

Çocukluk Çağında Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalıklar

Posttransplant Lymphoproliferative Diseases During Childhood: Review

Dilek İNCE,^a
Bengü DEMİRAG,^b
Canan VERGİN,^b
Nur OLGUN^a

^aÇocuk Onkoloji BD,
Dokuz Eylül Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü,

^bÇocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği,
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 08.10.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 23.03.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dilek İNCE
Dokuz Eylül Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü,
Çocuk Onkoloji BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.dilek.ince@gmail.com

ÖZET Posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLH), solid organ transplantasyonu veya allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası immünsupresyona ikincil gelişen, benign poliklonal lenfoid proliferasyonu ile malign monoklonal lenfoid proliferasyonu arası spektruma sahip bir hastalık grubudur. Klinik tabloda belirgin morbidite ve mortalite riski mevcuttur, insidansı %1-30 arasında bildirilmektedir. Hastanın transplantasyonu yaşı ve transplantasyonu öncesinde Epstein-Barr virus (EBV) ile enfekte olma durumu, transplante edilen organın tipi, kullanılan immünsupresif rejim PTLH gelişmesini etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü, PTLH için dört farklı morfolojik lezyon tanımlamıştır: Erken PTLH, polimorfik PTLH, monomorfik PTLH ve klasik Hodgkin lenfoma benzeri lezyonlar. Hasta değerlendirilirken alıcı ve vericinin EBV/sitomegalovirüs serolojisi; allograftın tipi; transplantasyonu sonrası ne kadar zaman geçtiği; alıcının transplantasyonu yaşı dikkate alınmalıdır. PTLH immünolojik ve onkolojik bir hastalıktır. Günümüzde çocukluk çağı PTLH tedavisinde preemtif yaklaşımda uygulanan immünsupresyonun azaltılması, antiviral ajanların (± immünglobulin) yanı sıra standart tedavi yaklaşımı antrasiklin içermeyen, siklofosamid, prednizolon ve rituksimab içeren azaltılmış doz kemoterapi uygulanmasıdır. Hedefe yönelik immün temele dayalı kombine tedavilerin kullanımı, rituksimab ve üçüncü parti EBV spesifik T-lenfositlerin kullanılmasıyla PTLH tedavisi güncel araştırma konularıdır. Günümüzde Türkiye’de giderek artan sayıda pediatrik solid organ transplantasyonu ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılmakta ve beraberinde giderek artan sayıda PTLH gelişen çocuk olgular bildirilmektedir. Ülkemizde çocuk hastalara özel bir transplantasyonu kayıt sisteminin ve transplantasyonu yapılan çocuk hasta grubunun gerek PTLH gelişme riski gerekse diğer onkolojik hastalıkların gelişme riski açısından standart bir izlem politikasının geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lenfoproliferatif bozukluklar; kemik iliği transplantasyonu; organ transplantasyonu; rituksimab; antineoplastik birleşik kemoterapi protokolleri

ABSTRACT Posttransplant lymphoproliferative diseases (PTLDs) which develop after solid organ transplantation and hematopoietic stem cell transplantation due to immune suppression have a spectrum ranging from benign polyclonal lymphoid proliferation to malign monoclonal lymphoid proliferation. Its mortality and morbidity risks are significant with a reported incidence rate between 1-30%. The patient's age at transplantation, pretransplant Epstein-Barr virus (EBV) infection, the type of organ transplant, and used immunosuppressive regime have effects on PTLD development. The World Health Organization defines four different morphologic lesions for PTLD: Early PTLD, polymorphic PTLD, monomorphic PTLD, and classic Hodgkin lymphoma-like PTLD. While evaluating a patient, donor and recipient EBV/cytomegalovirus serologies; allograft type; duration of the posttransplant period; recipient's age at transplantation must be considered. PTLD disease is an immunological and oncological disease. Current treatment of pediatric PTLD using preemptive approach of reduction of immunosuppression, is a reduced-dose chemotherapy including cyclophosphamide, prednisone and rituximab and excluding the standard antracyclin-based treatment besides the antiviral agents (± immunoglobulin). Target-specific immune-based combined treatment application, rituximab and third-party EBV-specific cytotoxic T-lymphocytes application in PTLD treatment are current research topics. Today in Turkey, an increasing number of solid organ and hematopoietic stem-cell transplantations have been performed, and along with it an increasing number of children with PTLD have been reported. In our country there is a need for a childhood transplantation registry system and standard follow-up guidelines for post-transplant pediatric patients in terms of PTLD and other oncologic diseases development risks.

Key Words: Lymphoproliferative disorders; bone marrow transplantation; organ transplantation; rituximab; antineoplastic combined chemotherapy protocols

doi: 10.5336/pediatr.2014-41215

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(3):95-106

Posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLH), solid organ veya allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası immünsupresyona ikincil gelişen, benign poliklonal lenfoid proliferasyon ile malign monoklonal lenfoid proliferasyon arası spektruma sahip bir hastalık grubudur. Belirgin morbidite ve mortalite riski taşıyan klinik tablodur.

Günümüzde Türkiye’de giderek artan sayıda HKHT ve solid organ transplantasyonu yapılmaktadır.¹⁻⁷ Bu hızla artan transplantasyon sayısı beraberinde transplantasyon ilişkili erken ve geç komplikasyonlarla karşılaşma oranımızı da etkilemektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

HKHT sonrası PTLH sıklığı %1-1,6 arasında değişiklik göstermektedir;⁸⁻¹⁰ Solid organ transplantasyonu (SOT) sonrası PTLH insidansı %1-30 arasında bildirilmektedir.¹¹⁻¹⁴ Özellikle allojeneik HKHT’de alıcıda HLA uyumsuzluğu varsa, üründe T-hücre

depleasyonu yapıldıysa veya hazırlama rejiminde antitimosit globulin kullanılmışsa PTLH sıklığı artmaktadır.⁸⁻¹⁰ HKHT sonrası PTLH, SOT sonrası PTLH ile karşılaştırıldığında daha az görüldüğü, ancak mortalitesinin daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir.⁸⁻¹⁰ HKHT sonrası süreçte immünsupresif tedavinin SOT’a göre daha kısa sürede kesilebilme durumu PTLH riskini azaltmaktadır. Günümüzde gerek SOT’de gerekse de kemik iliği transplantasyonu sonrası PTLH gelişen hasta grubunda tedavi stratejileri aynıdır. Türkiye’de bildirilen çalışmalar gelişen PTLH olguları açısından gözden geçirildiğinde, %0,8-4,6 oranında PTLH geliştiğinin bildirildiği görülmüştür.¹⁵⁻²¹ Ayrıca, ülkemizden çok sayıda PTLH gelişen olgu sunumları bildirilmiştir (Tablo 1).²²⁻³²

PTLH %80-85 B-hücrelerinden, %10-15 T-hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Nadiren natural killer (NK) hücre kaynaklı PTLH da raporlanmıştır.³¹⁻³⁶ Çocukluk çağı B-hücre kaynaklı PTLH’de CD20 pozitif ve çoğu Epstein-Barr virüs (EBV) en-

TABLO 1: Türkiye’den bildirilen pediatrik transplant alıcılarında gelişen PTLH olguları.

