Original Article

Morbidity and Mortality Rate of Post-transplantation Lymphoproliferative Disorders after Epstein-Barr Virus Infection in Liver Transplant Recipients in Shiraz, Iran

Marzieh Jamalidoust [1],Maryam Zare[1], Mandana Namayandeh, Mazyar Ziyaeyan[1,*]

[1] Professor Alborzi Clinical Microbiology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Namazi Hospital, Shiraz, Iran

ABSTRACT

Background:
Epstein-Barr virus (EBV) primary infection and/or reactivation are suggested to play a significant role in the incidence of post-transplantation lymphoproliferative disorders (PTLD) and some other complications in immunocompromised patients, especially organ recipients. We assessed *EBV* viral load in EBV/PTLD suspected liver transplant recipients at specified times after transplantation and evaluated the respective clinical findings and post-transplant complications.

Materials and Methods:
Of 696 patients who underwent liver transplantation, the *EBV* viral load of 127 patients suspected of *EBV* infection/disease was examined intermittently in this retrospective study. Sampling was performed over a 4-year period from July 2013 to May 2017 using Taq-Man Real-Time Polymerase chain reaction (PCR) assay. Clinical and pathological data were gathered through the review of medical records.

Results:
The most common and leading cause of liver transplantation was *HBV* end-stage with 12% frequency; however, in 39% of patients, the underlying disease was unknown.
In total, 78 out of 127 (61%) suspected patients exhibited EBV-DNemia, and 19 of them were associated with PTLD. The median viral load in patients with PTLD was significantly higher than in non-affected patients (4035 copy/mL vs. 500 copy/mL, $P<0.05$). Among the PTLD cases, 13 were living, and six expired. Of the non-PTLD cases, 57 were living, and two expired.
Totally, PTLD was diagnosed clinically in 34 subjects (4.9%). The estimated mortality rate in patients with PTLD was 35% during 1.5 years post-transplantation follow-up.

Conclusion:
We concluded that monitoring of *EBV* load might detect *EBV* infection/disease in liver transplant suspected recipients even several weeks before the onset of any manifestation, especially in pediatric cases in whom PTLD incidence and its mortality are high.

Keywords: Epstein-Barr Virus; Liver Transplant; Post-transplantation Lymphoproliferative Disorders

please cite this paper as:
Jamalidoust M, Zare M, Namayandeh M, Ziyaeyan M..Morbidity and Mortality Rate of Post-transplantation Lymphoproliferative Disorders after Epstein-Barr Virus Infection in Liver Transplant Recipients in Shiraz, Iran. *Govaresh* 2022;27:71-78.

Corresponding author:
Mazyar Ziyaeyan
Department of Virology, Prof Alborzi Clinical Microbiology Research Center, Namazi Hospital, Shiraz- Iran
Postal Code: 71937-11351,
Tel: +98 711 6474304
Fax: +98 711 6474303
E-mail: ziyaeyanm@sums.ac.ir

Received: 30 Nov. 2021
Revised: 17 Apr. 2022
Accepted: 18 Apr. 2022

مقاله پژوهشی

میزان بیماری و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند به دنبال عفونت ویروس اپشتین بار در بیماران پیوند کبد شیراز – ایران

مرضیه جمالی دوست [۱]، مریم زارع [۱]،ماندانا نماینده [۱]،مازیار ضیبائیان [۱،*]

[۱] مرکز تحقیقات میکروب‌شناسی استاد البرزی، بیمارستان نمازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

تصور می‌شود که عفونت اولیه یا فعال شدن عفونت خفته ویروس ابشتاین بار[1] در ایجاد یک نوع بدخیمی خاص به نام بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند[2] در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی به ویژه در بیماران دریافت‌کننده پیوند نقش مهمی را ایفا می‌کند. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات بار ویروس اپشتاین بار در گیرندگان پیوند کبد که مشکوک به بدخیمی بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند بودند، در زمان‌های معین پس از پیوند و نیز ارزیابی نتایج بالینی و مشکلات پس از پیوند می‌باشد.

روش بررسی:

در این مطالعه از ۶۹۶ بیمار دریافت‌کننده پیوند کبد بار ویروس اپشتاین در ۱۲۷ بیمار مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌گیری در یک دوره ۴ ساله از مرداد سال ۱۳۹۲ تا اردیبهشت ۱۳۹۶ انجام شد و تست کمی Taq-Man Real-Time PCR برای بیماران مشکوک به عفونت EBV انجام شد. اطلاعات آسیب‌شناسی بیماران نیز از پرونده‌های پزشکی بیمار استخراج و مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها:

اصلی‌ترین عامل نیاز به پیوند کبد عفونت با ویروس هپاتیت B [3] با شیوع ۱۲٪ گزارش شد این در حالی بود که در ۳۹٪ از موارد علت پیوند کبد نامشخص بود.

