

Επιτυχής αντιμετώπιση λεμφώματος hodgkin και θηλώδους καρκινώματος θυρεοειδούς σε ασθενή με νεφρική μεταμόσχευση

Γρ. Μυσερλής, Γ. Βέργουλας, Β. Παπανικολάου, Γ. Ίμβριος, Μ. Λεοντσίνη¹,
Δ. Τακούδας, Α. Αντωνιάδης

Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων, Ιπποκράτειο ΓΠΝΘ, Θεσσαλονίκη
¹Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο ΓΠΝΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη: Περιγράφεται η επιτυχής αντιμετώπιση λήπτη νεφρικού μοσχεύματος από πτωματικό δότη, ο οποίος παρουσίασε καρκίνο του θυρεοειδούς και λέμφωμα Hodgkin. Ο ασθενής ΚΝ, ηλικίας 35 ετών έλαβε νεφρικό μόσχευμα από πτωματικό δότη στις 8.4.90 και πήρε τετραπλή διαδοχική ανοσοκαταστολή. Μετά από δίμηνη ομαλή πορεία (Scr: 1,2 mg/dl) παρουσίασε λοίμωξη από τον ιό Epstein - Barr. Χορηγήθηκε γκανσικλοβίρη και στη συνέχεια ασυκλοβίρη ενώ παράλληλα μειώθηκαν οι δόσεις της CsA και της AZA, με αποτέλεσμα την ύφεση των συμπτωμάτων. Επτά μήνες αργότερα ο ασθενής υπεβλήθη σε αριστερή λοβεκτομή του θυρεοειδούς λόγω θηλώδους καρκινώματος και άρχισε θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη. Το 1993 εμφάνισε διόγκωση τραχηλικών λεμφαδένων και ηπατοσπληνομεγαλία. Η ιστοπαθολογική εξέταση των τραχηλικών λεμφαδένων έδειξε λέμφωμα Hodgkin, τύπου 3, σταδίου IIA. Ταυτόχρονα αφαιρέθηκε και ο δεξιός λοβός του θυρεοειδούς λόγω τοπικής υποτροπής του θη-

λώδους καρκινώματος. Μετά τη διάγνωση του λεμφώματος διακόπηκε άμεσα η αζαθειοπρίνη και σταδιακά η κυκλοσπορίνη. Επίσης ο ασθενής έλαβε ειδική χημειοθεραπεία (MOPP/ABV) και τοπική ακτινοβολία με αποτέλεσμα ύφεση της νόσου. Το 1997 παρουσίασε οξεία απόρριψη που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς. Σήμερα, εννιά χρόνια μετά τη νεφρική μεταμόσχευση, ο ασθενής έχει σταθερή νεφρική λειτουργία με κρεατινίνη ορού 1,8 mg/dl, φυσιολογική αιματολογική εικόνα και παίρνει τριπλή ανοσοκαταστολή (μεθυλοπρεδνιζολόνη, MMF, CsA) με βαθμηδόν μειούμενες δόσεις CsA. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο ασθενής μετά τη μεταμόσχευση έγινε πατέρας δύο φορές και εργάζεται ανελλιπώς. Το περιστατικό αυτό, το πρώτο στη διεθνή βιβλιογραφία, αποδεικνύει ότι είναι δυνατή η επιτυχής αντιμετώπιση θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς και λεμφώματος Hodgkin σε μεταμοσχευμένο ασθενή, χωρίς να επηρεασθεί η λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος. *Ιπποκράτεια 1998, 2 (3): 139 - 143*

Είναι γνωστό ότι τα νεοπλάσματα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Οι ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα που λειτουργεί, παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων νεοπλασμάτων σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Τα μη Hodgkin λεμφώματα, οι επιθηλιακοί καρκίνοι του δέρματος και το σάρκωμα Kaposi είναι τα πιο συνήθη νεοπλάσματα σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων και η συχνότητά τους είναι δεκαπλάσια αυτής του γενικού πληθυσμού. Έχει αποδειχθεί ότι η ηλικία του λήπτη, η ποσότητα καθώς και το είδος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής σχετίζονται άμεσα με τους διάφορους τύπους νεοπλασμάτων¹. Η αζαθειοπρίνη (AZA) και τα αντιλεμφοκυτταρικά αντι σώματα έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση νεοπλασμάτων, ενώ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως ο ρόλος της κυκλοσπορίνης A (CsA). Τέλος, η λοίμωξη από ιό Epstein - Barr (EBV) έχει συ-

