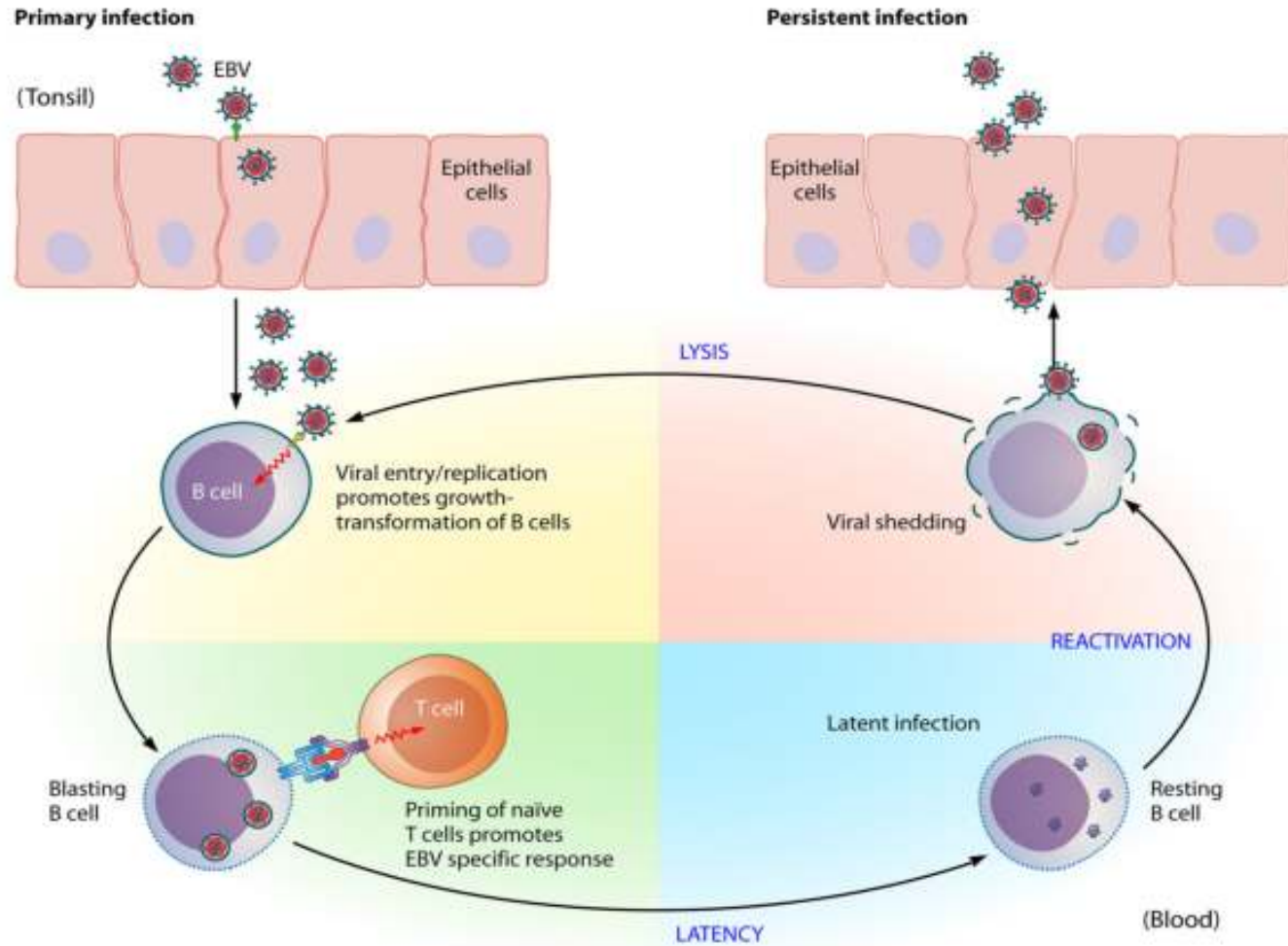


EBV ενεργοποίηση Κλινικό φάσμα και κίνδυνοι

ΜΑΡΙΑ ΣΤΑΜΟΥΛΗ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ-ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α΄
ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟ»

ΙΟΣ EPSTEIN-BARR (EBV)



ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ EBV ΛΟΙΜΩΞΗ

- ▶ Πρωτοπαθή σύνδρομα
- ▶ Νεοπλασμάτα σχετιζόμενα με EBV
- ▶ Νοσήματα μετά μεταμόσχευση σχετιζόμενα με EBV

EBV ΛΟΙΜΩΞΗ

ΟΡΙΣΜΟΙ

- ▶ Πρωτοπαθής EBV λοίμωξη
 - Ανίχνευση ιού (DNA ή ορολογικά) σε οροαρνητικό ασθενή
- ▶ Ενεργοποίηση EBV (υποτροπιάζουσα EBV λοίμωξη)
 - Ανίχνευση EBV DNA στο αίμα EBV οροθετικού ασθενή

EBV-ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

- ▶ Λοιμώδης μονοπυρήνωση
- ▶ Χρόνια ενεργός EBV λοίμωξη
- ▶ Λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο σχετιζόμενο με το χρωμόσωμα X
- ▶ Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση (HLH)

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ EBV

- ▶ Λέμφωμα Burkitt
- ▶ EBV+ DLBCL ηλικιωμένων
- ▶ Ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα
- ▶ T/NK λεμφώματα
- ▶ Λέμφωμα Hodgkin
- ▶ T-αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ EBV ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

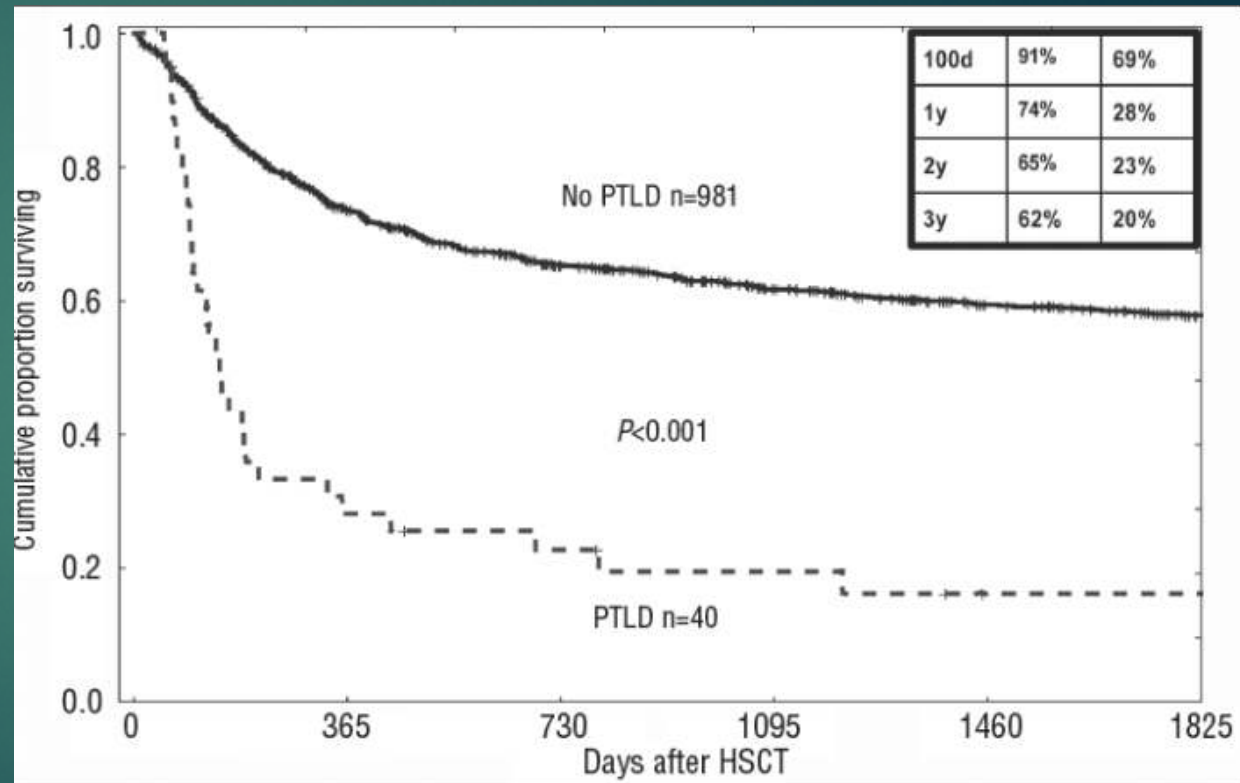
- ▶ EBV: ανιχνεύεται στο 40% των HIV λεμφωμάτων
- ▶ Πλασμαβλαστικό λέμφωμα
- ▶ Λέμφωμα Burkitt
- ▶ DLBCL (συχνά ΚΝΣ)
- ▶ Λέμφωμα Hodgkin
- ▶ Polymorphic lymphoid proliferations (PLP)
- ▶ HAART: ↓EBV+ λεμφωμάτων (πλην Hodgkin)