از ۱۲۷ بیمار مشکوک به عفونت EBV، در ۷۸ نفر (۶۱٪) وجود ژنوم ویروس در خون بیمار اثبات شد که در ۱۹ نفر از این بیماران بدخیمی بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند تشخیص داده شد. در این بیماران میانگین بار ویروسی بیماران مبتلا به بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای بالاتر از سایر بیماران مورد مطالعه بود(4035 copy/ml در مقایسه با 500 copy/ml و $P\ valu \leq 5\%$). همچنین دربین بیماران مبتلا به بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند ۱۳ بیمار زنده و ۶ بیمار فوت شدند این در حالی بود که در بین بیماران غیر بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند ۵۷ نفر زنده ماندند و ۲ نفر فوت شدند. در مجموع از بین ۶۹۶ بیمار دریافت‌کننده پیوند کبد ، بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند در ۳۴ مورد (۴،۹٪) تشخیص داده شد و میزان مرگ‌ومیر نیز در بین این بیماران، در طول ۱/۵ سال پس از پیوند، ۳۵٪ گزارش شد.

نتیجه‌گیری:

در این مطالعه مشخص گردید اندازه‌گیری بار EBV می‌تواند آلودگی با این ویروس را در بیماران پیوندی مشکوک چندین هفته قبل از آغاز علائم بالینی تشخیص دهد واین موضوع در طب کودکان که شیوع بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند و مرگ‌ومیر ناشی از آن بالا می‌باشد قابل توجه است .

کلید واژه: ویروس ابشتاین-بار ، پیوند کبد ، بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند

گوارش/ دوره ۲۷، شماره ۲/ تابستان ۱۴۰۱-۷۸/۷۱

1. Epstein Barr Virus(EBV)
2. Post Transplantation lymph proliferative Diseases(PTLD)
3. Hepatitis B Virus(HBV)

***نویسنده مسئول: مازیار ضیبائیان**

گروه ویروس‌شناسی، مرکز تحقیقات میکروب‌شناسی بالینی استاد البرزی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز ، ایران

کد پستی : ۷۱۹۳۷-۱۱۳۵۱

تلفن : ۰۷۱۱-۶۴۷۴۳۰۴

نمابر : ۰۷۱۱-۶۴۷۴۳۰۳

پست الکترونیک: ziyaeyanm@sums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۹/۴

تاریخ اصلاح نهایی: ۱۴۰۱/۱/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱/۲۹

زمینه و هدف:

ویروس ابشتین بار (EBV) متعلق به خانواده هرپس ویریده ، زیرشاخه هرپس ویرینا و جنس لیمفوکرپیتو[1] می‌باشد که به‌عنوان ویروس هرپس انسانی تیپ ۴ (HHV-4) شناخته می‌شود(۱و۲). این ویروس که ۹۰٪ از بزرگسالان را در سرتاسر جهان آلوده کرده، می‌تواند سلول‌های ماهیچه‌ای نرم، سلول‌های کشنده طبیعی[2] ، لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T را آلوده می‌کند(۳-۵). ویروس EBV عامل بیماری‌های مختلفی از جمله لنفوم هاچکین ، لنفوم غیرهاچکین، لنفوم بورکیت، سرطان نازوفارنکس، سرطان معده و نیز PTLD می‌باشند(۶و۷). در افراد

1. Lymphocrypto
2. Natural Killer Cell(NKC)

سالم (با سیستم ایمنی کارآمد)، EBV می‌تواند باعث ایجاد یک عفونت حاد اما خود محدودشونده به نام عفونت مونونوکلئوز[1] شود که بسیاری از کودکان وبزرگسالان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. در این بیماری شدت بیماری با میزان بار ویروسی در ارتباط نمی‌باشد اما در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی مانند بیماران پیوندی، ویروس EBV می‌تواند باعث ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله سندرم‌های ویروسی غیراختصاصی، مونونوکلئوز و PTLD شود(۸و۹).

بدخیمی PTLD مهم‌ترین ناهنجاری بعد از پیوند است که تهدیدکننده حیات بوده و امکان وقوع آن حداکثر تا ۱۰ سال پس از پیوند است که در صورت وقوع نیاز به درمان سریع دارد(۱۰). بالاترین میزان شیوع این بیماری در سال اول پس از پیوند و به ویژه در ۶ ماه اول گزارش شده است(۱۱و۱۲).

بیماری با محدوده وسیعی از علایم بالینی همراه است که می‌تواند از یک تکثیر خود محدودشونده تا ناهنجاری‌های شدید متغیر باشد. این علایم بالینی از نظر بافت‌شناسی در ۴ گروه مختلف طبقه‌بندی می‌شوند:

۱- زخم‌های ابتدایی (Primary Lesion) ۲- Polymorphic PTLD ۳) Monomorphic PTLD ۴)PTLD از نوع لنفوما چکین(۳). از آنجایی که بر طبق یافته‌های بالینی و بافت‌شناسی ، تشخیص PTLD و تمایز آن از رد پیوند مشکل می‌باشد استفاده از تست‌های حساس و دقیق مانند Real-time PCR توصیه می‌شود(۱۵-۱۳). میزان بالای بار ویروسی در پلاسما و یا سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی می‌تواند به عنوان یک نشانه قابل اعتماد برای وقوع PTLD باشد . همچنین مطالعات مختلف وجود یک رابطه مستقیم بین میزان بار ویروس EBV و شدت وقوع PTLD را نشان می‌دهند در این مطالعه بار ویروس EBV پس از پیوند با استفاده از تست Real-time PCR در تعدادی از بیماران دریافت‌کننده پیوند کبد که مشکوک به عفونت EBV و وقوع بدخیمی PTLD بودند بررسی شد و اطلاعات دموگرافیک بیماران مبتلا به PTLD نیز گزارش گردید.

