

Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Gelişen Kraniyal Tutulumlu Büyük B Hücreli Lenfoma: Olgu Sunumu

B CELL LYMPHOMA WITH CRANIAL INVOLVEMENT, DEVELOPED AFTER LIVER TRANSPLANTATION: A CASE REPORT

Ahmet DANALIOĞLU*, Murat AKYILDIZ**, Çetin KARACA*, Beşir KESİCİ**, Sadakat ÖZDİL***, Güngör BOZTAŞ****, Zeynel MUNGAN****, Sabahattin KAYMAKOĞLU****

* Uz.Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Gastroenterohepatoloji BD,

** Asis.Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Gastroenterohepatoloji BD,

*** Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Gastroenterohepatoloji BD,

****Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

Özet

Amaç: Solid organ transplantasyonu sonrası immünoşüpresif tedaviye bağlı malignite gelişme riskinin gözden geçirilmesi.

Olgu Sunumu: Hepatit D virüsüne bağlı dekompanse karaciğer sirozu nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan 41 yaşındaki erkek hastada 7. yılda nörolojik bulgular gelişti. Ameliyat sonrası immünoşüpresif tedavi olarak takrolimus kullanmakta olan hastada beyin ve mide tutulumlu büyük B hücreli lenfoma saptandı. Lenfomaya yönelik tedavisi planlanan hasta ilerleyici karaciğer ve böbrek yetersizliği tablosu ile kaybedildi.

Sonuç: Transplantasyon sonrası görülen komplikasyonlar hastaların yaşam kalitesini ve prognozu belirler.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer transplantasyonu, Takrolimus, Büyük B hücreli lenfoma

T Klin Gastroenterohepatoloji, 2003, 14:191-194

Summary

Objective: After solid organ transplantation, the risk of malignancy increases because of immunosuppressive therapy.

Case Report: We reported a 41 years old man who had liver transplantation seven years ago because of HDV related decompensated liver disease. He had been receiving tacrolimus as immunosuppressive. He was admitted to hospital with neurological complaints. After clinical and laboratory investigation, the patient had received a diagnosis of B cell lymphoma with brain and stomach involvement. The disease progressed quickly and the patient died of hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome before starting of planned therapy.

Conclusion: Complications developing after transplantation predict life quality and prognosis.

Key Words: Liver transplantation, Tacrolimus, B cell lymphoma

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:191-194

Posttransplant lenfoproliferatif hastalık, organ transplantasyonu sonrasında gelişebilen komplikasyonlardan birisidir. Karaciğer transplantasyonu (KCT) sonrasında yetişkinlerde görülme sıklığı %1,8-4 oranındadır. Yakın takip, erken tanı ve enerjik bir şekilde tedavi gerekir. Burada karaciğer transplantasyonu sonrasında nadir görülen, kraniyal tutulumlu büyük B hücreli lenfoma olgusu sunulmaktadır.

Olgu

41 yaşında, erkek hasta. Hepatit D virüsüne bağlı dekompanse karaciğer sirozu nedeniyle 1995'de Almanya'da kadavradan ortotopik karaci-

ğer transplantasyonu uygulanmış. Posttransplant dönemde takrolimus, steroid ve azatiopridin oluşan üçlü immünoşüpresif tedavi başlanmış. Steroid 6. ayda, azatioprin 2. yılda kesilmiş ve daha sonra takrolimus ile devam edilmiş. Hepatit B enfeksiyon nüksünü önlemek için ayrıca hepatit B virüs immünglobülin profilaksisi uygulanan hasta düzenli olarak takiplerine gitmemiş ve ilaç dozlarını kendisi azaltarak düzenlemiş. Eylül 2001 de çift görme yakınmasıyla başvurduğu nöroloji polikliniğindeki muayenesinde 3, 4 ve 6. kraniyal sinir paralizisi saptanması üzerine kavernoöz sinüs trombozu ön tanısı ile hastanemiz nöroloji servisine

yatırılmış. Kraniyal MR görüntüleme ve lomber ponksiyonda özellik saptanmamış. Kraniyal sinir felci nedeniyle 60 mg/gün prednizolon IV uygulanmış ve çift görme yakınması gerilemiş. Dispeptik şikayetleri nedeniyle yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde grade 2 özofagus varisi, gastrik ülser, gastrik varis, mide korpusunda şüpheli infiltratif tümör ve endoskopik biyopside ise büyük B hücreli lenfoma saptanmış. Nöroloji anabilim dalı tarafından radyolojik olarak gösteri-lememesine rağmen, hastanın kraniyal sinir felci lenfomanın kraniyal tutulumuna bağlanmış. Toraks BT'si normal olan hastanın batın BT'de portal ven ana trunkusunda trombus, sirotik karaciğer, normal safra yolları, splenomegali, pankreas korpus kuyruk bileşke yerinde 5x5 cm nodüler kitle, mide büyük kurvaturu boyunca ant-ruma uzanım gösteren diffüz duvar kalınlaşması, ince barsak ansları ve çekumda diffüz duvar kalınlaşması saptanmış. Kliniğimizle konsülte edilen hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı servisimize yatırıldı.

Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik bulunmayan hastanın 30 paket/yıl sigara öyküsü vardı.

Fizik muayenede bilinç açık, oryantasyonu tam, mukozalar soluk, subikterik, kas atrofisi, palmar eritemi, pretibyal yumuşak ödemi ve tırnak matlaşmasına ek olarak her iki uyluk medialinde 2-3 cm büyüklüğünde pake oluşturmuş, lastik kıvamında ağrısız, mobil lenfadenopatileri vardı. Karaciğer matitesi alınamıyor ve karaciğer ele gelmiyordu. Traube alanı kapalı, dalak 8 cm sertçe, ağrısız olarak palpabl idi. Göbek 4 cm altında perküte edilen serbest asit mevcuttu. Nörolojik muayene ve diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde eritrosit sedimantasyon hızı 22 mm/saat, Hb 10 g/dl, Hct %30, lökosit 1680/mm³, nötrofil 100/mm³, trombosit 19000/mm³, glikoz 88 mg/dl, kreatinin 0,8 mg/dl, AST 15 U/L, ALT 18 U/L, ALP 145 U/L, GGT 12 U/L, total bilirubin 1,52 mg/dl, direkt bilirubin 0,55 mg/dl, indirekt bilirubin 0,97 mg/dl, kolesterol 121 mg/dl, trigliserit 92 mg/dl, total protein 4,8 g/dl, albumin 2,6 g/dl, gamma globulin 1,3 g/dl, PT 20,5 sn (kontrol 12,6 sn), aPTT 34,4 sn (kontrol 33 sn) saptandı.

Viral Markerlar: HBsAg (+), AntiHBs(-), AntiHCV(-), AntiHDV total(+).

Asit tetkikinde serum-asit albumin farkı 2.5 g, kolesterol 45 mg/dl, asit sıvısında total hücre 380/mm³ idi. Sitolojik inceleme PNL 180/mm³ idi. Sitolojik inceleme PNL 180/mm³ ve seyrek lenfosit içeren sıvı olarak yorumlandı.

Hastaya bu anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına dayanarak posttransplant karaciğer sirozu ve kranial tutulumlu büyük B hücreli lenfoma tanıları kondu. Ağır derecede pansitopenisi hipersplenizmle açıklanabileceği gibi lenfomanın kemik iliği tutulumunun da katkısı olabileceği düşünüldü. Periferik yaymada atipik hücre saptanmadı. Kemik iliği aspirasyonunda %2 oranında atipik, vakuollü hücre görüldü. Kemik iliği biyopsisi normoselüler olarak yorumlandı. Üst GİS endoskopisinde grade 2 özofagus varisi, korpus distalinde 3-4 cm çaplı, şekli mantara benzeyen, üzeri yer yer eksuda ile kaplı tümoral lezyon, duodenumda erozyonlar görüldü (Şekil 1). Batın BT görüntülemesinde ana portal vende trombus saptanması üzerine yapılan doppler USG; ana portal ven, sağ ve sol dalı çapları azalmış olup duvar ekojeniteleri artmış (kronik rekanalize trombus), portal vende akım yönü hepatofugal, splenik vende lümen açık, akım yönü ve formu normal, spontan splenorenal şant olarak yorumlandı. Hematoloji, nöroloji ve onkoloji ile birlikte yapılan yeniden değerlendirmeler sonrasında

Şekil 1. Karaciğer Tx sonrası gelişen lenfoma mide tutulumu. Endoskopik görüntü

sistemik ve intratekal kemoterapi ile beraber kraniyal radyoterapi yapılmasına karar verildi. Ancak sistemik kemoterapi uygulamadan önce karaciğer rezervi açısından biyopsi yapılması kararlaştırıldı. Ağır pansitopeni ve PT uzunluğu nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılamadı. Takibinde lenfadenopatilerde ilerleme, daha önce olmayan aksiller lenfadenopati ve sağ alt kadranda nodüllerin ele gelmesi nedeniyle tekrar batın-toraks BT görüntüleme yapıldı. Bu dönemde hastanın ancak narkotik analjeziklerle geçen şiddetli karın ağrıları gelişti. Kontrol BT'de lezyonların progresyon gösterdiği (Şekil 2 ve 3) izlendi. Klinik olarak genel durumu hızla kötüleşen hastaya karaciğer rezervinin yetersiz olması (PT uzunluğu, hipoalbuminemi, görüntülemelerde karaciğerin sirotik görülmesi) ve ağır pansitopenisi nedeniyle kemoterapi yapılamadı. Takibinde hepatik ensefalopati gelişti. Destekleyici tedaviye rağmen diürezisi azalan, kreatinin değerinde artma saptanan ve ensefalopatiden çıkamayan hasta karaciğer ve böbrek yetmezliği tablosuyla eksitus oldu.