	Transplant (n)	PTLH (n)	Kaynak
Akar Özkan ve ark.	2224 solid organ transplantasyonu	27 (%1,2) (23’ü monomorfik) çocuk yaş grubunda PTLH insidansı erişkinlerden 3,3 kat daha fazla	15
Akdur ve ark.	335 (karaciğer)	7 (%2)’inde	16
Sevmiş ve ark.	115 çocuk (karaciğer)	5 (%4,6)’inde	17
Comak ve ark.	166 (böbrek) Sadece 22’si transplantasyonu öncesinde	İkisinde primer EBV enfeksiyonu sonrası PTLH	18
Timurağaoğlu ve ark.	EBV negatif1040 (931 böbrek, 14 kalp, 55 karaciğer ve 40 allojeneik HKHT)	8 (%0,8)’inde	19
Kavaz ve ark.	37 (böbrek)	1 (%2,7)’inde	20
Atasever ve ark.	34 (ortopik kalp transplantasyonu)	1 (%2,9)’inde	21
Olgu sunumları			
Aydoğdu ve ark.			22
Çorapçioğlu ve ark.			23
Yılmaz ve ark.			24
Akar Özkan ve ark.			25, 26
Paydaş ve ark.			27
Mirza ve ark.			28
Koyun ve ark.			29
Mutlubaş ve ark.			30
Olgun ve ark.			119

PTLH: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık; EBV: Epstein-Barr virüs; HKHT: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu.

feksiyonuyla ilişkilidir.^{37,38} B-hücre kaynaklı PTLH'nin >%80'i, T-hücre kaynaklı PTLH'nin ~%30'u EBV ile ilişkilidir.³⁹⁻⁴³ Diğer EBV negatif PTLH olgularında "human herpes virus-8 (HHV-8)", sitomegalovirüs (CMV), *Helicobacter pylori* gibi başka enfeksiyonların rol aldığı raporlanmıştır.⁴⁴⁻⁴⁷ Özellikle çocukluk çağındaki hastalar transplantasyon sonrası primer EBV enfeksiyonu geçirme konusunda yüksek risk taşımaktadır. Organ vericisinin EBV pozitif olması çocuğun EBV enfeksiyonu geçirmesine neden olabilir.¹¹⁻¹⁴

RİSK FAKTÖRLERİ

Çocukluk çağı PTLH'si genellikle SOT sonrası immünsupresif tedavinin en yoğun olduğu ilk iki yılda gelişmektedir.³⁷ Hastanın transplantasyon yaşı ve transplantasyon öncesinde EBV ile enfekte olma durumu, transplante edilen organın tipi, kullanılan immünsupresif rejim PTLH gelişimini etkilemektedir.^{11-14,37,38,48,49}

Transplante edilen greft tipine göre uygulanan immünsupresyon rejimi değişmektedir. Kalp, akciğer ve ince barsak transplantasyonu sonrası daha yoğun immünsupresyon uygulanmakta ve bu grup hastalar PTLH gelişmesi için daha yüksek risk taşımaktadır.^{11-13,48-59} İmmünsupresyonun derecesi önemli bir faktör olmakla birlikte olası PTLH riski transplantasyonda kullanılacak immünsupresif rejim tercihini etkilememelidir.

Karaciğer transplantasyonu sonrasında %5,7-18, ince barsak transplantasyonu sonrasında %10-45, kalp transplantasyonu sonrasında %3,5-9,4, böbrek transplantasyonu sonrasında %2-4, kök hücre transplantasyonu alıcılarında %1-10 oranlarında PTLH geliştiği bildirilmiştir.⁵⁹⁻⁶⁶ Çocukluk çağı PTLH insidansı böbrek transplant alıcılarında %2,2, akciğer transplant alıcılarında %15, karaciğer ve kalp transplant alıcılarında %5 olarak bildirilirken, çoklu organ transplantlarının PTLH gelişimi açısından daha yüksek risk taşıdığı bildirilmektedir.³⁷

Transplant alıcısının EBV seronegatif olması hâlinde transplantasyon sonrası PTLH gelişme riski daha yüksektir.⁶² On sekiz yaşından küçük organ transplantasyon alıcılarında PTLH gelişme riski erişkinlerden daha yüksek iken, özellikle beş ya-

şından küçük çocuklarda bu risk daha da yüksektir. Bu da yine alıcının EBV negatif olmasıyla ilişkili düşünülmektedir.

MONOKLONAL ANTİKORLAR

T-hücrelerini azaltıcı antikorlar; (antitimosit globulin (ATG) ve muromonab-CD3 (OKT3), interlökin-2 (IL-2) reseptör spesifik antikorlar (basiliximab, daklizumab) greft toleransını sağlamak için yaygın kullanılan ajanlardır. T-hücrelerini azaltıcı antikorlarla PTLH gelişme riskinin düşük olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur, ancak OKT3'ün PTLH riskini artırdığı bildirilmiştir.

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

Takrolimusun siklosporin-A'ya göre PTLH için daha yüksek risk taşıdığını bildiren raporların yanı sıra aralarında anlamlı fark bulamadıklarını bildirir raporlar da mevcuttur.

MİKOFENOLATMOFETİL (MMF)

İmmünsupresif ajanlarla kombine kullanılan bir ajan olup, PTLH riskini artırmadığı bildirilmekle beraber, bu konuda net yorum yapmak henüz uygun değildir.

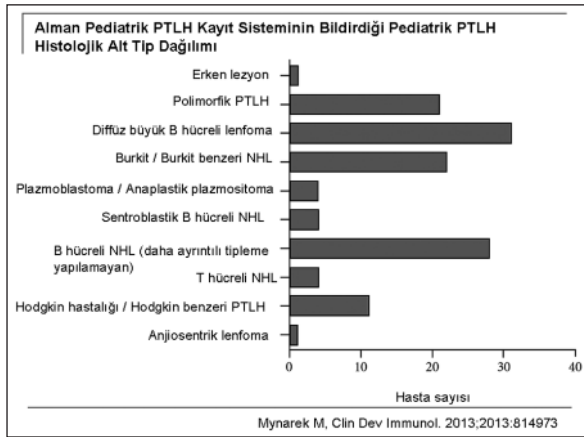
mTOR İNHİBİTÖRLERİ

İmmünsupresif ilaçların yanı sıra rapamisin inhibitörlerinin (mTOR-I) PTLH'den koruyucu bir rol oynayacağı hipotetik olarak düşünülse de mTOR-I temelli immünsupresif tedavi ile artmış PTLH insidansı bildiren çalışmalar vardır.

Retrospektif verilere dayalı bu raporlar neticesinde, net yorumlar yapabilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

PATOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), PTLH için dört morfolojik lezyon tanımlamıştır.⁶⁵⁻⁶⁷ Monomorfik lenfomanın erken polimorfik lezyonlardan kaynaklandığı, bunların patogenezdaki basamakları ifade ettiği öne sürülmekle birlikte, bu konu tam aydınlatılamamıştır. Çocukluk çağında en sık karşılaşılan PTLH tipleri polimorfik PTLH ve monomorfik B-hücreli PTLH [difüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) benzeri] olup, çoğu EBV pozitifdir (Şekil 1).^{37,38}



ŞEKİL 1: Alman pediatrik posttransplant lenfoproliferatif hastalık kayıt sisteminin bildirdiği pediatrik PTLH histolojik alt tip dağılımı.³⁸

Erken PTLH (E-PTLH) lezyonları reaktif oligoklonal veya poliklonal lenfoproliferasyonla karakterizedir, lenfositler genellikle EBV ile enfektir. Çoğu immünsupresif rejimlerle gerilemektedir.

Polimorfik PTLH (P-PTLH), klasik Hodgkin lenfoma (HL)'ya benzer şekilde altta yatan lenfoid yapıda yoğun stromal immün hücre (plazma hücreleri, lenfositler, histiyositler ve eozinofiller) proliferasyonu ve az sayıda transforme hücre sergilemektedir. Klonal genomik değişiklikler bu grupta nadirdir. Polimorfik PTLH monoklonal B-lenfositler beraberinde poliklonal T-lenfositlerin karışımını sergilemektedir. B-lenfositler EBV pozitifdir.