روش بررسی:

۱- شرایط مطالعه ، بیماران دریافت‌کننده پیوند و نمونه‌ها

۶۹۶ بیمار که از مرداد ۱۳۹۲ تا اردیبهشت ۱۳۹۶ در بیمارستان نمازی شیراز تحت عمل جراحی پیوند کبد قرار گرفته بودند، با توجه به تاریخچه بیماری مورد مطالعه قرار گرفتند.۷۵٪ از پیوندهای انجام شده در طول مدت این تحقیق ، پیوند کبد بود. رژیم درمانی کنترل‌کننده سیستم ایمنی پس از پیوند یک درمان سه دارویی شامل تاکرولیموس، سلسپت و پردنیزولون است که برای این بیماران تجویز شد.

برای ۵۱۰ نمونه که از ۱۲۷ بیمار گرفته شد، در مرکز تحقیقات میکروبیولوژی بالینی دکتر البرزی جهت تشخیص ژنوم ویروس EBV تست Real-time PCR انجام شد. زمان نمونه‌گیری هر نمونه با توجه به تظاهرات بالینی بیمار از روز اول تا ۱/۵ سال پس از پیوند متغیر بود و به طور میانگین ۴ نمونه خون (۱۰-۱) از هر بیمار مشکوک گرفته و آزمایش شد. پس از بررسی پرونده‌های پزشکی و بر اساس مشاهده علایم بالینی و مقایسه آنها با ویژگی‌های ذکر شده برای این بیماران توسط سازمان WHO ۳۴ بیمار مبتلا به PTLD تشخیص داده شد.

۲- استخراج اسیدنوکلئیک و اندازه‌گیری بار ویروس EBV با استفاده از Real time-PCR

ژنوم ویروس با استفاده از کیت استخراج DNA (Invisorb spin virus DNA minkit, Germany) و مطابق دستورالعمل آن از 200µl سرم استخراج گردید. تست Real time-PCR به عنوان یک روش حساس و اختصاصی برای تعیین بار ویروس EBV در نمونه‌های سرم و بر اساس استاندارد رسم شده، انجام شد. برای تعیین کمی میزان ژنوم EBV از سیستم(7500 Real time-PCR Applied Biosystem, USA) و همچنین از کیت تجاری Primer-design استفاده شد. واکنش در حجم کلی 25µl تهیه شده که شامل Taqman Universal Mastermix ، پرایمرهای Forward , Reverse (هر کدام ۱۵ پیکومول) ، پروب Taqman (۱۰ پیکومول)و 5µl از DNA الگو بود که در نهایت حجم کلی توسط آب به 25µl رسانده شد. شرایط واکنش نیز به اختصار شامل : ۵۰ درجه سانتی‌گراد برای ۲ دقیقه ، ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۱۰ دقیقه ، ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و برای ۴۰ سیکل بود. حساسیت تست ۱۵ کپی به ازاء هر میکرولیتر نمونه بود.

آنالیز آماری :

آنالیز داده‌ها با استفاده از برنامه SPSS (Version.16.2,2007,SPSS, InC, Chicago, IL , USA) انجام گردید.

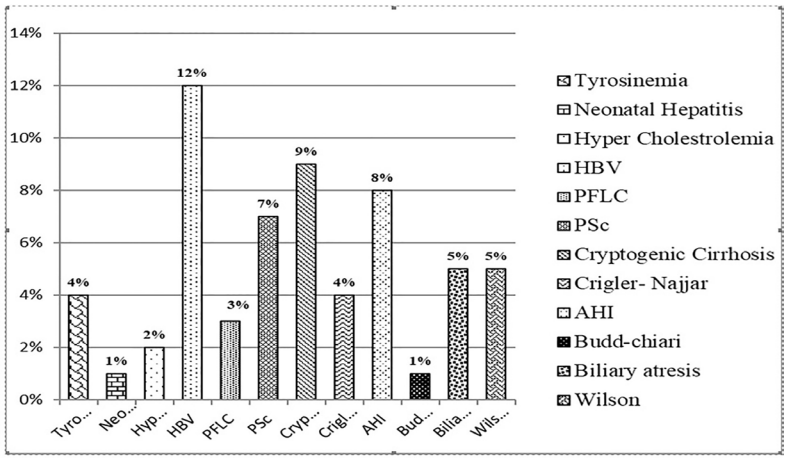
یافته‌ها:

میانگین سن بیمارانی که تحت عمل جراحی پیوند کبد قرار گرفته بودند ۰/۶۶ ± ۲۸/۵۳ با محدوده سنی ۱ ماه تا ۷۵ سال بود. نسبت تعداد مردان به زنان نیز ۱,۷۴ (۴۴۲ مرد نسبت به ۲۵۴ زن) بود. بیماری‌هایی زمینه‌ایی که عامل پیوند کبد بودند در شکل ۱ نشان داده شده‌اند که بیشترین این بیماران افراد آلوده با هپاتیت B بودند که بیماری کبدی آنها بسیار پیشرفته بوده است . در ۳۹٪ از موارد نیز علت پیوند نامشخص گزارش شد.