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ EBV

- ▶ PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder)
λεμφοϋπερπλαστική νόσος μετα μεταμόσχευση
- ▶ Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (HLH)
- ▶ Τριχωτή λευκοπλακία
- ▶ Εγκεφαλίτιδα, μυελίτιδα, ηπατίτιδα, πνευμονία

PTLD

- ▶ Δύσκολη επιπλοκή
- ▶ Συχνά θανατηφόρα
- ▶ Καθυστέρηση στη διάγνωση/θεραπεία
 - ↑θνητότητας



Uhlin et al. Haematologica 2014

PTLD (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders) ΛΕΜΦΟΎΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

- ▶ Λεμφικές ή πλασματοκυτταρικές υπερπλαστικές νόσοι
- ▶ μεταμόσχευση οργάνων
- ▶ αλλογενής μεταμόσχευση στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων
- ▶ Σχετιζόμενα ή μη με EBV

PTLD (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders) ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

- ▶ Ετερογενής ομάδα λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων
- ▶ Ιατρογενής καταστολή T-λεμφοκυττάρων
- ▶ Σχετιζόμενα ή μη με EBV
 - Early onset (<1 έτος): EBV+
 - Late onset: EBV-

PTLD

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- ▶ Παρατεταμένος πυρετός
- ▶ Διόγκωση αμυγδαλών
- ▶ Λεμφαδενοπάθεια
- ▶ ↓ αιματολογικών παραμέτρων

EBV-PTLD ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω:

- ▶ Λεμφοϋπερπλασία που διαταράσσει την περιβάλλουσα αρχιτεκτονική
- ▶ Παρουσία μονοκλωνικών ή ολιγοκλωνικών ιικών δεικτών
- ▶ Ανίχνευση ιικού DNA ή ιικής πρωτεΐνης

Αποδεδειγμένη (proven) EBV-PTLD βιοψία

- ▶ Κλωνικότητα ανοσοσφαιρινών
- ▶ Αναδιάταξη υποδοχέων T-λεμφοκυττάρων
- ▶ Ανίχνευση EBV-LMP πρωτεΐνης

Πιθανή (probable) EBV-PTLD δεν υπάρχει βιοψία

- ▶ Κλινικά συμπτώματα
- ▶ Υψηλό ιικό φορτίο EBV

PTLD-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Non-destructive PTLDs

- Plasmacytic hyperplasia
- Infectious mononucleosis
- Florid follicular hyperplasia

Polymorphic PTLD

Monomorphic PTLDs^a

(classify according to lymphoma they resemble)

B-cell neoplasms

- Diffuse large B-cell lymphoma
- Burkitt lymphoma
- Plasma cell myeloma
- Plasmacytoma
- Other^b

T-cell neoplasms^b

- Peripheral T-cell lymphoma, NOS
- Hepatosplenic T-cell lymphoma
- Other

Classic Hodgkin lymphoma PTLD^a

Pathological type of PTLD	Histopathology		Immunophenotype/ In-situ hybridization	Genetics	
	Architectural effacement	Major findings		IGH/TR clonal rearrangements	Cytogenetic/oncogene abnormalities
Plasmacytic hyperplasia	Absent	Predominantly small lymphocytes and plasma cells	Pcl B cells and admixed T cells; EBV+	Pcl or very small mcl B-cell population(s)	None
Infectious mononucleosis	Absent	Admixed small lymphocytes, plasma cells, and immunoblasts	Pcl B cells and admixed T cells; EBV+	Pcl or very small mcl B-cell population(s); may have clonal/oligoclonal TR genes	Simple cytogenetic abnormalities rarely present
Florid follicular hyperplasia	Absent	Prominent hyperplastic germinal centres	Pcl B cells and admixed T cells; EBV±	Pcl or very small mcl B-cell population(s)	Non-specific simple cytogenetic abnormalities rarely present
Polymorphic	Present	Full spectrum of lymphoid maturation seen, not fulfilling criteria for NHL	Pcl ± mcl B cells and admixed T cells; most EBV+	Mcl B cells, non-clonal T cells	Some have <i>BCL6</i> somatic hypermutations
Monomorphic	Usually present	Fulfils criteria for an NHL (other than one of the indolent B-cell neoplasms ^a) or plasma cell neoplasm	Varies based on type of neoplasm they resemble; EBV more variable than in other categories	Clonal B cells and/or T cells (except for rare NK-cell cases)	Variably present (see text)
CHL	Present	Fulfils criteria for CHL	Similar to other CHL; EBV+	IGH not easily demonstrated	Unknown