Monomorfik PTLH (M-PTLH) neoplastik lenfoproliferatif grubu temsil etmektedir ve immün-kompetan bireylerdekine benzer bir patolojik gruptur.⁶⁸ Olguların %80'den fazlası non Hodgkin lenfoma (NHL) olgularıdır.³¹⁻³⁶ M-PTLH monoklonal veya poliklonal olabilmektedir.³⁸ Bazı daha spesifik entiteler kromozomal translokasyonlarla karakterizedir, örneğin; Burkitt lenfoma c-myc rearanjmanı. Çoğu M-PTLH olgusunda EBV genomu ve immünglobulin genlerinin klonal rearanjmanı bulunmaktadır.⁶⁹ Erken PTLH ve P-PTLH lezyonları, M-PTLH'ye göre transplanttan kısa süre sonra, daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır. P-PTLH ve M-PTLH ortaya çıkışı çakışabilir, ancak bunlar farklı lezyonlardır. Tanı konması bu lezyonların klinik olarak saptanabilir hâle gelmesiyle ilişkilidir. M-PTLH'nin büyük kısmı EBV pozitifdir, E-PTLH

ve P-PTLH'den kaynaklandığı düşünülmektedir. M-PTLH grubunda EBV pozitif olan lenfomaların, EBV negatif olan lenfomalara göre daha erken posttransplant dönemde geliştiği bildirilmektedir.⁷⁰ Bu gözlem EBV'nin B-hücre malign transformasyonunu hızlandırdığı ve aberan B-hücre proliferasyonuna yol açtığı hipotezini destekler nitelikte değerlendirilmiştir.⁵⁵ Monomorfik PTLH'nin pek çok alt tipi bulunmaktadır. Büyük çoğunluğu B hücre kaynaklıdır. En sık difüz büyük hücreli B-lenfoma, takiben Burkitt ve Burkitt benzeri NHL görülmektedir. Çocukluk çağında B hücreli neoplazilerin büyük çoğunluğu EBV pozitifdir, fakat özellikle SOT'nin iki yılı dolduktan sonra gelişen geç PTLH'de EBV negatif olabilir. T-hücreli neoplaziler çok nadirdir ve genellikle EBV ilişkili olmayıp transplantasyondan sonra geç dönemde gelişebilmektedir. Pediatrik kayıt sistemlerinde M-PTLH tüm vakaların %35-83'ünü oluşturmaktadır.⁷¹⁻⁷³ Bu oran farklılığının nedeni, E-PTLH'nin immünsupresyonun azaltılmasıyla geriliyor olmasıdır.

Posttransplant Hodgkin lenfoma nadir olup, ayrı, dördüncü bir kategori olarak ele alınmaktadır.⁶⁶

PATOFİZYOLOJİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIKTA EPSTEİN-BARR VİRÜSÜNÜN ROLÜ

Gelişmiş ülkelerde EBV enfeksiyonu beş yaşına dek %20-25 oranında geçirilmektedir. SDT yapılan çoğu çocuk okul öncesi çağda olup, sıklıkla EBV negatifdir. Erişkinler ve organ donörleri ise ~%90 EBV ile enfekte taşıyıcıdır. EBV negatif olan alıcılar posttransplant üç ay içinde %60-80 EBV pozitif hâle gelmektedir. Bu, primer enfeksiyonla veya transplante edilen organdaki EBV pozitif taşıyıcı lenfositler yoluyla alıcıya geçmektedir. De novo enfeksiyonda EBV genellikle orofaringeal mukozadan enfekte saliva yoluyla alınmaktadır. B-hücreleri virüsü orofarinksten alıp karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf nodlarına yaymaktadır. Burada EBV ile enfekte B-hücreleri kalıcılık göstermekte, latent faz başlamaktadır. EBV'ye spesifik sitotoksik T-lenfositler, B-hücrelerinin eksprese ettiği viral antijenleri tanımakta ve sağlıklı bir konakta enfek-

siyonu kontrol etmektedir. İmmünsuprese konakta sağlıklı bir hücre aracılı T-hücreli immün yanıt olmadığından, EBV ile enfekte B-hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasını önleyememektedir. Çocukluk çağında PTLH çoğunlukla B hücrelerinden kaynaklanmakta, hücreler EBNA3 ve EBNA2 proteinleri yanı sıra EBNA1, LMP1 ve 2 ve BARF1 eksprese etmektedir.⁷⁴ PTLH'de latensi Tip 3 izlenir; latent EBV'nin kodladığı genler *EBNA-1*, *EBNA-2*, *EBNA-3*, *EBER-1* ve *EBER-2* nükleusta, *LMP-1* ve *LMP-2* membranda pozitifdir. Solid organ alıcılarında PTLH, alıcının lenfositlerinden, HKHT'de ise vericinin hücrelerinden kaynaklanmaktadır.^{75,76} EBV kaynaklı B hücre proliferasyonunu kontrol etmede, EBV reaktif sitotoksik T-hücreleri (EBV STL) primer etkili hücre popülasyonudur ve bu popülasyon sıklıkla greft rejeksiyonunu önlemek için kullanılan immünsupresyondan etkilenmektedir. Sağlıklı bireylerde primer EBV enfeksiyonunda viral litik antijenlere CD8+ STL yanıtı olur. Latent viral antijenlere karşı CD8+ efektör/hafıza T-hücre yanıtı gelişir ve devamlılık gösterir, EBV B-hücre proliferasyonuna karşı yaşam boyunca immün koruma sağlar. İmmünsupresif ajanlar EBV STL sayısını ve/veya fonksiyonel kapasitesini azaltarak EBV enfekte B-hücreleri üzerindeki kontrolü ortadan kaldırırlar, böylece PTLH gelişme riski artar.

Sitomegalovirus; aynen EBV'de olduğu gibi alıcının transplantasyon öncesinde CMV negatif olması PTLH gelişmesi için potansiyel risk faktörüdür.

EBV negatif PTLH'de kronik antijenik stimülasyon ile indüklenen B-hücre proliferasyonu beraberinde immünsupresif tedavinin uzun süreli kullanımına bağlı immün yetersizlik, kritik onkojenlerde ve/veya tümör supresör genlerde mutasyonların da eklenmesiyle klonal seleksiyon ve B-hücreli lenfoma ile sonuçlandığı öne sürülmektedir.⁷⁷

KLİNİK

Transplantasyondan PTLH gelişmesine dek geçen süre çocuklarda bimodal dağılım göstermektedir. Transplantasyon sonrası ilk bir yıl içinde erken PTLH gelişirken, ikinci dönem ise transplantasyon sonrası ikinci yıldan üçüncü yıla dek olan dönemdir.^{71,73} Erken PTLH'nin neredeyse tümü EBV ilişkilidir ve

sıklıkla ektranodal veya greft tutulumu yaparak atipik prezentasyon gösterir. Geç PTLH daha çok klasik lenfoma şeklinde prezente olur ve sıklıkla tanınal onkojenik mutasyonlar görülür (örneğin; c-myc lokusunu etkileyen translokasyonlar).⁷¹

PTLH'de klinik prezentasyon nonspesifik olabilir. Hastalarda genellikle ektranodal kaynaklı NHL kliniği gelişmektedir. Tanıyı koymada PTLH tanısını akılda tutmak önemlidir. Özellikle de EBV negatif SOT alıcılarında PTLH akılda olmalıdır. Konstitüsyonel semptomlar ateş, hâlsizlik, kilo kaybı olabilir. Diğer semptomlar tutulan organa göre değişir. Tonsil, adenoid tutulumu erken başlangıçlı PTLH için sık bir alandır. Gastrointestinal sistem, akciğer ve karaciğer de en sık etkilenen organlardır.