σχετισθεί με την εμφάνιση λεμφωμάτων σ' αυτούς τους ασθενείς^{2,3}. Συχνή επίσης είναι η εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς, του οποίου η συχνότητα μεταξύ όλων των νεοπλασμάτων που παρουσιάζονται μετά τη νεφρική μεταμόσχευση κυμαίνεται από 1,8 - 6,5%⁴. Η ταυτόχρονη όμως εμφάνιση θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς και λεμφώματος Hodgkin δεν περιγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία. Στην παρούσα εργασία περιγράφεται η επιτυχής αντιμετώπιση μεταμοσχευμένου ασθενούς, ηλικίας 35 ετών, ο οποίος τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση εμφάνισε θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς και τρία χρόνια αργότερα παρουσίασε λέμφωμα Hodgkin και υποτροπή του καρκινώματος του θυρεοειδούς in situ.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ο ασθενής ΚΝ που γεννήθηκε το 1962, σε ηλικία 12 ετών παρουσίασε υπέρταση, μικροσκοπική αιματοουρία και λευ-

κωματουρία (λευκόμα ούρων: 1,5 gr/24ωρο). Με φυσιολογική τότε νεφρική λειτουργία (Scr: 1,2 mg/dl) η βιοψία έδειξε μεταγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Λόγω σταδιακής έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, το 1980 ο ασθενής άρχισε δίαιτα Gionanetti (XNA τελικού σταδίου), ενώ το 1984 με Scr 8 mg/dl εντάχθηκε σε πρόγραμμα χρόνιας περιοδικής αιμοκάθαρσης (ΧΠΑ). Στις 8.4.1990 υποβλήθηκε σε επιτυχή νεφρική μεταμόσχευση από πτωματικό δότη στη Γαλλία. Η ομάδα αίματος του λήπτη ήταν O (IV) Rh (+), είχε αρνητικό HBsAg και είχε αναπτύξει αντισώματα (HBsAb = (+)) έναντι της ηπατίτιδας B μετά από πρόγραμμα εμβολιασμού. Τα αντι-HCV και τα αντι-HIV αντισώματα ήταν αρνητικά, ενώ δεν είχε ορολογική ένδειξη για πρόσφατη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV - αντισώματα IgM (-), CMV - αντισώματα IgG (+)). Ο τίτλος των κυτταροτοξικών αντισωμάτων ήταν 30%. Ο δότης ήταν της ίδιας ομάδας αίματος (O (IV) Rh (+)), είχε αρνητικό HBsAg και αντι-HCV αντισώματα, αρνητικά αντι-HIV αντισώματα και τα ίδια με το λήπτη ορολογικά ευρήματα CMV. Τα κοινά μεταξύ δότη και λήπτη HLA A, B και DR αντιγόνα ήταν τα A8, B11 και DR4 και η ειδική δοκιμασία διασταύρωσης T και B λεμφοκυττάρων (Cross match) ήταν αρνητική.