Παράγοντες κινδύνου εμφάνιση EBV-PTLD

1	0.4%
2	3%
3	10.4%
4	26.5%
5	40%

Παράγοντες κινδύνου εμφάνιση EBV-PTLD

Σχετιζόμενοι με τον ασθενή

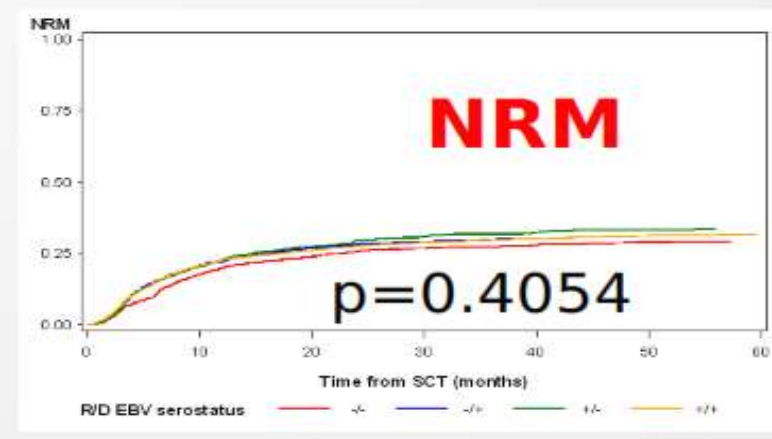
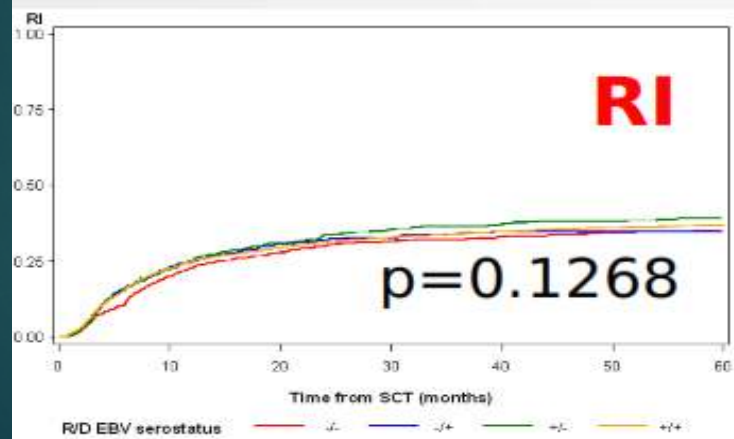
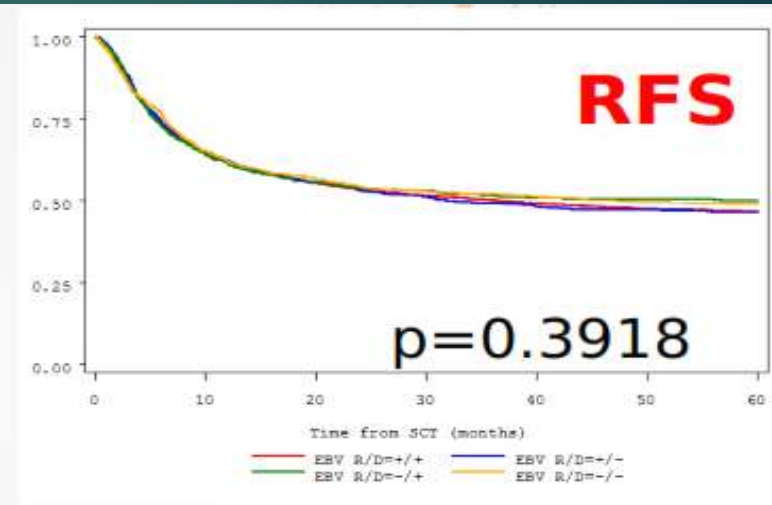
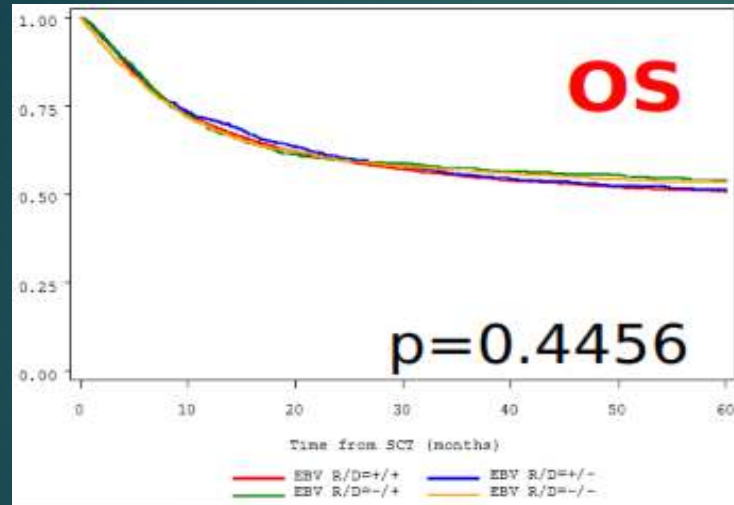
- ▶ Ηλικία > 50 έτη
- ▶ σπληνεκτομή

