

بررسی موارد بیماریهای لنفوپرولیفراتیو بعد از پیوند کلیه: گزارشی از ۲۰ سال تجربه

علیرضا سعادت^ک M.D.، بهزاد عین الهی^{*} M.D.، مسعود احمد زاد اصل^{**} M.D.

چکیده

هدف: بررسی شیوع موارد بیماریهای لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند کلیه می باشد

روش بررسی: این مطالعه بصورت گذشته‌نگر و از نوع Case Series روی ۲۱۱۷ گیرنده کلیه از تیر ۱۳۶۳ تا اسفند ۱۳۸۲ در بیمارستان لبافی نژاد تهران برای یافتن شواهد پاتولوژیک و کلینیکی نتوپلازم صورت گرفت و اطلاعات مربوط به افراد دارای بیماریهای لنفوپرولیفراتیو استخراج گردید. همه بیماران بجز ۲ نفر با سیکلوسپورین و قطع ایمونوساپرسیو درمان شدند.

یافته‌ها: شیوع سرطان بعد از پیوند ۴۶ مورد بود که بعد از سرطان پوست (۲۴ مورد ۵۲/۵٪، سا رکوم کاپوزی ۱۵ مورد، ۳۲/۶٪) بیماریهای لنفوپرولیفراتیو (۱۴ مورد، ۳۰/۴٪) شایعترین سرطان بعد از پیوند می باشد. میانگین (±SD) سن افراد مبتلا به بیماری لنفوپرولیفراتیو در زمان پیوند ۳۷/۸۶±۹/۶۷ سال بود که ۴۲/۸ درصد آنها زن بودند. میانگین زمان بین پیوند و تشخیص بیماریهای لنفوپرولیفراتیو به ترتیب ۳۸/۵ و ۵۰/۳۵ ماه بود (دامنه بین ۱ تا ۱۴۶ ماه). انواع لنفوم در این بیماران شامل: لنفوم کلیه (۱۴/۳٪) دستگاه گوارش (۱۴/۳٪) مغز، کام، لوزه ها، هوچکین، لنفوم سلولهای بزرگ و لنفوم لنفوبلاستیک حاد (هر کدام ۷/۱٪) بود که در مورد ۲۸/۶٪ نوع لنفوم نامشخص بود. بقای بیماران بعد از ۱، ۵ و ۱۰ سال به ترتیب ۷۱/۴، ۵۱/۴ و ۴۴/۳ درصد بود. با وجود قطع داروهای ایمونوساپرسیو در بیماران زنده مانده مبتلا به بیماریهای لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند (۶ مورد از ۱۴ مورد)، در ۵ بیمار پیوند انجام شده تا متوسط زمانی ۱۰۵/۴±۵۷/۶ ماه فعال بوده است.

نتیجه گیری: یافته‌های ما نشان می دهد که شیوع بیماریهای لنفوپرولیفراتیو بعد از پیوند کلیه ۰/۶۶ درصد می باشد که این میزان در مقایسه با کشورهای غربی (با شیوع ۲٪) کمتر است. این حقیقت که تعدادی از پیوندها با وجود قطع داروهای ایمونوساپرسیو همچنان تا مدت زمانی قابل توجهی فعال باقی مانده اند، حائز اهمیت می باشد.

واژه‌های کلیدی: پیوند کلیه، بیماریهای لنفوپرولیفراتیو، بقای پیوند، بدخیمی، PTLN

مقدمه

بقای بیمار و عضو پیوندی می گردد ولی مصرف طولانی مدت این داروها خطر ایجاد انواع مختلف بدخیمی‌ها را در این افراد زیاد می کند. (۱-۳) بطوریکه خطر ایجاد بدخیمی بعد از پیوند ۱۰۰ برابر جمعیت عادی می باشد. (۱) بیشترین علت ایجاد

پیوند کلیه در بیمارانی که به مرحله انتهایی بیماری کلیوی رسیده اند باعث نجات جان آنها می شود که در این میان مصرف داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی در پیوند باعث افزایش

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۴/۲۱ اصلاح مقاله: ۸۴/۱۲/۱۱، تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۲/۱۲

^ک نویسنده مسئول: گروه داخلی، هماتولوژیست و انکولوژیست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... «عج»، تهران - ایران
^{*} گروه داخلی، نفرولوژیست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... «عج»
^{**} موسسه سلامت پژوهان نیکان، گروه متدولوژی و آمار حیاتی

