



ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
& ΜΟΝΑΔΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ  
Διευθυντής: Καθηγητής Ιωάννης Ν. Μπολέτης

---

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ «ΛΑΪΚΟ»

## ΔΙΑΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΤΗΣ Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ

*Κλινικο-Παθολο-Ανατομική Συζήτηση 2018-2019  
Πέμπτη, 22 Νοεμβρίου, 2018*

Παρουσίαση: Στάθης Τσιάκας, Ειδικευόμενος Ιατρός Νεφρολογίας

Συζητητής: Παναγιώτης Τσιριγώτης, Αναπ. Καθηγητής Αιματολογίας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «Αττικόν»

*Παρατεινόμενο Εμπύρετο  
σε Λήπτη Νεφρικού Μοσχεύματος*

## Στοιχεία Ασθενούς

- Άνδρας, 55 ετών
- Ελληνικής καταγωγής, κάτοικος Αθηνών, ιδιωτικός υπάλληλος

## Ατομικό Αναμνηστικό

- Μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα συγγενή δότη (1996),
- Πρωτοπαθής νεφρική νόσος: IgA νεφροπάθεια
- Αρτηριακή υπέρταση, Υπερουριχαιμία

## Φαρμακευτική Αγωγή

- Μυκοφαινολικό Οξύ 1.5g/d, Tacrolimus 6mg/d
- Μετοπρολόλη 100mg/d, Αλλοπουρινόλη 100mg/d

## Συνήθειες–Τρόπος ζωής

- Μη καπνιστής, περιστασιακή χρήση αλκοόλ

## Παρούσα Νόσος

- 20 ημέρες δεκατική πυρετική κίνηση
- Φρίκια – Χωρίς λοιπή συμπτωματολογία
- Πυρετός 39,6°C για 3ημέρες → Εισαγωγή MMN

## Αντικειμενική Εξέταση

- Όψη, θρέψη: καλή
- Θ: 39,6°C, ΑΠ: 118/55 mmHg, ΣΦ: 85/min, SatO<sub>2</sub>: 98%
- Κεφαλή, τράχηλος: Χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Αναπνευστικό: Ομότιμα φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα
- Κυκλοφορικό: S<sub>1</sub>S<sub>2</sub> ρυθμικοί, ήπιο συστολικό φύσημα AoV (2/6)
- Κοιλία: Μαλακή – ευπίεστη - ανώδυνη
- Ήπαρ-σπλήνας: Δεν ψηλαφώνται
- Λεμφαδένες: Μη ψηλαφητοί

## Εργαστηριακός έλεγχος

### ➤ Γενική αίματος

WBC: 8.240 κ/μl (Πολυ: 76%, Λεμφο: 7%, Ηωσιν: 0%, **Μονο: 16%**)

**Ht: 27%, Hb: 7.9 g/dl (MCV: 79 fl, MCH: 26 pg)**

PLT: 321.000/μl

### ➤ Βιοχημικός έλεγχος

Glu: 128 mg/dl	AST: 40 u/l
<b>Ur: 104 mg/dl</b>	<b>ALT: 56 u/l</b>
<b>Cr: 2.47 mg/dl</b>	<b>γ-GT: 194 u/l</b>
Na: 137 mmol/l	<b>ALP: 241 u/l</b>
K: 4.6 mmol/l	Bil: 0.70 mg/dl
Ca: 9.2 mg/dl	LDH: 156 u/l
<b>Ur. Acid: 8 mg/dl</b>	<b>Alb: 29.7 g/l</b>
<b>CRP: 254 mg/l (φτ&lt;5)</b>	<b>TKE: 102 mm/h</b>
<b>Ferritin: 1796 mg/l</b>	<b>Fib: 777 mg/dl</b>

## Εργαστηριακός έλεγχος

- Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών  
**άλφα-1: 8.15 g/l** (φτ 1.9-4.1), **άλφα-2: 11.2 g/l** (φτ 4.5-9.9),  
**βήτα-1: 3.87 g/l** (φτ 3.0-6.0), **βήτα-2: 5.9 g/l** (φτ 2.0-5.5)  
**γάμμα: 9.03 g/l** (φτ 7.1-15.8)  
Χωρίς παρουσία μονοκλωνικού κλάσματος
- Rapid test για γρίπη τύπου A & B: (-)
- Γενική ούρων: WBC: 0-2 κοπ, RBC: 2-4 κοπ, Pr: (-)
- Λήψη καλλιεργείων αίματος & ούρων

## Απεικονιστικός έλεγχος

- A/α θώρακος: χωρίς ενεργό παρεγχυματική νόσο

- Χορήγηση **εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής**→ πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη
- Χωρίς ανταπόκριση → **παράταση εμπυρέτου** → περαιτέρω διερεύνηση:

### Εργαστηριακός έλεγχος

- Mantoux test & PCR γαστρικού υγρού για B-Koch: (-)
- Μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος:  
λίγα διεγερμένα λεμφοκύτταρα
- PCR αίματος για CMV : (-), HBsAg, HCV-Ab, HIV-Ab: (-)
- Καλλιέργειες αίματος & ούρων: στείρες

### Απεικονιστικός έλεγχος

- U/S καρδιάς: χωρίς παρουσία εκβλαστήσεων
- U/S άνω κοιλίας: ήπια σπληνομεγαλία

## Απεικονιστικός έλεγχος

- CT θώρακος: πνευμονικό παρέγχυμα χωρίς οζώδεις ή διάμεσου τύπου αλλοιώσεις, **διογκωμένοι λεμφαδένες στο μέσο μεσοθωράκιο** (δεξιά παρατραχειακά  $\delta$ : ~2 cm)
- CT άνω-κάτω κοιλίας: **αριστεροί παραορτικοί ( $\delta$ : ~ 4.5 cm), προαορτικοί ( $\delta$ : ~2 cm) και παρασπληνικοί ( $\delta$ : ~1 cm) λεμφαδένες, σπληνομεγαλία ( $\delta$ : ~ 15cm) χωρίς εστιακές αλλοιώσεις, ήπαρ, πάγκρεας, επινεφρίδια, μεταμοσχευμένος νεφρός και όργανα πυέλου χωρίς παθολογικά ευρήματα, χωρίς ασκιτική συλλογή, εκφυλιστικές αλλοιώσεις στις απεικονιζόμενες οστικές δομές.**



Με βάση τα ευρήματα του απεικονιστικού ελέγχου:

- PCR αίματος για τους ιούς EBV, HHV-6, HHV-8
  - Ανοσοκαθήλωση ορού: (-)
  - β-2 μικροσφαιρίνη: **20.53** mg/l (φτ.: 0.8-2.2)
  - Αιματολογική εκτίμηση → προγραμματισμός ΟΜΒ
- Ο ασθενής απυρέτησε την 9<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας → εξιτήριο



- Λίγες ημέρες μετά → υποτροπή εμπυρέτου ως 40° C
  - Οστεομυελική βιοψία: εικόνα αντιδραστικού μυελού με εν μέρει μυελοδυσπλαστικούς χαρακτήρες
  - PCR HHV-6, HHV-8: (-), PCR EBV: **44,401x10<sup>3</sup>** U/ml
- Μείωση δόσης μυκοφαινολικού οξέος (1g )
- Λοιμωξιολογική εκτίμηση → Έναρξη ακυκλοβίρης 800mg x 5
- Βιοψία ψηλαφητού βουβωνικού λεμφαδένα → φυσιολογική αρχιτεκτονική υφή

## Σύνοψη ιστορικού

- Άνδρας, 55 ετών
- Λήπτης νεφρικού μοσχεύματος
- Παρατεινόμενο εμπύρετο
- Λεμφαδενοπάθεια (παραορτικά δ: 4,5cm)
- ↑ δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP)
- ↑ ηπατικά ένζυμα ( SGOT, SGPT, ALP, γGT)
- PCR-EBV (αίμα):  $44,401 \times 10^3$  U/ml

**Έγινε διαγνωστική εξέταση...**





## Διαγνωστική εξέταση

- **Χειρουργική βιοψία παραορτικών λεμφαδένων**

## Ιστολογική έκθεση

➤ Η αρχιτεκτονική υφή του λεμφαδένα διατηρείται με ήπια ατροφία των λεμφοζιδίων και σημαντική έκπτυξη του παραφλοιού.