در مطالعه حاضر ژنوم EBV در ۷۸ مورد از ۱۲۷ بیمار مشکوک به عفونت EBV یافت شد که شامل ۱۹ بیمار PTLD و ۵۹ بیمار غیر PTLD بود. تفاوت قابل توجهی در میانگین بالاترین مقدار بار ویروس در بیماران PTLD و غیر PTLD وجود داشت (۴۰۳۵ در مقایسه با ۵۰۰ کپی در هر میلی‌لیتر). شکل ۲ تغییرات بار ویروس در ۸ بیمار مبتلا به PTLD که طی چندین نوبت نمونه‌گیری شدند(حداقل ۵ نوبت)نشان می‌دهد که بیشترین بار ویروسی بین روزهای ۱۳ تا ۳۶۰ بعد از پیوند رخ داده است. همچنین در بین موارد PTLD که بار ویروسی آنها بررسی شده بود، ۱۳ بیمار زنده و ۶ بیمار فوت شدند درحالی که در بین بیماران غیر PTLD, ۵۷ نفر زنده و ۲ نفر فوت شدند. قابل ذکر است که در بین موارد غیر PTLD که مرده بودند یک پسر ۲ ساله با بار ویروسی بسیار بالا (۲۳۴۵۷۶ گرم در هر میلی‌لیتر) وجود داشت .

در کل شیوع PTLD ۴/۹٪ (۳۴ نفر از ۶۹۶ نفر) تعیین شد که از

1. Infectious mononucleosis(IM)



Abbreviations: AIH, Autoimmun Hepatitis; PSC, Primary Sclerosing Cholangitis; HBV,Hepatitis B Virus; FHF, Fulminant Hepatic Failure; HCV, Hepatitis C Virus; HDV, Hepatitis D Virus; HCC, Hepatocellular Carcinoma; HIV,Human Immunodeficiency Virus; NH, Neonatal Hepatitis; PBC, Primary Biliary Cirrhosis; PFIC, Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis; PKU, Phenylketonuria

شکل ۱: میزان شیوع بیماری‌های زمینه‌ای که منجر به پیوند کبد در بین بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان نمازی شیراز شده‌اند

این تعداد در ۱۵ بیمار میزان بار EBV بررسی نشده بود. همچنین از ۳۴ مورد مبتلا به PTLD، ۳۰ نفر (۸۸/۲٪) کمتر از ۱۲ سال سن داشته‌اند و نرخ مرگ‌ومیر ۳۵٪ (۱۱بیمار از ۳۴ بیمار) گزارش شد که از بین آنها تنها یک نفر بزرگسال بود(جدول ۱).

بر اساس گزارشات بافت‌شناسی بیشتر ضایعه‌ها در بیماران PTLD که مبتلا به لنفوم غیر هاچکنیز بودند، از نوع طبقه‌بندی نشده بود (۴/۳٪) . در بین زخم‌های طبقه‌بندی شده نیز ، ۶ مورد PTLD مونومورفیک (۵ مورد (DLBCL (Diffuse Large B-cell lymphoma) (۲۲٪) و یک مورد PTLD سلول B از نوع مالت (۴/۳٪) گزارش گردید. علاوه بر این یک مورد PTLD از نوع لنفوم هاچکین (۴/۳٪) (جدول ۲) تشخیص داده شده بود اما هیچ مورد PTLD پلی مورفیک و یا early lesion یافت نشد.

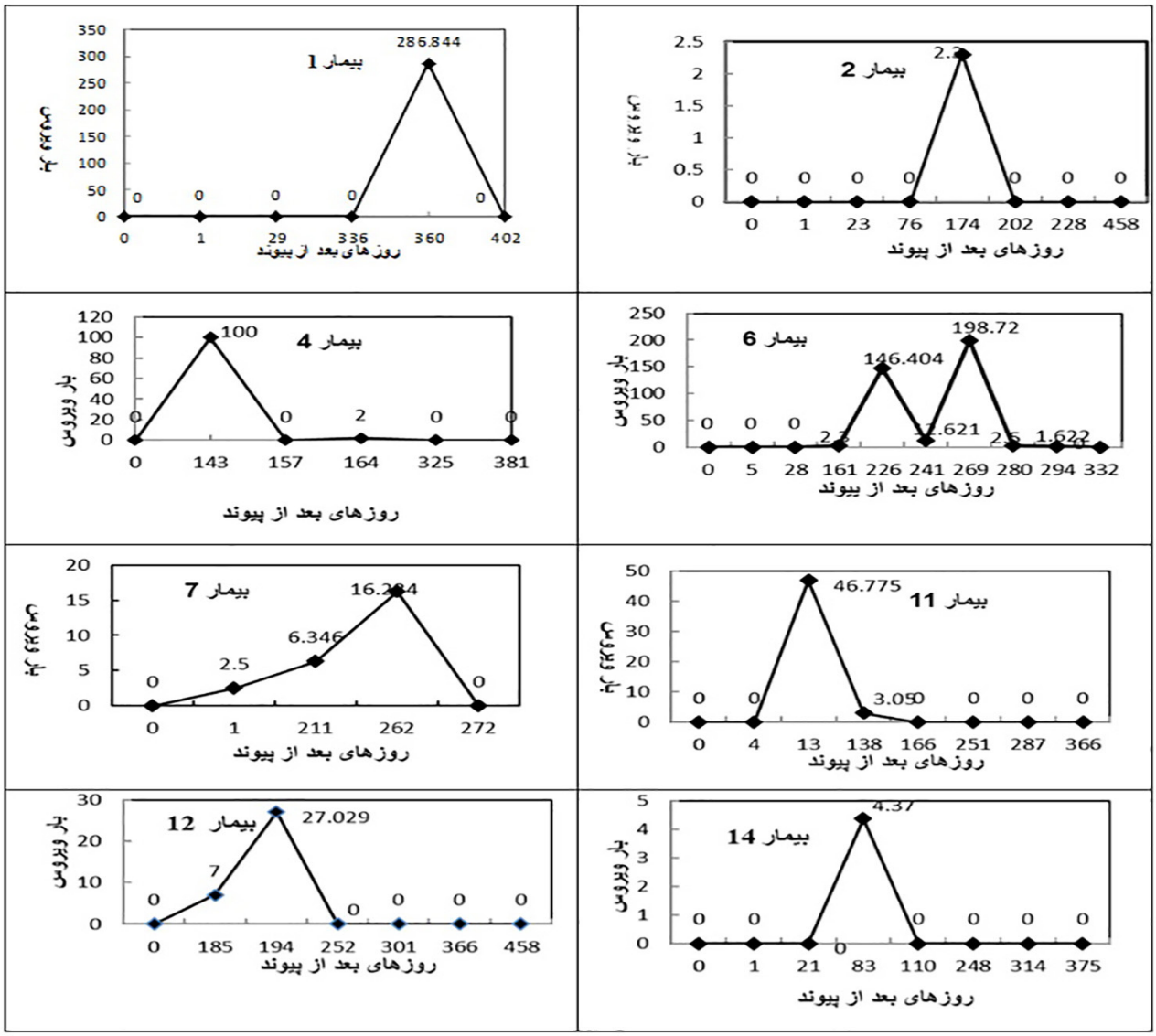
بحث:

