

# **Yanıt: Lenfoproliferatif hastalık**

## **Answer: Lymphoproliferative disorder**

**Haldun Öniz**

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Çocuk Onkoloji ve Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi, İzmir

Başvuru tarihi: 26.12.2003

**SSK Tepecik Hast Derg 2003;13(3):190-191**

Kontrol kemik iliği normal olarak değerlendirilen hastada uzun süreli ve tedaviye yanıt alınamayan karın ağrısı ve anoreksi tablosu, geçirilen hepatit, EBV ve HSV pozitiflikleri, küçük yuvarlak hücreli tümör olarak bildirilen patoloji bulgusu, derin mantar enfeksiyonu için tipik olmayan ve amfoterisin-B tedavisine yanıt-sız karaciğer lezyonu ile akciğerde izlenen nodüler lezyonlar, böbreklerde diffüz tutulma olması ve son olarak parotis bezi tutulumu lenfoproliferatif hastalığı düşündürdü. Daha sonra gelişen kranial tutulum ve uygun tedaviye yanıt alınması da tanıyı dolaylı olarak destekledi. Beş gün süre ile 500 mg/kg/gün dozunda IVIG, 1500 mg/m<sup>2</sup>/gün asiklovir ve 2 milyon ünite sc  $\alpha$ -interferon tedavisine başlandı. Hastaya diffüz tutulum nedeniyle iki gün 1 gr/m<sup>2</sup> dozunda siklofosfamid ve antiödem tedavi amacıyla deksametazon uygulandı. Nötropeniye giren hastaya 5  $\mu$ g/kg dozunda G-CSF başlandı. Hastanın kusmalarının azaldığı, beslenmeye başladığı görüldü. Bir ay sonra çekilen MRG'de lezyonlarda belirgin gerileme olduğu belirlendi. Gerileme saptandıktan sonra idame tedavisine de devam edilen hastaya tutulum nedeniyle 1800 cGy kranial radyoterapi uygulandı. Asiklovir ve  $\alpha$ -interferon tedavisi tüm lezyonların düzelmesi üzerine dokuzuncu ayında sonlandırıldı. Hasta halen idame tedavisini de tamamlamış olarak 1.5 yıldır tedavisiz olarak izlenmektedir.

Lenfoproliferatif hastalık, lenfoid ve retikulo-endotelial sistem hücrelerinin sıklıkla ölümcül olan maliyn bir hastalığıdır (1). Çocukta nadir görülür. Organ ya da kök hücre aktarımı yapılmayan kanser hastalarında, belirlenmiş herhangi bir immün bozukluğu olmayan kişilerde görülmesi nadirdir. Literatürde kanserli hastada lenfoproliferatif hastalık gelişimi bildirilen az sayıda hasta vardır (2-8). Genellikle ağır kombine immün yetmezliği olan hastalarda, organ ya da hematopoetik kök hücre alıcılarında, kazanılmış immünyetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında ve sıklıkla Epstein-Barr virus (EBV) ile ilişkili olarak görülür (9-11). Hastalık etkeni olarak diğer herpes viruslar, HIV ve H. pylori de saptanabilmektedir (1,12).

Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonunda başlıca immün koruyucu primer enfeksiyon sırasında gelişen EBV'a özgü sitotoksik T lenfositir. İmmün yetmezliği olan hastalarda T hücre immünitesi bozuk olduğundan EBV ile enfekte B hücre çoğalması kontrol edilemez (13-15). Lösemili çocuklardaki EBV'a bağlı lenfoproliferatif hastalık patolojik özellikleri ve klinik bulguları diğer immün yetmezliği olan hastalardakilere benzer. Lenfoproliferasyonun en sık tuttuğu yerler lenf bezleri, karaciğer, akciğer, böbrek, kemik iliği, ince barsak, dalak, santral sinir sistemi, kalın barsak, tonsiller, adrenal bezler, cilt ve yumuşak dokular, kan, kalp ve tükrük bezleridir (1,16,17). En sık görülen belirti

ve bulgular ise ateş, lenfadenopati, akut batin kliniğine kadar değişebilen gastrointestinal belirtiler, hepatit, tonsillit ya da farenjit, akciğer bulguları, santral sinir sistemi bulguları ve kilo kaybıdır. Başvuru bulguları hastalık yerine, hastalığın ağırlığına ve birlikte enfeksiyon bulunmasına göre değişir.