➤ Εντός του τελευταίου αναγνωρίζονται άφθονα ιστιοκύτταρα με φαγοκυτταρωθείσα αιμοσιδηρίνη και διάσπαρτα ευμεγέθη κύτταρα με βλαστομοοφή μορφολογία ενίοτε HRS like, κατά μόνας ή σε μικρές ομάδες 2-3

κυττάρ

➤ Τα ε

τους, έ

CD30 κ

➤ Τα β

**EBV (+) λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή  
μετά από ανοσοκαταστολή (PTLD)  
τύπου λοιμώδους μονοπυρήνωσης**

σύνολο

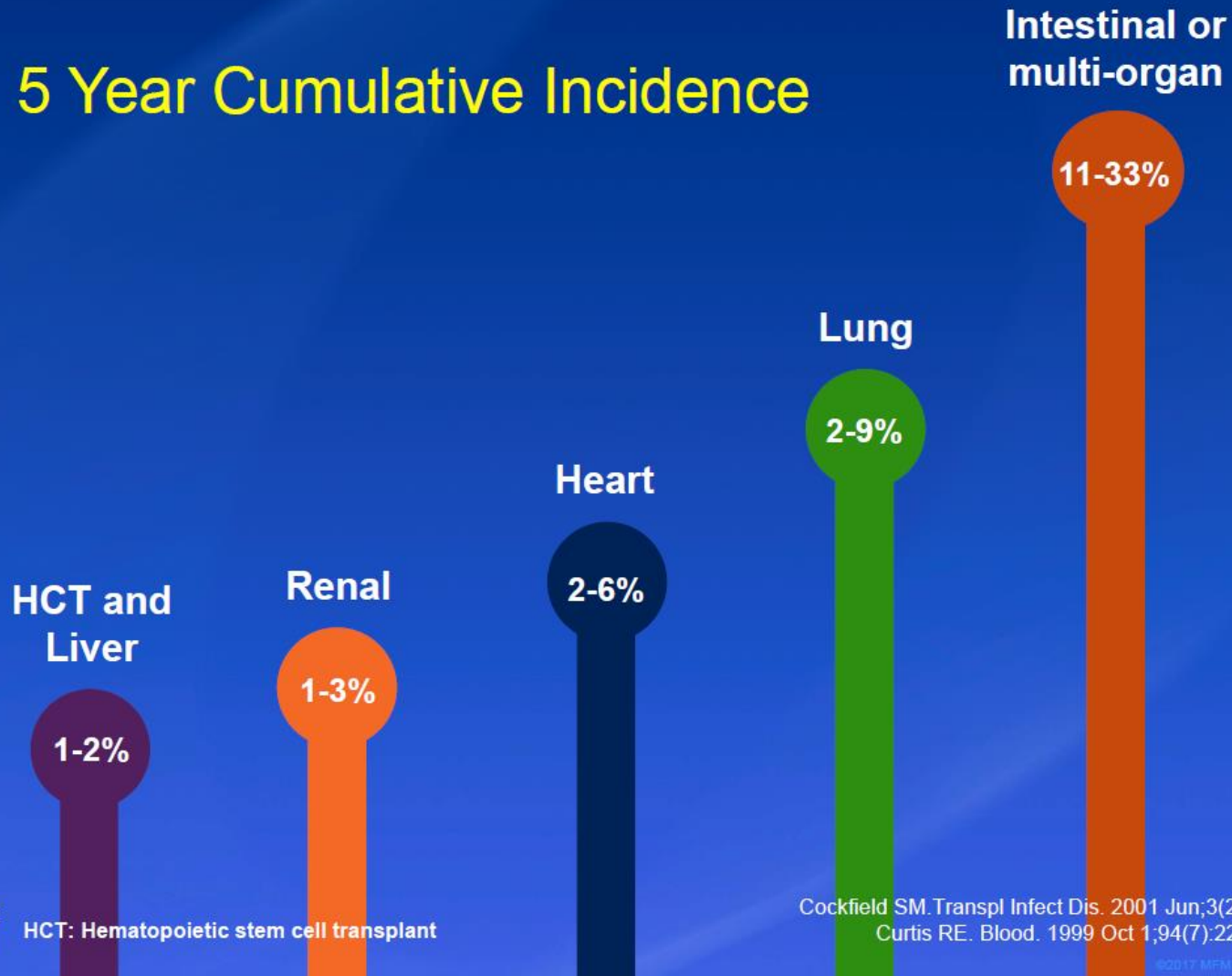
τικά για

κύτταρα

με μικρή υπεροχή των CD4 (+) έναντι των CD8 (+) κυττάρων και αρκετά πολυκλωνικά πλασματοκύτταρα. Περιοχικά παρατηρείται υαλοειδοποίηση του διάμεσου υποστρώματος ως επί υαλίνωσης και άφθονα νεόπλαστα αγγεία σε θυσσάνους. Το ενδοθήλιο των τελευταίων ήταν αρνητικό για HHV-8.