Μετά τη μεταμόσχευση η διούρηση ήταν άμεση και την 3η μετεγχειρητική ημέρα (MH) η Scr έπεσε στο 1,0 mg/dl. Ο λήπτης έλαβε μετεγχειρητικά τετραπλό διαδοχικό ανοσοκατασταλτικό σχήμα, που περιελάμβανε τις 9 πρώτες MH πρεδνιζολόνη (ΠΖ), AZA και αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη (ALG), η οποία τη 10η MH διακόπηκε και χορηγήθηκε CsA. Δύο μήνες μετά τη νεφρική μεταμόσχευση (5.6.1990) παρουσίασε πυρετό (38,5°C), αύξηση των μονοκυττάρων του αίματος (> 10%) και IgM αντισώματα κατά του EBV (πριν από τη μεταμόσχευση ο ορολογικός έλεγχος για τον EBV ήταν αρνητικός). Η όλη εικόνα θεωρήθηκε συμβατή με πρωτολοίμωξη από EBV και αντιμετωπίστηκε με μείωση της ανοσοκαταστολής (CsA σε δόση 360 mg/d από 400 mg/d και AZA 25 mg/d από 100 mg/d) και χορήγηση γκανσικλοβίρης σε δόση 5 mg/KgBW δύο φορές την ημέρα για 14 συνολικά μέρες, ενώ στη συνέχεια χορηγήθηκε και ασυκλοβίρη (800 mg X 4 p.o.) επί δίμηνο. Ο πυρετός υποχώρησε και ο ασθενής βγήκε 30 ημέρες μετά, με Scr 1,1 mg/dl. Επτά μήνες μετά τη νεφρική μεταμόσχευση (17.11.1990) διαπιστώθηκε διόγκωση στην αριστερή τραχηλική χώρα, που μετά από σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς διευκρινίστηκε ότι επρόκειτο για "ψυχρό οζό" στην περιοχή του αριστερού λοβού. Στις 27.11.1990 υποβλήθηκε σε αριστερή λοβεκτομή του θυρεοειδούς και η ιστοπαθολογική εξέταση έδειξε θηλώδες καρκίνωμα. Μετά την υφολική θυρεοειδεκτομή άρχισε θεραπεία υποκατάστασης με L-θυροξίνη σε δόση 150 μg/d. Οκτώ μήνες μετά τη νεφρική μεταμόσχευση ο λήπτης είχε φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Scr: 1,2 mg/dl) και έπαιρνε CsA σε δόση 360 mg/d (4,5 mg/Kg BW/d), ΠΖ 10 mg/d (0,15 mg/KgBW/d) και AZA 25 mg/d (0,3 mg/KgBW/d). Λόγω ήπιας υπέρτασης έπαιρνε επίσης τριτατολόλη σε δόση 25 mg/d. Η παρακολούθηση του ασθενούς γι-

νόταν ανά μήνα στα ΕΙ του Κέντρου Μεταμοσχεύσεων του Ιπποκρατείου ΓΠΝ Θεσσαλονίκης.

Στις 5.2.1991 παρουσίασε πυρετική κίνηση (37,5°C) και στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν διογκωμένοι λεμφαδένες (μασχαλιαίοι - βουβωνικοί) που ήταν μικροί, δε συνέρρεαν και ήταν ανώδυνοι. Λόγω του προηγούμενου ιστορικού του, ο ασθενής υποβλήθηκε σε νέο ορολογικό έλεγχο, ο οποίος έδειξε IgM - αντισώματα κατά του EBV σε τίτλο 1,65 (+) και IgG σε τίτλο 4,7 (+) ενώ η ανοσοηλεκτροφόρηση των λευκωμάτων του ορού έδειξε αύξηση του IgG-κ μονοκλωνικού κλάσματος των ανοσοσφαιρινών χωρίς ανίχνευση παραπρωτεΐνης. Η κλινική εικόνα υποχώρησε σταδιακά μετά από χορήγηση ασυκλοβίρης και μείωση της ανοσοκαταστολής (η CsA μειώθηκε σταδιακά σε 300 mg/d και διακόπηκε προσωρινά η AZA). Παρ' όλα αυτά η ανοσοηλεκτροφόρηση των λευκωμάτων του ορού τέσσερις μήνες μετά το εμπύρετο έδειχνε ακόμη μικρή αύξηση του IgG-κ μονοκλωνικού κλάσματος. Στις 15.11.1991 τόσο η ανοσοηλεκτροφόρηση όσο και ο ορολογικός ιολογικός έλεγχος για αντισώματα έναντι του ιού EBV ήταν αρνητικά.