آدرس پست الکترونیکی: saadatalireza@yahoo.com

بانک اطلاعات جامع بیماران پیوند کلیه در بیمارستان شهید لبافی‌نژاد تهران انجام شد که با بررسی سوابق ۲۱۱۷ نفر از بیمارانی که در فاصله زمانی تیر ۱۳۶۳ تا اسفند ۱۳۸۲ در این مرکز مورد عمل پیوند کلیه قرار گرفته بودند، با در نظر گرفتن وجود داده‌های مربوط به متغیرهای اصلی مطالعه در نهایت ۱۴ مورد نادر لنفوم بعد از پیوند کلیه یافت شده و مورد بررسی قرار گرفتند

داده‌های اصلی مطالعه . اطلاعات مربوط به متغیرهای بقای بیمار و بقای پیوند شامل وضعیت نهایی ثبت شده بیمار از نظر بقا (مرگ)، زمان بقا (زمان ثبت آخرین وضعیت در صورتی که بیمار در آخرین بررسی زنده بوده باشد)، آخرین وضعیت عملکرد پیوند، زمان ثبت آخرین وضعیت عملکرد کلیه پیوندی، پروتوکل درمانی پس از پیوند، تاریخ تشخیص و شروع بیماری، نحوه تشخیص و نوع لنفوم، پروتوکل درمانی بیمار پس از تشخیص لنفوم و نتیجه نهایی بیمار استخراج و ثبت گردید.

آنالیز آماری . اطلاعات بدست آمده از بیماران در نرم‌افزار آماری SPSS وارد شد و اطلاعات توصیفی با استفاده از شاخص‌های فراوانی، میانگین و انحراف معیار محاسبه شد. محاسبه زمانهای بقا با استفاده از روش حد حاصلضرب کاپلان-مایر صورت گرفت.

ملاحظات اخلاقی . با توجه به روش انجام مطالعه هیچ‌گونه مداخله و تغییر روند درمانی بر بیماران تحمیل نشد و اطلاعات بیماران در نزد محققان به صورت کاملاً محرمانه حفظ شده است. سایر مفاد عهدنامه هلسینکی در مورد تحقیقات انسانی در این پژوهش رعایت شده است.

یافته‌ها

از ۲۱۱۷ بیمار مورد مطالعه ۴۶ مورد سرطان بعد از پیوند کلیه وجود داشت که بعد از سرطان پوست (با ۲۴ مورد ۵۲/۵٪، سارکوم کاپوزی ۱۵ مورد (۳۲/۶٪) بیماریهای لنفوپرولیفراکتیو با ۱۴ مورد و مجموع ۴/۳۰٪ شایع‌ترین سرطانها بعد از پیوند کلیه بودند که مجموعاً ۸۲/۹٪ کل سرطانها را تشکیل می‌دهند. شیوع بیماریهای لنفوپرولیفراکتیو ۶۶٪ (۱۴ مورد از ۲۱۱۷ بیمار) بود.

میانگین (\pm SD) سن افراد مبتلا به بیماری لنفوپرولیفراکتیو در

Post Transplant Lymphoproliferative Disease ، ابستان بار ویروس ایجاد شده بر اثر مصرف مزمن داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی می‌باشد. (۴) در این رابطه یک نظریه عنوان می‌کند که مصرف مزمن داروهای ایمنوساپرسیو باعث می‌شود که EBV یکسری تغییرات دائمی در تقسیمات B_cell بوجود می‌آورد که این امر باعث افزایش آسیب ژنتیکی در سلولهای B می‌شود. (۵) اگرچه هنوز مکانیسم اصلی ایجاد PTLD در زمینه مصرف داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی مشخص نشده است اما میزان بروز آن با مقدار دوز مصرفی داروهای تضعیف کننده سیستم اسمنی ارتباط مستقیم دارد. (۷-۱) شایع ترین سرطان بعد از پیوند سرطان پوست می‌باشد (۱، ۳، ۷) و بعد از آن لنفوم شایعترین سرطان می‌باشد (۷-۱) بطوریکه میزان آن ۱ تا ۳ درصد بعد از پیوند می‌باشد که چیزی در حدود ۳۰ تا ۵۰ برابر جمعیت عادی می‌باشد. (۷-۳) لنفوم غیر هوچکین ۶۵ درصد لنفومها در جمعیت عادی را شامل می‌شود که در مورد پیوندی ها این عدد در حدود ۹۳ درصد می‌باشد. (۴) در مطالعات انجام شده به این نتیجه رسیده اند که میانگین زمان ایجاد PTLD از زمان شروع مصرف داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی ۱۵ ماه و در مورد سارکوم کاپوزی ۲۰ ماه می‌باشد. (۳، ۴، ۷) درمان اصلی PTLD شامل کاهش و یا قطع مصرف داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی، آنتی ویرال تراپی، شیمی درمانی، رادیو تراپی و جراحی می‌باشد. (۷-۱) از آنجایی که PTLD یکی از جدی ترین و بالقوه کشنده ترین عوارض مصرف داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی در پیوند کلیه می‌باشد و تشخیص دیررس و تاخیر در درمان آن باعث مرگ بیماران می‌شود. (۴، ۵، ۶)