سالیانه ۴۰۰۰۰ پیوند عضو در جهان انجام می‌شود که به ترتیب کلیه، کبد، ریه و قلب از رایج‌ترین آنها می‌باشد. دراین مرکز به عنوان اصلی‌ترین مرکز پیوند کبد در ایران میزان پیوند کبد بیشتر از سایر ارگان‌ها می‌باشد. در افراد پیوند شده برای جلوگیری از رد پیوند از داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی استفاده می‌شود که این امر می‌تواند باعث وقوع عفونت‌های فرصت‌طلبی از جمله عفونت‌های قارچی ، انگلی ، باکتریایی و همچنین عفونت‌های ویروسی از جمله EBV و CMV گردد(۲۱).

استفاده از PCR کمی می‌تواند بیماری‌های مرتبط با EBV را هفته‌ها و حتی ماه‌ها قبل از بروز علایم بالینی تشخیص دهد به این منظور، در این مطالعه از بین ۶۹۶ مورد که در بین سال‌های ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۲ پیوند کبد شده بودند بار ویروس EBV در ۱۲۷ بیمار مشکوک تعیین گردید. این کار بسته به وقوع علایم مختلف بالینی در هر یک از بیماران ۱ تا ۱۰ مرتبه پس از پیوند انجام گردید. بر اساس نتایج بدست آمده، میانه بالاترین میزان بار ویروس در بیماران مبتلا به PTLD به میزان قابل‌توجهی بالاتر از موارد غیرمبتلا به PTLD بود (۴۰۳۵ کپی در هر میلی‌لیتر در مقابل ۵۰۰ کپی در هر میلی‌لیتر) که نتایج این تحقیق با نتایج چندین مطالعه دیگر نیز هم‌خوانی داشت (۲۳و۲۲و۱۹) همچنین در این مطالعه مشخص شد که بار ویروس EBV در بیماران دریافت‌کننده پیوند کبد بسیار متفاوت می‌باشد که این امر می‌تواند به دلیل تاثیر فاکتورهای مختلف از جمله سن پیوند ، بیماری‌های زمینه‌ای ، رژیم دارویی تضعیف‌کننده سیستم ایمنی و دوز مصرفی این داروها باشد. بنابراین برای مقابله با بیماری‌های ناشی از عفونت EBV بار ویروس نسبت به تعیین مقدار Cut-off روش مناسب‌تری به نظر می‌آید(۲۷و۲۸).

عفونت EBV عامل علائم بالینی وسیع الطیف و متفاوتی از جمله سندرم ویروسی غیراختصاصی، عفونت مونونوکلئوز و PTLD می‌شود(۲۷و ۲۹). PTLD مهمترین بیماری ناشی از EBV است که با کم کردن شدت سرکوب سیستم ایمنی میزبان، تزریق لنفوسیت های T اختصاصی EBV بیمار که در خارج از بدن فرد بیمار تکثیر داده شده باشد و نیز استفاده از داروهای ضد EBV مانند Rituximab می‌تواند کنترل گردد(۱۲و۳۰). شیوع PTLD در این مطالعه ۴/۹٪ (۳۴ مورد از ۶۹۶ مورد) تعیین شد که نتایج بدست‌آمده از مطالعات دیگر را تایید می‌کند (۱۵-۱/۶ درصد) و این درحالی است که در مطالعه‌ای که در سال‌های ۸۲ تا ۸۹ در این مرکز در بین ۵۵۰ بیمار دریافت‌کننده پیوند کبد انجام شده بود ، شیوع PTLD ۰/۹ ٪ (۵ نفر از ۵۵۰ نفر) گزارش شده بود(۳۱). استفاده از داروهای قوی‌تر برای تضعیف سیستم ایمنی در سال‌های اخیر و تشخیص بهتر PTLD می‌تواند توضیحی برای وجود این اختلاف باشد.