# Posttransplant Lymphoproliferative Disease

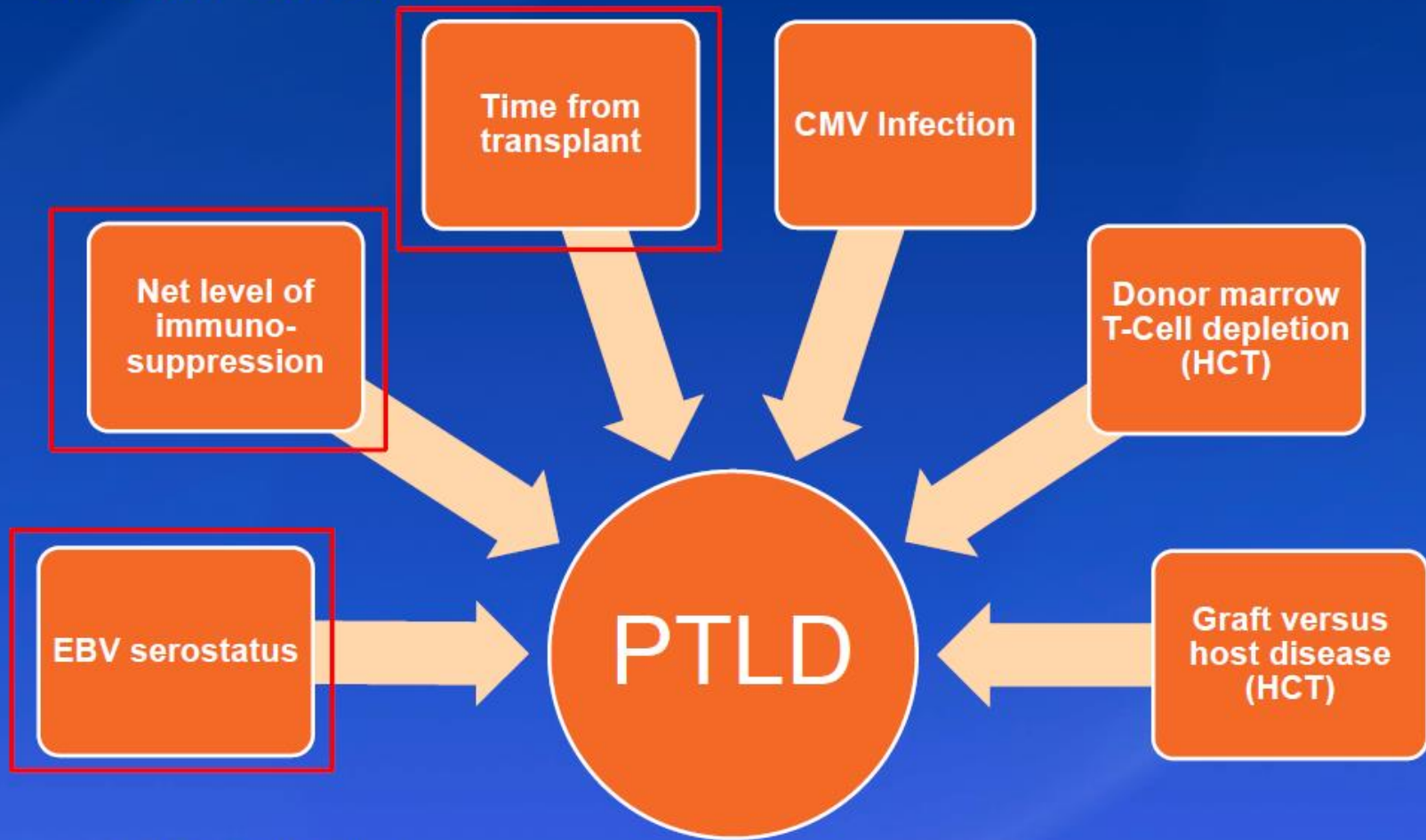
## 5 Year Cumulative Incidence



HCT: Hematopoietic stem cell transplant

Cockfield SM. Transpl Infect Dis. 2001 Jun;3(2):70-8.  
Curtis RE. Blood. 1999 Oct 1;94(7):2208-16.

# Risk Factors



EBV: Epstein Barr virus  
CMV: Cytomegalovirus  
HCT: Hematopoietic stem cell transplant



