

УДК 616.345-002-07:616-003.829.1-056.7-008.89-053.2

**О.І. Дорош^{1,2}, Р.Р. Андруневич¹, О.А. Петрончак³, Р.В. Гулей³,
Н.О. Феш³, А.П. Дудаш³, Р.П. Козак^{1,4}**

Посттрансплантаційний лімфопроліферативний розлад у дитини після трансплантації нирки: клінічний випадок

¹КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

⁴ТзОВ «Медичний центр Святої Параскеви», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 4(140): 137-146. doi: 10.15574/SP.2024.140.137

For citation: Dorosh OI, Andrunevych RR, Petronchak OA, Hulei RV, Fesh NO, Dudash AP, Kozak RP. (2024). Post-transplant lymphoproliferative disorder in a child after kidney transplantation: a case report. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(140): 137-146. doi: 10.15574/SP.2024.140.137.

Посттрансплантаційний лімфопроліферативний розлад (Posttransplant lymphoproliferative disorder, PTLD) — це лімфоїдна і/або плазмодитарна проліферація, що виникає внаслідок імуносупресивної терапії (ICT), яку призначають пацієнтам для запобігання відторгнення трансплантованого органа, в умовах трансплантації солідних органів або алогенних гемопоетичних клітин. Тригером розвитку PTLD може бути активна реплікація Епштейна–Барра вірусу (Epstein–Barr virus, EBV), а також інші фактори ризику. Цей розлад становить спектр клінічних захворювань, від доброякісного захворювання, подібного до мононуклеозу, до фульмінантної лімфоми. Раннє розпізнавання PTLD важливе при трансплантації органів у пацієнтів, оскільки має тенденцію до швидкого прогресування. Знайомство з клінічними особливостями PTLD і підвищена пильність є важливими для встановлення діагнозу.

Мета — описати клінічний випадок PTLD, пов'язаного з реплікацією EBV, у 7-річної дівчинки з вродженою подоцитопатією, асоційованою з мутацією гена WT1, після трансплантації нирки від родинного донора. Підкреслено важливість своєчасної діагностики та лікування цього розладу для поліпшення прогнозу та зниження ризиків у пацієнтів із подібними клінічними характеристиками.

Описано **клінічний випадок** у 7-річної дівчинки із вродженою подоцитопатією, асоційованою з мутацією гена WT1, після родинної трансплантації нирки. У дитини констатовано полілімфаденопатію та високофебрильну гарячку. Виявлено підвищення гострофазових показників і погіршення функції трансплантованого органа. За результатами комп'ютерної томографії виявлено полілімфаденопатію, субплевральні, перибронховаскулярні вогнища в паренхімі легень. Для діагностики PTLD виконано біопсію лімфатичних вузлів і визначено кількість копій EBV методом полімеразно-ланцюгової реакції. Проведено диференційну діагностику з лімфомою. За даними патоморфологічного дослідження вузлів підтверджено PTLD, асоційований із EBV. Досягнуто поліпшення після застосування таргетної терапії моноклональними антитілами анти-CD20 (ритуксимаб, 4 введення).

У статті акцентовано на важливості вчасної діагностики PTLD, що є серйозним ускладненням, яке може виникнути після трансплантації. Динаміка визначення EBV має важливе значення в ситуаціях високого ризику. Імунотерапія із застосуванням моноклональних анти-В-клітинних антитіл (анти CD20) відіграє ключову роль у лікуванні PTLD.

Дослідження виконано за принципами Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: трансплантація нирки, посттрансплантаційний лімфопроліферативний розлад, вірус Епштейна–Барра, діти.

Post-transplant lymphoproliferative disorder in a child after kidney transplantation: a case report

O.I. Dorosh^{1,2}, R.R. Andrunevych¹, O.A. Petronchak³, R.V. Hulei³, N.O. Fesh³, A.P. Dudash³, R.P. Kozak^{1,4}

¹CNE of Lviv Regional Council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³PLC «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

⁴PLC «St. Paraskeva Medical Center», Lviv, Ukraine

Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) is a lymphoid and/or plasma cell proliferation that occurs as a result of immunosuppressive therapy prescribed to patients to prevent rejection of the transplanted organ, in the context of solid organ or allogeneic hematopoietic cell transplantation. The trigger for the development of PTLD can be active replication of Epstein–Barr virus (EBV), as well as other risk factors. This disorder represents a spectrum of clinical conditions, from benign disease similar to mononucleosis to fulminant lymphoma. Early recognition of PTLD is important in organ transplant patients because it tends to progress rapidly. Familiarity with the clinical features of PTLD and increased vigilance are essential to establishing the diagnosis.

Aim — to describe a clinical case of PTLD associated with EBV replication in a 7-year-old girl with congenital podocytopathy associated with WT1 gene mutation after kidney transplantation from a related donor. The importance of timely diagnosis and treatment of this disorder to improve prognosis and reduce risks in patients with similar clinical characteristics is emphasized.

Clinical case. The case of a 7-year-old girl with congenital podocytopathy associated with the WT1 gene mutation after a family kidney transplant is described. The child was diagnosed with polylymphadenopathy and febrile fever. An increase in acute-phase parameters and deterioration of the transplanted organ function were observed. The results of computed tomography showed polylymphadenopathy, subpleural, peribronchovascular foci in the lung parenchyma. For the diagnosis of PTLD, lymph node biopsy and determination of the number of EBV copies by polymerase chain reaction were performed. Differential diagnosis with lymphoma was performed. Pathologic examination of the nodes confirmed PTLD associated with EBV. Improvement was achieved after the use of targeted therapy with anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab, 4 injections).

The article emphasizes the importance of timely diagnosis of PTLD, which is a serious complication that can occur after transplantation. The dynamics of EBV detection is important in high-risk situations. Immunotherapy with monoclonal anti-B-cell antibodies (anti-CD20) plays a key role in the treatment of PTLD.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: kidney transplantation, post-transplant lymphoproliferative disorder, Epstein–Barr virus, children

Вступ

Посттрансплантаційний лімфопроліферативний розлад (Posttransplant lymphoproliferative disorder, PTLD) є одним із найсерйозніших ускладнень після трансплантації стовбурових клітин та органів в умовах імуносупресивної терапії (ІСТ) із частотою від 2% до 20% залежно від типу трансплантації із 3-річним виживанням у діапазоні 40–55% [28]. PTLD являє собою спектр захворювань, які варіюються від індолентної (поліклональної) лімфопроліферації, що зазвичай спостерігається на ранніх стадіях після трансплантації та асоціюється з Епштейна–Барра вірусом (Epstein–Barr virus, EBV) [3,10,32], до злоякісної агресивної лімфоми, яка швидко закінчується летальним наслідком без комбінованої хіміотерапії [5]. Вчасна діагностика та лікування PTLD є критично важливими для поліпшення прогнозу та зменшення ризиків для пацієнтів. Загальноприйнятими системними методами лікування є застосування анти-CD20 моноклональних антитіл, з антивірусною терапією, специфічною для EBV, для більш агресивних форм PTLD у поєднанні з комбінованою хіміотерапією [11], у рефрактерних випадках призначають CAR-T-терапію (Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy, T-клітинна терапія химерним антигенним рецептором) [18]. Рішення про лікування приймають на основі гістологічного підтипу, ступеня, стадії та локалізації пухлини, а також оцінки клінічного стану пацієнта, зокрема, функції трансплантованого органа та здатності переносити терапію.