Παράγοντες κινδύνου εμφάνιση EBV-PTLD

Σχετιζόμενοι με τη μεταμόσχευση

- ▶ RIC (μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας)
- ▶ HLA mismatch
- ▶ Ορολογική EBV ασυμφωνία δότη/λήπτη
 - Κυρίως EBV(-)λήπτης/EBV(+)δότης
- ▶ Ομφαλοπλακουντιακά μοσχεύματα
- ▶ Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG)

EBV ΟΡΟΛΟΓΙΚΟ STATUS ΔΟΤΗ-ΛΗΠΤΗ ΕΚΒΑΣΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ



Παράγοντες κινδύνου εμφάνιση EBV-PTLD

Σχετιζόμενοι με τη μεταμόσχευση

- ▶ T cell depletion (απλοταυτόσημες μεταμοσχεύσεις)
- ▶ Αλεμτουζουμάμπη
- ▶ Κυκλοφωσφαμίδη μετά μεταμόσχευση (PTCy)
- ▶ GvHD
- ▶ Ενεργοποίηση CMV

EBV-PTLD πρόληψη

Παρακολούθηση ιικού φορτίου EBV μετά μεταμόσχευση

Ποσοτική PCR

- ▶ Έναρξη pre-emptive θεραπείας
- ▶ Οριο??? (1000 copies? 10000 copies? 40000 copies?)
- ▶ Ολικό αίμα, πλάσμα, ορός

- ▶ <4 εβδομάδες μετά μεταμόσχευση
- ▶ Εβδομαδιαία μέτρηση
- ▶ Αποκατάσταση κυτταρικής ανοσίας (περίπου 4 μήνες)

EBV-PTLD

ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ

- ▶ <1 έτος (60-83%)
- ▶ Κυρίως <6 μήνες

PTLD-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ▶ Προ βιοψίας: «ύποπτο» PTLD
 - EBV ιαίμια → pre-emptive θεραπεία
- ▶ Βιοψία: βέβαιο PTLD

ΡΤLD-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ▶ ΔΕΝ υπάρχει αντιικό φάρμακό για EBV
- ▶ Στόχος: Β λεμφοκύτταρα

PTLD-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

«ΥΠΟΠΤΟ»