در این مطالعه با بررسی بیماران کلیوی که در مرکز لبافی نژاد تهران از سال ۱۳۶۳ تا اسفند ۱۳۸۲ تحت پیوند کلیه قرار گرفته‌اند، میزان شیوع بیماریهای لنفوپرولیفراکتیو بعد از پیوند و ارتباط آن با عوامل مختلف از جمله بقای پیوند و بیماران مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

روش بررسی

بیماران و محل انجام مطالعه . این مطالعه با استفاده از

نمودار ۱. فراوانی محل‌های مختلف درگیری لنفوم پس از پیوند

گذاشته شد. در ۱۰ مورد نیز (۷۱/۴٪) درگیری اکسترانودال وجود داشت. بقای بیماران بعد از ۱، ۵، ۱۰ سال به ترتیب ۷۱/۴٪، ۴/۵۱٪ و ۴۴/۳٪ درصد بود. از ۱۴ بیمار مبتلا به بیماری لنفوپرولیفیراتیو ۸ بیمار (۵۷/۱٪) فوت کردند. با وجود قطع داروهای ایمونوساپرسیو در بیماران زنده مانده (۶ مورد) در ۵ مورد پیوند انجام شده تا متوسط زمانی $57/6 \pm 10.5/4$ ماه پیوند فعال داشتند (نمودار ۱، ۲).

بحث

شیوع بیماری لنفوپرولیفیراتیو در این مطالعه ۰/۶۶ درصد بود که با توجه به مطالعات مشابه (۱ تا ۳ درصد) از شیوع کمتری برخوردار بود. حدود ۳۰/۴ درصد کل تومورها بعد از پیوند کلیه را بیماریهای لنفوپرولیفیراتیو تشکیل داده بود که با سایر گزارشات مطابقت دارد. (۸) بیماریهای لنفوپرولیفیراتیو بعد از تومورهای پوستی از نظر شیوع در مقام دوم قرار داشت که با سایر مطالعات مطابقت دارد. (۷-۱) در میان تومورهای پوستی شیوع سارکوم کاپوزی با ۳۲/۶ درصد (۱۵ مورد از ۲۴ مورد) بیشترین میزان را به خود اختصاص داد که این یافته با مطالعات مشابه یکسان است به طوری که خطر ایجاد سارکوم کاپوزی بعد از پیوند ۴۰۰ برابر افزایش یابد که این میزان در مورد بیماریهای لنفوپرولیفیراتیو ۳۰ تا ۵۰ برابر می‌باشد. (۳) متوسط سن بیماران مبتلا به بیماری لنفوپرولیفیراتیو در زمان پیوند $37/86 \pm 9/67$ سال بود که با توجه به اینکه گروه کنترل نداشتیم نمی‌توان در مورد متوسط سن شروع بیماری نسبت به جمعیت عمومی قضاوت درستی انجام داد ولی در مقایسه با یک مطالعه مشابه ($33/5 \pm 10/1$) سن شروع بیماری بالاتر است. (۶) میانگین زمان بین پیوند و تشخیص بیماری در این مطالعه به ترتیب ۵۰/۳۵ ماه بود که در مطالعات مشابه این میزان بین ۲۶/۳-۵۵/۶ ماه بود (۵، ۶) ۵۷/۱ درصد از بیماران با توجه به قطع داروهای ایمونوساپرسیو فوت کردند (۸ نفر از ۱۴ نفر) که این میزان در مطالعات مشابه ۶۶/۷ درصد بود (۵) که این میزان در مطالعه آقای penn علی‌رغم درمانهای جراحی، شیمی درمانی و رادیو تراپی حدود ۸۰ درصد بود (۹) با توجه به این نتایج مشخص می‌شود که سیر بالینی لنفومها بعد از پیوند بدخیم‌تر و تهاجمی‌تر از انواع

نمودار ۲. توزیع بقای ۱۴ بیمار مبتلا به بیماری لنفوپرولیفیراتیو پس از پیوند به روش کاپلان مایر.