Підкреслено важливість своєчасної діагностики PTLD, пов'язаного з EBV, у 7-річної пацієнтки з вродженою подоцитопатією (мутація гена WT1) на тлі ІСТ після трансплантації нирки (ТН) від родинного донора. Раннє виявлення та адекватне лікування можуть значно поліпшити прогноз та зменшити ризики розвитку серйозних ускладнень. Особливу увагу слід приділяти моніторингу EBV у таких пацієнтів, що дає змогу вчасно виявити підвищення вірусного навантаження та розпочати лікування на ранніх стадіях.

Мета — описати випадок PTLD, пов'язаного з EBV, у 7-річної дівчинки з вродженою подоцитопатією (мутація гена WT1) після ТН від родинного донора.

Наголошено на важливості своєчасної діагностики та лікування цього розладу для поліпшення прогнозу та зменшення ризиків у пацієнтів із подібним клінічним станом.

Дослідження виконано за принципами Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Дівчинка із вродженою подоцитопатією, асоційованою з мутацією гена WT1, перебувала під спостереженням нефрологів у КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (КНП ЛОР «ЗУСДМЦ») із народження.

На тлі основного захворювання в дитини прогресувала хронічна хвороба нирок. У грудні 2019 року встановлено діагноз «Хронічна хвороба нирок, V стадія». Розпочато ниркозамісну терапію методом перитонеального діалізу. У грудні 2021 року проведено ТН від родинного донора (рис. 1). Індукцію моноклональними антитілами не виконано, HLA-mismatch (невідповідність) не виявлено. Панель реактивних антитіл (panel of reactive antibodies, PRA) 0%, донор-специфічні антитіла (donor-specific antibodies, DSA) не виявлено. Застосовано таку комбінацію імуносупресантів: такролімус 4,5 мг + селлсепт 750 мг + преднізолон 10 мг. До проведення ТН визначено EBV-статус у пацієнтки та донора. Результати обстеження в реципієнта: IgG до EBV — 0,01 (негативні); IgM до EBV — 0,01 (негативні), у донора: IgG до EBV — 32,6 (позитивні); IgM до EBV — 0,06 (негативні).

Улітку 2022 року в дитини періодично спостерігалася рецидивна лімфаденопатія (лівобічний підщелеповий вузол із посиленням кровотоком, розмірами 22×11 мм, справа — 13×6 мм). EBV методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) — 520 копій. У динаміці відзначалося збільшення лівого підщелепового

лімфатичного вузла до 37×18 мм із посиленням кровотоком.

Прийнято рішення про біопсію лівого лімфатичного вузла, у якому виявлено такі гістохімічні реакції: CD20 (+), CD138 (+), bcl2 (+), bcl6 (-/+), CD10 (-/+), Ki67 (+) у поодиноких клітинах. Проведено корекцію ICT – відмінено селлсепт.

У липні 2023 року в дівчинки спостерігалися високофебрильна гарячка, нальоти на мигдаликах, збільшення підщелепних і потиличних лімфатичних вузлів. На момент госпіталізації виявлено реплікацію EBV, методом ПЛР – 2409 вірусних копій (17.08.2023), 9400 копій (21.08.2023), 11820 копій (31.08.2023), 6465 копій (04.09.2023). Хвора отримувала лікування ганцикловіром із позитивним ефектом (зменшення кількості копій EBV та епізодів гарячки). Зважаючи на позитивну динаміку лікування, пацієнтку виписано зі стаціонару 08.09.2023.

12.09.2023 дитину повторно госпіталізовано до КНП ЛОР «ЗУСДМЦ». На момент госпіталізації стан дитини тяжкий, зумовлений гіпертермічним, інтоксикаційним і лімфопроліферативним синдромами. Обстеженнями виявлено підвищення запальних маркерів:



Рис. 1. 3D-реконструкція трансплантованої нирки, розташованої в правій клубовій ділянці

швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 65 мм/год, С-реактивний білок (СРБ) – 28 мг/л; ультрасонографічно – прогресування лімфаденопатії (збільшення розмірів шийних лімфатичних вузлів до 12×7 мм, підщелепних – до 18×9 мм, пахвових – до 20×12 мм), рівні сечовини, креатиніну – у межах референт-

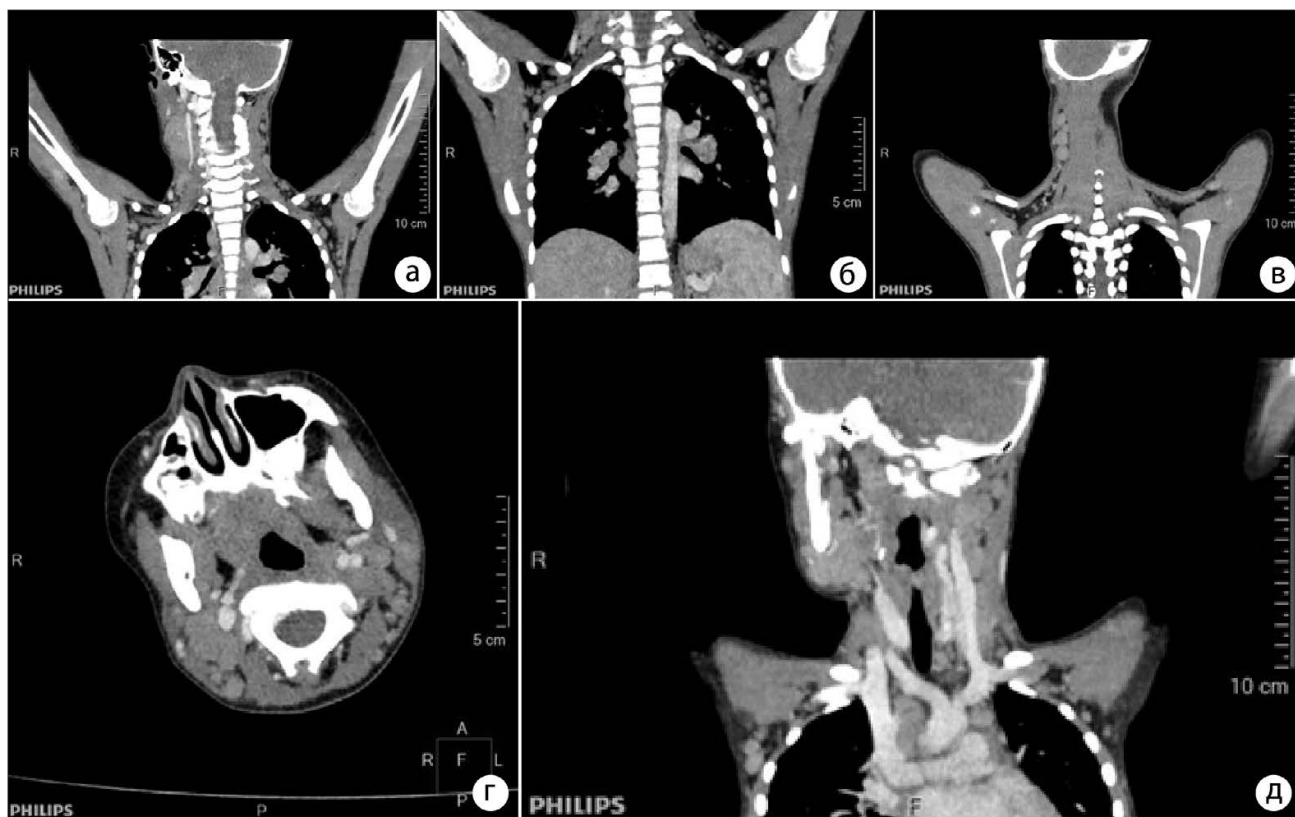


Рис. 2. Комп'ютерна томографія: а — двобічна шийна, підщелепна, аксиллярна та медіастиальна лімфаденопатія; б — двобічна медіастиальна лімфаденопатія; в — конгломерат шийних лімфатичних вузлів; г — двобічна потилична лімфаденопатія; д — двобічна шийна та підщелепна лімфаденопатія