- (%33) Lenfadenopati/splenomegali,
- (%29) Abdominal semptomlar,
- Karaciğer en sık etkilenen organlardandır. Karaciğer tutulumu difüz hepatit ve karaciğer nodüllerine neden olabilir. Transplante edilen organda fonksiyon bozukluğu gelişmesi PTLH ve rejeksiyonun karışmasına neden olabilir,
- (%11) Allogreft disfonksiyonu (rejeksiyonla karışır),
- (%11) Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu nadir olup, kötü gidişlidir,
- Akciğer: Solunum ilişkili semptomlar ve/veya akciğer nodülleri varlığında PTLH akciğer enfeksiyonlarından ayırt edilmelidir,
- Ateş yüksekliği tek başına veya diğer belirtilerle birlikte en sık bildirilen semptomdur.
- Fulminan PTLH hızla müdahale edilmezse çoklu organ yetmezliği ile ölümle sonuçlanır.

KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Hastanın klinik ve laboratuvar değerlendirmesine başlarken alıcı ve vericinin EBV/CMV serolojisi; allogreftin tipi; transplantasyon sonrası ne kadar zaman geçtiği; alıcının transplantta yaşı not edilmelidir. İyi bir fizik inceleme yapılmalı, tanı koymada PTLH'yi akılda tutmanın önemi unutulmamalıdır.

- *Kan sayımı, periferik yayma,*
- *Serum biyokimyası:* Elektrolitler, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, ürik asit, LDH,

- *Serum immünglobulin düzeyleri* (akut faz reaktanı olarak da yükselebilir),
- *Serum IgE, IL-6, IL-10,*
- *Sitomegalovirus:* Antijenemi veya CMV-DNA,
- *HHV-6* da indirekt olarak PTLH için risk faktörüdür, CMV ile etkileşimi potansiyeldir,
- *EBV serolojisi:* En önemli olduğu dönem, transplanttan önce alıcı ve vericinin EBV serolojik durumunun bilinmesidir.

Humoral yanıt bozulmuş olacağından immün-komprime hastada seroloji güvenilir değildir. Bu hasta grubuna kan ve kan ürünleri uygulandığından pasif olarak EBV IgG antikorları geçebilir ve bu da sonuçları etkiler.

■ *Dokuda EBV nükleik asit ve proteinlerinin saptanması:* EBV ilişkili PTLH tanısı koymada önemlidir. RNA in situ hibridizasyonla “*EBV-encoded small nuclear RNA (EBER)*” saptanabilir. EBV latent antijenleri fikse edilmiş dokuda da immünohistokimyasal boyamalarla gösterilebilir (*EBNA-1, EBNA-2 and LMP-1*).^{78,79}

■ *EBV viral yükü:* Kantitatif EBV viral yük analizinin surveyans, tanı ve hastalığın monitörizasyonundaki yeri hâlen net değildir. Uluslararası referans standart değerlerin olmaması problemdir. Zaman içinde aynı hastanın aynı laboratuvarında tekrarlı değerlerle izleminin yapılması önerilmektedir.^{80,81} Erken PTLH ve semptomatik EBV enfeksiyonunda kantitatif EBV viral yük analizinin duyarlılık ve özgüllüğüne dair yapılan çalışmalar sınırlıdır. Yüksek riskli hasta grubu EBV viral yük tayini ile izlenmektedir. Ancak yapılan bu analizin spesifitesi düşüktür ve tanısal test olarak bakıldığında gereksiz bir analiz olduğu bildirilmektedir.^{82,83} Yüksek riskli bir hastada PTLH düşündürülen klinik varlığında, EBV viral yükü yüksek bulunursa, bu takdirde EBV ilişkili PTLH’de test sonucu anlam kazanmaktadır. En iyi çalışılmış ve en umut veren analiz, T-hücre restorasyonu veya EBV spesifik T-hücre yanıtının analizidir. EBV viral yük tayininin yanında eş zamanlı EBV spesifik T-hücre yanıtı analizinin yapılması duyarlılık ve pozitif öngörücü değeri artırmaktadır. Ancak bu analizler çok pahalıdır ve rutin laboratuvarlarda uygulanmamaktadır.^{84,85}

■ *Radyolojik değerlendirme:* PTLH düşünülen hastada baştan pelvise “head to pelvis” radyolojik değerlendirme önerilmektedir. İlk tanıda olası SSS lezyonunu atlamamak adına kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilmekte; pulmoner lezyon için yüksek çözünürlüklü BT (HRCT) ve lezyon saptanırsa biyopsi önerilmekte; abdominal lezyonlar için ultrasonografi (USG), BT veya MRG önerilmekte; intestinal hemoraji, persistan diyare, açıklanamayan kilo kaybı varlığında gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi, kullanımı standart olmasa da florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) önerilmektedir.^{86,87}

■ *Diğer testler:* Kemik sintigrafisi, kemik iliği aspirasyon/biyopsisi, lomber ponksiyon ve beyin-omurilik sıvısı incelemesidir.

■ *Histopatoloji:* Tanıda altın standarttır. Hücre fenotipi ve kaynağı (lineage); klonalite; EBV varlığı (EBER in situ hibridizasyon); onkogenlerde, tümör supresör genlerde ve kromozomlarda değişiklikler; alıcı yerine verici kaynaklı olması; tedavinin dayandırılacağı belirteçler (CD20 ekspresyonu, sitotoksik T-hücre epitoplari) hakkında bilgi sağlar. Rutin morfoloji, immünohistokimya, EBER in situ hibridizasyon incelemeleri mutlaka gereklidir.⁵⁹ Antijen reseptör genlerinin moleküler genetik çalışmaları klonaliteyi değerlendirmede yararlıdır. EBV klonalitesinin değerlendirilmesi, bazı lenfomalara özgü translokasyonların floresan in situ hibridizasyonla saptanması nadiren gerekir.

■ **Evreleme:** PTLH için özel bir evreleme bulunmamaktadır Aynen NHL’deki gibi Murphy evrelemesi uygulanmaktadır.⁸⁸ EBV pozitif PTLH varlığı immünohistokimya/in situ hibridizasyonla doğrulanmışsa EBV viral yük analizi yapılmalıdır.

POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIK GELİŞMESİNİ ÖNLEYİCİ YAKLAŞIM

Standart bir PTLH önleyici yaklaşım mevcut değildir, ancak merkezlerin uyguladığı protokoller mevcuttur. Transplant alıcısının PTLH gelişme riski değerlendirilmelidir. EBV serolojisi transplant ön-

cesinde bakılmış olmalı, EBV ve CMV enfeksiyon riskinin ne olduğu değerlendirilmelidir. Allogreft biyopsilerinde erken PTLH lezyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

SOLİD ORGAN ALICILARINDA PREEMPTİF STRATEJİLER

1. İmmünsupresyonun azaltılması
2. İmmünsupresyonun azaltılması + antiviral ajanlar±immünglobulin
3. Daha agresif yaklaşımlar (Daha ziyade HKHT hastalarında uygulanmaktadır/solid organ alıcılarında uygulamaları sınırlıdır)

- Düşük doz rituksimab
- Adoptif immünoterapi

İmmün azaltılması: Sitotoksik T hücre fonksiyonunun düzelmesi için immünsupresyonun en az %50 oranında azaltılması birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Pediatrik hastalarda yapılan çalışmalar yetersiz olmasına rağmen, immünsupresyonun azaltılmasıyla erken PTLH ve P-PTLH tedavisinde %20-80 başarı sağlanması beklenmektedir.^{89,90} SOT yapılan 67 hastalık bir erişkin çalışmada, sadece immünsupresyonun azaltılması ile %45 hastanın tedavi edildiği gösterilmiştir.⁹¹ Azaltılmış immünsupresyon; artmış rejeksiyon riski ile beraber olsa bile, karaciğer ve böbrek gibi yüksek rejeneratif potansiyeli olan organ nakillerinde daha tolere edilebilir bulunmaktadır.