زمان پیوند $37/86 \pm 9/67$ سال بود که ۴۲/۸ درصد آنها زن بودند میانه و میانگین زمان بین پیوند و تشخیص بیماریهای لنفوپرولیفیراتیو به ترتیب ۳۸/۵ و ۵۰/۳۵ ماه بود (دامنه بین ۱ تا ۱۴۶ ماه) انواع لنفوم در این بیماران شامل: لنفوم کلیه با ۱۴/۳٪ دستگاه گوارش ۱۴/۳٪ مغز، کام، لوزه‌ها، هوچکین، لنفوم سلولهای بزرگو ALL هر کدام ۷/۱٪ بود که در ۲۸/۶٪ موارد نوع لنفوم نامشخص بود. روش نهایی برای رسیدن به تشخیص در ۵ مورد رادیوگرافی و بیوپسی، ۳ مورد رادیوگرافی، ۴ مورد بیوپسی، ۱ مورد لاپاراتومی و ۱ مورد آقای ۴۳ ساله بود که ۳۲ روز بعد از پیوند فوت کرد بعد از فوت وی احتمال توده مغزی برای وی

در ضمن با توجه به اینکه ۵ بیمار از ۶ بیمار زنده مانده همچنان با توجه به قطع مصرف داروهای ایمنوساپرسیو دارای عملکرد طبیعی کلیه پیوندی بودند، تناقضی در مورد نقش عدم مصرف دارو هیالیمنوساپرسیو در بقای پیوند و ادامه مصرف این داروها در بیماران دارای PTLD ایجاد می‌گردد و پیشنهاد می‌شود که مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل دار جهت بررسی نقش عدم مصرف داروهای ایمنوساپرسیو در بقای عضو پیوندی انجام پذیرد.

References

1. Einollahi B, Noorbala MM, Lessan Pezeshki M, Khatami MR, Simforoosh N, Firoozan A Incidence of postrenal transplantation malignancies: a report of two centers in Tehran, Iran: *Transplant Proc* 2001; 33: 2812.
2. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipient on cancer incidence: Randomized comparison of two cyclosporine regimens: *Lancet* 1998; 351.
3. Guz G, Arican A, Karakayali H, Demirhan B, Bilgin N, Haberal M. Simultaneous non-hodgkins and kaposi sarcoma in a renal transplant recipient: *Transplant Proc* 1999; 31: 3240-41.
4. Sayegh MH, Eisen HJ, Brennan DC, Friedberg JW. Lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. In: *UpToDate*. Rose BD 13(1): 1-28.
5. Gerstenkorn C, Jackson G, Di Franco F, Thomusch O, Talbot D. Outcome of PTLD in renal and liver allograft recipients: *Transplant Proc* 2001; 33: 2469-72.

مشهود در جمعیت عمومی می‌باشد به طوری که میزان مرگ و میر ناشی از لنفوم بعد از پیوند کلیه ۴۸ برابر بیشتر از جمعیت عادی است (۹)

درگیری اکسترانودال در این مطالعه ۷۱/۴ درصد (۱۰ مورد از ۱۴ مورد) بود که با مطالعات مشابه (بالای ۵۰ درصد و در یک مطالعه ۷۰ درصد) مطابقت دارد (۸-۱۰) درگیری CNS ۷/۱ درصد از موارد را تشکیل می‌داد که از گزارشات با درگیری ۲۰ تا ۲۵ درصد از موارد شیوع کمتری را دارد. درگیری کلیه با ۱۴/۳ درصد بود که با توجه به مطالعات Opelz (۱۴/۲ درصد) همخوانی دارد. (۱۱)

شیوع کلی بیماریهای لنفوپرولیفراتیو در ایران نسبت به سایر مطالعات پایین تر بود که شاید عوامل زیر توجه کننده این واقعیت باشد. ۱. عدم مصرف OK3 در ایران در اکثر قریب به اتفاق لنفوم ذکر کرده‌اند (۱۱-۱۵) در یک مطالعه که روی ۱۵۴ بیمار پیوند قلبی انجام شد نشان داده شد که به محض شروع OK3 لنفوم به ناگهان افزایش یافت یعنی ۹ برابر خطر پیدایش لنفوم افزایش یافت (۱۳)

۲. ارتباط زیادی بین بروز لنفوم و عفونت با EBV وجود دارد (۱۴، ۱۶-۲۲) که متأسفانه به علت مشکلات انجام این تست در سالهای گذشته و عدم انجام آن در بیماران پیوندی در ایران اظهار نظر نماییم از نظر تئوری چون شدت تضعیف سیستم ایمنی به علت نداشتن OK3 و یا عدم دسترسی کافی به ALG در سالهای قبل (به خصوص چند سال اول شروع پیوند کلیه در ایران) نسبت به سایر ممالک کمتر می‌باشد. شاید شیوع عفونت EBV در بیماران ما پایین تر باشد که نیازمند مطالعات جدیدی در این زمینه می‌باشد.

