

Böbrek Nakilli Hastada Hiperbilirubinemi ile Seyreden İğsi Hücreli Neoplazm: Nadir Bir Olgu Sunumu

Spindle Cell Neoplasm with Hyperbilirubinemia in a Renal Transplant Recipient: A Rare Case Report

ÖZ

Organ transplantasyonu yapılan hastalarda nakil sonrası süreçte neoplazm riski artmaktadır. Bu duruma yol açan en önemli sebepler immünsupresif tedaviler ve onkojenik virüslerdir. Onkojenik virüsler içerisinde ise Epstein-Barr virüs (EBV) ve Human Herpes virüs 8 (HHV-8) en sık saptanan virüslerdir. Burada, 70 yaşında, böbrek nakli sonrası dördüncü yılında olup immünsupresif tedavi alan, ciltte sarılık ve genel durum bozukluğu ile başvuran, karaciğerde iğsi hücreli neoplazm saptanan bir olgu sunulmuştur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek nakli, İmmünsupresyon, Neoplazm

ABSTRACT

The risk of neoplasm increases after transplantation in patients with organ transplantation. Immunosuppressive treatments or oncogenic viruses are major risk factors. Epstein-Barr virus (EBV) and Human Herpesvirus-8 (HHV-8) are the most frequently shown types among oncogenic viruses. Herein, we present a case of spindle cell neoplasm in a 70-year-old renal transplant recipient who underwent immunosuppressive treatment for 4 years, and presented with jaundice and fatigue.

KEY WORDS: Renal transplantation, Immunosuppression, Neoplasm

GİRİŞ

Organ transplantasyonlarından sonra verilen immünsupresif tedaviler alıcıda immün sistemi baskılayıp enfeksiyon ve neoplastik hastalıkların gelişme riskini artırır (1). Gelişen neoplaziler immünsupresif ilaçlara bağlı olabileceği gibi onkojenik bir virüsün etkisiyle de olabilir (1,2). Post-transplant hastalarda gelişen neoplazilerden sorumlu tutulan virüsler arasında en önemlileri EBV ve HHV-8'dir. Solid organ nakli nedeniyle takip edilen hastaların %10'unda posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) saptanmaktadır. Bunların %70-90'ı EBV ile ilişkili olup B lenfositlerden kaynaklanmaktadır. Daha az oranda T ve doğal öldürücü (natural killer - NK) hücrelerden kaynaklanan PTLH olguları ise EBV ile ilişkiz olup kötü prognozudur (2,3).

Sık görülen onkojenik virüslerden diğeri, HHV-8 ise immünsupresif hastalarda sık-

lıkla Kaposi sarkomunu da içeren vasküler proliferasyonlarla karşımıza çıkmaktadır (2). HHV-8 ilişkili PTLH %90 oranında kutanöz ve mukozal lezyonlar şeklinde görülmekte iken %10 oranda ise başta gastrointestinal traktus ve akciğerler olmak üzere iç organları tutar. HHV-8'e bağlı neoplazmlarda genellikle iğsi hücre morfolojisine rastlanmaktadır (4,5). Burada, böbrek nakli ile dört yıldır takip edilen immünsupresif tedavi altında iken ciltte sarılık ile başvuran bir hastada karaciğerde multipl kitleler saptanan ve karaciğer biyopsisi ile iğsi hücreli neoplazm tanısı koyulan nadir bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yetmiş yaşında erkek hasta, halsizlik, ciltte sarılık, bulantı ve kusma şikâyetleri ile acil servise başvurmuştu. Bilinen diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon tanıları ile takip edilmekteydi ve 4 yıl önce canlı

Ayşenur ÇIRAK¹
Eray EROĞLU²
İsmail KOÇYİĞİT²
Kemal DENİZ³
Ö. İbrahim KARAHAN⁴
Aydın ÜNAL²
Murat SİPAHİOĞLU²
Bülent TOKGÖZ²
Oktay OYMAK²

- 1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
- 2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
- 3 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
- 4 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye



Geliş Tarihi : 28.02.2017

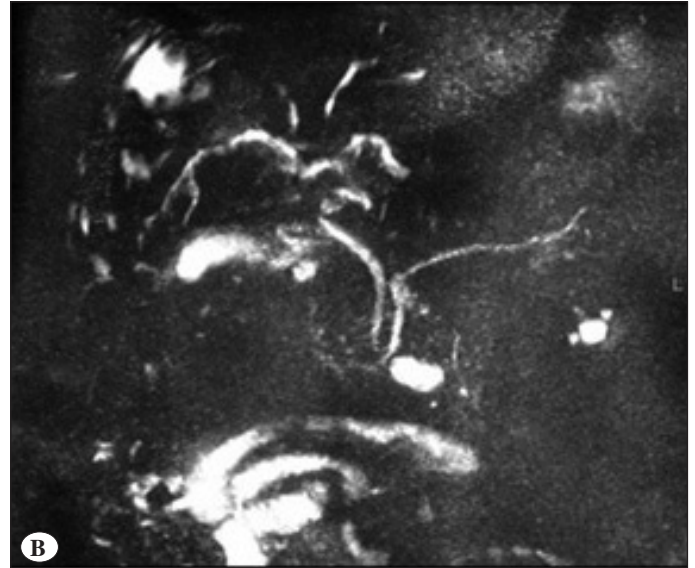
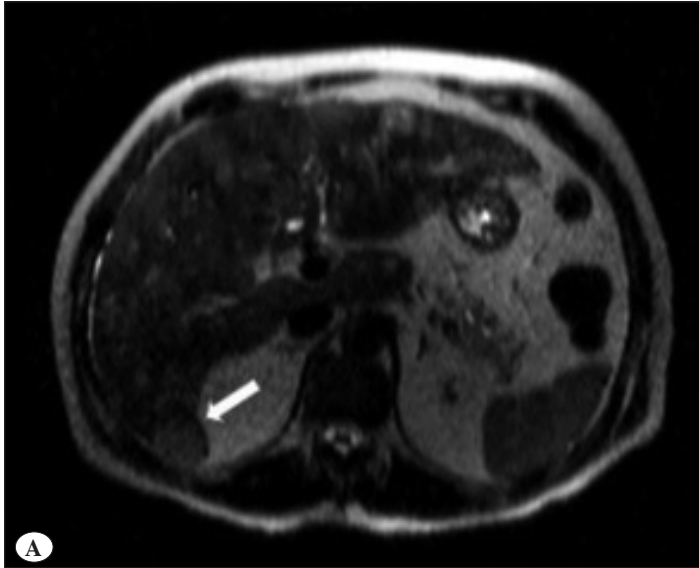
Kabul Tarihi : 28.03.2017

Yazışma Adresi:
İsmail KOÇYİĞİT
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Tel : +90 352 437 49 37
E-posta : iikocyigit@gmail.com

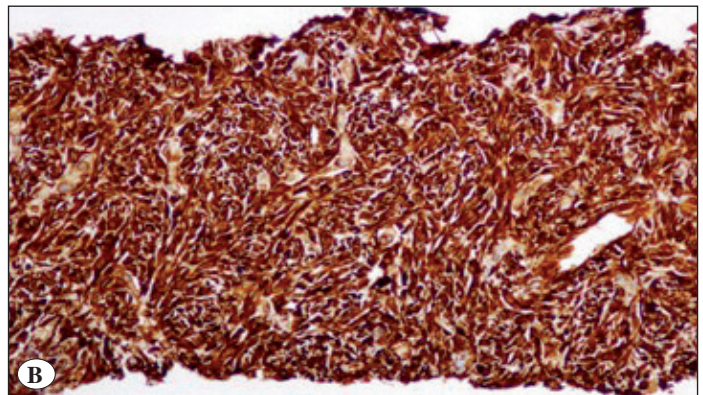
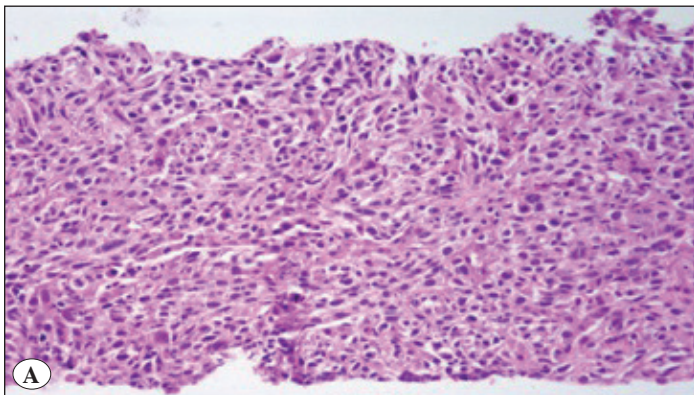
donörden böbrek nakli yapılmıştı. İmmünsupresif ilaç olarak prednizolon, takrolimus ve mikofenolat mofetil kullanmakta olan hasta geçirdiği pulmoner tromboemboli sebebiyle oral varfarin tedavisi alıyordu. Fizik muayenede kan basıncı 140/70 mmHg, nabız 98/dk, ateş: 36.5 , bilinci açık, sklera, mukozalar ve cilt ikterik idi. Laboratuvar tetkiklerinde serum kreatinin değeri 1,3 mg/dL, albumin: 3 g/dL, AST:136 U/L, ALT:166 U/L, total bilirubin:13,8 mg/dL, direkt bilirubin:12,8 mg/dL, ALP:1072 U/L olarak saptandı.