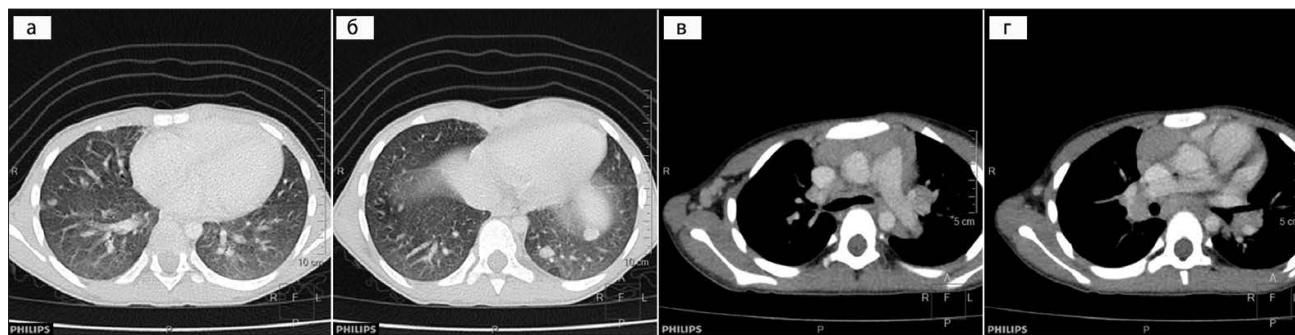


Рис. 3. Комп'ютерна томографія: а-г — медіастинальна лімфаденопатія, множинні дрібні субплевральні, перибронховаскулярні вогнища в паренхімі легень

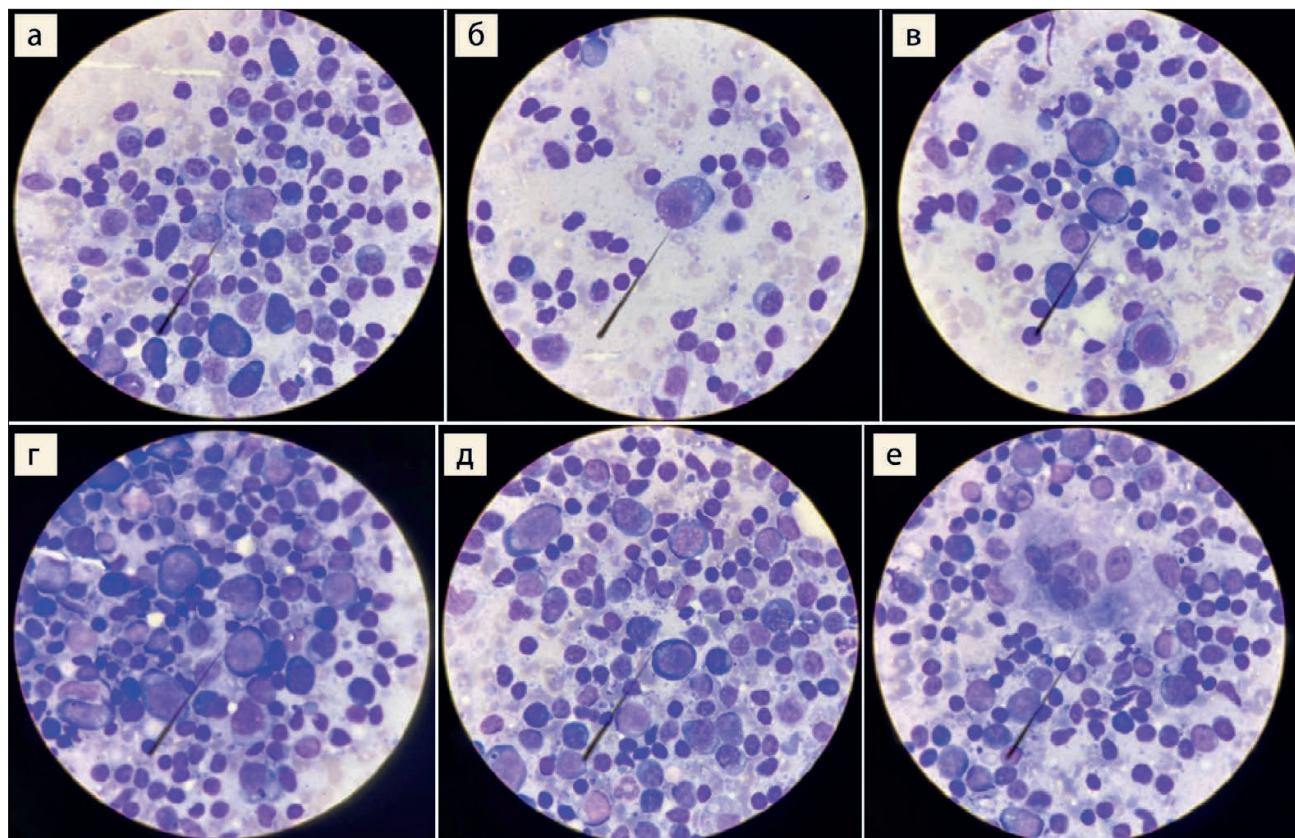


Рис. 4. Цитоморфологічна картина відбитків лімфатичних вузлів: а, б, в, г, д, е — на тлі лімфоцитів, макрофагів виявлено клітини з інтенсивно забарвленою базофільною цитоплазмою із перинуклеарною реакцією, подібні до клітин Годжкіна

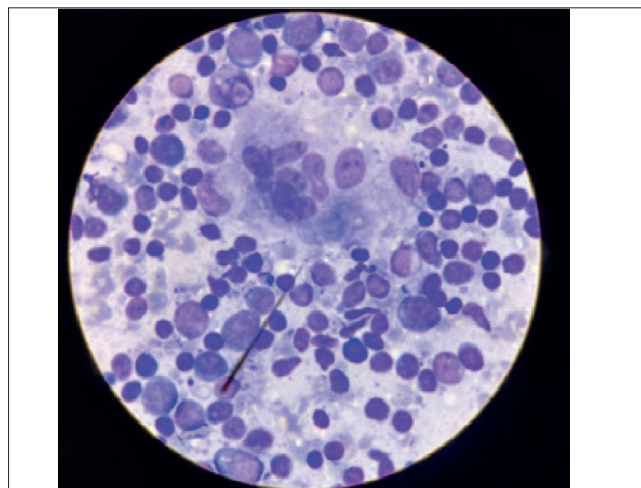


Рис 5. Цитоморфологічна картина відбитків лімфатичних вузлів: на тлі лімфоцитів, макрофагів виявлено клітини, подібні до багатоядерних клітин Ріда-Штемберга

них значень, рівень такролімусу — 7,5 нг/мл, за результатами дослідження імунітету не виявлено ознак імунодефіциту. Цитомегаловірусу (Cytomegalovirus, CMV) не виявлено. Під час визначення кількості копій EBV методом ПЛР підтверджено реплікацію вірусу — 12 000 копій. За даними комп'ютерної томографії (КТ) із внутрішньовенним контрастним підсиленням виявлено ознаки медіастинальної, аксиллярної лімфаденопатії, множинні дрібні субплевральні, перибронховаскулярні вогнища в паренхімі легень (рис. 2 і 3).