Tartışma

Ülkemizde solid organ transplantasyonu sayısı her yıl bir öncekine oranla artmakta bunun sonucu olarak nakil sonrası problemlerle daha sık olarak karşılaşmaktadır. Greft fonksiyonları iyi transplantasyonlu olan hastalarda immünoşüpresyona bağlı olarak çeşitli komplikasyonlar görülebilmek-

Şekil 3. KC Tx sonrası lenfoma kolon ve mesenterik kitle

tedir. Bu komplikasyonlar içinde viral, bak-teriyel ve fungal infeksiyonlar ilk sırayı almaktadır (1,2). De novo malignite gelişimi de komplikasyonlardan birisidir. Normal popülasyona göre bu hastalarda lenfoma, deri ve kolorektal kanser daha yüksek oranda görülür. Günümüzde böbrek transplantasyonu karaciğer transplantasyonuna oranla daha sık yapıldığından nakil sonrası komplikasyonlarla ilgili tecrübe bu sahada daha fazladır. Yakın bir tarihte Haberal ve arkadaşları yayınladıkları “böbrek transplantasyonundan sonra malign tümörler” konulu bir makalede belirli tümörlerin sıklığının 14-500 kat arttığını bildirmişlerdir. Buna göre tümör gelişme sıklığı %4-18 oranındadır ve her yıl artmaktadır (3).

Karaciğer transplantasyonu sonrasında yetişkinlerde lenfoma görülme insidansı %1,8-4 oranındadır (4). Azatioprin, takrolimus, siklosporin gibi immünoşüpresif ajanların lenfoproliferatif hastalık gelişimi ile olan ilişkisi bilinmektedir. Epstein-Barr virüsünün da lenfoproliferatif hastalık gelişiminde rol oynadığı ve immünoşüpresyonun azaltılmasıyla gerileyebildiği gösterilmiştir (5). Özellikle çocuklarda karaciğer transplantasyonu sonrası immünoşüpresif kullanımına bağlı tümör gelişimi önemli bir sorun olarak ortaya çıkmakta ve bu tümörlerin %50'sini lenfoproliferatif hastalıklar oluşturmaktadır (6). Yine posttransplant “mucosa associated lymphoid tissue” (MALT) lenfoma H. Pylori ile ilişkili bulunmuş ve antibiyoterapiyle gerileyebildiği bildirilmiştir (7).

Şekil 2. KC Tx Sonrası Lenfoma mide tutulumu

Bir çalışmada KCT yapılan 174 hastanın 21'inde toplam 23 malignite geliştiği (%12), bir vakanın da B hücreli lenfoma olduğu bildirilmiştir. De novo malignite gelişimi açısından toplam risk 5, 10, 15 yıllık izlemde sırasıyla %6, %25 ve %55 olarak bildirilmiştir (8). Aynı çalışmada 40 yaş üzerinde olmak ve pretransplant immünoşüpresyon risk faktörleri olarak belirlenmiştir (8). Lenfotropik virüslerin de lenfoma gelişmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiş ancak HCV'nin ilişkisi tam olarak gösterilememiştir (6).

Literatürde KCT yapılan 457 hastanın 11'inde (%2,4) lenfoproliferatif hastalık geliştiği ve hepsinin de EBV ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9,10). Primer olarak santral sinir sistemi (SSS) lenfoması %0,2 olguda bildirilmiştir. Bir hastada hem primer SSS hem de abdominal tutulumlu büyük B hücreli lenfoma bildirilmiş ve her iki lezyonda EBV(+) saptanmıştır.

KCT sonrasında gelişen lenfoproliferatif hastalık primer plevral efüzyon olarak da karşımıza çıkabilir. Ancak çoğu KCT sonrası lenfoproliferatif hastalık plevral efüzyon solid organ tutulumuna sekonder gelişmektedir (11).

Klinik tabloda immünoşüpresif tedavinin azaltılması ile regresyon sağlanabilir. Ancak çoğunlukla sistemik kemoterapi ve radyoterapi gerekir. Tedavide antiCD20 antikorlarının (Rituximab) kullanıldığı son zamanlarda bildirilmiştir. AntiCD20 antikorları ile, CD20 (+) saptanan büyük B hücreli lenfomalı ve radyoterapi veya cerrahi ile tümör kitlesinde regresyon saptanan hastalarda olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (12,10).