Tam idrar incelemesinde bilirubin düzeyi 6 mg/dL (0-0,2 mg/dL), pH:5 (5-7), dansite:1010 (1015-1025) idi. İdrarın mikroskopik incelemesinde kırmızı küre saptanmazken, 2 adet beyaz küre saptandı. Hematolojik değerlendirmede beyaz küre: 28.000/mm³, hemoglobin 14,2 gr/dL, trombosit sayısı 309.000/mm³ olarak saptandı. Hasta gastroenteroloji bölümüne konsülte edildi, hepatobiliyer ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans

kolanjiyopankreatografi (MRKP) tetkikleri istendi. Viral hepatit ön tanısı ile geniş hepatit markır paneli istendi. Hepatobiliyer USG, karaciğer boyutu 14,5 cm, parankim diffüz heterojen, karaciğer tüm segmentleri boyunca diffüz şekilde yayılmış milimetrik boyutta hipoekoik görünümler izlenip normal karaciğer parankimi görülemedi. Heterojen görünümünden dolayı intrahepatik safra yolları izlenemeyip safra kesesi etrafında belirgin eko artışı, kese içerisinde birkaç adet milimetrik ekojenite görüldü şeklinde raporlandı. Görüntülerden yola çıkılarak metastaz ve/veya lenfoproliferatif hastalık ön tanıları düşünüldü. MRKP, karaciğerde metastaz ile uyumlu olabilecek çok sayıda T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens en büyüğü 12 mm çaplı nodüler lezyonlar izlendi. Safra kesesi içerisinde T2 A hipointens taş ile uyumlu görünüm izlenmedi. Koledok normal olup Wirsung proksimalde minimal dilate saptandı şeklinde raporlandı (Şekil 1A,B).



Şekil 1: A) Karaciğerde T2 A aksiyal görüntülerde en büyüğü segment 6'da olmak üzere tüm segmentlerde yaygın hiperintens kitle lezyonları B) MRKP incelemede intrahepatik kitle basısına bağlı yer yer safra kanallarında kesintiler.



Şekil 2: A) Işık mikroskopisi, yüksek mitotik oran ile birlikte atipik iğsi hücreli proliferasyonu göstermektedir. (hematoksilen&eosin x200) B) İmmünhistokimyasal olarak vimentin pozitif olan neoplastik hücreler (x200).

Görüntülemelerden sonra karaciğerden iğne biyopsisi yapıldı, histopatolojik inceleme sonucunda iğsi hücreli neoplazm tanısı koyuldu (Şekil 2A). Yapılan immünohistokimyasal incelemede vimentin (+), pankreatin (-), CD25 (-), CD21 (-), ALK (-), DOG1 (-), CD163 (-), desmin (-), CD117 (-), CD68 (-), S100 (-), CD31 (-), CD34 (-), EBV (-), HHV-8 (-), SMA (-) olarak raporlandı (Şekil 2B). Eber in situ hibridizasyon (-) saptandı.