Проведено біопсію лімфатичних вузлів (шийного, пахового). У відбитках лімфатичних вузлів цитоморфологічно на тлі лімфоцитів, макрофагів відзначено клітини з інтенсивно

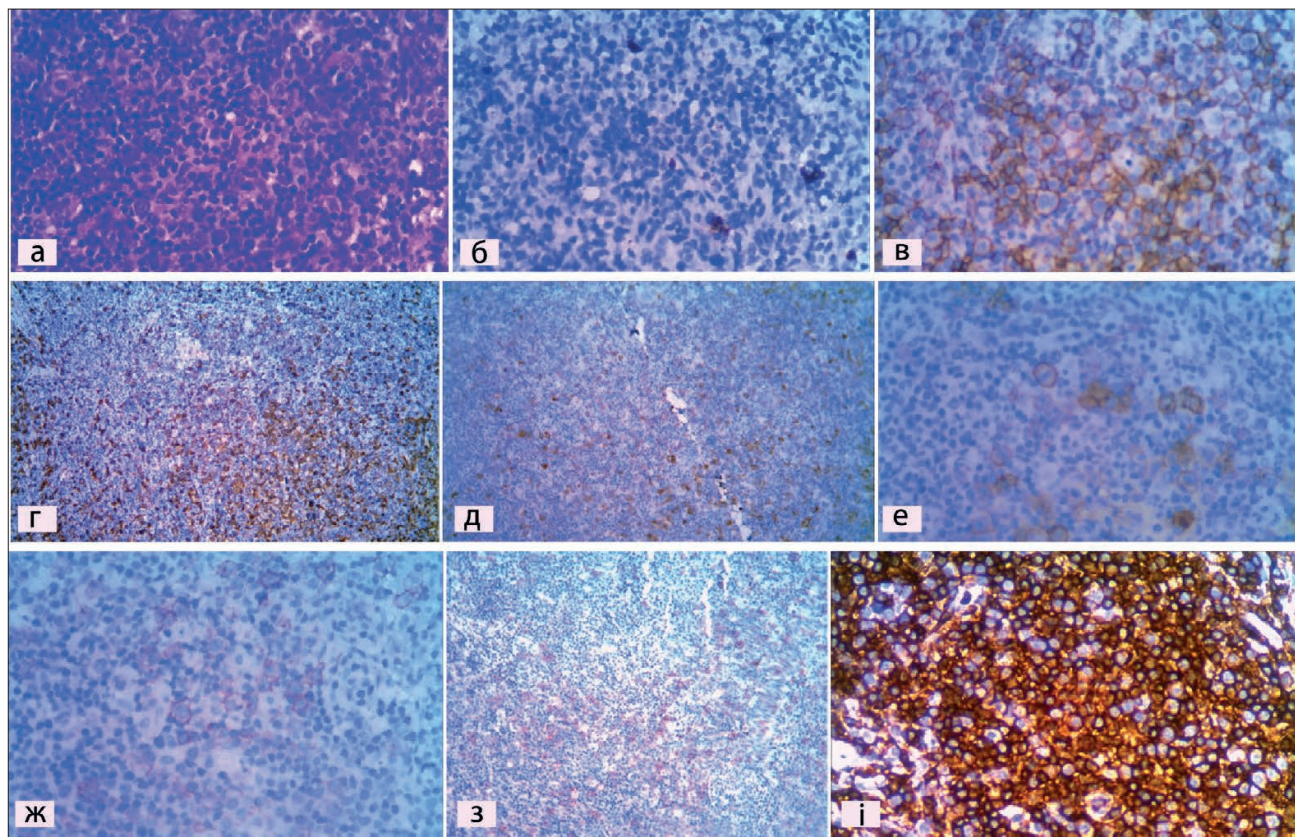


Рис. 6. Недеструктивний посттрансплантаційний лімфопроліферативний розлад, морфологічний тип, подібний до інфекційного мононуклеозу: **а** — з ділянками деструктивного посттрансплантаційного розладу, поліморфного типу (гематоксилін + еозин (H&E) — лімфоїдні клітини поліморфні, частина яких морфологічно подібні до клітин Годжкіна та клітин Ріда–Штемберга; **б** — CD15 позитивна реакція в гранулоцитах, негативна у великих клітинах, збільшення $\times 40$; **в** — з ділянками деструктивного посттрансплантаційного розладу поліморфного типу. CD20 позитивна реакція у великих і середніх лімфоцитах, збільшення $\times 40$; **г** — збільшення $\times 10$; **д** — з ділянками деструктивного посттрансплантаційного розладу поліморфного типу. CD30 гетерогенна реакція у великих клітинах, морфологічно подібних до імунобластів, клітин Годжкіна та клітин Ріда–Штемберга, збільшення $\times 10$; **е** — збільшення $\times 40$; **ж** — CD30 позитивна реакція у великих клітинах, збільшення $\times 40$; **з** — збільшення $\times 10$; **і** — CD45 позитивна реакція в малих і середніх лімфоцитах та у великих клітинах, морфологічно подібних до клітин Годжкіна та Ріда–Штемберга, збільшення $\times 40$

забарвленою базофільною цитоплазмою з перинуклеарною реакцією, подібні до клітини Годжкіна (рис. 4 а-е), та багатоядерні клітини, подібні до клітини Ріда–Штемберга (рис. 5).

Гістологічна морфологія процесу відповідає недеструктивному PTLD, за морфологічним типом подібному до інфекційного мононуклеозу, з ділянками деструктивного посттрансплантаційного розладу поліморфного типу. Вказано, що тканина лімфовузлів була зі значно порушеною будовою, лімфоїдні інфільтрати із великою кількістю макрофагів. Серед лімфоїдних клітин виявлено клітини великого розміру з просвітленими ядрами, що нагадують морфологічно клітини Годжкіна та подібні до клітин Ріда–Штернберга (рис. 6а).

За результатами імуногістохімічного дослідження виявлено: CD45 позитивну реакцію в малих і середніх лімфоцитах та у великих клітинах, морфологічно подібних до клітин Годжкіна та Ріда–Штемберга, CD15 позитивну реакцію

в гранулоцитах, негативну у великих клітинах, CD20 позитивну реакцію у великих і середніх лімфоцитах, CD30 гетерогенну реакцію у великих клітинах, морфологічно подібних до імунобластів, клітин Годжкіна та клітин Ріда–Штемберга (рис. 6б-і).