- ▶ Ριτουξιμάμπη άπαξ εβδομαδιαίως μέχρι 4 δόσεις
- ▶ Μείωση ανοσοκαταστολής

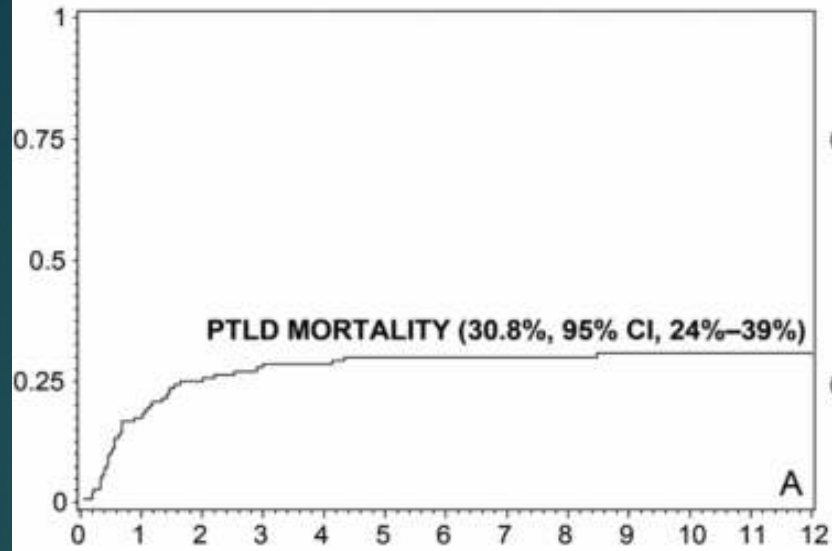
ΜΕΙΩΣΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ

- ▶ Πολ/μό EBV ειδικών T λεμφοκυττάρων
- ▶ Δεν αρκεί
- ▶ Αποτέλεσμα: 3-5 εβδομάδες
- ▶ Κίνδυνος ανεπάρκειας μοσχεύματος, απόρριψης, GvHD

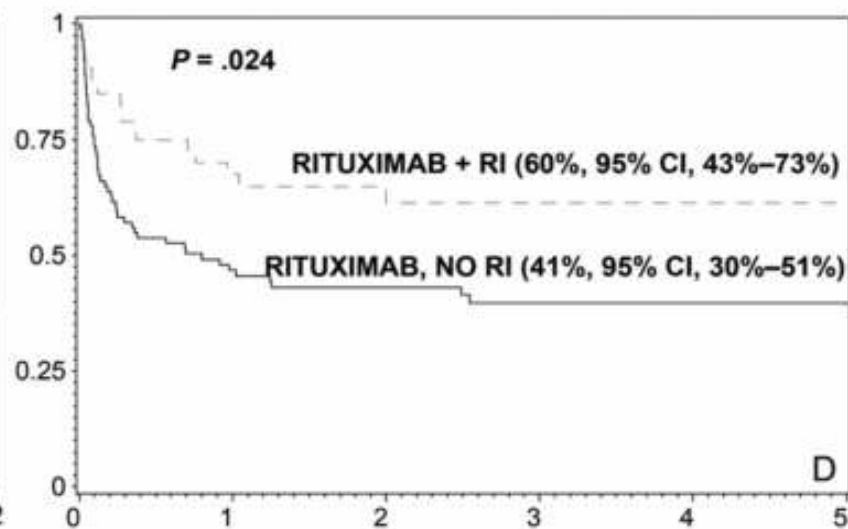
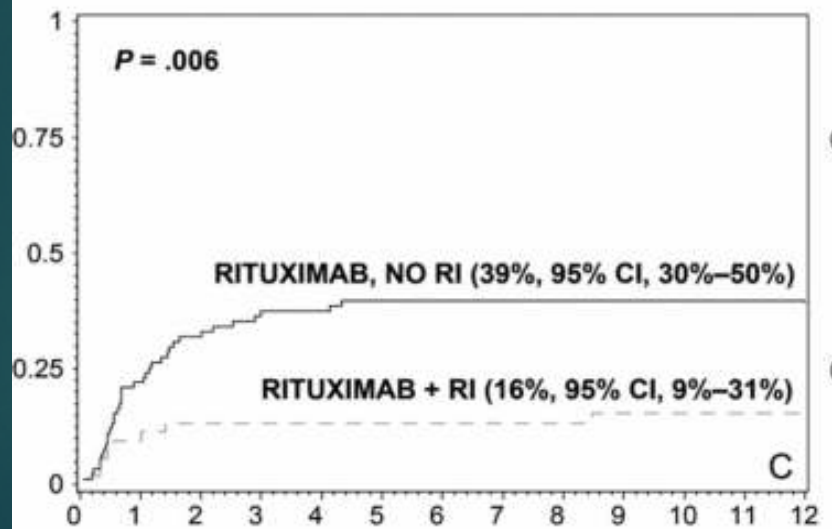
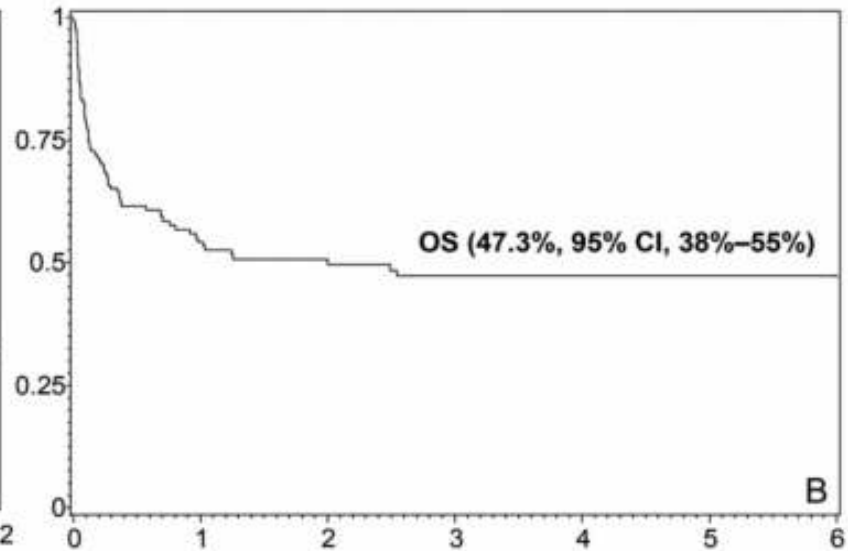
ΡΙΤΟΥΞΙΜΑΜΠΗ