Klinik takipleri sırasında flapping tremor gelişen ve total bilirubin düzeyi 28 mg/dL'e kadar yükselen hastanın hepatit marker sonuçları anti-HAV IgG: (+), anti-HAV IgM (-) HbsAg (-), anti-HBc IgM (-), anti-HBs (+), anti-HCV (-), anti-HEV (+), anti-HIV (-) olarak saptandı. HCV-RNA: (-) HBV-DNA: (-), EBV-PCR (-) ve CMV-PCR (-) olarak saptandı Diğer laboratuvar tetkiklerinde; AFP: 1,73 (0-5,8 U/mL), CEA: 4,38 (0-5 ng/mL), CA 19-9: 177,7 (0-27 U/mL) olarak saptandı.

İlerleyen dönemde serum total bilirubin düzeyi 30 mg/dL'ye kadar yükselen ve diyaliz ihtiyacı olan hasta aralıklı olarak hemodiyalize alındı. İmmünsupresif tedavi protokolünde takrolimustan everolimus'a geçildi. Onkoloji bölümüne tedavi açısından konsülte edildi. Performans durumunun kötü olması ve hiperbilirubinemi olması nedeni ile kemoterapi veya radyoterapi önerilmedi. Sadece palyatif tedavi önerildi. Palyatif tedavi ile takip edilen hasta takibinin birinci haftasında karaciğer yetmezliği nedeni ile exitus oldu.

TARTIŞMA

Transplantasyon yapılmış hastalarda, immünsupresif tedaviye bağlı olarak, malignite gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır (1). Gelişen maligniteler ağırlıklı olarak epitelyal veya lenfoproliferatif kökenlidir.

Renal transplantasyon yapılan hastaların yaklaşık %5'inde Kaposi sarkomu görülmekle birlikte nakil öncesi HHV-8 seropozitifliği olan bireylerde nakil sonrası Kaposi sarkomu riski artmıştır (6,7). Bir çalışmada Afrikalı renal nakil yapılmış hastalarda Kaposi sarkomu sıklığı %13,3 olarak saptanmıştır (7). Genellikle HHV-8 ile birlikteliği olan tümör multisentrik, yavaş ilerleyen karakterdedir. Kaposi sarkomu büyük oranda (%90) cilt ve mukozada yerleşir, %10 oranda ise çoğunluğu gastrointestinal traktus ve akciğerler olmak üzere iç organları tutar (4). Histopatolojik incelemede iğsi hücre şeklinde görülür (6). Renal transplantasyon yapılmış hastalarda Kaposi sarkomunun greft ve hasta surveyi üzerinde olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir (7). Kaposi sarkomunun klasik, epidemik (HIV ile ilişkili), endemik (lenfanjiopatik) ve iyatrojenik olmak üzere başlıca dört tipi vardır. İyatrojenik Kaposi sarkomu özellikle organ transplantasyonu yapılan hastalarda immünsupresif tedavi alımına bağlı ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte başka nedenlerden dolayı uzun dönem kortikosteroid kullanımı, rituximab, infliximab ve abatacept içeren biyolojik ajanlarla tedavi alan hastalarda da sıklığı artmaktadır (8). Literatürde, 12 hasta ile yapılan bir çalışmada immünsupresif tedavi almaya devam eden hastaların %91,6'sında Kaposi sarkomuna

bağlı cilt lezyonlarının arttığı, buna karşın immünsupresif tedavinin azaltılması durumunda ise %11,7 hastada greft reddi saptanmıştır. Başka bir çalışmada; renal transplantasyon sonrası Kaposi sarkomu gelişmiş olan hastalarda immünsupresif tedavi azaltıldığında Suudi Arabistan kökenli hastaların %28'inde, İtalyan kökenli hastaların ise %61'inde Kaposi sarkomunun tamamiyle remisyona girdiği saptanmıştır (7).

Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH), solid organ naklinde daha sık olmakla birlikte allojenik kök hücre nakli sonrasında da görülmektedir. Uygulanan immünsupresif tedaviye bağlı olarak gelişen heterojen bir grup hastalıktır. Benign veya malign karakter gösterebilir. Ağırlıklı olarak EBV ile ilişkili olsa da EBV'nin saptanmadığı PTLH olguları da gösterilmiştir (3). Böbrek nakilli hastalarda %1-5 oranında PTLH görülmektedir. PTLH özellikle siklosporin A (CsA) kullanan hastalarda nakilden kısa bir süre sonra ortaya çıkarken diğer immünsupresif tedavilerde daha uzun dönemde ortaya çıkmaktadır (1,9).