Дитині скориговано дозу імуносупресивної терапії (зниження дози такролімусу до 4 мг/добу). Розпочато введення ганцикловіру в дозі 10 мг/кг/добу внутрішньовенно. У дитини відзначено погіршення стану, гіпертермію, явища загальної інтоксикації. Запідозрено токсико-септичний стан на тлі імуносупресивної терапії, враховуючи зміни в загальному аналізі крові: лейкоцити — $4,77 \times 10^9$ /л, паличкоядерні — 33%, сегментоядерні — 56%, лімфоцити — 9%, ШОЕ — 69 мм/год. Після мікробіологічних посівів крові, сечі та інших фізіологічних середовищ до терапії додано комбінацію антибіотиків лінезолідину та меропенему. У лікуванні також застосовано підвище-

ну дозу енкортону (0,5 мг/кг/добу), зважаючи на виражену лімфопроліферацію. Упродовж наступних трьох діб відзначено наростання інтоксикаційного синдрому, періодичну високофебрильну гарячку, прогресування лімфаденопатії: правий підщелепний вузол — 43×27×25 мм, неоднорідної структури з посиленням кровотоком, зліва — 29×16×13 мм, множинні лімфатичні вузли — до 15 мм. Лабораторні тести вказували на наростання СРБ — 143,7 мг/л, прокальцитоніну — 2,6 нг/мл, аланінамінотрансферази (АЛТ) — 195,3 МО/л, аспаратамінотрансферази (АСТ) — 218,7 МО/л, лужної фосфатази — 828 МО/л, гамма-глутамінтранспептидази — 190 МО/л, лактатдегідрогенази — 347 МО/л. Вірусні гепатити заперечено. За результатами ПЛР-дослідження на EBV виявлено збільшення кількості копій — 250 000 копій. У зв'язку з неефективністю (утримання фебрильної гарячки) попередньої комбінації антибактеріальних середників, з огляду на наростання гострофазових показників (СРБ — 243,0 мг/л, прокальцитонін — 6,4 нг/мл, ШОЕ — 74 мм/год) проведено заміну антибактеріальних середників на комбінацію ванкоміцину та коломіцину, доєднано флюконазол. Мікробіологічні посіви крові на гемокультуру, тест на галактоманан були негативними. Ганцикловір замінено на валганцикловір. До терапії додано людський внутрішньовенний імуноглобулін (intravenous immunoglobulin, IVIG) у замісній дозі 0,4 г/кг одноразово. Епізоди гарячки зменшилися. Відмічено поступове унормування трансаміназ (АЛТ — 88,1 МО/л, АСТ — 60,7 МО/л), маркерів запалення (прокальцитонін — 0,636 нг/мл, СРБ — 29,3 мг/л, ШОЕ — на попередньому рівні).

За даними кількісного ПЛР-дослідження EBV виявлено наростання віремії, попри корекцію противірусної терапії (кількість копій — 380 000). Відсутність бажаного ефекту від застосованого лікування дала підстави для патогістологічної референції. У жовтні 2023 року проведено незалежне експертне дослідження гістологічних препаратів. За отриманими результатами підтверджено, що морфологічні зміни в лімфатичних вузлах відповідають поліморфному варіанту PTLD, пов'язаного з EBV-інфекцією. Молекулярне дослідження на РНК білків EBV у біопсійному матеріалі лімфатичного вузла виявило позитивну реакцію у великій кількості клітин інфільтрату.

Зважаючи на отримані результати патоморфологічного дослідження, розглянуто питання щодо початку патогенетичної терапії ритуксимабом. Перед початком застосування лікарського засобу проведено лабораторні обстеження: ШОЕ — 75 мм/год, СРБ — 27,96 мг/л, креатинін — 138,8 мкмоль/л, сечовина — 12,3 ммоль/л, АЛТ — 42,8 МО/л, АСТ — 42,5 МО/л. Введенню ритуксимабу передувала протокольна премедикація — солу-медролом, парацетамолом і супрастином. Під контролем базових показників життєдіяльності розпочато терапію згідно з інструкцією. Через 3–5 хвилин від початку інфузії ритуксимабу виявлено виражені негативні реакції, зокрема, запаморочення, нудоту, блювання, гіпотонезію, тахікардію і тахіпное. Однак варто врахувати, що в пацієнтки за ізольованого застосування супрастину відзначено схожі реакції, що не виключало можливості виникнення побічної реакції саме на цей препарат.

З метою диференційної діагностики реакції проведено забір крові для визначення рівня триптази через 30 хвилин від моменту початку реакції на препарати — 4,17 мкг/л і повторно через 48 годин — 4,3 мкг/л. Отримані результати трактовано як відсутність анафілактичного шоку на препарат ритуксимаб. Прийнято рішення щодо відновлення терапії ритуксимабом. Після стабілізації загального стану дитини під контролем життєвоважливих функцій організму застосовано премедикацію метилпреднізолоном, парацетамолом, левоцетиризином і відновлено інфузію ритуксимабу, під час якої не виявлено порушень дихання та гемодинаміки. Після першої та наступних доз препарату не відзначено побічних реакцій, таких як лейкопенія, нейтропенія, анемія або тромбоцитопенія. Під час дослідження популяцій лімфоцитів після трьох доз препарату виявлено очікуване зниження CD19+ до 3,0 кл/мкл.

Упродовж чотирьох тижнів дитина отримала 4 введення ритуксимабу. На тлі терапії констатовано поліпшення клінічних і параклінічних показників: ШОЕ — 28 мм/год, СРБ — <1,5 мг/л, прокальцитонін — <0,1 нг/мл, сечовина, креатинін і трансамінази — у межах референтних значень. У контрольному кількісному ПЛР-тестуванні EBV не виявлено. Відзначено зменшення розмірів усіх груп лімфатичних вузлів, що підтверджує позитивну динаміку в лікуванні PTLD. Отже, цей клінічний випадок є свідченням успішного застосування ритуксимабу в лікуванні PTLD у дитини після ТН.

Обговорення

Трансплантація нирки є найоптимальнішою терапією для хворих із термінальною V стадією захворювання, що зумовлює вищу якість життя та продовження його тривалості порівняно з діалізом [12,13]. Проте PTLD, онкологічні ускладнення посттрансплантаційного періоду, поряд із відторгненням ренального трансплантата та інфекціями, є факторами, які негативно впливають на виживання реципієнтів [2,4]. Термін «PTLD» введений у клінічну трансплантологію в 1984 р. Starzl TE та співавт. та застосовується досі [34]. Факторами ризику розвитку PTLD після трансплантації солідних органів є інтенсивна ІСТ, вік реципієнта (дитячий/молодий), висока концентрація такролімусу в крові [3,13]. Відповідно до консенсусу ESPN, 2023, створено такі рекомендації щодо як раннього (упродовж 12 місяців після ТН), так і пізнього (>12 місяців) PTLD. Факторами ризику розвитку раннього PTLD є: первинна інфекція EBV (приблизно 90% випадків), обсяг ІСТ, вік реципієнта (немовлята, діти дошкільного віку). Факторами ризику для виникнення пізнього PTLD є тривала ІСТ і старший вік реципієнта [2].

Важливим фактором у патогенезі раннього PTLD є активна інфекція, спричинена EBV [28], зокрема, розбіжність донора та реципієнта за EBV-серостатусом. Наявність антитіл до EBV у донора та їхня відсутність у реципієнта спричиняє найвищий ризик інфекції [21], що й виявлено в наведеному нами клінічному випадку. Коінфекція CMV і EBV може слугували сильним прогностичним фактором при PTLD у реципієнтів трансплантації солідних органів [25].

У більшості хворих із негативним EBV-статусом до трансплантації відбувається інфікування EBV і вірусом герпесу людини 8 (human herpesvirus 8, HHV-8) у посттрансплантаційному періоді, які є патогенетичними факторами розвитку PTLD поліморфного типу й інших пухлин (зокрема лімфоми, саркому Капоші), що виникають менше, ніж через 1 рік після трансплантації [14].

Посттрансплантаційний лімфопроліферативний розлад класифікується з урахуванням широкого спектра характеристик варіантів лімфоїдної та плазмоцитарної проліферації, що розвивається після трансплантації солідних органів і гемопоетичних стовбурових

клітин [2]. PTLD-класифікація передбачає такі основні типи, які варіюються за гістологічними ознаками та структурою клітин: неструктивний PTLD, плазмоцитарна гіперплазія PTLD, інфекційний мононуклеоз PTLD, фолікулярна гіперплазія PTLD, поліморфна PTLD — не відповідає критеріям однієї з В-клітинних або Т/НК-клітинних лімфом, мономорфна PTLD — відповідає критеріям негоджкінської В-клітинної або Т/НК-клітинної лімфоми (типи В- і Т/НК-клітин класифікуються відповідно до лімфоми, якій вони відповідають), класична лімфома Годжкіна PTLD відповідає критеріям і класифікується відповідно до класичної лімфоми Годжкіна [2].

Для діагностування PTLD нами проведено біопсію лімфатичних вузлів і визначено кількість копій EBV методом ПЛР. У пацієнці гістологічно встановлено неструктивний PTLD, морфологічний тип, схожий на інфекційний мононуклеоз, з ділянками деструктивного посттрансплантаційного розладу поліморфного типу. Оскільки морфологічно виявлено клітини, що за морфологічними ознаками подібні до клітин Годжкіна і клітин Ріда-Штернберга (рис. 4 і 5), то вирішальне діагностичне значення для заперечення лімфоми мала імуногістохімічна верифікація процесу (рис. 6). За результатами молекулярного дослідження на виявлення РНК білків EBV на біопсійному матеріалі встановлено позитивну реакцію у великій кількості клітин інфільтрату. Залежно від первинної локалізації PTLD поділено на дві великі категорії — нодальні (локалізовані в лімфатичних вузлах) та екстранодальні. Ураження лімфатичних вузлів є найчастішою локалізацією — 66% [23]. При екстранодальних змінах можуть уражатися практично всі органи та тканини, у тому числі шлунково-кишковий тракт, центральна нервова система (ЦНС), репродуктивні органи, легені, ренальний трансплантат [1,6,16,19,20,24,26,31,35]. Загалом клінічна картина PTLD неспецифічна: у пацієнтів можуть виникати лихоманка, біль у животі, дисфункція трансплантованого органа, неврологічна симптоматика, у поодиноких випадках — електролітні порушення, наприклад, гіперкальціємія [9]. Погіршення функції ренального трансплантата іноді може бути єдиним проявом PTLD. Тому в підтвердженні діагнозу PTLD, визначенні стадії захворювання та оцінюванні ефективності лікування ключову роль відіграють сучасні візуалізаційні методи:

ультразвукова діагностика з контрастним посиленням, КТ, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна КТ, контроль EBV-віремії [32,33]. Відповідно до рекомендацій ESPN, 2023, контроль EBV-статусу після ТН методом ПЛР слід виконувати кожні 2 тижні в перші 3 місяці, 1 раз на місяць — у наступні 3–6 місяців, 1 раз на 3 місяці — до 1 року [2].

Класифікація розладу відіграє важливу роль у встановленні діагнозу та розробленні стратегій лікування PTLD, що передбачають призначення імунomodуючої терапії та зміни ІСТ для контролю росту лімфоїдних клітин [11,20]. За відсутності вчасної діагностики та адекватного лікування PTLD може призводити до серйозних ускладнень, стрімкої трансформації в неопластичний процес, у тому числі загрожувати життю пацієнта.

Слід зазначити, що єдиних протоколів ведення пацієнтів із PTLD немає, хоча протоколи окремих центрів трансплантації багато в чому збігаються. Оскільки розвиток PTLD значною мірою є наслідком імуносупресії, у лікуванні цієї групи захворювань застосовуються такі підходи: редукція ІСТ, циторедукція злоякісного клону лімфоцитів, а також зменшення EBV-віремії [10,11]. Зменшення обсягу ІСТ, безумовно, є необхідним, однак повне скасування інгібіторів кальциневрину при PTLD є фактором ризику втрати трансплантату та може призводити до смерті [15,29]. Описано позитивний вплив на перебіг PTLD імуносупресантів із групи інгібіторів проліферативного сигналу (еверолімус, сиролімус), які мають протипухлинний ефект, хоча досвід застосування цих препаратів при лімфомах, що виникають після трансплантації, наразі невеликий [32]. Локалізовані ураження можуть бути видалені хірургічним шляхом або за допомогою променевої терапії. З урахуванням даних ряду клінічних досліджень після редукції ІСТ застосування ритуксимабу (моноклональні антитіла анти CD20) є стандартом терапії PTLD, посттрансплантаційних В-клітинних лімфом, у тому числі поліморфного і мономорфного підтипів дифузної В-великоклітинної лімфоми [5,33,36]. За відсутності ремісії виправданим є призначення ритуксимабу в схемі R-CHOP (ритуксимаб (R)ituximab + циклофосфамід (C)yclophosphamide + доксорубіцин — (H)ydroxydaunorubicin+ вінкрисин (O)ncovin + преднізолон (P)rednisolone) [5,10,11]. Щодо CD20-негативних PTLD (плазмобластні PTLD,

плазмоклітинна мієлома, плазмоцитомоподібні ураження, Т-клітинні лімфоми) і первинних лімфом ЦНС більшість авторів вважають, що лікувати такі захворювання слід за тими самими протоколами, що застосовуються в лікуванні їхніх аналогів в імунокomпетентних осіб. У попередженні ранніх PTLD велике значення мають моніторинг вірусного навантаження EBV та своєчасне лікування активної EBV-інфекції в осіб після трансплантації. Відзначено ефективність противірусних препаратів при EBV-позитивних лімфомах на стадії поліморфних PTLD, але не при EBV-негативних розладах [5]. В описаному нами випадку в 7-річної пацієнтки після ТН виявлено PTLD, пов'язаний із реплікацією EBV. Упродовж лікування змінено дозу імуносупресивних препаратів і застосовано комбінацію антибіотиків широкого спектра дії та антимикотик для лікування можливих інфекційних ускладнень. Клінічного та лабораторного поліпшення досягнуто після застосування 4 введень ритуксимабу. Новим перспективним напрямом у веденні пацієнтів із PTLD є адаптивна Т-клітинна імунотерапія — використання EBV-специфічних Т-лімфоцитів для лікування й профілактики EBV-асоційованих новоутворень [5,17,18].

Прогноз для хворих з PTLD серйозніший, ніж для імунокomпетентних осіб із дифузною В-великоклітинною лімфою, 40% проти 60%, при цьому прогноз виживання при пізніх PTLD гірший порівняно з ранніми випадками [37]. Переважно причиною летальності є прогресування захворювання, проте до 40% пацієнтів помирають з інших причин, у тому числі від інфекційних ускладнень [30]. Однак зменшення обсягу ІСТ у поєднанні з хіміотерапією нерідко сприяє досягненню тривалої ремісії, навіть при поширеному захворюванні із залученням ЦНС [22]. Роботи останніх років описують дворічне виживання пацієнтів із ранніми PTLD, що становить 100% за умови проведення адекватної терапії [10]. М. Oliver та співавт. рекомендують застосовувати алемтузумаб для запобігання виникненню PTLD [27]. На міжнародній зустрічі ESPN, 2023, створено такі профілактично-терапевтичні рекомендації щодо PTLD: відсутні ефективні та схвалені вакцини проти EBV, тому їх не можна рекомендувати для профілактики EBV-інфекції та розвитку PTLD у дітей із трансплантованими нирками; не рекомендовано використання імуноглобуліну для запобігання EBV-інфекції та розвитку PTLD

(ступінь доказовості 1A), використання анти-CD20-трансформації PTLD (ступінь доказовості 1A) та застосування ацикловіру, ганцикловіру як хіміопрофілактика для запобігання EBV-інфекції (у тому числі PTLD) у EBV-позитивних реципієнтів (ступінь доказовості 1A/1B) [2].

Висновки

Посттрансплантаційний лімфопроліферативний розлад є серйозним ускладненням, що може виникнути після ТН або іншого органа на тлі ІСТ, яку призначають пацієнтам для запобігання відторгненню трансплантованого органа. Тригером до розвитку PTLD може слугувати активна реплікація EBV. Цей розлад являє собою

спектр клінічних захворювань: від доброякісного захворювання, подібного до мононуклеозу, до фульмінантної лімфоми. Раннє розпізнавання PTLD особливо важливе в умовах трансплантації органів у пацієнтів, оскільки має тенденцію до швидкого прогресування. Ознайомлення з клінічними особливостями PTLD і підвищена пильність є важливими у встановленні діагнозу. Лікування PTLD потребує індивідуалізованого підходу. Цей випадок підкреслює важливість постійного моніторингу стану пацієнтів, які перенесли трансплантацію, для вчасного виявлення ускладнень і вибору ефективних стратегій лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abbassi M, Riley R, Malkin M, Tang Y, Rajendran B, Yazbeck V. (2019). Treatment of primary central nervous system posttransplant lymphoproliferative disorder in an adult kidney transplant recipient: a case report. *Exp Clin Transplant*. 17(1): 111–114. Epub 2017 Apr 27. doi: 10.6002/ect.2016.0171. PMID: 28447926.
- Abstracts of the 55th ESPN Annual Meeting, Vilnius, Lithuania. (2023). *Pediatr Nephrol*. 38 (2): 43–257. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06094-7>.
- Aguayo-Hiraldo P, Arasaratnam R, Rouce RH. (2016). Recent advances in the risk factors, diagnosis and management of Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 73(1): 31–40. Epub 2016 Feb 23. doi: 10.1016/j.bmhimx.2015.11.007. PMID: 29421230.
- Al-Adra D, Al-Qaoud T, Fowler K, Wong G. (2022). De novo malignancies after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 17(3): 434–443. Epub 2021 Mar 29. doi: 10.2215/CJN.14570920. PMID: 33782034; PMCID: PMC8975024.
- Atallah-Yunes SA, Salman O, Robertson MJ. (2023). Post-transplant lymphoproliferative disorder: Update on treatment and novel therapies. *Br J Haematol*. 201(3): 383–395. Epub 2023 Mar 22. doi: 10.1111/bjh.18763. PMID: 36946218.
- Banks CA, Meier JD, Stallworth CR, White DR. (2012). Recurrent posttransplant lymphoproliferative disorder involving the larynx and trachea: case report and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 121(5): 291–295. doi: 10.1177/000348941212100502. PMID: 22724273.
- Chen DB, Liu XY, Kong FZ, Jiang Q, Shen DH. (2021). Risk factors evaluation of post-transplant lymphoproliferative disorders after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation with comparison between paediatric and adult. *J Clin Pathol*. 74(11): 697–703. Epub 2021 May 19. doi: 10.1136/jclinpath-2021-207492. PMID: 34011618.
- Choi S, Hong KT, Choi JY, Ahn HY, Ko JS, Suh KS et al. (2021). Stage IV classical Hodgkin lymphoma-type posttransplant lymphoproliferative disorder in a pediatric liver transplant patient: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 43(7): e1015–e1019. doi: 10.1097/MPH.0000000000002121. PMID: 33769384.
- Demir E, Karaoglan C, Yegen G, Sair B, Yazici H, Turkmen A, Sever MS. (2018). Extreme hypercalcemia in a kidney transplant recipient. *CEN Case Rep*. 7(2): 229–233. Epub 2018 Apr 28. doi: 10.1007/s13730-018-0334-1. PMID: 29705974; PMCID: PMC6181887.
- Dierickx D, Pociupany M, Natkunam Y. (2022). Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorders: new insights in pathogenesis, classification and treatment. *Curr Opin Oncol*. 34(5): 413–421. Epub 2022 Jul 27. doi: 10.1097/CCO.0000000000000885. PMID: 35900750.
- Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. (2015). How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood*. 126(20): 2274–283. Epub 2015 Sep 17. doi: 10.1182/blood-2015-05-615872. PMID: 26384356.
- Granata S, La Russa D, Stallone G, Perri A, Zaza G. (2023). Inflammasome pathway in kidney transplantation. *Front Med (Lausanne)*. 10: 1303110. doi: 10.3389/fmed.2023.1303110. PMID: 38020086; PMCID: PMC10663322.
- Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Ishani A, Israni A, Ku E et al. (2022). US Renal Data System 2022 Annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 81(3): A8–A11. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.12.001. PMID: 36822739; PMCID: PMC10807034.
- Kapelushnik J, Ariad S, Benharroch D, Landau D, Moser A, Delsol G, Brousset P. (2001). Postrenal transplantation human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative disorder and Kaposi's sarcoma. *Br J Haematol*. 113(2): 425–428. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02740.x. PMID: 11380409.
- Karpe KM, Talaulikar GS, Walters GD. (2017). Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 7(7): CD006750. doi: 10.1002/14651858.CD006750.pub2. PMID: 28730648; PMCID: PMC6483545.
- Khedmat H, Ghamar-Chehreh ME, Amini M, Agah S, Taheri S. (2014). Localization of post-transplant lymphoproliferative disorders to the stomach might be associated with favorable outcome: a systematic review. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 25(2): 353–361. doi: 10.4103/1319-2442.128543. PMID: 24626003.
- Kline K, Chen W, Kallen ME, Koka R, Omili D, Fan X et al. (2023). Chimeric antigen receptor (CAR) T cells for the treatment of a kidney transplant patient with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Hum Vaccin Immunother*. 19(2): 2216116. Epub 2023 Jun 6. doi: 10.1080/21645515.2023.2216116. PMID: 37278257; PMCID: PMC10305491.
- Krishnamoorthy S, Ghobadi A, Santos RD, Schilling JD, Malone AF, Murad H et al. (2021). CAR-T therapy in solid organ transplant recipients with treatment refractory posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 21(2): 809–814. Epub 2020 Dec 5. doi: 10.1111/ajt.16367. PMID: 33089906.
- Law MF, Chan HN, Lai HK, Ha CY, Ng C, Yeung YM, Yip SF. (2016). Post-transplant lymphoproliferative disorder presenting with