در مطالعه حاضر نرخ مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به PTLD بالا بود (۳۵٪) و ۱۱ مورد از ۳۴ مورد که با گزارشات سایرین در این زمینه هم‌خوانی دارد (۵۵- ۱۵ درصد). این نرخ بالای مرگ‌ومیر نشان می‌دهد که درمان انجام‌شده شامل تعدیل سیستم ایمنی و استفاده از داروهای ضدویروسی نمی‌تواند باعث بهبود افراد مبتلا به PTLD گردد علاوه‌براین میزان مرگ‌ومیر ناشی از PTLD در بین گیرندگان پیوند کبد در مطالعه‌ایی که قبلا" در این مرکز انجام شد و این مطالعه مشابه بود که به ترتیب ۱/۵۸٪ (۳نفر از ۵۵۰ نفر) و ۱/۵۸٪ (۱۱ مورد از ۶۹۶ مورد) بود(۳۱).



شکل ۲: پیگیری بار ویروسی EBV در ۸ بیمار مبتلا به بدخیمی PTLD در بیماران دریافت‌کننده پیوند کبد

همانطور که بسیاری از مطالعات نشان داده است، شیوع PTLD در کودکان گیرنده پیوند کبد بیش از بزرگسالان می‌باشد(۳۵و۳۴و۳). برطبق گزارش SRTR (مرکز ثبت دریافت‌کنندگان پیوند)، ۸۲٪ از موارد PTLD در کودکان کمتر از ۱۷ سال رخ می‌دهد(۳۶). در این مطالعه نیز بیش از ۸۸٪ (۳۰ بیمار از ۳۴ بیمار) از موارد PTLD در کودکان کمتر از ۱۲ سال رخ داده بود که این موضوع می‌تواند به دلیل عدم وجود آنتی‌بادی ضد EBV در سرم، عفونت اولیه در اثر دریافت گلبول‌های سفید از افراد دهنده پیوند که آلوده به EBV بودند باشد یا ناشی از تماس نزدیک با افراد جامعه باشد(۱۹و۳۴). اگرچه طبقه‌بندی بدخیمی PTLD در زیرشاخه‌های مجزا مشکل است (۳۰و ۳۷) ولی شایع‌ترین نوع PTLD در بیماران مورد مطالعه ما از نوع مونومورفیک تشخیص داده شد (۵ مورد از ۳۴ مورد) که با نتایج دیگر تحقیقات از جمله تحقیقات قبلی هم‌خوانی داشت (۳ مورد از ۵ مورد)(۳۰و۳۱و۳۷).

در این راستا آلن و همکاران در ۳۱٪ از موارد تایپ مونومورفیک ، در ۱۹٪ از موارد تایپ پلی مورفیک و در ۱٪ از موارد early lesion از نوع HP (هایپر پلاستیک) را در بین بیماران خود گزارش کردند(۳۸).

در آخر از آنجایی که بالاترین میزان PTLD و مرگ‌ومیر آن در کودکان گیرنده پیوند کبد مشاهده می‌شود، تشخیص به موقع این مشکلات پیش از ظهور علائم بالینی حیاتی است (۲۹) و در واقع جلوگیری از PTLD با ارزیابی بار EBV پس از پیوند به خصوص در نوزادان ، کودکان و بیمارانی که در معرض خطر عفونت EBV هستند باید مورد توجه قرار گیرد.

جدول ۱: مشخصات بیماران مبتلا به بدخیمی PTLD که در طی سال‌های ۱۳۹۲-۱۳۹۶ جهت میزان ویروس EBV مورد ارزیابی قرار گرفت