# Time from Transplant

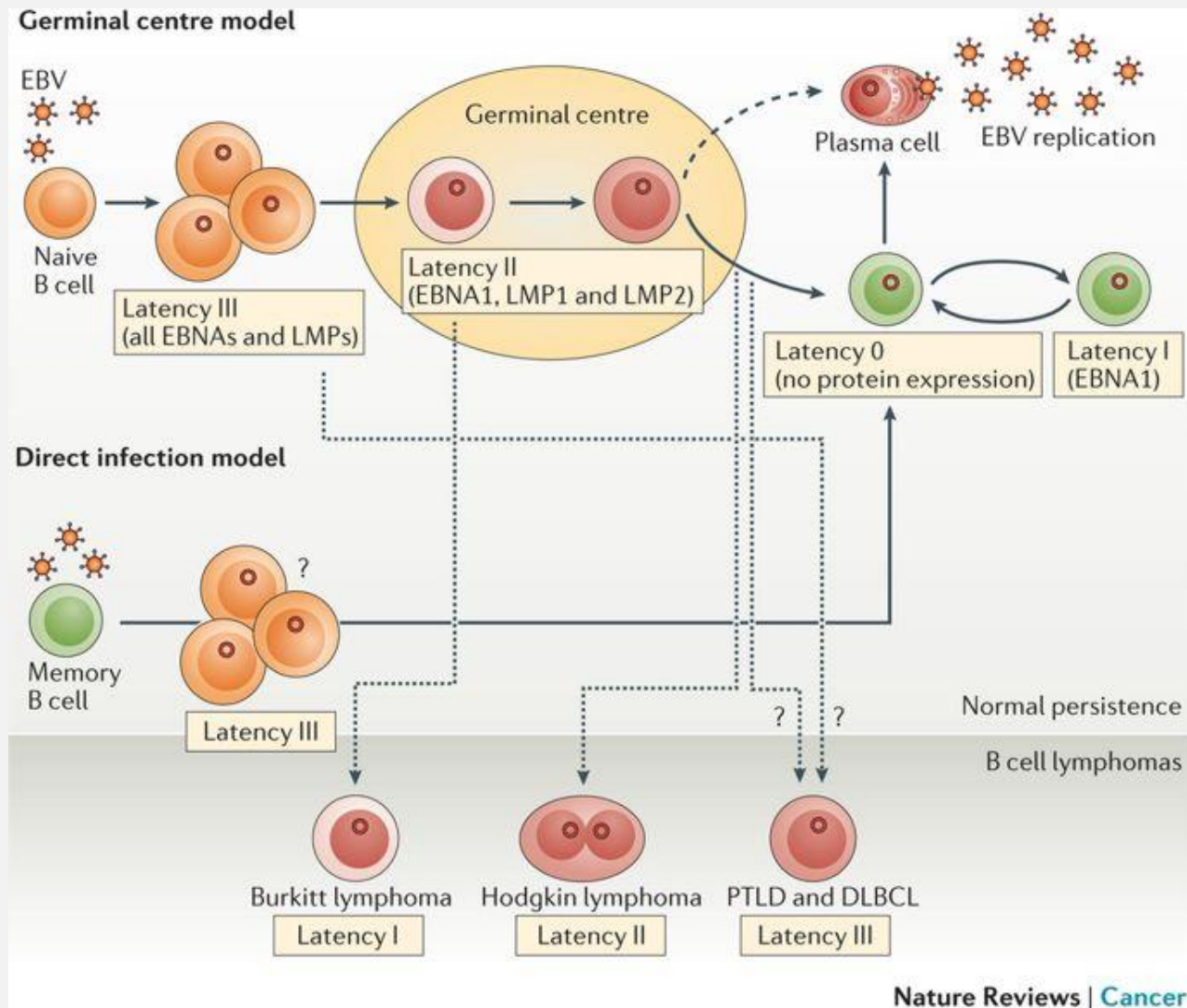


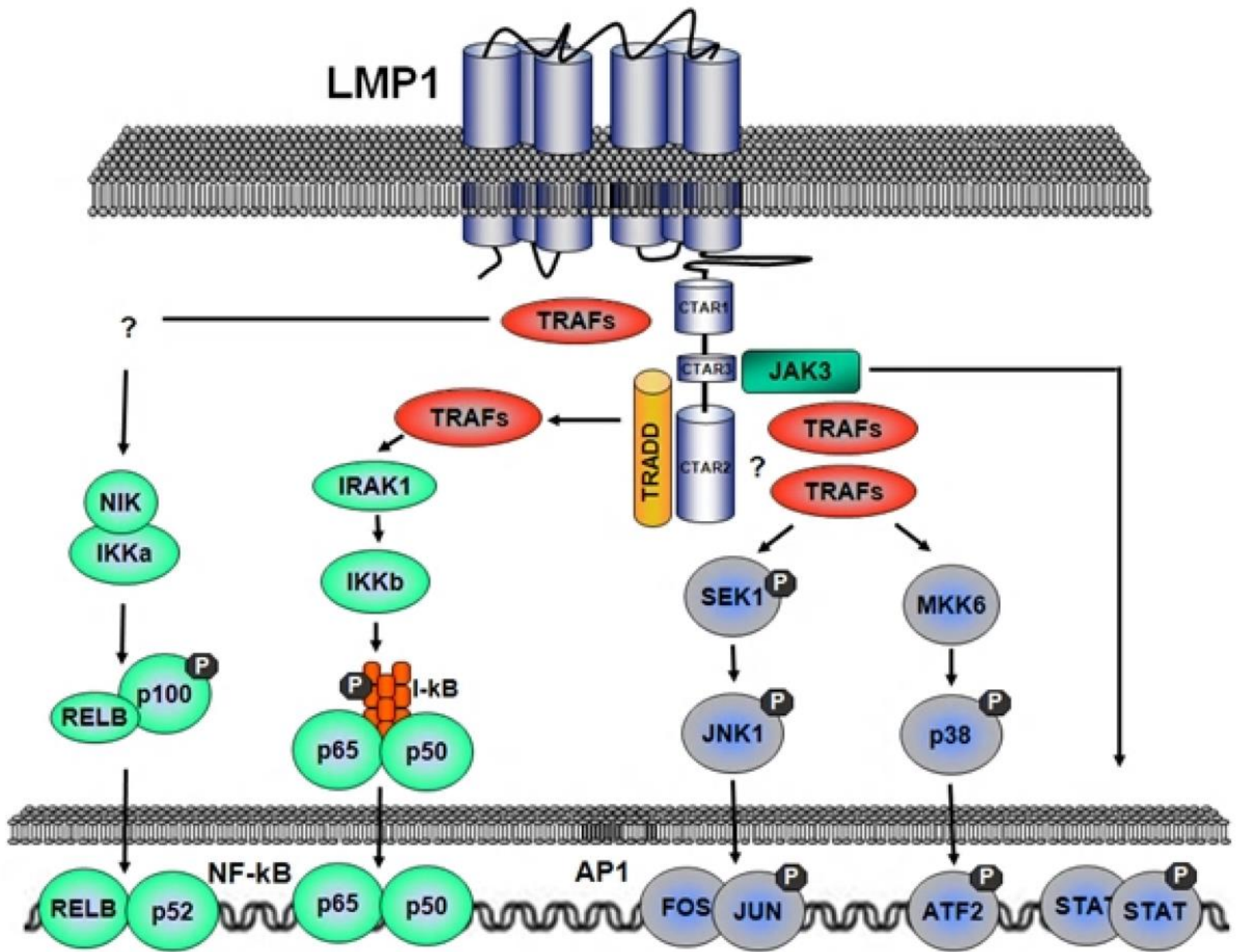
- >80% of cases
- EBV-positive disease most common



- EBV-negative disease
- Multifactorial
- Poorer prognosis

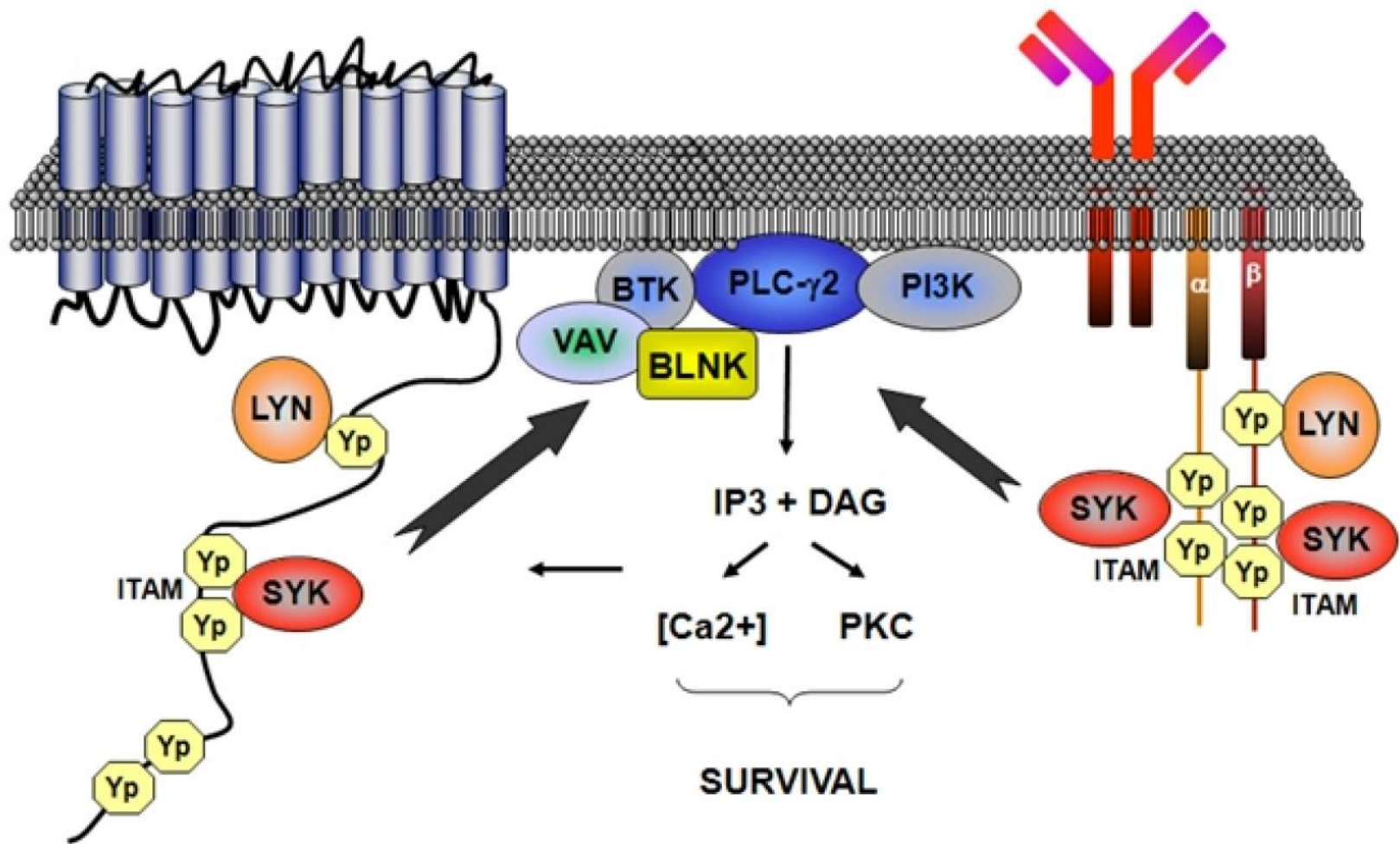
# The EBV life cycle





LMP2A

BCR



**Table 3:** Categories of posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD)

Early lesions<sup>1</sup>

- Plasmacytic hyperplasia
- Infectious mononucleosis-like lesion

Polymorphic PTLD

Monomorphic PTLD

(classify according to the lymphoma they resemble)