Epstein-Barr virus'a (EBV) bağlı lenfoproliferatif hastalık konjenital immün yetmezliği olan hastalarda genellikle ölümcül iken kazanılmış immün yetmezlik durumlarında altta yatan immün baskılanmanın giderilmesine göre düzelme gösterebilmektedir (1,9,15,16). Tedavi hastalığın yaygınlığına göre bazı değişiklikler göstermekle birlikte etkene yönelik destek tedavi uygulanır. İmmünosupresif tedavinin kesilmesi ya da ara verilmesi tedavide en önemli basamaktır. Ancak kemoterapisi devam etmekte olan hastalarda sorun olabilmektedir. Sitokinler ya da intravenöz immünglobülinler gibi immün cevabı arttıran immün modülatörlerin kullanımı diğer bir yöntemdir. Diğer tedavi yöntemleri hastalığın patogenezinde rol oynayan immün hücrelere karşı monoklonal anti-B hücre antikorları kullanımı, sitotoksik kemoterapi ve gerekirse cerrahi yaklaşımdır (1,9,16). Anti-CD20 antikor preparatının (Rituximab, Roche) 4 hafta süre ile haftada bir 375 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda uygulanmasının etkin olduğu ve kısa sürede tedavi olanağı sağladığı belirtilmektedir (18).

#### KAYNAKLAR

1. Seibel NL, Cossman J, Magrath IT. Lymphoproliferative disorders. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 3th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.p.589-614.
2. Hardy C, Feusner J, Harade S, Sanger W, Von Schmidt B, et al. Fatal Epstein-Barr virus-induced lymphoproliferation complicating acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1984;105:64-7.
3. Mustafa MM, Winick NJ, Margraf LR. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disorder in children with leukemia: Case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:77-81.
4. Perkkiö M, Riihonen P, Seuri R, Vornanen M. Successful treatment of monoclonal, aggressive Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:447-9.
5. Bernard F, Sarran N, Margueritte G, Barneon G, Astruc J. Successful treatment of an Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disease in a child with acute lymphoblastic leukemia using an anti-CD20 monoclonal antibody. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:329-31.
6. Pondarre C, Kebaili K, Dijoud F, Basset T, Philippe N, Bertrand Y. Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disease complicating childhood acute lymphoblastic leukemia: No recurrence after unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:93-5.
7. Kadivar M, Mahjoub F, Ahmadi M, Izadyar M, Tirgari F. A fatal lymphoproliferative disorder primarily involving the lungs of a child. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:404-406.
8. Sung L, Dix D, Allen U, Weitzman S, Cutz E, Malkin D. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder in a child undergoing therapy for localized rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:358-60.
9. Mosier DE. Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disease. *Curr Opin Hematol* 1999;6:25-9.
10. Malatack JJ, Gartner JC, Urbach AH, Zitelli BJ. Orthotopic liver transplantation, Epstein-Barr virus, cyclosporine, and lymphoproliferative disease: A growing concern. *J Pediatr* 1991;118:667-75.
11. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, Kieff E, Green M, Gores G, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 1999;68:1517-25.
12. 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;14:721-4.
13. Okano M, Gross TG. From Burkitt's lymphoma to chronic active Epstein-Barr virus (EBV) infection: An expanding spectrum of EBV-associated disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:427-42.
14. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343:481-92.
15. Swinnen LJ. Diagnosis and treatment of transplant-related lymphoma. *Ann Oncol* 2000;11:S45-8.
16. Başgöz N, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:901-23.
17. Swinnen LJ. Overview of posttransplant B-cell lymphoproliferative disorders. *Semin Oncol* 1999;26:S21-5.
18. Milpied N, Vasseur B, Antoine C, Bouscary D, Carret AS, Faye A, et al. Chimeric anti CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in B-post-transplant lymphoproliferative disorders: A retrospective analysis of 32 patients. *Oncology* 2000;14:S2803.

#### Yazışma adresi:

Dr. Haldun ÖNİZ

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Onkoloji ve Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi, Yenışehir/İzmir  
Telefon: 0232 469 69 69 / 2301  
e-mail: halduno@hotmail.com