- skin ulceration in a renal transplant recipient who achieved sustained remission with rituximab therapy: A case report. *Mol Clin Oncol.* 5(5): 610–612. Epub 2016 Sep 19. doi: 10.3892/mco.2016.1024. PMID: 27900097; PMCID: PMC5103884.
20. L'Huillier AG, Dipchand AI, Ng VL, Hebert D, Avitzur Y, Solomon M et al. (2019). Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients: Survival rates according to primary sites of occurrence and a proposed clinical categorization. *Am J Transplant.* 19(10): 2764–2774. Epub 2019 Apr 22. doi: 10.1111/ajt.15358. PMID: 30884098.
 21. Lindsay J, Othman J, Heldman MR, Slavin MA. (2021). Epstein-Barr virus posttransplant lymphoproliferative disorder: update on management and outcomes. *Curr Opin Infect Dis.* 34(6): 635–645. doi: 10.1097/QCO.0000000000000787. PMID: 34751183; PMCID: PMC8589110.
 22. Liu M, Husain S, Famure O, Li Y, Kim SJ. (2019). Incidence, risk factors, clinical management, and outcomes of posttransplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Prog Transplant.* 29(2): 185–193. Epub 2019 Mar 7. doi: 10.1177/1526924819835834. PMID: 30845885.
 23. Maksten EF, Vase MØ, Kampmann J, d'Amore F, Møller MB, Strandhave C et al. (2016). Post-transplant lymphoproliferative disorder following kidney transplantation: a population-based cohort study. *Transpl Int.* 29(4): 483–493. Epub 2016 Feb 18. doi: 10.1111/tri.12744. PMID: 26749337.
 24. Mirza EI, Mutluay R, Suyani E, Okyay GU, Akyurek N, Aki SZ et al. (2011). Posttransplant lymphoproliferative disorder with lung involvement in a renal transplant recipient. *Exp Clin Transplant.* 9(6): 425–428. PMID: 22142053.
 25. Namayandeh M, Jamalidoust M, Pouladfar G, Zare M, Ziyaeyan M. (2022). Role of cytomegalovirus in the development of posttransplant lymphoproliferative disorders with or without Epstein-Barr virus infection. *Exp Clin Transplant.* 20(8): 757–761. Epub 2022 Jan 14. doi: 10.6002/ect.2021.0433. PMID: 35037609.
 26. Obanor SO, Gruttadauria M, Applebaum K, Eskandari M, Lieberman Lubetzky M, Greenstein S. (2018). Posttransplant lymphoproliferative disorder presenting as testicular lymphoma in a kidney transplant recipient: a case report and review of the literature. *Case Rep Nephrol.* 2018: 9787093. doi: 10.1155/2018/9787093. PMID: 29666729; PMCID: PMC5832180.
 27. Oliver M, Mitro G, Tenbrink P, Alharthi S, Bedford N, Wu J et al. (2019). No increased risk of posttransplant lymphoproliferative disorder following alemtuzumab induction in kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 17(3): 320–325. Epub 2018 Jan 22. doi: 10.6002/ect.2017.0078. PMID: 29363415.
 28. Overkamp M, Granai M, Bonzheim I, Steinhilber J, Schittenhelm J, Bethge W et al. (2021). Comparative analysis of post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation reveals differences in the tumor microenvironment. *Virchows Arch.* 478(6): 1135–1148. Epub 2020 Dec 15. doi: 10.1007/s00428-020-02985-4. PMID: 33324999; PMCID: PMC8203555.
 29. Rabot N, Büchler M, Foucher Y, Moreau A, Debais C, Machet MC et al. (2014). CNI withdrawal for post-transplant lymphoproliferative disorders in kidney transplant is an independent risk factor for graft failure and mortality. *Transpl Int.* 27(9): 956–965. Epub 2014 Aug 20. doi: 10.1111/tri.12375. PMID: 24964147.
 30. Ready E, Chernushkin K, Partovi N, Hussaini T, Luo C, Johnston O, Shapiro RJ. (2018). Posttransplant lymphoproliferative disorder in adults receiving kidney transplantation in British Columbia: a retrospective cohort analysis. *Can J Kidney Health Dis.* 5: 2054358118760831. doi: 10.1177/2054358118760831. PMID: 29636980; PMCID: PMC5888818.
 31. Reiche W, Tauseef A, Sabri A, Mirza M, Cantu D, Silberstein P, Chandan S. (2022). Gastrointestinal manifestations, risk factors, and management in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: A systematic review. *World J Transplant.* 12(8): 268–280. doi: 10.5500/wjt.v12.i8.268. PMID: 36159076; PMCID: PMC9453293.
 32. San-Juan R, Manuel O, Hirsch HH, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Comoli P et al. (2015). Current preventive strategies and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. Results of the ESGICH Questionnaire-based Cross-sectional Survey. *Clin Microbiol Infect.* 21(6): 604.e1–9. Epub 2015 Feb 14. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.002. PMID: 25686696.
 33. Sprangers B, Riella LV, Dierickx D. (2021). Posttransplant lymphoproliferative disorder following kidney transplantation: a review. *Am J Kidney Dis.* 78(2): 272–281. Epub 2021 Mar 25. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.015. PMID: 33774079.
 34. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP et al. (1984). Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet.* 1(8377): 583–587. doi: 10.1016/s0140-6736(84)90994-2. PMID: 6142304; PMCID: PMC2987704.
 35. Stone T, Eskandari R, Baker T, Antonucci M, Yazdani M. (2021). Primary central nervous system posttransplant lymphoproliferative disorder after kidney transplant. *J Pediatr Hematol Oncol.* 43(4): 144–146. doi: 10.1097/MPH.0000000000001818. PMID: 32398602.
 36. Storek J, Lindsay J. (2024). Rituximab for posttransplant lymphoproliferative disorder – therapeutic, preemptive, or prophylactic? *Bone Marrow Transplant.* 59(1): 6–11. Epub 2023 Nov 25. doi: 10.1038/s41409-023-02155-5. PMID: 38001229.
 37. Yan Z, Wang H, Liu Y, Yin Y, Zhao M. (2023). Clinical analysis of malignant lymphoma secondary to transplantation: the notorious lymphoproliferative disease. *Am J Transl Res.* 15(11): 6632–6643. PMID: 38074803; PMCID: PMC10703646.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 58125146100. Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Андрушевич Роман Русланович — лікар-нефролог дитячий, керівник клініки дитячої нефрології, діалізу та трансплантації нирки КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0009-0005-5645-257X>.

Петрончак Орест Атанасович — лікар-патологоанатом ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>.

Гулай Роман Володимирович — лікар-патологоанатом, директор ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0002-7503-5027>.

Дудаш Андрій Петрович — лікар-патологоанатом ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0002-7934-8995>.

Феш Наталя Олексівна — лікар-патологоанатом, зав. імуногістохімічної лабораторії ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0003-1833-9881>.

Козак Роман Петрович — лікар-рентгенолог відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Лікар-рентгенолог відділення радіології ТзОВ «Медичний центр Святої Параскеви».

Адреса: м. Львів, вул. Яблонської, 7. <https://orcid.org/0009-0002-5028-9204>.
Стаття надійшла до редакції 14.03.2024 р., прийнята до друку 14.05.2024 р.