Δύο χρόνια αργότερα (20.11.1993) διαπιστώθηκε διόγκωση των αριστερών τραχηλικών λεμφαδένων και ηπατοσπληνομεγαλία χωρίς πυρετό. Μειώθηκε η AZA σε 25 mg μέρα παρά μέρα και η έρευνα με αξονική τομογραφία τραχήλου και θώρακος έδειξε διογκωμένους λεμφαδένες στην περιοχή της αριστερής έσω σφαγιτίδας χωρίς ευρήματα από το μεσοθωράκιο και τους πνεύμονες. Διαπιστώθηκαν επίσης στο δεξιό λοβό του θυρεοειδούς δύο νέοι όζοι. Η βιοψία των τραχηλικών λεμφαδένων και η ανοσοϊστοχημική μελέτη που ακολούθησε έβαλαν τη διάγνωση του λεμφώματος Hodgkin, τύπου 3, σταδίου ΙΙΑ. Παράλληλα έγινε μικροπαρακέντηση των όζων του θυρεοειδούς, που έδειξε εστίες θηλώδους καρκινώματος in situ. Από τις 15.6.1994 διακόπηκε οριστικά η AZA, ενώ η ΠΖ και η CsA μειώθηκαν σε 7,5 mg/d και 200 mg/d αντίστοιχα. Ο ασθενής στις 10.7.1994 υποβλήθηκε σε δεξιά λοβεκτομή του θυρεοειδούς και πήρε πάλι θυροξίνη. Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος (ακτινολογικός έλεγχος, scanning οστών, μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία) δεν έδειξε κάτι παθολογικό. Από τον Αύγουστο 1994 μέχρι και το Δεκέμβριο του ίδιου χρόνου ο ασθενής υποβλήθηκε σε τρεις διαδοχικές συνεδρίες χημειοθεραπείας στο σχήμα MOPP/ABV, κάθε 29 μέρες, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Πίν. 1. Χημειοθεραπευτικό σχήμα

Chemotherapy MOPP/ABV

Mechlorethamin	6 mg/m ²	day 1
Vincristin	1,4 mg/m ²	day 1
Procarbazine	100 mg/m ²	day 1-7
Prednisone	40 mg/m ²	day 1-14
Doxorubicin	35 mg/m ²	day 8
Bleomycin	10 mg/m ²	day 8
Vinblastin	6 mg/m ²	day 8

next cycle day 29

Κατά τη διάρκεια της 2ης συνεδρίας παρουσίασε λευκοπενία (λευκά < 1000 κκχ), που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χορήγηση ανασυνδυασμένου παράγοντα διέγερσης των πολυμορφοκυττάρων (rh-GCSF). Αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν η υποχώρηση της διόγκωσης των τραχηλικών λεμφαδένων και του μεγέθους του ήπατος και του σπληνός. Παράλληλα συνεχίστηκε η ελάττωση της ανοσοκαταστολής και το Μάρτιο του 1995 ο ασθενής παρέμεινε σε μονοθεραπεία με ΠΖ (7,5 mg/d). Το Μάιο του ίδιου έτους, μετά από δύο επεισόδια οξείας πυελονεφρίτιδας του μοσχεύματος από E. coli, που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς, διαπιστώθηκε άνοδος της κρεατινίνης (Scr: 2,9 mg/dl). Η βιοψία έδειξε οξεία απόρριψη Grade I (Banff classification) και ο ασθενής πήρε ώσεις μεθυλοπρεδνιζολόνης (500 mg x 4 ημέρες). Παράλληλα για τη λευκοπενία που παρουσιάστηκε, ο ασθενής πήρε rh-GCSF (3 φορές σε δόση 3,5 µg/KgBW/d) και βγήκε από το νοσοκομείο (2.6.1997) με Sc: 1,8 mg/dl, λευκά 5700 κκχ (π: 80%, λ: 15% και μ: 5%) και προσθήκη CsA στην ανοσοκαταστολή (300 mg/d). Στη διάρκεια του 1997 μειώθηκε δύο φορές η δόση της CsA λόγω αυξημένων επιπέδων της στο αίμα και το Δεκέμβριο του ίδιου έτους ο ασθενής έπαιρνε 16 mg/d μεθυλοπρεδνιζολόνη (ΜΠΖ) και 200 mg/d CsA μαζί με L-θυροξίνη 150 µg/d.