محدوده بار ویروسی EBV	بیماری زمینه‌ای	سن/جنس	میانگین بار ویروسی(تعداد نمونه‌ها)	شماره بیمار	عوارض پس از پیوند (PTLD)
-	تیروزینمی	مرد-۱	-	بیمار ۱*	
۰ -۲۷۰۲۹	تیروزینمی / هپاتوسلولار کارسینوما	زن-۵	۱۷۰۱۴(۶)	بیمار ۲	
۱۵۰۰ -۳۰۰۰	آترزی مجاری صفراوی	زن-۱/۵	(۲)۳۰۰۰	بیمار ۳	
۰ -۱۰۰۰۰۰	سندرم کریگلر نجار	زن-۱/۵	۱۰۰۰۰۰ (۵)	بیمار۴*	
۰ -۴۹۷۷۵	تیروزینمی	زن-۲	۲۶۴۱۲(۸)	بیمار۵*	
		مرد-۶	۳۵۰۰۰ (۳)	بیمار ۶	
۰ -۲۸۶۸۴۴	سندرم کریگلر نجار	زن-۹	۵۷۳۶۹(۵)	بیمار۷	
۰	-	زن-۸	(۱ ۰)	بیمار۸*	
۰	آترزی مجاری صفراوی	زن-۵	۳۴۹۷(۴)	بیمار۹	
۰ -۱۶۲۳	سندرم کریگلر نجار	مرد-۶/۵	۳۴۹۷(۵)	بیمار۱۰	
۰	سیروز کریپتوژنیک	مرد-۲۲	۰(۱)	بیمار۱۱	
-	سیروز کریپتوژنیک	مرد-۲۹	-	بیمار۱۲	
-	سیروز ناشی از هپاتیت B	مرد-۵۱	-	بیمار۱۳*	
-	سیروز ناشی از هپاتیت C	مرد-۳۹	-	بیمار۱۴	
۰ -۴۳۷۰	سندرم بودکیاری	زن/۳	۴۳۷۰(۹)	بیمار۱۵	
	کلستاز داخل کبدی پیشرونده فامیلی	مرد-۱/۷	-	بیمار۱۶	
	سندرم کریگلر نجار	مرد-۱۲	-	بیمار۱۷	
	تیروزینمی	مرد-۲	-	بیمار۱۸	
	آترزی مجاری صفراوی	مرد-۰/۱۰	-	بیمار۱۹	
	سندرم کریگلر نجار	مرد-۱/۸	-	بیمار۲۰*	
۰	تیروزینمی	زن-۹	۱(۰)	بیمار۲۱	
۵۹۸۲۶۶	آترزی مجاری صفراوی	زن-۲/۶	۵۹۸۲۶۶(۱)	بیمار۲۲	
	هپاتیت دوران نوزادی	زن-۳	-	بیمار۲۳	
	سندرم کریگلر نجار	زن-۰/۱۰	-	بیمار۲۴*	
	آترزی مجاری صفراوی	زن-۳	-	بیمار۲۵	
	هپاتیت دوران نوزادی	زن-۱/۶	-	بیمار۲۶	
-	آترزی مجاری صفراوی	مرد-۲	-	بیمار۲۷*	
-	تیروزینمی	مرد-۵	-	بیمار۲۸*	
-	آترزی مجاری صفراوی	مرد-۲	۱۰۰۰(۱)	بیمار۲۹*	
۲۳۰۰	بیماری ویلسون	زن-۸	۲۳۰۰(۱)	بیمار۳۰	
۰ -۱۹۸۷۲۰	کلستاز داخل کبدی پیشرونده فامیلی	مرد-۲	۴۰۲۴۰(۹)	بیمار۳۱	
-	بیماری ویلسون	زن-۱۶	-	بیمار۳۲	MALT تعداد : ۱ (٪۳/۴)
-	تیروزینمی	مرد-۲/۵	-	بیمار۳۳	Non Hodgkin lymphoma تعداد : ۱ (٪۳/۴)
-	تیروزینمی	مرد-۳	۰(۱)	بیمار۳۴*	Hodgkin lymphoma type PTLD تعداد : ۱ (٪۳/۴)
				Total۳٤(٪۱۰۰)	

بیمارانی که با علامت ستاره (*) مشخص شده‌اند فوت گردیده‌اند.

Abbreviations: PTLD, Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder; DLBLC, Diffuse Large B-Cell Lymphoma; MALT, Mucosa-Associated Lymphoid Tissue.

PTLD

ردەبندی نشده
تعداد : ۲۶ (٪۶۵)

DLBCL
تعداد : ۵ (٪۲۲)

REFERENCES:

1. Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease. Rev Med Virol 2008;18(5): 305-19.
2. Lieberman MP. Virology. Epstein-Barr virus turns 50. Science 2014. 343(6177):1323-5.
3. Gulley LM, Tang W. Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. Clin Microbiol Rev. 2010;23(2):350-66.
4. Schauer E , Webber S, Kingsley L, Green M, David Rowe. Increased Ig-null B lymphocytes in the peripheral blood of pediatric solid organ transplant recipients with elevated Epstein-Barr viral loads. Pediatr Transplant 2009;13(3): 311-8.
5. Cavallo R , Elia M, Gruosso V, Curtoni A, Costa C, Bergallo M. Molecular epidemiology of Epstein-Barr virus in adult kidney transplant recipients. Transplant Proc 2010; 42(7): 2527-30.
6. Grywalska E , Markowicz J, Grabarczyk P, Pasiarski M, Roliński J.Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. Postepy Hig Med Dosw (Online) 2013;67:481-90.
7. Tsai DE , Nearey M, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Grossman RA, et al. Use of EBV PCR for the diagnosis and monitoring of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant patients. Am J Transplant 2002;2(10):946-54.
8. Coppoletta S , Tedone E, Galano B, Soracco M, Raiola AM, Lamparelli T, et al. Rituximab treatment for Epstein-Barr virus DNAemia after alternative-donor hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17(6):901-7.
9. Kullberg-Lindh C, Ascher H, Saalman R, Olausson M, Lindh M. Epstein-Barr viremia levels after pediatric liver transplantation as measured by real-time polymerase chain reaction. Pediatr Transplant 2006;10(1):83-9.
10. Rasche L, Kappa M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoetic SCT. Bone Marrow Transplant 2014;49(2):163-7.
11. Xuan L, Jiang X, Sun J, Zhang Y, Huang F, Fan Z, et al . Spectrum of Epstein-Barr Virus-Associated Diseases in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transplantation. 2013; 96(6):560-6.
12. Loginov R , Aalto S, Piiparinen H, Halme L, Arola J, Hedman K, et al. Monitoring of EBV-DNAemia by quantitative real-time PCR after adult liver transplantation. J Clin Virol 2006;37(2):104-8.
13. Randhawa P, Demetris AJ, Pietrzak B, Nalesnik M. Histopathology of renal posttransplant lymphoproliferation: comparison with rejection using the Banff schema. Am J Kidney Dis. 1996;28(4):578-84.
14. Randhawa PS, Magnone M, Jordan M, Shapiro R, Demetris AJ, Nalesnik M. Renal allograft involvement by Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disease. Am J Surg Pathol 1996.;20(5):563-71.
15. Carpentier L, Tapiero B, Alvarez F, Viau C, Alfieri C. Epstein-Barr virus (EBV) early-antigen serologic testing in conjunction with peripheral blood EBV DNA load as a marker for risk of posttransplantation lymphoproliferative disease. J Infect Dis 2003;188(12):1853-64.
16. Green M, Cacciarelli TV, Mazariegos GV, Sigurdsson L, Qu L, Rowe DT, et al. Serial measurement of Epstein-Barr viral load in peripheral blood in pediatric liver transplant recipients during treatment for posttransplant lymphoproliferative disease. Transplantation 1998;66(12): 1641-4.
17. Holman CJ, Karger AB, Mullan BD, Brundage RC, Balfour HH, Quantitative Epstein-Barr virus shedding and its correlation with the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder. Clin Transplant 2012; 26(5):741-7.
18. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. J Clin Microbiol 2004;42(8): 3381-7.
19. Okano M, Kawa K, Kimura H, Yachie A, Wakiguchi H, Maeda A, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. Am J Hematol 2005;80(1):64-9.
20. Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. Pathologica 2010;102(3):83-7.
21. Larsen M, Habermann TM, Bishop AT, Shin AY, Spinner RJ. Epstein-Barr virus infection as a complication of transplantation of a nerve allograft from a living related donor. Case report J Neurosurg 2007;106(5):924-8.
22. Jang JY, Kim KM, Lee YJ, Lee SG, Chi HS. Quantitative Epstein-Barr virus viral load monitoring in pediatric liver transplantation. Transplant Proc 2008;40(8):2546-8.
23. Ryan JL, Fan H, Glaser SL, Schichman SA, Raab-Traub N, Gulley ML. Epstein-Barr virus quantitation by real-time PCR targeting multiple gene segments: a novel approach to screen for the virus in paraffin-embedded tissue and plasma. J Mol Diagn 2004;6(4):378-85.
24. 24. Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, Caldwell Y, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. Am J Transplant 2005;5(9):2222-8.
25. 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.
26. Wistinghausen B, Gross TG, Bollard C. Post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant recipients. Pediatr Hematol Oncol 2013;30(6):520-31.
27. Hussein K, Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H. Post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients. Pathobiology 2013;80(6):289-96.
28. Baldanti F, Gatti M, Furione M, Paolucci S, Tinelli C, Comoli P, et al. Kinetics of Epstein-Barr virus DNA load in different blood compartments of pediatric recipients of T-cell-depleted HLA-haploidentical stem cell transplantation. J Clin Microbiol 2008;46(11):3672-7.
29. Hussein KA , Tiede CB , Maecker-Kolhoff BCD , Kreipe HA. Posttransplant lymphoproliferative disorder. Ann Pharmacother 2007., 41(11): 1850-8.
30. Parker A , Bowles K, Andrew Bradley J, Emery V, Featherstone C, Gupte, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol 2010;149(5):675-92.

31. Geramizadeh B, Malek-Hosseini SA, Bahador A, Salahi H, Nikeghbalian S, Sharifian M, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder after liver transplantation: report of 5 cases among more than 550 liver transplants in Iran. Arch Iran Med 2010; 13(5): 417-9.
32. Leblond V , Dhedin N, Mamzer Bruneel MF , Choquet S, Hermine O, , Porcher R, et al. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. J Clin Oncol 2001;19(3):772-8.
33. 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 discussion 436-7.
34. Green M, Michaels MG. Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. Am J Transplant 2013;13 Suppl 3: 41-54 quiz 54.
35. Geramizadeh B, Nikeghbalian S, Dehghani SM, Bahador A, , Salahi H, Malekhosseini S. Primary Involvement of Allografted liver in Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders Report of Two Pediatric Cases and Review of the Literature. Iran Red Crescent Med J 2012;14(11):719-21.
36. Leppke S, Leighton T, Zaun D, Chen SC, Skeans M, Israni AK, et al. Scientific Registry of Transplant Recipients: collecting, analyzing and reporting data on transplantation in the United States. Transplant Rev (Orlando) 2013;27(2):50-6.
37. Mucha K, Foroncewicz B, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M, Lerut , 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.
38. Allen U, Hebert 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 multicentre experience. Pediatr Transplant 2001;5(3):198-203.
39. Leung E, Shenton B, Jackson G, Gould K, Talbot D. Dynamic EBV gene loads in renal, hepatic, and cardiothoracic transplant recipients as determined by real-time PCR light cycler. Transpl Infect Dis 2004;6(4): 156-64.