mTOR inhibitörleri (rapamisin, sirolimus, everolimus): Bu grup ajanların hematolojik malignitelere tedavi edici etkinliği araştırılmaktadır. mTOR sinyal yolağının PTLH dokusunda aktive olduğu bulunmuştur.⁹² Rapamisinin EBV transforme B-hücre dizilerinde antiproliferatif etkisi in vitro gösterilmiştir.⁹³⁻⁹⁵ Bu konuda hâlen bir rasyonel yaklaşım yoktur ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antiviral tedavi ve rituksimab: Transplantasyon sonrası polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile EBV ve CMV-DNA ile ve CMV antijenemi izlemi ilişkili birçok protokol önerilmektedir.^{96,97} Yüksek riskli olduğu dönem boyunca haftalık (EBV'nin viral yük ikilenme zamanı 49-56 saat) viral yük ta-

kibi izlenmelidir. Düşük riskli popülasyonda da viral yük izlemi önemlidir.

Antiviral tedavi: Asemptomatik olup PZR ile EBV DNA pozitifliği saptanan SOT alıcılarında **antiviral tedavi** (gansiklovir, valgansiklovir, asiklovir veya sidofovir) verilmesi önerilmektedir.⁹⁶

Ritüksimab: PZR ile EBV-DNA pozitifliği saptanan, immünsupresif tedavinin azaltılmasıyla rejeksiyon riski yüksek olan SOT alıcılarının (örneğin; multiorgan transplant, kalp transplant alıcıları) bireysel olarak değerlendirilmesi ve **ritüksimab** uygulanması önerilmektedir.⁹⁶

Gerek çocuk gerekse de erişkin çalışmalarında T-hücre deplezyonlu allojeneik HKHT yapılmış ve EBV reaktivasyonu saptanmış hasta gruplarında ritüksimab uygulamasıyla tam yanıt alındığı, EBV-DNA'nın tam olarak temizlendiği ve PTLH'nin gelişmesinin önlenildiği, ancak ritüksimab alanlarda B-hücre fonksiyonunun yeniden yapılanmasının geciktiği ve enfeksiyöz mortalitenin arttığı raporlanmıştır.^{98,99}

İmmünprofilaksi: İntravenöz immünglobulin (IVIg) yoluyla pasif olarak EBV nötralize edici antikorların verilmesinin yeri net değildir.

Kemoterapi ve CD20'yi hedefleyen tedaviler: PTLH tedavisinde immünsupresyonun azaltılması ya da modifikasyonu son derece önemlidir. Ancak, bu uygulama başarısız olursa kemoterapi ve/veya immün tedaviler gündeme gelmektedir.¹⁰⁰⁻¹⁰⁵ Tablo 2'de pediatrik SOT alıcılarında PTLH tedavisinde kemoterapi/ritüksimab ve kemoterapi+ritüksimab kombinasyonu ile tedavi yanıtları özetlenmiştir. Kullanılan tedaviler ve yanıtları ile ilişkili literatürde çok sayıda yayına rastlanmaktadır.¹⁰²⁻¹¹⁰ Sonuçlar dikkate alındığında, erişkinlerde yaygın olarak kullanılan radyoterapi ve daha yoğun kemoterapi rejimlerinin pediatrik PTLH tedavisinde ilk sırada yer almadığı görülmekte, yoğun kemoterapiler çocuk yaş grubunda daha çok refrakter ve kötü prognozlu formlarda kullanılmaktadır. Sonuç olarak, anti-CD20 uygulamaları sonrası PTLH tedavisindeki dramatik düzelleme, pediatrik hasta grubunda CD20 pozitif PTLH tedavi şemalarında ritüksimabın standart tedaviler arasında yer almasını sağlamıştır.

TABLO 2: Pediatrik solid organ transplant alıcılarında PTLH tedavisinde kemoterapi/rituksimab ve kemoterapi+rituksimab kombinasyonu ile tedavi yanıtları.³⁷

Hasta sayısı	Transplant tipi	Patoloji	EBV durumu	Tedavi	Sonuç	Kaynak
36	Karaciğer (17) Karaciğer/ince barsak (5) Karaciğer/ince barsak/pankreas (1) İnce barsak (3) Böbrek (5) Kalp (3) Akciğer (2)			Siklofosfamid, prednizolon	TY %75 KY %8 İki yıllık OYH %69	102
40	Kalp (15) Böbrek (11) Akciğer (9) Diğer (5)	Polimorfik (27) Monomorfik (10) Hodgkin benzeri (2) Nonspesifik (1)	38/40 pozitif	Ritüksimab	TY %75 1,5 yıllık izlemde %83 yaşıyor	103
18	HKHT (8) Karaciğer (5) Kalp (4) Böbrek (1)	Polimorfik (13) Monomorfik (9)	18/18 pozitif	Ritüksimab	TY 8 KY 2	104
55	Kalp (11) Karaciğer (17) Böbrek (17) Akciğer (5) İnce barsak (2) Multiple (2)	Polimorfik (8) Monomorfik (29) Monomorfik ve Polimorfik (3)	55/55 Pozitif	Ritüksimab, siklofosfamid, prednizolon	TY %69 2 yıllık OYH %71	105

TY: Tam yanıt; KY: Kısmi yanıt; OYH: Olaysız yaşam hızı; PTLH: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık; EBV: Epstein-Barr virüsü; HKHT: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu.

T-HÜCRE TEDAVİLERİ

EBV spesifik sitotoksik T lenfositler: EBV spesifik STL'ler pek çok farklı yöntemle elde edilebilen ve çok sayıda merkezde kullanılabilen bir tedavi yöntemidir. En sık kullanılan yöntem, EBV'nin laboratuvar suşu ile enfekte edilmiş B-hücrelerinin kullanılmasıyla geliştirilen EBV-enfekte lenfoblastoid hücre dizilerinin antijen sunan hücreler olarak kullanılması ve EBV-STL'lerin IL-2 varlığında çoğaltılmasıdır. Konuyla ilgili çok sayıda çalışma vardır ve gelişmeler devam etmektedir.¹¹¹⁻¹¹⁷

Aşılar: Pediatrik solid organ alıcılarında EBV enfeksiyonunun önlenmesi etkin EBV aşısı ile ola-

bilir. Gp350 glikoproteinine karşı aşı geliştirilmiş ve çalışmalarda kullanılmıştır.¹¹⁸ EBV enfeksiyonunu önleyip önleyemediği net değildir.

Radyoterapi: Pediatrik PTLH'de radyoterapi uygulamasına dair sınırlı veri mevcuttur.

Gelecek: PoTLH immünolojik ve onkolojik bir hastalıktır. Günümüzde standart tedavi yaklaşımı, azaltılmış dozda kemoterapinin rituksimab ile birlikte uygulanmasıdır. Tedavide hedefe yönelik immün temele dayalı kombine tedavilerin kullanımı gündemdedir. "Children Oncology Group (COG)" tarafından günümüzde geliştirilmeye çalışılan tedavi modelinde, hastalar sitotoksik ajanlara maruz kalmaksızın, rituksimab ve

EBV spesifik T lenfositlerin kullanılmasıyla PTLH'nin tedavisi gündemdedir.