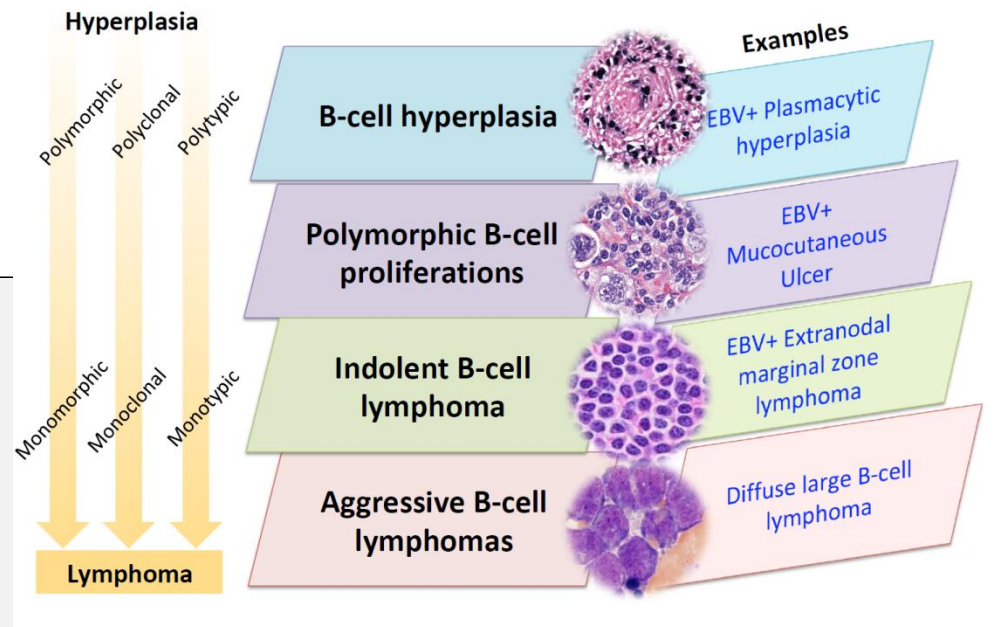
B cell neoplasms

- Diffuse large B cell lymphoma
- Burkitt lymphoma
- Plasma cell myeloma
- Plasmacytoma-like lesion
- Other<sup>2</sup>

T cell neoplasms

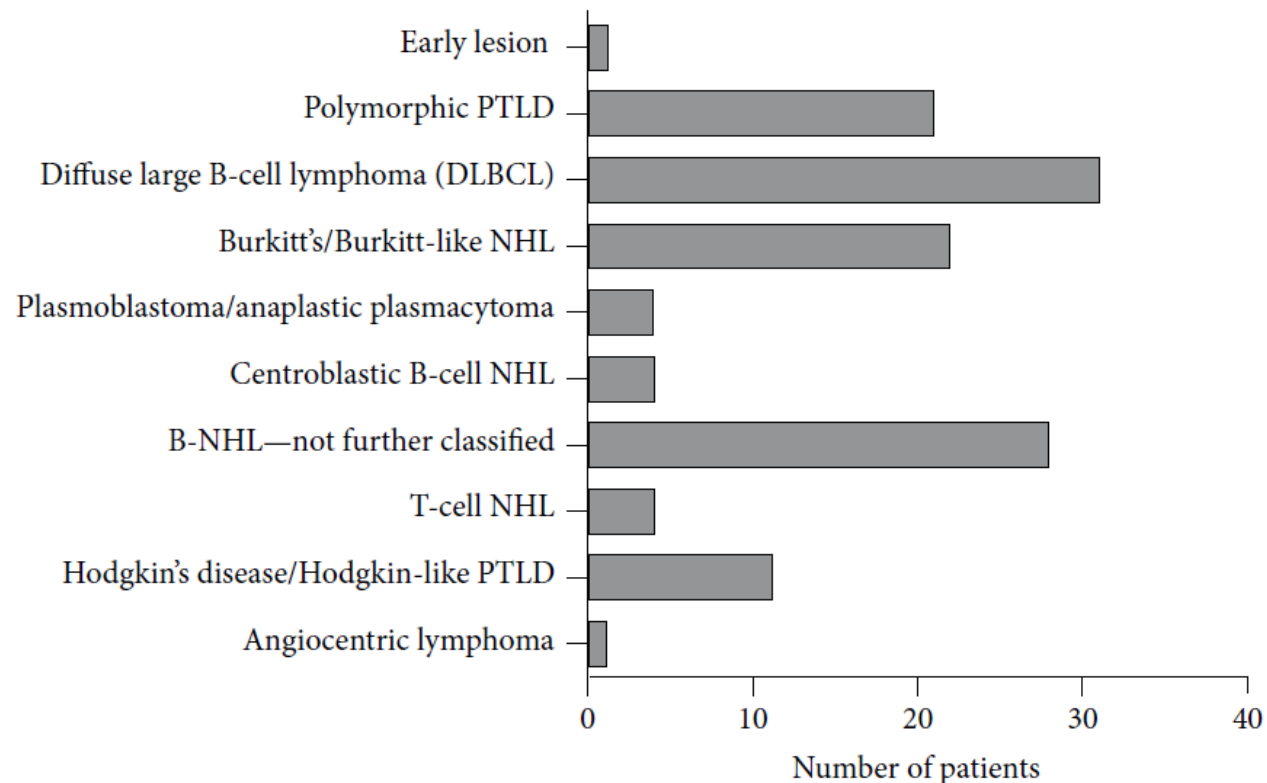
- Peripheral T cell lymphoma, NOS
- Hepatosplenic T cell lymphoma
- Other<sup>2</sup>

Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD



*Review Article*

# Posttransplant Lymphoproliferative Disease after Pediatric Solid Organ Transplantation



Primary EBV infection-associated PTLD	EBV-associated PTLD with EBV-reativation and non EBV-associated PTLD					
Antiviral treatment + IR	Immunosuppression reduction (IR)					
	CD20-positive PTLD			CD20-negative PTLD		
Early lesion- ... DLBCL-type PTLD	wait for response to IR					
	Early lesion-	Poly-morphic PTLD	... DLBCL-type- ... PTLD	Burkitt-PTLD	pCNS PTLD	
	Ann Arbor stage I	Ann Arbor stage II-IV	Ann Arbor any stage	Ann Arbor stage I	Ann Arbor stage II-IV	Ann Arbor any stage
no CR	4 courses rituximab (R)	<b>Sequential treatment (ST):</b> 4 courses rituximab (R) followed by 4 cycles of CHOP-21 + GCSF in fixed sequence <sup>++</sup>			4xR plus HD-MTX*	
no CR	no CR <sup>†</sup>				or	
4 courses rituximab*	surgical resection / radiotherapy +/- 4 additional courses R		4xR plus WBRT*	radio-therapy for plasmocytoma-like PTLD: also surgical resection	4# PAD or ABVD + GCSF (if response but no CR after 4 cycles: additional cycles)	6-8 cycles CHOP-21 + GCSF <sup>‡</sup>

Figure 1. PTLD in adults after SOT: What to do? A treatment algorithm.