- ▶ Εβδομαδιαία χορήγηση
- ▶ Συνήθως 1-4 δόσεις
- ▶ Ανταπόκριση: 60-65% (80%)
- ▶ 20% αστοχία

PTLD-related mortality: Cumulative incidence



Overall Survival



Προγνωστικοί παράγοντες έκβαση EBV-PTLD

- ▶ Ηλικία
- ▶ Αντοχή στη ριτουξιμάμπη
- ▶ Plts < 50.000/κκχ
- ▶ WBC < 500/κκχ
- ▶ Κακοήθης νόσος
- ▶ Εξωλεμφαδενική νόσος
- ▶ GvHD > grade 2
- ▶ LDH (μεταμοσχεύσεις οργάνων)

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ▶ EBV specific CTLs
- ▶ Υποτροπιάζοντα/ανθεκτικά PTLD
- ▶ Λαμβάνονται από τον δότη
- ▶ Δότης μη διαθέσιμος ή EBV(-)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

	EBV DNA στο αίμα (υψηλό ή σε άνοδο)	PTLD
	PRE-EMPTIVE ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΡΙΤΟΥΞΙΜΑΜΠΗ	AII	AII
ΜΕΙΩΣΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ	AII	AII
EBV-CTL	CII	CII

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ▶ ΑλλοΜΑΚ: θεραπεία διάσωσης
- ▶ Πτωχά αποτελέσματα

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ▶ Μεταμοσχεύσεις οργάνων: καλύτερα αποτελέσματα από αλλοΜΑΚ
- ▶ R-CHOP

ΠΡΟΣΒΟΛΕΣ ΟΡΓΑΝΩΝ ΑΠΟ ΕΒΝ

- ▶ Ηπατίτιδα
- ▶ Εγκεφαλίτιδα
- ▶ Μυελίτιδα
- ▶ Πνευμονία

- ▶ Άνδρα 52 ετών
- ▶ Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (high risk)
- ▶ Ατομικό ανμνηστικό
 - ΣΔ
 - ΣΝ