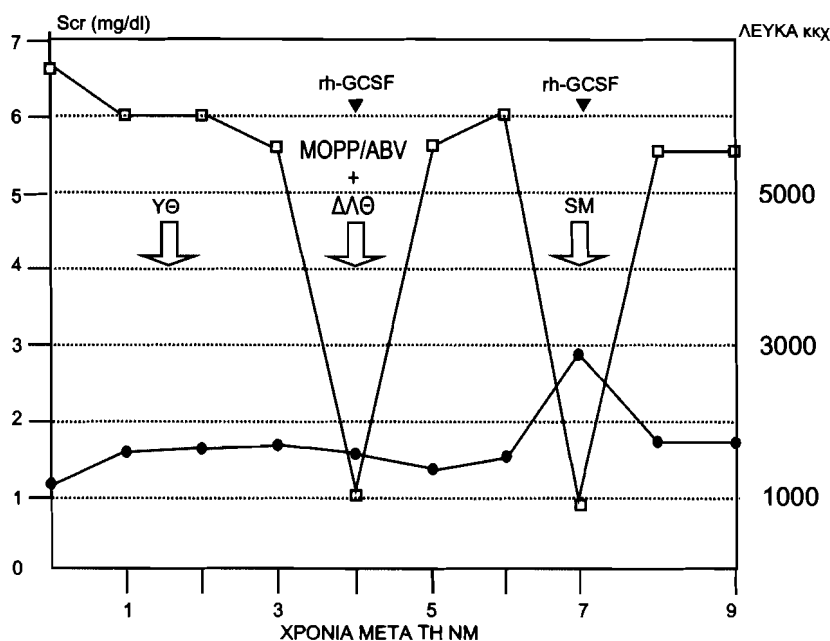
Στο τέλος του 1998 ο ασθενής έχει Scr 1,8 mg/dl, Hct 43,5%, λευκά 6500 κκχ δεν έχει λευκαματουρία, και παίρνει ΜΠΖ σε δόση 10 mg/d, Mycophenolate - mofetil (MMF) 500 mg/d και CsA 100 mg/d. Το MMF προστέθηκε με σκοπό τη σταδιακή διακοπή της CsA. Να σημειωθεί ότι ο ασθενής στη διάρκεια της παρακολούθησής του έγινε πατέρας δύο φορές και ότι εργάζεται κανονικά. Η διακύμανση των λευκών και της κρεατινίνης του ασθενούς, τα σημεία των χειρουργικών επεμβάσεων, της θεραπείας του λεμφώματος και της αντιμετώπισης της οξείας απόρριψης του μοσχεύματος φαίνονται στο σχήμα 1.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συχνότητα των νεοπλασμάτων μετά τη νεφρική μεταμόσχευση στις Δυτικές χώρες φθάνει το 6% - 8% του συνόλου των μεταμοσχευμένων ασθενών, ενώ στην Ιαπωνία το αντίστοιχο ποσοστό είναι 2,6%⁴. Ο αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης νεοπλάσματος αυξάνει σημαντικά με την πάροδο του χρόνου και η ανάλυση δείχνει ότι 15 χρόνια μετά από νεφρική μεταμόσχευση 1 στους 5 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος βρίσκεται σε κίνδυνο, ενώ 20 χρόνια μετά ο κίνδυνος εμφάνισης νεοπλάσματος φθάνει το 40%⁵. Ειδικότερα η συχνότητα των λεμφωμάτων σε μεταμοσχευμένους ασθενείς κυμαίνεται μεταξύ 0,8% - 2%^{6,7}, ενώ αυτή του καρκίνου του θυρεοειδούς από 0,5% - 1,5%^{4,7}. Παρ' όλο που τα νεοπλάσματα αποτελούν σημαντική αιτία θνητότητας στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, δεν έχει γίνει μέχρι σήμερα σημαντική πρόοδος στην εξήγηση της παθογένειάς τους.