**Table 3** Recommended guidelines for the reduction of immunosuppression in PTLD.

---

**Europe**<sup>49</sup>

- Maintain only steroids OR
- decrease by 50% the anti-calcineurin drugs and stop other immunosuppressive agents eg azathioprine/mycophenolate)

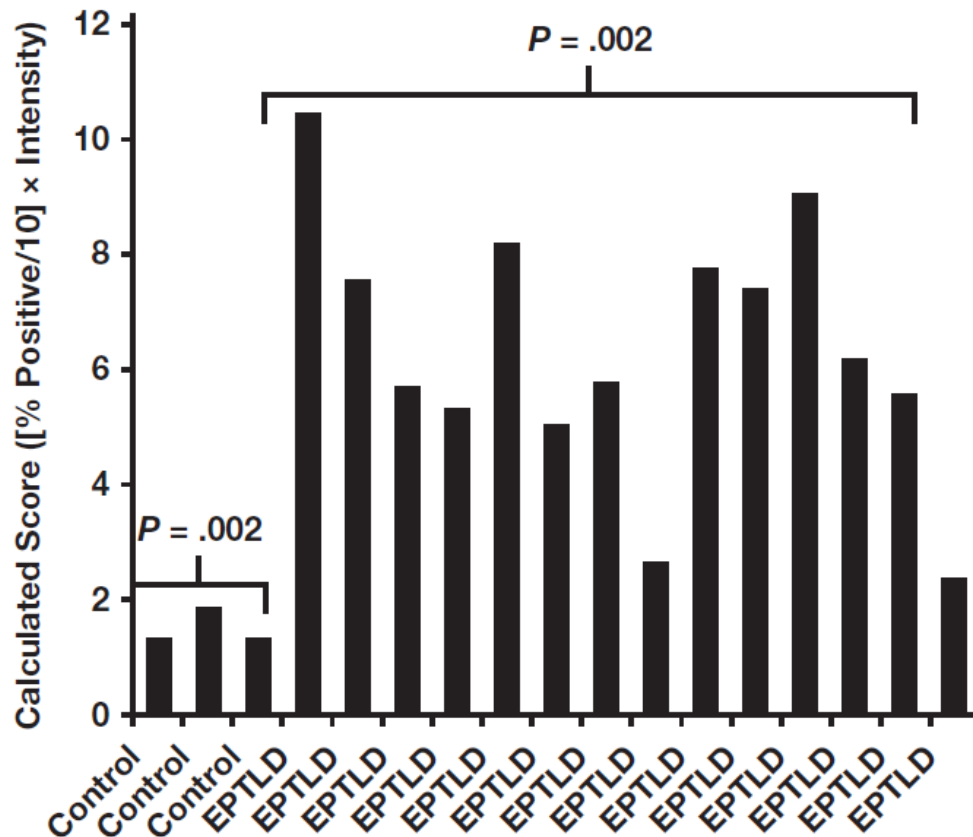
**USA**<sup>45</sup>

- Limited disease: 25% reduction in immunosuppression
  - Extensive disease: Critically ill: stop all except prednisolone 7.5–10mg/day. Not critically ill: decrease cyclosporine/tacrolimus by 50%, discontinue azathioprine/mycophenolate and maintain prednisolone 7.5–10mg/day
-



## Early Posttransplant Lymphoproliferative Disease

Clinicopathologic Features and Correlation With mTOR Signaling Pathway Activation





**blood**<sup>®</sup>

Prepublished online January 7, 2016;  
doi:10.1182/blood-2015-09-672030

## **The clinical significance of EBV DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without EBV diseases**

Jennifer A. Kanakry, Aparna M. Hegde, Christine M. Durand, Allan B. Massie, Amy E. Greer, Richard F. Ambinder and Alexandra Valsamakis

### Key Points :

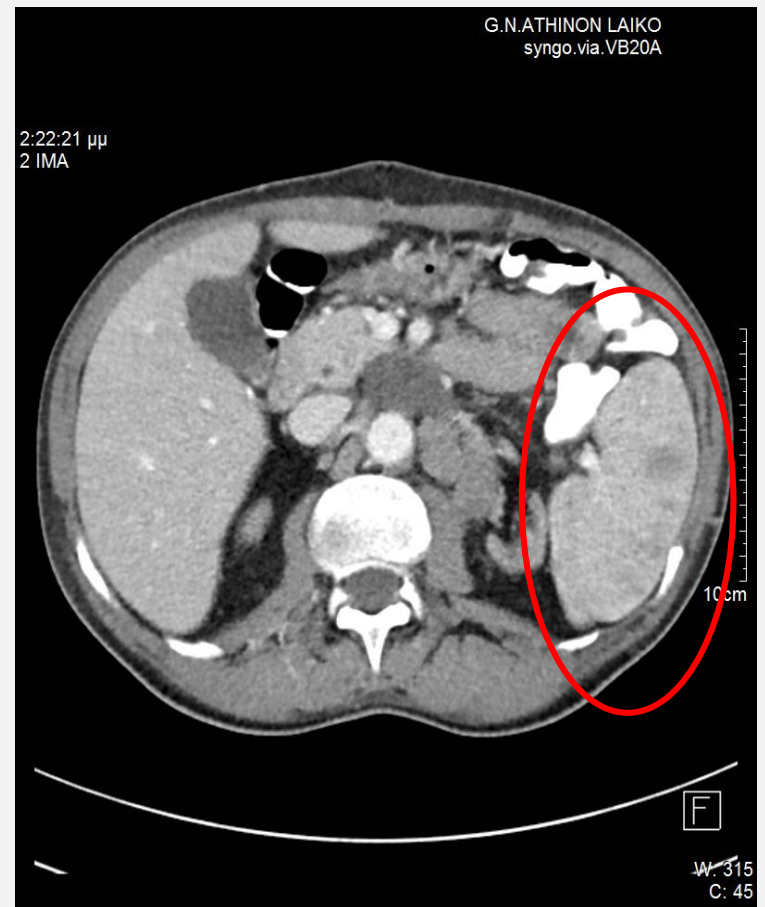
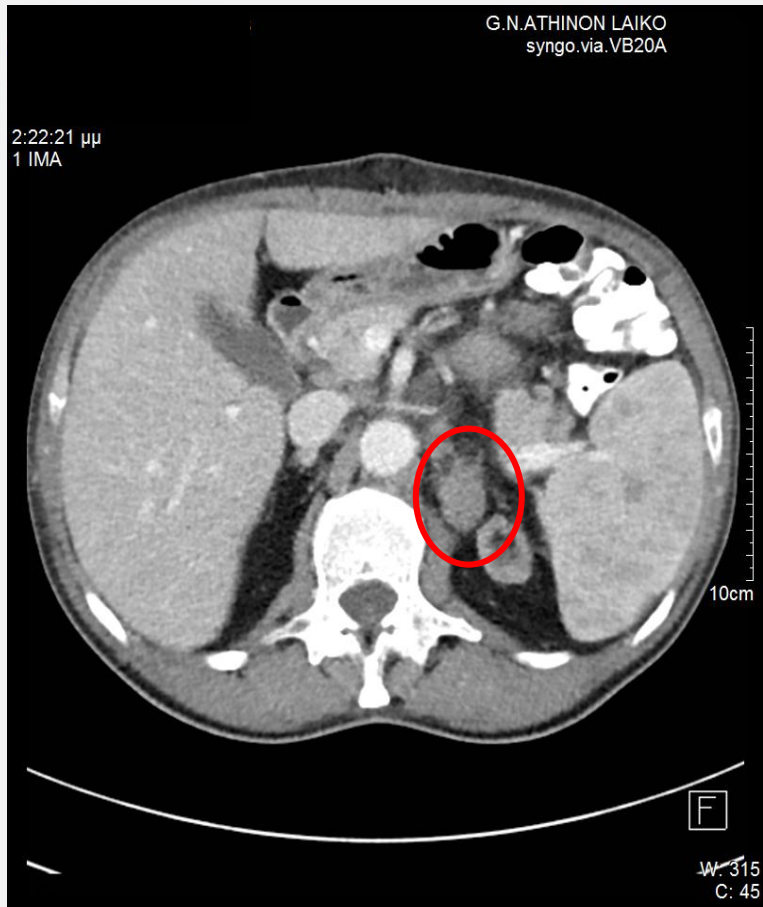
- Cell-free (plasma) EBV DNA performs better than cellular EBV DNA as a marker of a broad range of EBV+ diseases
- Within a largely immunocompromised and hospitalized cohort, detection of EBV DNA in plasma is uncommon in the absence of EBV<sup>+</sup> disease