EBV ilişkili PTLH'nin oluşum mekanizmasında B lenfositlerin aktivasyonu rol almaktadır. EBV tarafından ölümsüz hale getirilen B lenfositler sağlıklı bireylerde diğer immün sistem hücreleri tarafından baskılanırken immün yetmezlikli bireylerde bu baskılanma zorlaşmaktadır. B lenfositlerin sayısında kontrolsüz bir artış görülür. EBV'ye ait protein yapıları olan latent membran protein-1 (LMP-1) ve LMP-2A; antijen aracılı olarak B lenfositlerin klonal aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca yine EBV'ye ait bazı proteinler büyüme faktörlerini uyararak B lenfosit sayısının artışına sebep olmaktadır (3,10,11). PTLH, genellikle ektranodal bölgelerde yerleşir ve immünsupresif tedavinin azaltılması ile kendiliğinden düzelebilir.

Histopatolojik değerlendirmede bahsedilen Eber in situ hibridizasyon yöntemi dokuda EBV varlığını göstermek için antijen-antikor bağlanma esasına göre yapılan bir doku testidir. Bununla birlikte olguda genel mezenkimal, epitelyal hücre, mast hücre, folliküler dendritik hücreli tümör, inflamatuvar myofibroblastik tümör, histiyositik tümör, düz kas tümörü, GIST (Gastrointestinal sarkomal tümör), melanositik ve nörojenik tümör, düz kas aktini tümörü, Kaposi ve transplant ilişkili diğer tümörlerin ekartasyonu amacıyla gerekli boyama işlemleri yapılmıştır (12).

Sonuç olarak, posttransplant neoplazmlarda EBV ve HHV-8 sıklıkla suçlanan ajanlardır. Bu olguda her ikisi de saptanamamıştır. Nakil sonrası malignite gelişen hastalarda, bu tabloya, saptanamayan başka onkogenik virüslerin sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle immünsupresif tedavi alan böbrek nakli hastalarında malignite gelişimi açısından hekimlerin dikkatli olması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Demircin G, Öner A: Posttransplant lymphoproliferative disease. *Turk Neph Dial Transpl* 1998;1:40-43
2. Clevenger JA, Saxena R, Idrees MT: A de novo unclassified malignant spindle cell neoplasm of liver allograft. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:274-277
3. Sönmez M, Ermantaş N, Özbaş M: İmmün yetersizlik zemininde oluşan lenfoproliferatif hastalıklar. *HematoLog* 2013;3:2
4. Moghaddasi S, Nouri-Majelan N, Masoumi Dehshiri R: Bloody pleural effusion and ascites associated with Kaposi sarcoma in a kidney transplant patient. *Iran J Kidney Dis* 2014;8:424-426
5. Akhtar M, Bunuan H, Ali MA, Godwin JT: Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. Ultrastructural and immunoperoxidase study of four cases. *Cancer* 1984 15;53:258-266
6. Campistol JM, Schena FP: Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients--the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 1:i17-22
7. Raeisi D, Payandeh M, Madani SH, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH: Kaposi's Sarcoma after kidney transplantation: A 21-years experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2013;7:29-33
8. Curtiss P, Strazzulla LC, Friedman-Kien AE: An Update on Kaposi's Sarcoma: Epidemiology, pathogenesis and treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016;6:465-470
9. Melosky B, Karim M, Chui A, McBride M, Cameron EC, Yeung CK, Landsberg D, Shackleton C, Keown PA: Lymphoproliferative disorders after renal transplantation in patients receiving triple or quadruple immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:S290-294
10. Liebowitz D: Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1998;338:1413-1421
11. Kaiser C, Laux G, Eick D, Jochner N, Bornkamm GW, Kempkes B: The proto-oncogene c-myc is a direct target gene of Epstein-Barr virus nuclear antigen 2. *J Virol* 1999;73:4481-4484
12. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Vol: 9. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (eds).WHO/ IARC Classification of Tumours, (4th ed). Lyon: IARC Publications, 2017