Είναι γνωστό όμως ότι η χρήση, από το 1980 και μετά, νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (CsA, ALG και μονοκλωνικά αντισώματα), ενώ είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του αριθμού των επεισοδίων οξείας απόρριψης και τη βελτίωση της επιβίωσης ασθενών και μοσχευμάτων, αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασμάτων μετά τη νεφρική μεταμόσχευση ενώ μείωσε το χρόνο εμφάνισής τους. Η προσθήκη ALG, ATG και CsA σε θεραπευτικά πρωτόκολλα είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας των λεμφωμάτων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς^{7,8}. Μεταξύ αυτών, πιο συχνά είναι τα μη

Σχήμα 1. Μεταβολές της κρεατινίνης και των λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης του ασθενούς (ΥΘ: υφολική θυρεοειδεκτομή, ΔΛΘ: δεξιά λοβεκτομή θυρεοειδούς, SM: αντιαπορριπτική αγωγή με ώσεις μεθυλοπρεδνιζολόνης, rh-GCSF: παράγοντας διέγερσης των πολυμορφοκυττάρων, MOPP/ABV: χημειοθεραπευτικό σχήμα για το λέμφωμα Hodgkin, ●-Scr: κρεατινίνη ορού, -□-αριθμός λευκών κκχ)



Hodgkin λεμφώματα από B κύτταρα, ενώ αντίθετα τα Hodgkin λεμφώματα είναι εξαιρετικά σπάνια (ο κίνδυνος εμφάνισης μη Hodgkin λεμφώματος σε λήπτη πτωματικού νεφρικού μοσχεύματος είναι 7,4, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης νόσου Hodgkin σε αντίστοιχο λήπτη είναι 0,1)⁵. Στο περιστατικό που περιγράφουμε η ιστολογική και η ανοσοϊστοχημική μελέτη έδειξαν ότι επρόκειτο για λέμφωμα Hodgkin αποτελούμενο κυρίως από μικρά T λεμφοκύτταρα CD3⁺, ενώ τα B κύτταρα και το πλασματοκύτταρο ήταν σπάνια. Τα B κύτταρα του λεμφώματος αυτού εξέφραζαν επίσης το αντιγόνο CD30 μόνο, χωρίς να είναι θετικά για το CD20, CD21 και CD24, που είναι μόρια προσκόλλησης στην επιφάνεια των κυττάρων και παράγοντες που συντελούν στη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό τους⁶. Άλλοι παράγοντες, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση λεμφωμάτων μετά τη νεφρική μεταμόσχευση, είναι η δόση και η διάρκεια χορήγησης της ALG, τα επεισόδια οξείας απόρριψης λόγω χορήγησης υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών, η ATG, τα OKT3, η χρήση της AZA αυτής καθεαυτής και η διάρκεια χορήγησης της (ογκογόνος δράση AZA) και οι λοιμώξεις από διάφορους ιούς, όπως ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός του απλού έρπητα και κυρίως ο EBV. Ειδικότερα για τον EBV, δείχθηκε με *in situ* υβριδισμό, ότι το γενετικό υλικό του ιού είναι υπεύθυνο για την έκφραση μορίων προσκόλλησης και παραγόντων υπερπλασίας και πολλαπλασιασμού των B κυττάρων (CD21 και CD24) και επίσης σε περιπτώσεις καρκίνου του στομάχου, εντοπίστηκε με ανοσοϊστοχημική μελέτη η ύπαρξη της λανθάνουσας πρωτεΐνης 1 της μεμβράνης του ιού, στο γαστρικό επιθήλιο. Στα παραπάνω ευρήματα στηρίζεται η θεραπεία των B λεμφωμάτων με μονοκλωνικά αντι-CD21 και αντί-CD24 αντισώματα¹⁰. Στη δική μας περίπτωση προτιμήθηκε ο συνδυασμός του χημειοθεραπευτικού σχήματος MOPP/ABV και της ακτινοθεραπείας, επειδή είναι γνωστό ότι το σχήμα αυτό συνδέεται με μικρότερο ποσοστό υποτροπών και μεγαλύτερο διάστημα ύφεσης της νόσου, ενώ από την άλλη μεριά η ανοσοϊστοχημική μελέτη δεν έδειξε παρουσία CD21 και CD24 θετικών B κυττάρων¹¹.

Το 70% των οροαρνητικών για EBV ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, παράγουν αντισώματα 2-3 μήνες μετά τη νεφρική μεταμόσχευση τόσο IgM όσο και IgG κατά του EBV². Το 30% των μεταμοσχευμένων ασθενών με λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα δεν είχαν πριν τη μεταμόσχευση αντισώματα κατά του EBV⁸. Η παρατήρηση αυτή δεί-

χνει τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος μακροπρόθεσμα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με πρωτολοίμωξη από τον EBV, όπως συνέβη και στη δική μας περίπτωση.

Η αντιμετώπιση του καρκίνου θυρεοειδούς, του οποίου η συχνότητα μεταξύ όλων των νεοπλασμάτων που παρουσιάζονται μετά τη νεφρική μεταμόσχευση κυμαίνεται από 1,8% - 6,5%, είναι χειρουργική (υφολική ή ολική θυρεοειδεκτομή) με παράλληλη χορήγηση L-θυροξίνης ως θεραπεία υποκατάστασης της θυρεοειδικής λειτουργίας και καταστολή της TSH, η οποία από μερικούς ερευνητές ενοχοποιείται για την αναζωπύρωση λανθάνουσας εστίας θυρεοειδικού καρκίνου¹².

Εκτός από τα ειδικά μέτρα η θεραπεία των λεμφωμάτων και οποιουδήποτε καρκίνου, σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, περιλαμβάνει τη δραστητική μείωση ή διακοπή της ανοσοκαταστολής την αφαίρεση μερικές φορές του μοσχεύματος, τη χρήση αντιϊκών παραγόντων (γκανσικλοβίρη, ασυκλοβίρη) σε περιπτώσεις που συντρέχει λοίμωξη από EBV, την ολική ακτινοβολία και τη χειρουργική αντιμετώπιση⁹. Στο δικό μας ασθενή, ήδη με την εμφάνιση της πρωτολοίμωξης από EBV μειώθηκε η CsA (από 360 σε 300 mg/d) και υποτριπλασιάστηκε η δόση της AZA (από 100 σε 25 mg/d), ενώ παράλληλα χορηγήθηκε αντική θεραπεία αρχικά με γκανσικλοβίρη επί 14 μέρες και στη συνέχεια με ασυκλοβίρη επί δίμηνο. Με την εμφάνιση διογκωμένων τραχηλικών λεμφαδένων μειώθηκε ακόμη περισσότερο η AZA (25 mg MPM) και με τη διάγνωση του λεμφώματος διακόπηκε η AZA οριστικά και ελαττώθηκε η δόση της CsA (από 300 σε 200 mg/d), ενώ παράλληλα αυξήθηκε η δόση της ΠΖ (από 8 σε 16 mg/d). Η εφαρμογή χημειοθεραπευτικού πρωτοκόλλου και ακτινοβολίας στον ασθενή μας είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση λευκοπενίας, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χορήγηση gH-GCSF. Η ελάττωση της ανοσοκαταστολής σε συνδυασμό με τα επεισόδια ΟΠΝ του μοσχεύματος, είχαν ως αποτέλεσμα πρόκληση οξείας απόρριψης (Grade I, Banff ταξινόμηση), που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με ώσεις μεθυλοπρεδνιζολόνης. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι ο λήπτης, στη διάρκεια της παρακολούθησής του στα ΕΙ του Κέντρου Μεταμοσχεύσεων του νοσοκομείου μας, έγινε πατέρας δύο φορές και εργάζεται σε πλήρες ωράριο.

Το περιστατικό αυτό, το πρώτο στη διεθνή βιβλιογραφία, αποδεικνύει ότι είναι δυνατή η επιτυχής αντιμετώπιση λεμφώματος και καρκίνου

του θυρεοειδούς σε λήπτη νεφρικού μοσχεύματος, χωρίς να επηρεασθεί σημαντικά η λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος και η εν γένει κατάσταση του ασθενούς.