نتیجه گیری: با توجه به اینکه بیماریهای لنفوپرولیفراتیو بعد از تومورهای پوستی شایعترین بدخیمی بعد از پیوند کلیه در ایران می‌باشد و با توجه به سیر تهاجمی و میزان مرگ و میر بالای این بیماری توصیه می‌شود به محض مشخص شدن بیماری لنفوپرولیفراتیو داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی به خصوص سیکلوسپورین قطع شود زیرا با ماهش و یا قطع این داروها رگرسیون تومور در لنفوم و سارکوم کاپوزی مشاهده شده است. (۹)

6. Melchor J.L, Cancino J., Gracida C. Lymphoproliferative disorders following kidney transplantation: *Transplant Proc* 2002; 34: 2537-38.
7. Bates WD, Gray DW, Dada MA, Chetty R, Gatter KC, Davies DR. Lymphoproliferative disorders in oxford renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 2003; 56: 439-446.
8. Penn I Cancers complicating organ transplantation. *n engl J Med* 1990; 323: 1767-70.
9. Penn I. Neoplasm in renal transplant recipients. In text book of nephrology ,third edition Baltimore: Williams &Wilkins.1995: 1989-94.
10. Palmer BF, Sagalowsky AI, McQuitty DA, Dawidson I, Vazquez MA, Lu CY. Lymphoproliferative disease presenting as obstructive uropathy after renal transplantation. *J Urol* 1995; 153(2): 392-4.
11. Opelz G, Henderson R: For the collaborative transplant study. Incidence of non-hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514-6
12. Penn,I: Immunosuppression and lymphoproliferative disorders.pro/com,university of Cincinnati medical center, In text book of nephrology ,third edition Baltimore: Williams & Wilkins. 1995: 1989-94.
13. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorders after immunosuppression with the monoclonal antibody ok3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1723-6.
14. Cockfield SM, Preiksaitis JK, Jewell LD, Parfrey NA. Post-transplant lymphoproliferative disorders in renal allograft recipients.clinical experience and risk factor analysis in a single center. *Transplantation* 1993; 56: 88-96.
15. Melosky B, Karim M, Chui A, McBride M, Cameron EC, Yeung CK et al: Lymphoproliferative disorders after renal transplantation in patients receiving triple of quadruple immunosuppression.*J Am Soc Nephrol* 1992; 2(12): 5290-4.
16. Savoie A, Perpete C, Carpentier L, Joncas J, Alfieri C. Direct correlation between the load of Epstein-barr virusinfected lymphocytes I the peripheral blood of pediatric transplant patients and risk of lymphoproliferative disease. *Blood* , 1994; 83(9): 2715-22.
17. Rooney CM, Loftin SK, Holladay MS, Brenner MK, Krance RA, Heslop HE. Early identification of Epstein barr virus associated post transplantation lymphoproliferative disease. *Br J Haematol*, 1995; 89(1): 98-103.
18. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, Habermann TM, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis*, 1995; 20(5): 1346-53.
19. Patton DF, Wilkowski CW, Hanson CA, Shapiro R, Gajl-Peczalska KJ, Filipovich AH, McClain KL,et al: Epstein-barr virus determines clonality in post-Transplant lymphoproliferative disorders. *transplantaion*, 1990; 49: 1080-4.

20. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, Sakamoto K, Purtilo DT, Balfour HH Jr, et al. Epstein-barr virus induced b-cell lymphoma after renal transplantation :acyclovir therapy and transition fro polyclonal to monoclonal β cell proliferation.N Engl J Med 1982; 306: 913-5.

21. Randhawa PS, Jaffe R, Demetris AJ, Nalesnik M, Starzl TE, Chen YY,et al. Expression of Epstein–barr virus-encoded small raa (by the eber-Igene)in liver

specimens from transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease. N Engl J Med 1992; 327: 1710-4

22. Mosialos G, Birkenbach M, Yalamanchili R, VanArsdale T, Ware C, Kieff E. The Epstein-barr virus transforming protein lmp1 engages signaling proteins from the tumor necrosis factor receptor family. Cell 1995; 80: 389-99.