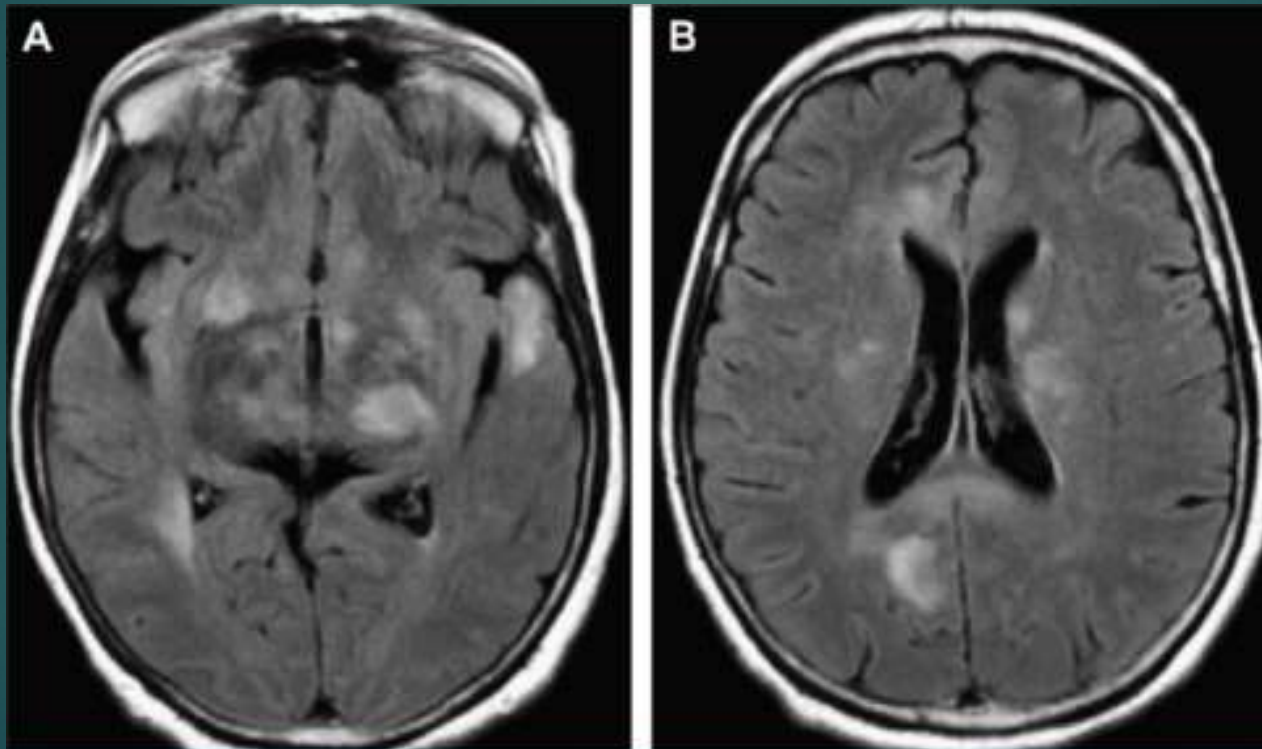
- ▶ ΑλλοΜΑΚ
- ▶ RIC (reduced intensity conditioning)
- ▶ Αδελφή δότρια
- ▶ ΓνHD δέρματος (οξύ+χρόνιο)
- ▶ κορτιζόνη

- ▶ +11 μήνες
- ▶ Tapering κορτικοειδών
- ▶ Προοδευτική εγκατάσταση δυσφασίας, δυσγραφίας, δυσκολίας στη βάρδιση

- ▶ Απύρετος
- ▶ Χωρίς εστιακή νευρολογική σημειολογία
- ▶ Προσανατολισμένος, καλή επικοινωνία

- ▶ CT εγκεφάλου: κφ
- ▶ ΟΝΠ: 15 κύτταρα
- ▶ Κ/α ΕΝΥ: αρνητική
- ▶ Αίμα: PCR για CMV, EBV, HHV6, αδενοϊό
- ▶ ΕΝΥ: PCR για CMV, EBV, HHV6, αδενοϊό

ΜRI εγκεφάλου



- ▶ Αίμα: PCR για CMV, EBV, HHV6, αδενοϊό: αρνητικά
- ▶ ENY: PCR για CMV, HHV6, αδενοϊό: αρνητικά
- ▶ ENY: PCR για EBV: 500 copies

- ▶ Θεραπεία: rituximab κάθε εβδομάδα
- ▶ Σταδιακή βελτίωση των συμπτωμάτων
- ▶ ENY: PCR για EBV: αρνητική

- ▶ Μεγάλου βαθμού αποκατάσταση νευρολογικής εικόνας
- ▶ Όχι πλήρης
- ▶ Δεν υποτροπίασε

ευχαριστώ για την προσοχή σας!!