## Πορεία νόσου

- Διακοπή μυκοφαινολικού οξέος → ύφεση πυρετού
- Συνέχιση αντικής αγωγής με **ακυκλοβίρη**
- Αιματολογική εκτίμηση → Χορήγηση μονοκλωνικού αντι-CD20  
**rituximab** (375mg/m<sup>2</sup> )/w x 4

## Πορεία νόσου

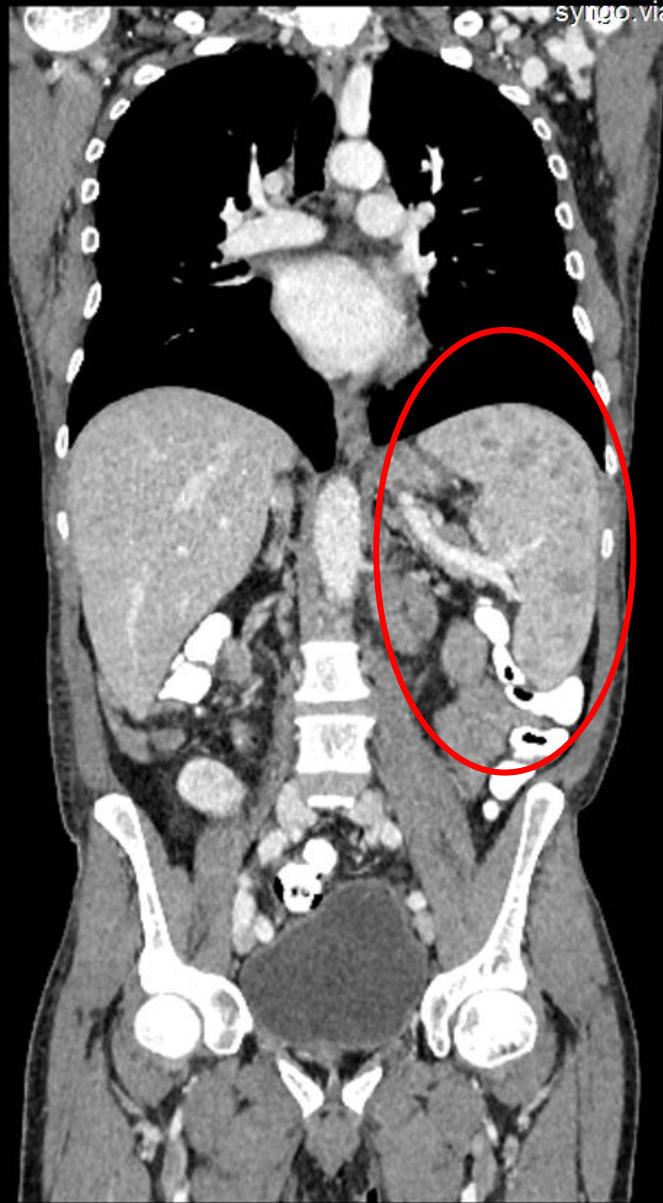
- 3 μήνες μετά → Υποτροπή εμπυρέτου (40° C) → εισαγωγή MMN
- CRP: **334** mg/l, SGOT: **63** U/l, SGPT: **80** U/l, γGT: **246** U/l, ALP: **367** U/l
- Κλινικοεργαστηριακή διερεύνηση → αποκλεισμός μικροβιακής λοίμωξης
- CT θώρακος – κοιλίας:
  - Επανελέγχονται μειωμένων διαστάσεων οι **λεμφαδένες μεσοθωρακίου**(δ: 1,5cm)
  - Ηπατομεγαλία** χωρίς εστιακές αλλοιώσεις
  - Σπληνομεγαλία με υπόπυκνες αλλοιώσεις στο παρέγχυμα**
  - Επανάλεγχος **διογκωμένων (AP) παραορτικών λεμφαδένων** χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή στο μέγεθος (2,3 x 1,4 cm)
- PCR – EBV: **28,591 x 10<sup>3</sup>** IU/ml από **1,436 x 10<sup>3</sup>** IU/ml προ μηνός