Günümüzde Türkiye'de pek çok üniversite hastanesi, eğitim ve araştırma hastaneleri ve özel hastanelerde giderek artan sayıda pediatrik SOT ve HKHT yapılmakta ve giderek artan sayıda PTLH gelişen çocuk olgular bildirilmektedir.¹⁵⁻³⁰ Kendi merkezimizde izlediğimiz hastalarda PTLH deneyimimiz Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi'nde ve Uluslararası 46. SIOP "International Society of Paediatric Oncology" Kongresi'nde sunulmuştur.¹¹⁹

Ülkemizde çocuk hastalar için özel bir transplantasyon kayıt sisteminin oluşturulmasına ve transplantasyon yapılan çocuk hasta grubunun gerek PTLH gelişme riski gerekse diğer onkolojik hastalıkların gelişme riski açısından standart bir izlem politikasının geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Ülkemiz için standart bir Pediatrik Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık İzlem ve Tedavi Protokolü Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ile işbirliği içinde geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

- Ertem M. [Pediatric stem cell transplantation activities]. 7. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. Kongre Kitabı. Ankara: MİKİ Matbaacılık; 2012. p.60-1.
- Karakayali H, Haberal M. The history and activities of transplantation in Turkey. *Transplant Proc* 2005;37(7):2905-8.
- Moray G, Arslan G, Haberal M. The history of liver transplantation in Turkey. *Exp Clin Transplant* 2014;12 (Suppl 1):20-3.
- Tokalak I, Karakayali H, Moray G, Bilgin N, Haberal M. Coordinating organ transplantation in Turkey: effects of the National Coordination Center. *Prog Transplant* 2005;15(3): 283-5.
- Arpali E, Kocak B, Karatas C, Kanmaz T, Nayir A, Kalayoğlu M. What has changed in pediatric kidney transplantation in Turkey? Experience of an evolving center. *Transplant Proc* 2013;45(3):908-12.
- Turkey Statistical Institute. [Health]. İstatistiklerle Türkiye 2013. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu Matbaası; 2013. p.18-23.
- Kanmaz T, Yankol Y, Mecit N, Durmaz O, Acarli K, Kalayoğlu M. Pediatric liver transplant: a single-center study of 100 consecutive patients. *Exp Clin Transplant* 2014;12(1): 41-5.
- Gross TG, Steinbuch M, Defor T, Shapiro RS, McGlave P, Ramsay NK, et al. B cell lymphoproliferative disorders following hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, treatment and outcome. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(3): 251-8.
- Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socié G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999;94(7):2208-16.
- Socié G, Curtis RE, Deeg HJ, Sobocinski KA, Filipovich AH, Travis LB, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18(2):348-57.
- Everly MJ, Bloom RD, Tsai DE, Trofe J. Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Ann Pharmacother* 2007;41(11):1850-8.
- Hussein K, Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients. *Pathobiology* 2013;80(6):289-96.
- Hussein K, Maecker-Kolhoff B, Klein C, Kreipe H. [Transplant-associated lymphoproliferation]. *Pathologe* 2011;32(2):152-8.
- Shroff R, Rees L. The post-transplant lymphoproliferative disorder-a literature review. *Pediatr Nephrol* 2004;19(4):369-77.
- Akar Özkan E, Ozdemir BH, Deniz EE, Tunca MZ, Haberal M. Posttransplant lymphoproliferative disorder after liver and kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2014;12 (Suppl 1): 142-8.
- Akdur A, Kırnap M, Yıldırım S, Altundağ Ö, Moray G, Haberal M. Posttransplant malignancies in liver transplant recipients. *Exp Clin Transplant* 2014;12(Suppl 1):162-5.
- Sevmis S, Pehlivan S, Shabazov R, Karakayali H, Ozcay F, Haberal M. Posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41(7):2881-3.
- Comak E, Akman S, Ongut G, Colak D, Koyun M, Dogan CS, et al. Epstein-Barr virus infection in children with renal transplantation: 17 years experience at a single center. *Ren Fail* 2014;36(5):760-6.
- Timurağaoğlu A, Uğur-Bilgin A, Colak D, Tuncer M, Gölbashi I, Hazar V, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38 (2):641-5.
- Kavaz A, Özçakar ZB, Bulum B, Tüzüner A, Keven K, Şengül Ş, et al. Pediatric renal transplantation: a single center experience. *Transplant Proc* 2013;45(3):917-8.
- Atasever A, Bacakoglu F, Uysal FE, Nalbantgil S, Karyagdi T, Guzelant A, et al. Pulmonary complications in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38(5):1530-4.
- Aydogdu S, Cakir M, Arıkan C, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Yılmaz F, et al. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. *Pediatr Transplant* 2007;11(6):634-40.
- Corapçioğlu F, Olgun N, Sarialioğlu F, Uysal KM, Oren H, Sercan O. MLL-AF4 gene rearrangement in a child with Epstein-Barr virus-related posttransplant B-cell lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(9):740-2.
- Yılmaz A, Hazar V, Akçam M, İnanç-Gürer E, Ceken K, Artan R. Burkitt's lymphoma following a pediatric liver transplantation: predictive negative value of serologic response to Epstein-Barr virus. *Turk J Pediatr* 2007;49(4): 434-6.
- Akar Özkan E, Ozdemir BH, Yılmaz Akçay E, Ok Atılğan A, Haberal M. T-cell acute lymphoblastic leukemia after liver transplant. *Exp Clin Transplant* 2014;12(Suppl 1):139-41.
- Akar Özkan E, Ozdemir BH, Akdur A, Deniz EE, Haberal M. Burkitt lymphoma after transplant: an aggressive lymphoproliferative disease. *Exp Clin Transplant* 2014;12(Suppl 1): 136-8.
- Paydaş S, Paydaş S, Balal M, Açıkalın A, Ergin M, Gürkan E, et al. Late onset Epstein-Barr virus seropositive posttransplant lymphoproliferative disorder in two renal transplant recipients. *Turk J Haematol* 2013;30(3): 315-20.

28. Mirza EI, Mutluay R, Suyani E, Okyay GU, Akyurek N, Aki SZ, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder with lung involvement in a renal transplant recipient. *Exp Clin Transplant* 2011;9(6):425-8.
29. Koyun M, Hazar V, Akkaya B, Comak E, Gökçeoğlu AU, Doğan CS, et al. A case report: hepatic posttransplant lymphoproliferative disorder in a non-liver transplant patient. *Transplant Proc* 2011;43(5):2102-6.
30. Mutlubas F, Mir S, Ozkayin N, Ozbek SS, Kantar M, Sen S. A late-onset Epstein-Barr virus-related lymphoma completely remitted in a child with renal allograft. *Transplant Proc* 2007;39(5):1679-82.
31. Ibrahim HA, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Adv Hematol* 2012;2012: 230173.
32. Clarke CA, Morton LM, Lynch C, Pfeiffer RM, Hall EC, Gibson TM, et al. Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. *Br J Cancer* 2013;109(1): 280-8.
33. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, Fieuwis S, Wlodarska I, Morscio J, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2013;54(11):2433-40.
34. Herreman A, Dierickx D, Morscio J, Camps J, Bittoun E, Verhoef G, et al. Clinicopathological characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single-center series of nine cases and meta-analysis of 147 reported cases. *Leuk Lymphoma* 2013;54(10): 2190-9.
35. Kumar S, Kumar D, Kingma DW, Jaffe ES. Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma in a renal transplant patient. *Am J Surg Pathol* 1993;17(10):1046-53.
36. Kwong YL, Lam CC, Chan TM. Post-transplantation lymphoproliferative disease of natural killer cell lineage: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Haematol* 2000;110(1):197-202.
37. Wistinghausen B, Gross TG, Bollard C. Post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(6):520-31.
38. Mynarek M, Schober T, Behrends U, Maecker-Kolhoff B. Posttransplant lymphoproliferative disease after pediatric solid organ transplantation. *Clin Dev Immunol* 2013;2013: 814973.
39. Allen UD, Preiksaitis JK; AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):107-20.
40. Green M, Michaels MG. Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 3): 41-54.
41. Allen U, Preiksaitis J; AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S87-96.
42. Allen U, Hébert D, Moore D, Dror Y, Wasfy S; Canadian PTLD Survey Group--1998. [Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients, 1988-97: a Canadian multi-centre experience. *Pediatr Transplant* 2001;5(3):198-203.
43. Allen U, Hébert D, Petric M, Tellier R, Tran D, Superina R, et al. Utility of semiquantitative polymerase chain reaction for Epstein-Barr virus to measure virus load in pediatric organ transplant recipients with and without post-transplant lymphoproliferative disease. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):145-50.
44. Capello D, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: role of viral infection, genetic lesions and antigen stimulation in the pathogenesis of the disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009;1(2):e2009018.
45. Mañez R, Breinig MC, Linden P, Wilson J, Torre-Cisneros J, Kusne S, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997;176(6):1462-7.
46. Nash CL, Price LM, Stewart DA, Sepandj F, Yilmaz S, Barama A. Early gastric post-transplantation lymphoproliferative disorder and *H pylori* detection after kidney transplantation: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2000;14(8):721-4.
47. Ponticelli C. Herpes viruses and tumours in kidney transplant recipients. The role of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6): 1769-75.
48. Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Großhennig A, Hussein K, et al. Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2013;95(1):240-6.
49. Mucha K, Foronczewicz B, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M, Lerut J, Paczek L. Post-transplant lymphoproliferative disorder in view of the new WHO classification: a more rational approach to a protean disease? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2089-98.
50. Dhamidharka VR, Tejani AH, Ho PL, Harmon WE. Post-transplant lymphoproliferative disorder in the United States: young Caucasian males are at highest risk. *Am J Transplant* 2002;2(10):993-8.
51. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4(2): 222-30.
52. D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Chin LT, Fernandez LA, Yaggi G, Levenson G, et al. Liver transplantation in pediatric patients: twenty years of experience at the University of Wisconsin. *Pediatr Transplant* 2007;11(6):661-70.
53. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariegos G, Green M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg* 2002;236(4):429-36.
54. Pinho-Apezato ML, Tannuri U, Tannuri AC, Mello ES, Lima F, Gibelli NE, et al. Multiple clinical presentations of lymphoproliferative disorders in pediatric liver transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2010;42(5):1763-8.
55. Chinnock R, Webber SA, Dipchand AI, Brown RN, George JF; Pediatric Heart Transplant Study. A 16-year multi-institutional study of the role of age and EBV status on PTLD incidence among pediatric heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12(11):3061-8.
56. Cohen AH, Sweet SC, Mendeloff E, Mallory GB Jr, Huddleston CB, Kraus M, et al. High incidence of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1252-5.
57. Elidemir O, Kancherla BS, Schechter MG, McKenzie ED, Morales DL, Heinle JS, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric lung transplant recipients: recent advances in monitoring. *Pediatr Transplant* 2009;13(5):606-10.
58. Quintini C, Kato T, Gaynor JJ, Ueno T, Selvaggi G, Gordon P, et al. Analysis of risk factors for the development of posttransplant lymphoproliferative disorder among 119 children who received primary intestinal transplants at a single center. *Transplant Proc* 2006;38(6):1755-8.
59. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al; Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and British Transplantation Society. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients-BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010;149(5):675-92.
60. Dhamidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, Meier-Kriesche HU. Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLD risk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *Am J Transplant* 2012;12(4):976-83.
61. Fernández MC, Bes D, De Dávila M, López S, Cambaceres C, Dip M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after pediatric liver transplantation: characteristics and outcome. *Pediatr Transplant* 2009;13(3):307-10.

62. Dharnidharka VR, Araya CE. Post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):731-6.
63. Mendoza F, Kunitake H, Laks H, Odum J. Post-transplant lymphoproliferative disorder following pediatric heart transplantation. *Pediatr Transplant* 2006;10(1):60-6.
64. Abu-Elmagd KM, Mazariagos G, Costa G, Soltys K, Bond G, Sindhi R, et al. Lymphoproliferative disorders and de novo malignancies in intestinal and multivisceral recipients: improved outcomes with new outlooks. *Transplantation* 2009;88(7):926-34.
65. Morscio J, Dierickx D, Tousseyn T. Molecular pathogenesis of B-cell posttransplant lymphoproliferative disorder: what do we know so far? *Clin Dev Immunol* 2013;2013:150835.
66. Sabattini E, Bacci F, Sagrarnoso C, Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica* 2010;102(3):83-7.
67. Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A. [Post-transplant lymphoproliferative disorders]. In: Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, eds. WHO Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008. p.343-51.
68. Nourse JP, Jones K, Gandhi MK. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders: pathogenetic insights for targeted therapy. *Am J Transplant* 2011;11(5):888-95.
69. Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, Moll MZ, Chadburn A, Gordon LI. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010;12(6):383-94.
70. Nalesnik MA. The diverse pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders: the importance of a standardized approach. *Transpl Infect Dis* 2001;3(2):88-96.
71. Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Großhennig A, Hussein K, et al. Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2013;95(1):240-6.
72. Webber SA, Naftel DC, Fricker FJ, Olesnevich P, Blume ED, Addonizio L, et al; Pediatric Heart Transplant Study. Lymphoproliferative disorders after paediatric heart transplantation: a multi institutional study. *Lancet* 2006;367(9506):233-9.
73. Maecker B, Jack T, Zimmermann M, Abdul-Khaliq H, Burdelski M, Fuchs A, et al. CNS or bone marrow involvement as risk factors for poor survival in posttransplantation lymphoproliferative disorders in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4902-8.
74. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol* 2001;1(1):75-82.
75. Olagne J, Caillard S, Gaub MP, Chenard MP, Moulin B. Post-transplant lymphoproliferative disorders: determination of donor/recipient origin in a large cohort of kidney recipients. *Am J Transplant* 2011;11(6):1260-9.
76. Heyny-von Haussen R, Klingel K, Riegel W, Kandolf R, Mall G. Posttransplant lymphoproliferative disorder in a kidney-pancreas transplanted recipient: simultaneous development of clonal lymphoid B-cell proliferation host and donor origin. *Am J Surg Pathol* 2006;30(7):900-5.
77. Leblond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998;16(6):2052-9.
78. Young L, Alfieri C, Hennessy K, Evans H, O'Hara C, Anderson KC, et al. Expression of Epstein-Barr virus transformation-associated genes in tissues of patients with EBV lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 1989;321(16):1080-5.
79. Fanaian NK, Cohen C, Waldrop S, Wang J, Shehata BM. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA: automated in-situ hybridization (ISH) compared with manual ISH and immunohistochemistry for detection of EBV in pediatric lymphoproliferative disorders. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12(3):195-9.
80. Hayden RT, Hokanson KM, Pounds SB, Bankowski MJ, Belzer SW, Carr J, et al; U.S. EBV Working Group. Multicenter comparison of different real-time PCR assays for quantitative detection of Epstein-Barr virus. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):157-63.
81. Preiksaitis JK, Pang XL, Fox JD, Fenton JM, Caliendo AM, Miller GG; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Interlaboratory comparison of Epstein-Barr virus viral load assays. *Am J Transplant* 2009;9(2):269-79.
82. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, Vogl DT, Arnoldi S, Kotloff R, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant* 2008;8(5):1016-24.
83. Gärtner BC, Fischinger J, Schäfer H, Einsele H, Roemer K, Müller-Lantzsch N. Epstein-Barr viral load as a tool to diagnose and monitor post-transplant lymphoproliferative disease. *Recent Results Cancer Res* 2002;159:49-54.
84. Smets F, Latine D, Bazin H, Reding R, Otte JB, Buts JP, et al. Ratio between Epstein-Barr viral load and anti-Epstein-Barr virus specific T-cell response as a predictive marker of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2002;73(10):1603-10.
85. Hopwood PA, Brooks L, Parratt R, Hunt BJ, Bokhari M, Thomas JA, et al. Persistent Epstein-Barr virus infection: unrestricted latent and lytic viral gene expression in healthy immunosuppressed transplant recipients. *Transplantation* 2002;74(2):194-202.
86. Bianchi E, Pascual M, Nicod M, Delaloye AB, Duchosal MA. Clinical usefulness of FDG-PET/CT scan imaging in the management of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2008;85(5):707-12.
87. McCormack L, Hany TI, Hübner M, Petrowsky H, Mülhaupt B, Knuth A, et al. How useful is PET/CT imaging in the management of post-transplant lymphoproliferative disease after liver transplantation? *Am J Transplant* 2006;6(7):1731-6.
88. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkins lymphoma: dissimilarities with lymphoma in adults. *Semin Oncol* 1980;7(3):332-9.
89. Gross TG, Savoldo B, Punnett A. Posttransplant lymphoproliferative diseases. *Pediatr Clin North Am* 2010;57(2):481-503.
90. Murukesan V, Mukherjee S. Managing post-transplant lymphoproliferative disorders in solid-organ transplant recipients: a review of immunosuppressant regimens. *Drugs* 2012;72(12):1631-43.
91. Reshef R, Vardhanabuthi S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder (bigstar). *Am J Transplant* 2011;11(2):336-47.
92. El-Salem M, Raghunath PN, Marzec M, Wlodarski P, Tsai D, Hsi E, et al. Constitutive activation of mTOR signaling pathway in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Lab Invest* 2007;87(1):29-39.
93. Nepomuceno RR, Balatoni CE, Natkunam Y, Snow AL, Krams SM, Martinez OM. Rapamycin inhibits the interleukin 10 signal transduction pathway and the growth of Epstein Barr virus B-cell lymphomas. *Cancer Res* 2003;63(15):4472-80.
94. Cullis B, D'Souza R, McCullagh P, Harries S, Nicholls A, Lee R, et al. Sirolimus-induced remission of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5):e67-72.
95. Krams SM, Martinez OM. Epstein-Barr virus, rapamycin, and host immune responses. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13(6):563-8.
96. EBV Work Group, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based clinical care guideline for Management of EBV-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant. Cincinnati Children's Hospital Medical Center Guideline. Guideline 18. 2011. p.1-18.