ABSTRACT

Miserlis Gr, Vergoulas G, Papanikolaou V, Imvrios G, Leontsini M, Takoudas D, Antoniadis A. Successful management of thyroid cancer and Hodgkin lymphoma in a renal transplant recipient. Hippokratia 1998, 2 (3): 139 - 143

The aim of this case report was to describe the course and successful management of a renal transplant recipient, who presented thyroid cancer and Hodgkin lymphoma. The male patient KN, who was 35 years old, had an uneventful cadaver renal transplantation on 8th of April 1990 and was put on quadruple sequential immunosuppression. Two months later he presented Epstein - Barr virus infection (fever, headache, serologic conversion) while having normal graft function (Scr 1,2 mg/dl). Gancyclovir iv (DHPG) (5 mg/KgBW/12h) for 14 days and acyclovir p.o. (800 mgx4/d) for two months were given. At the same time azathioprine and cyclosporine were reduced drastically and patient's symptoms disappeared. Seven months later the patient presented thyroid cancer. Left thyroid lobe was dissected and he was put on thyroxin. On 20th of November 1993 patient's clinical examination revealed palpable neck lymph nodes and hepatosplenomegaly. Histological examination of the lymph nodes showed Hodgkin lymphoma, type 3, grade IIA. At the same time thyroid right lobe was dissected because of relapse of thyroid cancer in situ. Azathioprine and cyclosporine were stopped and chemotherapy (MOPP/ABV) with local irradiation were given. Patient's clinical course was uneventful until 1997, when he had an acute rejection episode for which he was given methylopredisalone pulses. Today the patient has stable renal function (Scr 1,8 mg/dl), normal hematologic picture and he is under triple drug immunosuppression. During the nine year follow-up he became father twice and has a full time work. This case report, the first in the literature, shows that successful management of thyroid cancer and Hodgkin's lymphoma in transplant recipient is feasible without impairment of graft function.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hiese C, Rieu P, Kriaa F, et al. Malignancy after renal transplantation: Analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. *Transplant Proc* 1997, 29: 831-833.
2. Yasunaga C, Kasai T, Nishihara G, et al. Early development of Epstein - Barr virus associated T- cell lymphoma after a living - related renal transplantation. *Transplantation* 1998, 65: 1642-1644.
3. Susuki T, Tokano Y, Yamashita K, et al. A possible role for Epstein - Barr virus in tumorigenesis after immunosuppression in cases of renal transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993, 119: 627-629.
4. Hoshida Y, Tshuma H, Yasunaga Y, et al. Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer* 1997, 71: 517-520.
5. London NJ, Farmery SM, Will EJ, et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995, 346: 403-406.
6. Sheil AGR, Disney APS, Mathew TH, et al. Lymphoma incidence, Cyclosporine and the evolution and major impact of malignancy following organ transplantation. *Transplant Proc* 1997, 29: 825-827.
7. Behrend M, Kolditz M, Kliem V, et al. Malignancies in patients under long - term immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1997, 29: 834-835.
8. Swinnen LJ, Costanzo - Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 1990, 323: 1723-1728.
9. Antoine C, Garnier JL, Duboust A, et al. Successful treatment of postrantplant lymphoproliferative disorder with renal graft preservation by monoclonal antibody therapy. *Transplant Proc* 1996, 28: 2825-2826.
10. Fisher A, Blanche S, Bidois J, et al. Anti-B-cell monoclonal antibodies in the treatment of severe B-cell lymphoproliferative syndrome following bone marrow and organ transplantation. *N Engl J Med* 1991, 324: 1451-1456.
11. Ulfmann EJ, DeVita VT. Hodgkin's disease and other lymphomas. In: Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Petersdorf RG and Wilson JD, eds. "Harrison's Principles of Internal Medicine". New York, McGraw - Hill Book Company Publications, 1980.
12. Κούτρας Δ. Θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς. Εκδόσεις Παρισιάνος Γ. Εισαγωγή στην ενδοκρινολογία. Αθήνα, 1983.

Αλληλογραφία

Γρ. Μυσερλής, Στραωνίτισης 50,
542 48, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Miserlis Gr, Stromnitsis 50,
542 48 Thessaloniki - Greece