfolipidowe ponownie pojawiają się w krwiobieg. W omawianym przypadku LA był raczej przypadkową obserwacją i oczywiście jego wykrycie nie upoważniało do rozpoznania APS, albowiem pacjent nie doznał powikłań zakrzepowo-zatorowych. Nie można także założyć, że obecność LA zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u omawianego chorego, skoro wiadomo, że u około 0,9% osób ogólnej populacji wykrywa się LA, który nie ma żadnego znaczenia klinicznego [29]. Tym niemniej, w opisywanym przypadku, w toku dalszej obserwacji test na obecność LA będzie powtarzany.

Podsumowanie

Istnieje potrzeba kontynuacji badań nad możliwościami terapii skomplikowanych postaci PTLD przebiegających z zajęciem OUN, ponieważ wciąż brakuje jednolitych schematów leczenia tego powikłania potransplantacyjnego, obciążonego wysokim ryzykiem niepowodzenia. Istotne jest również określenie znaczenia monitorowania DNA EBV w okresie potransplantacyjnym i ustalenie, przy jakim poziomie DNA tego wirusa należy zastoso-

wać odpowiednie leczenia wyprzedzające, a takich danych zdecydowanie brakuje w piśmiennictwie.

Piśmiennictwo

1. Doak P.B., Montgomerie J.Z., North J.D. i wsp. Reticulum cell sarcoma after renal homotransplantation and azathioprine and prednisone therapy. *Br. Med. J.* 1968; 4: 746–748.
2. Swerdlow S.H., Webber D.A., Chadburn A. i wsp. Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD). W: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. (red.). WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue. IARC Press, Lyon 2008: 343–350.
3. Zaucha J.M. Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne. W: Krzakowski M., Warzocha K. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013: 968–974.
4. Jagadeesh D., Woda B.A., Draper J., Evens A.M. Post transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2012; 13: 122–136.
5. Zimmermann H., Trappe R.U. EBV and post-transplantation lymphoproliferative disease: what to do? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2013; 2013: 95–102.
6. Evens A.M., Roy R., Sterrenberg D. i wsp. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr. Oncol. Rep.* 2010; 12: 383–394.
7. Chantarangkul V., Biguzzi E., Asti D. i wsp. Laboratory diagnostic outcome applying detection criteria recommended by the Scientific and Standardization Committee of the ISTH on lupus anticoagulant. *Thromb. Haemost.* 2013; 11: 46–52.
8. Kimura H., Morita M., Yabuta Y. i wsp. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus load by using a real-time PCR assay. *J. Clin. Microbiol.* 1999, 37: 132–136.
9. Watzinger F., Suda M., Preuner S. i wsp. Real-time quantitative PCR assays for detection and monitoring of pathogenic human viruses in immunosuppressed pediatric patients. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 5189–5198.
10. Leung A.Y., Suen C.K., Lie A.K. i wsp. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood* 2001; 98: 1971–1978.
11. Grabarczyk P., Brojer E., Nasilowska B., Mariańska B. Użyteczność ilościowego badania techniką real-time PCR do wykrywania i monitorowania zakażenia cytomegalowirusem po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych. *Pol. Merk. Lek.* 2006; 21: 227–231.
12. Rola A., Przybylski M., Dzieciatkowski T. i wsp. Zastosowanie metody real-time PCR z zastosowaniem sond TaqMan do wykrywania zakażeń adenowirusami człowieka. *Med. Dośw. Mikrobiol.* 2007; 59: 371–377.
13. Dzieciatkowski T., Przybylski M., Gieryńska M. i wsp. Wykorzystanie metody *real-time* PCR do wykrywania DNA ludzkiego herpeswirusa typu 6. *Med. Dośw. Mikrobiol.* 2008; 60: 259–265.
14. Dzieciatkowski T., Przybylski M., Kawecki D. i wsp. Użycie metody *real-time* PCR i systemu *LightCycler*[®] do wykrywania DNA ludzkiego herpeswirusa typu 7 (HHV-7). *Med. Dośw. Mikrobiol.* 2007; 61: 93–98.
15. Nourse J.P., Jones K., Gandhi M.K. Epstein-Barr virus related post-transplantation lymphoproliferative disorders: pathogenic insights for targeted therapy. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 888–895.

16. McDonald R.A., Smith J.M., Ho M. i wsp. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, sirolimus and steroids. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 984–989.
17. Leblond V., Davi F., Charlotte F. i wsp. Post-transplantation lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2052–2059.
18. Evens A.M., David K.A., Helenowski I. i wsp. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1038–1046.
19. Buell J.F., Gross T.G., Hanaway M.J. i wsp. Posttransplant lymphoproliferative disorder: Significance of central nervous system involvement. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 954–955.
20. Szulgo A., Starzec W., Zaucha J.M. Aktualne rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych. *Hematologia* 2012; 3: 127–135.
21. Oertel S.H.K., Verschuuren E., Reinke P. i wsp. Effect of anti-CD20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2901–2906.
22. Czyżewski K., Styczyński J., Kreńska A. i wsp. Intrathecal therapy with rituximab In central nervous system involvement of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Leuk. Lymph.* 2013; 54: 503–506.
23. Van de Glind G., de Graff S., Klein C. i wsp. Intrathecal rituximab treatment for pediatric post-transplant lymphoproliferative disorder of the central nervous system. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 50: 886–888.
24. Afshar K., Rao A.P., Patel V. i wsp. Use of foscarnet therapy for EBV infection following control of PTLD with enhancement of cellular immunity in a lung-transplant recipient. *J. Transplant.* 2011; 2011: 919651.
25. Oertel S.H., Riess H. Anti-viral treatment of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferations. *Recent Results Cancer Res.* 2002; 159: 89–95.
26. Raffi F., Taburet A.M., Ghaleh B. i wsp. Penetration of foscarnet into cerebrospinal fluid of AIDS patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37: 1777–1780.
27. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. i wsp. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295–306.
28. Giannakopoulos B., Krilis S.A. How I treat the antiphospholipid syndrome? *Blood* 2009; 114: 2020–2030.
29. Keeling D., Mackie I., Moore G.W. i wsp. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br. J. Haematol.* 2012; 157: 47–58.