G.N.ATHINON LAIKO  
syngo.via.VB20A

ID: 87250  
\* 8/9/1963, M  
Study 1

2:22:15  $\mu\mu$   
7 IMA



A

W: 315  
C: 45

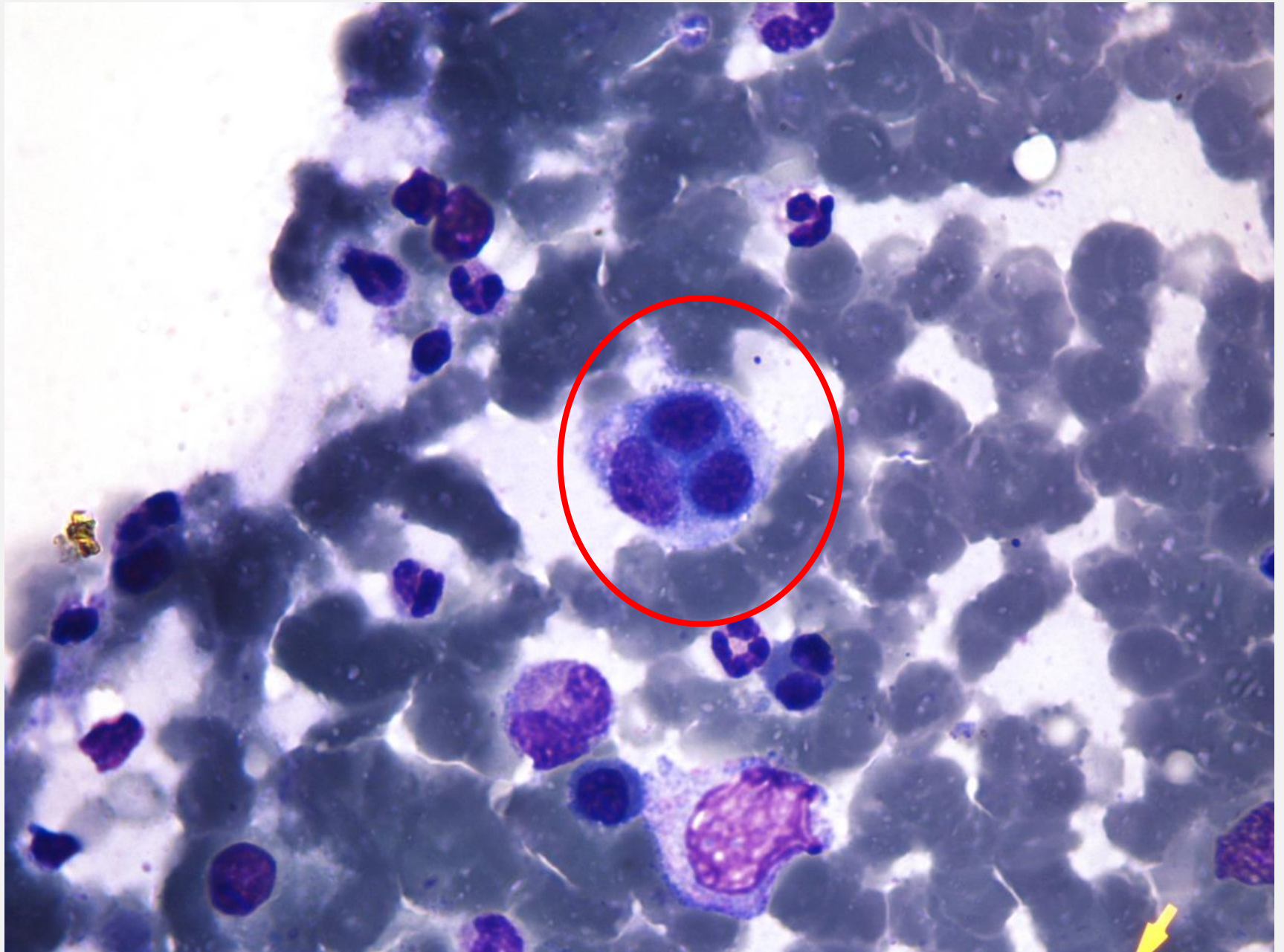
## Πορεία νόσου

- Εμπειρική αντιβιοτική αγωγή + επανέναρξη ακυκλοβίρης
- Εμμένον εμπύρετο – Περαιτέρω αύξηση ηπατικών ενζύμων
- Hb: **7,7g/dl** (MCV: 86), WBC: 6330/μl, PLT: 223 k/μl
- Φερριτίνη: **11.175** ng/ml, Τριγλυκερίδια: **425** mg/dl
- Υποψία αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου → Μυελόγραμμα:

Η ερυθρά σειρά υπολείπεται σημαντικά σε σχέση με την κοκκιώδη.

Η μυελική σειρά εκπροσωπείται με έντονη στροφή προς τα αριστερά, βαριά τοξική κοκκίωση και μεγαλοβλαστοειδή αλλοίωση.

Μεγάλη αύξηση των φαγοκυττάρων του μυελού με **ερυθροφαγοκυττάρωση**.

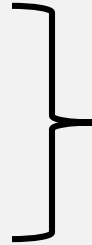




## Πορεία νόσου

### ➤ 5/8 διαγνωστικά κριτήρια:

- Πυρετός > 38,5°C
- Σπληνομεγαλία
- Φερριτίνη > 500ng/ml
- Τριγλυκερίδια > 265mg/dl
- Αιμοφαγοκυττάρωση



**HLH EBV-related**

### ➤ PET – scan:

- Υπερμεταβολισμός στο σπληνικό παρέγχυμα (SUVmax: 4,6)  
και σε παραορτικούς λεμφαδένες (SUVmax: 2,9)

### ➤ Θεραπεία:

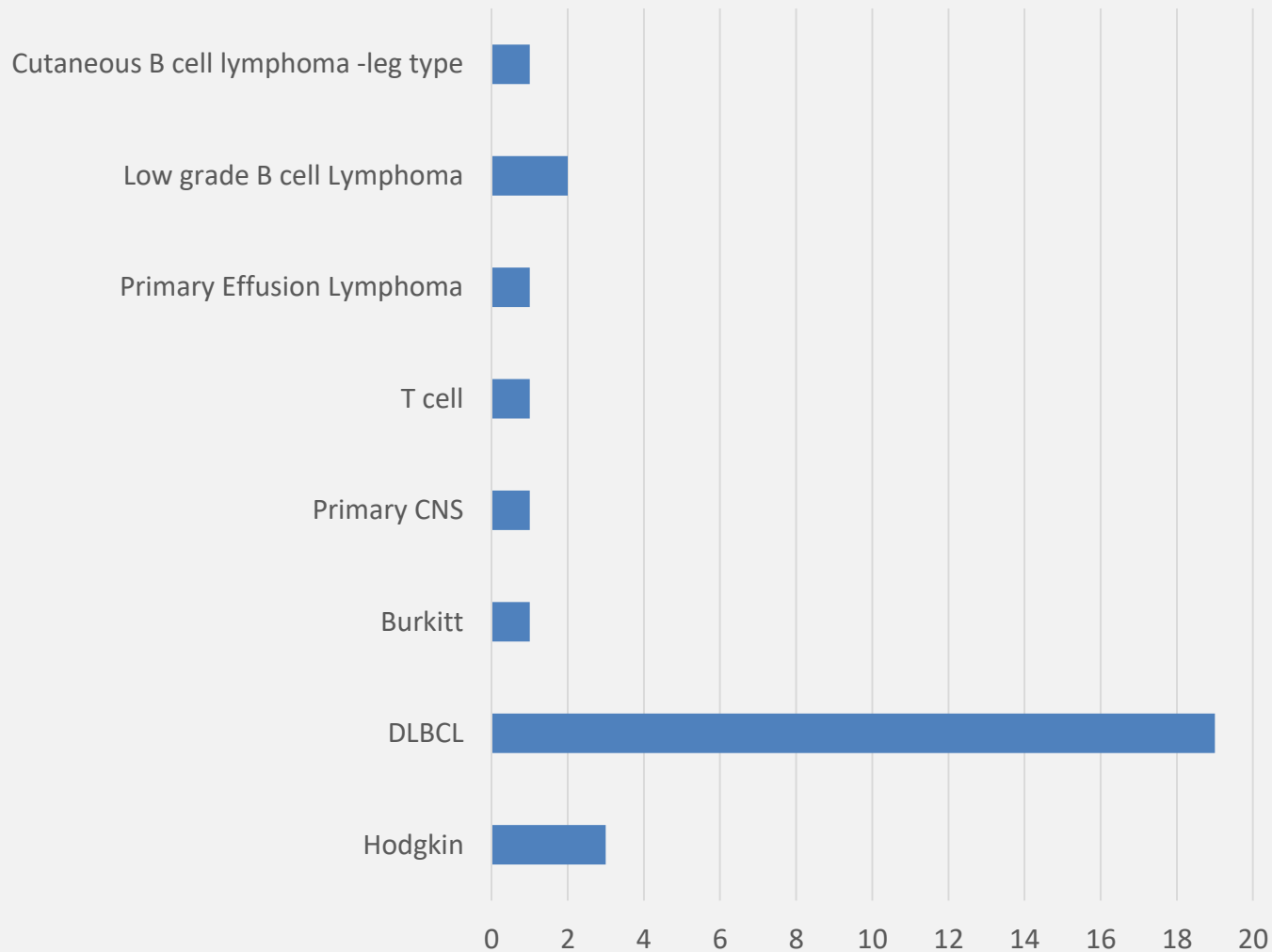
- Δεξαμεθαζόνη + IVIG (HLH-94 protocol)
- Διακοπή tacrolimus
- Άμεση ανταπόκριση

## Πορεία νόσου

- PCR-EBV (αίμα): μη ανιχνεύσιμο
- Αλλαγή **tacrolimus** σε **everolimus** (mTOR-inhibitor)
- Last follow-up:  
Άριστη κλινικοεργαστηριακή κατάσταση

# PTLDs (Κατάταξη κατά WHO) - Δεδομένα ΜΜΝ ΓΝΑ Λαϊκό

Τύποι PTLDs



Αριθμός ασθενών n:30

# Χρόνος εμφάνισης λεμφώματος σε σχέση με τη μεταμόσχευση