97. Yale School of Medicine. CMV Viral Load: PCR to Replace Antigenemia at YNHH. Yale School of Medicine Clinical Virology Newsletters. Lab News 2009;18(2):1-2.
98. van Esser JW, Niesters HG, van der Holt B, Meijer E, Osterhaus AD, Gratama JW, et al. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99(12): 4364-9.
99. Worth A, Conyers R, Cohen J, Jagani M, Chiesa R, Rao K, et al. Pre-emptive rituximab based on viraemia and T cell reconstitution: a highly effective strategy for the prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease following stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2011;155(3):377-85.
100. Green M, Michaels MG, Katz BZ, Burroughs M, Gerber D, Shneider BL, et al. CMV-IVIG for prevention of Epstein Barr virus disease and posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6(8):1906-12.
101. Jaksch P, Wiedemann D, Kocher A, Muraközy G, Augustin V, Klepetko W. Effect of cytomegalovirus immunoglobulin on the incidence of lymphoproliferative disease after lung transplantation: single-center experience with 1157 patients. *Transplantation* 2013;95(5):766-72.
102. Gross TG, Bucuvalas JC, Park JR, Greiner TC, Hinrich SH, Kaufman SS, et al. Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive posttransplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6481-8.
103. Webber S, Harmon W, Faro A, Green M, Sarwal M, Hayashi R, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory PTLN after pediatric solid organ transplantation: multicenter experience from a registry and from a prospective clinical trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004;104(11):746.
104. Messahel B, Taj MM, Hobson R, Hadzic N, Ramsay A, Hann I, et al. Single agent efficacy of rituximab in childhood immunosuppression related lymphoproliferative disease: a United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) retrospective review. *Leuk Lymphoma* 2006;47(12): 2584-9.
105. Gross TG, Orjuela MA, Perkins SL, Park JR, Lynch JC, Cairo MS, et al. Low-dose chemotherapy and rituximab for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): a Children's Oncology Group Report. *Am J Transplant* 2012;12(11): 3069-75.
106. Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Woessmann W, Meinhardt A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia* 2011;25(1):153-60.
107. Schechter T, Gassas A, Weitzman S, Grant D, Pollock-BarZiv S, Dipchand A, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation following solid-organ transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(10):1321-5.
108. Taj MM, Messahel B, Mycroft J, Pritchard-Jones K, Baker A, Height S, et al. Efficacy and tolerability of high-dose methotrexate in central nervous system positive or relapsed lymphoproliferative disease following liver transplant in children. *Br J Haematol* 2008;140(2):191-6.
109. Traum AZ, Rodig NM, Pilichowska ME, Somers MJ. Central nervous system lymphoproliferative disorder in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2006;10(4):505-12.
110. Bonney DK, Htwe EE, Turner A, Kelsey A, Shabani A, Hughes S, et al. Sustained response to intrathecal rituximab in EBV associated Post-transplant lymphoproliferative disease confined to the central nervous system following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(3): 459-61.
111. Bollard CM, Gottschalk S, Helen Huls M, Leen AM, Gee AP, Rooney CM. Goodmanufacturing practice-grade cytotoxic T lymphocytes specific for latent membrane proteins (LMP)-1 and LMP2 for patients with Epstein-Barr virus-associated lymphoma. *Cytotherapy* 2011;13(5):518-22.
112. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, Hale GA, Rousseau A, Smith CA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood* 2010;115(5):925-35.
113. Comoli P, Labirio M, Basso S, Baldanti F, Grossi P, Furione M, et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood* 2002;99(7): 2592-8.
114. Comoli P, Maccario R, Locatelli F, Valente U, Basso S, Garaventa A, et al. Treatment of EBV-related post-renal transplant lymphoproliferative disease with a tailored regimen including EBV-specific T cells. *Am J Transplant* 2005;5(6):1415-22.
115. Savoldo B, Goss JA, Hammer MM, Zhang L, Lopez T, Gee AP, et al. Treatment of solid organ transplant recipients with autologous Epstein Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs). *Blood* 2006;108(9):2942-9.
116. Haque T, Wilkie GM, Taylor C, Amlot PL, Murad P, Iley A, et al. Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. *Lancet* 2002;360(9331):436-42.
117. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, Higgins CD, Urquhart G, Wingate P, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive post-transplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* 2007;110(4):1123-31.
118. Rees L, Tizard EJ, Morgan AJ, Cubitt WD, Finerty S, Oyewole-Eletu TA, et al. A phase I trial of Epstein-Barr virus gp350 vaccine for children with chronic kidney disease awaiting transplantation. *Transplantation* 2009;88(8): 1025-9.
119. Olgun N, Mutafoğlu K, İnce D, Büke E, Kız-mazoğlu D, Kılıç M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders: Experience of three patients. *The 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 2014. Pediatric Blood and Cancer* 2014; 61(S2):S321.