Bizim izlediğimiz vakanın bizce özelliği nadir rastlanan mide ve kranial tutulumlu bir lenfoma vakası olmasıdır. Kranial tutulum radyolojik olarak tam gösterilememesine rağmen lenfomaya bağlanmıştır. Nörolojik olarak başka bir neden bulunmayışı, örneğin serebrovasküler olay, psödotümör serebri gibi, kullanıldığı immünoşüpresif ilacı çok düşük dozda ve düzensiz alıyor olması, tabloyu açıklayacak başka bir ilaç veya madde saptanamaması, metabolik bir neden gösterilemeyişi ve ayrıca steroid tedavi ile nörolojik bulguların düzelmesi ile kranial tutulum tanısı konulmuştur. Hepatik ensefalopati kognitif deği-

şiklikler yanında klinikte bazen sinir paralizileri, kortikal körlük, göz hareketlerinde kısıtlılık, koku almada değişiklik gibi atipik prezantasyonla karşımıza çıkabilir. Vakamızda steroidle dramatik düzelme ve diğer nedenlerin ekarte edilmiş olması lenfomanın kranial tutulumu açısından esas alınmıştır. Literatürde 445 lenfomalı çocuğu kapsayan bir çalışmada 36 vakada kranial tutulum belirlenmiş, bunların 23'ünde beyin-omurilik sıvısında lenfoma hücreleri, 9'unda yalnızca kranial sinir felci, 4'ünde ise her ikisi birden saptanmıştır (13). Vakanın bize öğrettiği bir gerçekte transplantasyonlu hastaların yakından izlenmesinin gereği ve önemi olmuştur. Almanya'da nakil olduktan sonra genel iyilik halinden de destek alarak düzenli takiplerini aksatan hastada tanı konulmakta oldukça gecikilmiştir.

Sonuç olarak transplantasyon sonrası görülen komplikasyonlar hastaların yaşam kalitesini ve surviyi belirler. Lenfoproliferatif hastalık gelişimi de önemli bir komplikasyon olup erken tanı ve tedavi gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ata H. Fungal infections following renal transplantation. Mikrobiyol Bul 1977; Jul; 11(3):431-9.
2. Yıldız A, Sever MS, Turkmen A et al. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(5):1341-2.
3. Haberal M, Karakayalı H, Emiroğlu R. Malignant tumors after renal transplantation. Artif Organs 2002 Sep; 26(9):778-81.
4. Pasquale MA, Weppler D, Smith J et al. Burkitt's Lymphoma Variant of Posttransplant Lymphoproliferative Disease (PTLD). Pathol Oncol Res 2002; 8(2):105-8.
5. Mandel JV, Gulley ML, Williams ME et al. Recurrent Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder: a report of a patient with histologically similar but clonally distinct metachronous abdominal and brain lesions. Hum Pathol 1999 Oct; 30(10):1262-5.
6. Smets F, Sokal EM. Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation in children after liver transplant: Role of immunity, diagnosis, and management. Pediatr Transplant 2002 Sep; 6(4):280-7.
7. Haagsma EB, Hagens Ve, Schaapveld M et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. J Hepatol 2001 Jan; 34(1): 84-91.
8. Ohori NP, Wishnant RE, Nalesnik MA et al. Primary pleural effusion posttransplant lymphoproliferative disorder: distinction from secondary involvement and effusion lymphoma. Diagn Cytopathol 2001 Jul; 25(1):50-3.
9. Zompi S, Tulliez M, Conti F et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with clonal lymphoproliferative disorders after orthotopic liver transplantation: a report of three cases. J Hepatol 2000 Mar; 32(3): 521-7.
10. Jules Dienstag. Liver transplantation. In: Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Companies, 1998:1721-25.
11. Shebab TM, Hsi ED, Poterucha JJ et al. Helicobacter pylori associated gastric MALT lymphoma in liver transplant recipients. Transplantation 2001 Apr 27; 71(8):1172-5.
12. Dotti G, Rambaldi A, Focchi R et al. Anti-CD20 antibody (rituximab) administration in patients with late occurring lymphomas after solid organ transplant. Haematologica 2001 Jun; 86(6):618-23.
13. Sandlund JT, Murphy SB, Santana VM et al. CNS involvement in children with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2000 Aug; 18(16): 3018-24.

Geliş Tarihi: 05.04.2002

Yazışma Adresi: Dr. Ahmet DANALIOĞLU
İ.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD,
Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL