

## ناهنجاری های لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند در ناحیه ی سر و گردن (مرور مقالات)

گیتا رضوانی\* - علی دهقانی ناژوانی\*\* - میلاد معتمدی\*\*

\* استادیار گروه پاتولوژی دانشکده ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز

\*\* دانشجوی دانشکده ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

### چکیده

امروز، عمل پیوند اندام به گونه ای برای جایگزینی اندام های از کار افتاده انجام می شود و باعث نجات بیماران و افزایش طول عمر شمار زیادی از بیماران، گردیده است. اما انجام پیوند با عوارضی مانند، بدخیمی های پس از پیوند همراه است، که از نمونه های آن، ناهنجاری لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند (Posttransplant Lymphoproliferative Disorders یا به اختصار PTLD) است. ناهنجاری لنفوپرولیفراتیو در کودکان بسیار شایع تر از بزرگسالان بوده و معمولاً، با فاصله ی زمانی چند ماه تا چند سال (در بیشتر موارد سه تا هفت ماه) پس از انجام پیوند روی می دهد. برپایه ی بررسی های انجام گرفته، میزان بروز این عارضه پس از انجام پیوند قلب و ریه، بیشترین (۹/۴ درصد) و پس از پیوند کلیه، کمترین (یک درصد) بوده است و میزان بروز آن در ناحیه ی شکمی، ۳۲ درصد، در مغز استخوان، ۲۵ درصد و در دیگر مناطق (مانند سر و گردن)، ۴۳ درصد گزارش شده است. بروز این عارضه را به ضعف ایمنی ناشی از مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی نسبت داده اند، که در بیشتر موارد، همراه با تکثیر ویروس اپشتاین بار (Epstein-Barr virus) بوده است. تظاهرات آن، از یک مونونوکلئوز خود محدود شونده تا یک ارتشاح لنفوئیدی منتشر تا یک لنفوم متغیر است. درمان های انجام شده برای این بیماری، کاهش میزان مصرفی داروهای سرکوبگر ایمنی، مصرف پاد تن CD۲۰، داروهای ضد ویروسی، شیمی درمانی و حتی پرتو درمانی است، که البته، چندان موثر نیست. این عارضه، پیش آگهی بد داشته و میزان مرگ و میر آن، در حدود ۵۴ درصد گزارش شده است. از آنجا که، این بیماری، گاهی خود را به صورت لنفادنوپاتی در ناحیه ی گردنی، هیپرپلازی عمومی در لته با نمای اریتماتوز و مراکز سینوتیک، تورم لته و کام و زخم های مزمن مخاطی نشان داده است، لزوم ارجاع فرد دریافت کننده ی پیوند با این علایم یا هر عارضه ی مشکوک دیگر در ناحیه ی سر و گردن، به دندانپزشک برای تشخیص به هنگام این عارضه و انجام نمونه برداری، کاملاً ضروری به نظر می رسد. هدف این مقاله، مروری بر این بیماری، با تاکید بر تظاهرات دهانی و درگیری سر و گردن است.

واژگان کلیدی: پیوند، ناهنجاری های لنفوپرولیفراتیو

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۵/۲۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۴/۱۱/۱۸

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز. سال ششم؛ شماره ۱ و ۲، ۱۳۸۴ صفحه ی ۱۸ تا ۲۵

\* نویسنده مسوول: گیتا رضوانی، شیراز- خیابان قصردشت- دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز- گروه آموزشی پاتولوژی-

Email: rezvani@sums.ac.ir

تلفن: ۰۷۱۱-۶۲۶۳۱۹۳-۴

## مقدمه

امروز، عمل پیوند اندام به گونه ای گسترده برای جایگزینی اندام های از کار افتاده انجام می شود و باعث نجات بیماران و افزایش طول عمر شماری فزون نیز، گردیده است<sup>(۱)</sup>. اما از سوی دیگر، انجام پیوند با عوارضی، مانند بدخیمی های پس از پیوند (PTM<sup>1</sup>) همراه است، که به سه گروه اصلی تومورهای تسوپر (solid tumors)، بدخیمی های خونی (hematologic malignancies) و ناهنجاری های لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند تقسیم می شوند<sup>(۲)</sup>. در این میان، اختلال لنفوپرولیفراتیو از جدی ترین عوارض پس از پیوند است، که به دنبال ضعف دستگاه ایمنی در بدن روی می دهد<sup>(۳)</sup>.

از آنجا که، در حدود نیمی از موارد آن، سر و گردن نیز، درگیر بوده و حلقه ی والدیر، به ویژه در کودکان از مکان های شایع درگیری بیان شده<sup>(۴)</sup> و نیز، در بسیاری موارد، نمای میکروسکوپی همانند لنفوم بورکیت داشته<sup>(۵)</sup> و به دلیل ارتباط گسترده ی این آسیب با ویروس اپشتاین بار (EBV)، در مقاله ی کنونی به شناخت آن، با تاکید بر تظاهرات دهانی و درگیری سر و گردن پرداخته شده است.

## تعریف

ناهنجاری لنفوپرولیفراتیو، یک تکثیر لنفوئیدی است، که نمای بالینی آن از یک مونوکلئوز خود محدود شونده تا یک ارتشاح لنفوئیدی منتشر یا یک لنفوم متغیر بوده<sup>(۶)</sup> و بیشتر، از لحاظ بالینی توان تهاجمی چشمگیر دارند<sup>(۵)</sup>. این عارضه، یک بدخیمی پس از بهبود زودرس است، که با فاصله ی زمانی چند ماه تا چند سال پس از انجام پیوند ایجاد می شود و بالاترین میزان شیوع آن در فاصله ی سه تا هفت ماه (میانگین چهار ماه) پس از پیوند گزارش شده است<sup>(۷)</sup>. این فاصله، برای ناهنجاری لنفوپرولیفراتیو از گونه ی B، تا ۱۶/۵ ماه و برای گونه ی T cell، تا ۲۴ ماه گزارش شده است و نیز، در کسانی، که پیشتر پیوند دیگر انجام داده اند، کوتاه تر بوده و در انواع

گونگون پیوند هم، این زمان متفاوت است. برای نمونه، در بیماران با پیوند قلب-ریه، کوتاه تر بوده و البته، شاید بتوان این زمان کوتاه را به دامنه ی گسترده تر سرکوب ایمنی در دریافت کنندگان پیوندهای قلب-ریه نسبت داد<sup>(۶)</sup>.

هشتاد و سه درصد موارد آن در نقاط خارج گره ای رخ می دهد<sup>(۱، ۶، ۷، ۹)</sup>، و ۵۷ درصد از نوع زودرس و ۱۵ درصد دیررس، بافت پیوند شده را درگیر می کنند<sup>(۷)</sup>. خطر بروز آن (که شامل ناهنجاری لنفوپرولیفراتیو هم است)، در بیماران زیر ۱۰ سال، ۶۰ برابر بیشتر از افراد سالم بوده، که این خطر با افزایش سن کمتر می شود<sup>(۲)</sup>. این بیماری در کودکان، پنج برابر بزرگسالان روی می دهد<sup>(۷)</sup>، اما شدت آن در ناحیه ی سر و گردن در بزرگسالان بیشتر است<sup>(۴)</sup>.

میزان شیوع آن در افراد پیوندی به طور میانگین در حدود پنج درصد گزارش شده است، که از ۱۰ درصد در کودکان و سه درصد در بزرگسالان متغیر بوده است<sup>(۷)</sup>. میزان بروز آن پس از پیوند کلیه، یک درصد، پیوند سلول بنیادی (Stem cell)، ۱/۶ تا ۱ درصد، پیوند کبد، ۲/۲ درصد، پیوند قلب، پنج درصد، پیوند قلب و ریه، ۴/۴ تا ۹/۴ درصد، پیوند کبد کودکان ۲۰ درصد، پیوند ریه ی کودکان ۲۲ درصد و پیوند چند گانه ی احشایی ۴۰ درصد گزارش شده است<sup>(۱، ۲، ۴، ۷، ۹، ۱۰)</sup>. البته، به دلیل بیشتر بودن موارد پیوند کلیه، بیشتر موارد آن به دنبال این پیوند گزارش شده اند<sup>(۷)</sup>.

شیوع این بیماری به میزان ۳۲ درصد در ناحیه ی شکمی (معه، کبد و قلب)، ۲۵ درصد در مغز استخوان و ۴۳ درصد در دیگر مناطق (مانند سر و گردن) بوده است<sup>(۴، ۷، ۱۰ تا ۱۷)</sup>، که ۲۸ درصد از این میزان، به دستگاه اعصاب مرکزی مربوط است<sup>(۶، ۹، ۱۸ تا ۲۲)</sup>. در دو سوم از موارد گزارش شده، سر و گردن هم نیز، درگیر بوده است و حلقه ی والدیر، به ویژه در کودکان، شایع ترین جای درگیری گفته شده است<sup>(۴)</sup>. این بیماری در ارتباط با دو عامل اولیه رخ می دهد: ضعف ایمنی شدید و تکثیر ویروس اپشتاین بار<sup>(۲، ۱۱-۸، ۱۵-۱۳ و ۲۶-۲۰)</sup>. ضعف دستگاه ایمنی، اصلی ترین عامل

<sup>1</sup> Posttransplant malignancies

(Antilymphocytes) و آنتی تیموسیت ها  
(Antithymocytes) (۲، ۴، ۵).

### تظاهرات بالینی PTLD در ناحیه ی سروگردن:

هیپرپلازی پر حجم و توپر لته و خونریزی از لته، نخستین تظاهرات آشکار ناهنجاری های لنفوپرولیفراتیو در حفره ی دهان به شمار می آید (۱). این هیپرپلازی لته می تواند به صورت موضعی یا منتشر باشد، که در افراد EBV منفی بیشتر از گونه ی موضعی بوده است (۷). بر خلاف نمای فیبروتیک و رنگ پریده ی لته، که در مصرف دراز مدت سیکلوسپورین، به صورت آشکار و مشخص مشاهده می گردد. در این بیماران، لته نمای نرم و اریتماتوز داشته و در برخی نواحی، به صورت کانونی سیانوتیک است. ارتباطی مستقیم میان میانگین غلظت سایکلواسپورین و میزان هیپرپلازی لته ی ناشی از این بیماری نیز، وجود دارد (۱). تورم های آشکار در لته نیز، گزارش شده است، که در نواحی پشتی ماگزایلا و کام، با شیوع بیشتر و در ناحیه ی زیر چانه ای، با شیوعی کمتر بوده است (۱). در برخی موارد، زخم های مزمن مخاطی در ناحیه ی وستیبول مشاهده شده است، که پس از مدتی، به ایجاد فیستول منجر گردیده است (۴، ۲۳، ۲۴). نمای ماکروسکوپی نمونه فراهم شده از لته، به صورت نرم و صاف و به رنگ خرمایی درخشان بوده و در نمای پرتونگاری برخی بیماران، از دست رفتن بافت استخوانی همراه با پریدنتیت با شدت متوسط، مشاهده شده است (۱).

تب، گلودرد، لنفادنوپاتی ناحیه ی گردنی و وجود توده هایی در لوب های فرونتال و تمپورال مغز در افراد EBV مثبت، از دیگر تظاهرات آن در سر و گردن است (۴، ۷). بودن توده در دیگر مناطق بدن، مانند ران و ریه (۱)، زخم معده (۱)، نارسایی کلیوی، نارسایی حاد کلیوی، پانکراتیت حاد، افزایش فشار خون، ناهنجاری عروق کرونر (۱)، اسهال و استفراغ (۷) نیز، از تظاهرات آن در دیگر مناطق بدن بوده است.

خطر برای بروز آن است و این عارضه، در بیشتر موارد، به آلودگی اولیه با EBV<sup>I</sup> مربوط است (۲).

البته، رشد و تکامل این بیماری می تواند در ارتباط با آلودگی جدید با EBV و یا فعال شدن دوباره ی ویروس در بدن باشد، اما احتمال این که، آلودگی جدید با EBV یک عامل اصلی در رشد آن باشد، قوی تر است (۶) و تظاهراتی بدخیم تر از آن در افرادی، که پیش از پیوند، EBV سرنگاتیو بوده اند، مشاهده شده است. زیرا، این افراد ایمنی پیشین در برابر EBV نداشته اند، که (۶) یکی از علل درگیری بیشتر کودکان نیز، همین است. این ویروس باعث تکثیر مهار نشدنی در افراد با ضعف ایمنی می شود. زیرا، مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی باعث غیرفعال شدن T cell ها به ویژه T cell های سایتوتوکسیک و کاهش مهار آنها بر روی تکثیر سلول های B cell می شود (۲، ۶). از عوامل خطر مهم دیگر در بروز آن، استفاده از HLA<sup>II</sup> ناهمگون است. در کودکانی که پیوند اتولوگ کمتر انجام می شود، احتمال HLA ناهمگون بیشتر بوده و این هم، می تواند از دلایل شیوع بیشتر این بیماری در آنها باشد (۲). در افرادی، که سایکلواسپورین مصرف می کرده اند نیز، میزان بیشتری از این بیماری گزارش شده و نیز، فاصله ی زمانی بروز آن تا پیوند، در این افراد کوتاه تر بوده است (۱، ۶).

دیگر عوامل خطر بروز آن عبارت هستند از: مصرف آنتی تیموسیت گلوبولین (ATG) در برنامه ی پیش از پیوند و در درمان GVHD<sup>III</sup>، از میان بردن سلول های T بدن، درجات سه و چهار از GVHD، ابتلای پیشین به CML<sup>IV</sup> (اثر به صورت غیرمستقیم)، سن پایین فرد، دریافت کبد، سرنگاتیو بودن از لحاظ EBV، گونه ی اندام پیوندی، دیگر عفونت های ویروسی، مانند CMV<sup>V</sup> و استفاده از یک دسته از داروهای سرکوبگر ایمنی، چون ساکرولیموس (Sacrolimus)، آنتی لنفوسیت ها

<sup>I</sup> Epstein- Barr virus

<sup>II</sup> Human Leukocyte Antigen

<sup>III</sup> Graft Versus Host Disease

<sup>IV</sup> Chronic myelocytic leukemia

<sup>V</sup> Cytomegalovirus

### آسیب شناسی بافتی

اختلال لنفوپرولیفراتیو بعد از پیوند در بیشتر موارد سرچشمه ی سلول B دارد<sup>(۱، ۵)</sup> و گونه های با سرچشمه ی سلول T کمیاب است<sup>(۷)</sup>. این بیماری از لحاظ بافت شناختی و مولکولی هتروژن است. گونه های زودرس آن، به دلیل تکثیر القا شده ی سلول های B به وسیله ی EBV هستند، که بیشتر به صورت چند کلنی (polyclonal) یا کم کلنی (oligoclonal) هستند<sup>(۱۲)</sup>؛ در حالی که، بیشتر ناهنجاری های لنفوپرولیفراتیو دیررس، در واقع گونه ی حقیقی سرطان لنفوئید کم کلنی هستند و لزوماً، به EBV ربطی ندارند<sup>(۵)</sup>.

سلول های لنفوئیدی به صورت صفحاتی در بافت همبند قرار می گیرند<sup>(۱)</sup> و نماهای شایع آسیب شناختی آنها، شامل هیپرپلازی پلاسماستیک، PTLD چند شکلی و لنفوئید تک شکلی سلول B (monomorphic B cell lymphoma) است، که مورد آخری تواند به دو صورت لنفوئید منتشر با سلول های بزرگ B (Diffuse Large B cell Lymphoma) و لنفوئید سلول B شبه برکت (Burkit-like B cell Lymphoma) بروز کند<sup>(۵، ۹، ۲۷)</sup>. لنفوم تک کلونی با سلول B از نوع پلاسماسایتوئید ایمونوبلاستیک (plasmacytoid immunoblastic monoclonal B cell lymphoma)<sup>(۱)</sup> و لنفوم آناپلاستیک با سلول درشت (Anaplastic large cell lymphoma)<sup>(۷)</sup> نیز، از دیگر نماهای آسیب شناختی آن هستند. لنفوپرولیفراتیوهای با سرچشمه ی B cell، که سلول های آنها هنگام تکامل در مرحله ی مرکز زاینده (germinal center) جا دارند (GC B-cells)، نمای DL BCL یا B/BL BCL داشته و شاخص فنوتیپیک آنها در ایمونوهیستوشیمی، به صورت MUM1<sup>-</sup> BCL6<sup>+</sup> // CD138<sup>-</sup> است و آنها، که سلول هایشان مرحله ی مرکز زاینده را به پایان رسانده اند (post GC B cell)، نمای PPTLD و DLBCL را نشان داده و BCL6<sup>+</sup> MUM1<sup>+</sup> / CD138<sup>-</sup> هستند و سلول های

گروه آخر، که در مراحل پایانی تمایز نهایی هستند (preterminally differentiated B cells)، نمای PPTLD یا DLBCL داشته، که همانند لنفوم ناشی از ایدز بوده و BCL6<sup>-</sup> / MUM1<sup>+</sup> / CD138<sup>+</sup> هستند<sup>(۲۸)</sup>. بیشتر این بیماری ها از گونه ی GC B cell بوده، که به گونه ی اندام پیوندی، فاصله زمانی میان پیوند و بیماری، بافت شناختی و محل ضایعه وابستگی ندارد<sup>(۵)</sup>. یافتن زنجیره ی سنگین ایمونوگلوبولین متغیر (IgVH<sup>1</sup>) با بروز زود هنگام PTLD<sup>(۵)</sup> و وجود زنجیره ی سبک ایمونوگلوبولین کاپا و لامبدا<sup>II</sup> با بروز نوع پلاسماستیتوئید، و بازآرایی ژن C-myc با بروز نوع مونومورفیک آسیب در ارتباط است<sup>(۳۱)</sup>.

### درمان و پیش آگهی

ناهنجاری لنفوپرولیفراتیو، چه از گونه ی چند کلونی و چه از گونه تک کلونی، اگر درمان نشود، یک دوره ی پیشرونده ی سریع و کشنده را خواهند داشت. اما اگر درمان سرکوب ایمنی قطع شده و یا اساساً کاهش یابد، امکان دارد، که به طور کامل بهبود یابند. تجویز داروهای ضد ویروسی، مانند اسیکلوویر (Acyclovir) و گنسیکلوویر (gancyclovir) هم، با توجه به جلوگیری از همانند سازی EBV DNA در موارد EBV مثبت مؤثر است<sup>(۳۳)</sup>. در مواردی، که مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی متوقف می شود، برای جلوگیری از پس زدن پیوند، از کورتون ها (مانند پردنیزون)، استفاده می شود<sup>(۱)</sup>. اما اگر روش های بالا مؤثر نباشد و آسیب ها همچنان به پیشرفت خود ادامه دهند، آنگاه از روش های درمانی زیر استفاده می شود: شیمی درمانی و پرتودرمانی (درمان های معمول برای لنفوم)، تجویز اینترفرون  $\alpha$ ، مصرف پادتن ضد CD20<sup>۳۴</sup> و جراحی در موارد خاص، مانند انسداد تنفسی در اثر هیپرتروفی لوزه و یا خارج کردن روده<sup>(۴)</sup>. البته، این روش ها دارای عوارضی، مانند پس زدن پیوند، ایجاد سمیت و کاهش شدید و بلند مدت B cell ها و

<sup>1</sup> Immunoglobulin variable heavy chain

<sup>II</sup> Kappa and lambda Ig light chain

## بحث

به طور کلی، این ناهنجاری عارضه ای به نسبت کمیاب است، البته، به دلیل موارد متعدد کشف شدهی آن در کالبد شکافی‌ها، این آمار درست به نظر نمی‌رسد. در مقالات موجود، بروز این ناهنجاری در ناحیه ی سر و گردن از موارد به نسبت کمیاب گزارش شده است و تاکنون بررسی دقیقی بر روی بروز آن در حفره ی دهان به عنوان کانون اولیه ی درگیری انجام نگرفته است. اما بر پایه ی موارد PTLD گزارش شده، که کانون نخستین درگیری در آنها حفره ی دهان بوده است<sup>(۴۱)</sup> و نمای بالینی آنها خود را به صورت افزایش حجم لته نشان داده است و از آنجا که، در بیماران دریافت کننده ی پیوند، به علت مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی مانند، سیکلوسپورین عوارضی درازمدت، چون افزایش حجم فیبروتیک لته مشهود است<sup>(۴۱)</sup>، معمولاً پزشکان، تورم های لته در این بیماران را به مصرف سیکلوسپورین نسبت داده و کمتر به بررسی بافت شناختی بافت حجیم لته ای اقدام می کنند. در حالی که، به همان گونه که گفته شد، مواردی از تورم لته، در بیماران پیوندی گزارش شده، که نتایج بافت شناختی آنها با این ناهنجاری همخوانی داشته است<sup>(۱)</sup>. همچنین، گونه های مختلف دیگر از تظاهرات بالینی این ناهنجاری به صورت تورم، زخم و نواحی اریتماتوز با مراکز سیانوتیک در مخاط حفره ی دهان<sup>(۴۱و۴۲و۴۳)</sup>، گره های سطحی در پوست صورت و نیز، درگیری دستگاه اعصاب مرکزی گزارش شده است<sup>(۴۱و۴۲و۴۳و۴۴)</sup>، که با توجه به آنها، به نظر می رسد بروز آن در ناحیه ی سر و گردن، به ویژه در حفره ی دهان می تواند بیشتر از آن چیزی باشد، که تاکنون در مقالات بیان شده است. این امر، لزوم معاینات دقیق تر ناحیه ی سر و گردن و به ویژه مخاط دهان را در بیماران دریافت کننده ی پیوند مطرح می سازد، به ویژه، که یکی از عوامل خطر این بیماری، ویروس اپشتین بار است و محیط دهان به دلیل آن که، جایی شایع برای فعال شدن دوباره و تکثیر نسل این ویروس است<sup>(۸-۱۱)</sup>، در برابر این عامل خطر قرار دارد<sup>(۱۳و۱۲و۱۳)</sup>. با توجه به موارد یاد شده بررسی های بیشتر

هیپوگاماگلوبولینمیما (hypogammaglobulinemia) و بدتر شدن ضعف دستگاه ایمنی (به دنبال استفاده از ضد CD20) و ایجاد آسیب های عفونی هستند، که میزان مرگ و میر را در این بیماران افزایش می دهند. روش درمانی نوینی، که برای موارد EBV مثبت استفاده می شود و دارای عوارض بالا نیست، درمان ایمنی تطابقی (Adaptive Immunotherapy) با انتقال EBV-specific CTL های گرفته شده از خون محیطی فرد دریافت کننده در زمان پیش از پیوند به وی، پس از پیوند است، که به عنوان یک پروفیلاکسی مطمئن، می تواند به کار رود. زیرا، که ایمنی در برابر EBV را بالا برده و میزان ویروس ها را کاهش می دهد. از عوارض این روش تازه، احتمال پس زدن پیوند به دلیل وجود سلول های alloreactive و ایجاد سمیت در حضور یک بیماری التهابی گسترده است، که البته بسیار به ندرت رخ می دهد<sup>(۳)</sup>.

به تازگی ثابت شده، که اینترلوکین ۶ نقشی مهم در نئوپلاسم های با سرچشمه ی لنفوسیت B به طور کل و پرولیفراسیون سلولی القا شده به وسیله ی EBV به طور خاص دارد. بر این پایه، استفاده از پادتن تک کلنی علیه اینترلوکین ۶، به عنوان یک برنامه ی درمانی مطرح گردیده است<sup>(۲۹)</sup>.

بیشتر از ۴۰ درصد مبتلایان به این بیماری زنده می مانند<sup>(۱)</sup> و میزان مرگ و میر آن در حدود ۵۴ درصد گزارش شده است<sup>(۳۰)</sup>. بیمارانی، که دارای سن بالا بوده<sup>(۳۱)</sup> و انواع دیررس، گسترده، تک شکلی و تک کلنی آسیب را دارند<sup>(۶)</sup> و نیز آنهایی، که دارای ژن جهش یافته ی BCL6 هستند<sup>(۸)</sup>، کمترین احتمال بهبود را خواهند داشت<sup>(۶)</sup>. همچنین، بالا بودن LDH سرم و درگیری مغز استخوان، پیش آگهی ضعیفی را به دنبال خواهد داشت. گفتنی است که، هیچ ارتباطی میان جنس، نژاد و Bcell یا Tcell بودن گونه ی آسیب با پیش آگهی بیماری پیدا نشده است. اما انجام عمل جراحی و استفاده از پیوند آلوگرافت (Allograft)، با ارتقای پیش آگهی همراه بوده است<sup>(۳۱)</sup>.

است، لزوم ارجاع فرد دریافت کننده ی پیوند با علائم یاد شده یا هر عارضه ی مشکوک دیگر در ناحیه ی سر و گردن، به دندانپزشک برای تشخیص به هنگام این عارضه و انجام نمونه برداری، کاملاً ضروری به نظر می رسد. بر این پایه پیشنهاد می شود، که پژوهش هایی درباره ی بررسی همه گیر شناختی آسیب های لنفوپرولیفراتیو در ناحیه ی سر و گردن با تاکید بر حفره ی دهان در بیماران دریافت کننده ی پیوند انجام گیرد.

همه گیر شناختی و معاینات دقیق تر حفره ی دهان و نیز ناحیه ی سر و گردن در بیماران دریافت کننده ی پیوند پیشنهاد می گردد.

### نتیجه گیری

از آن جا که، این ناهنجاری، گاهی خود را به صورت لنفادنوپاتی گردنی، هیپرپلازی عمومی لثه، تورم لثه و کام و زخم های مزمن مخاطی نشان داده

\*\*\*\*\*

### References

1. Old D, Persson GR, Haigh WG. Oral presentation of posttransplantation lymphoproliferative disorders. An unusual manifestation. *Transplantation* 1996; 61(3): 435-440.
2. Baker KS, Defor TE, Burns LJ, et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: Incidence and risk factors. *JCO* 2003; 108: 1352-1358.
3. Comoli F, Labirio M, Basso S, et al. Infusion of autologous Epstein Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood* 2002; 99: 2592-2598.
4. Steinberg MJ, Herrera AF, Barakat RG. Posttransplant lymphoproliferative disorder resembling a chronic orocutaneous infection in an immunosuppressed patient. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(8): 1033-1037.
5. Capello D, Cerri M, Muti G, et al. Molecular histogenesis of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 2003; 102: 3775-3785.
6. Jaffe Elaine S, et al. *Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related Organs*. W.B. Saunders: 1995; 10: 325-330.
7. Pitman SD, Rowsell EH, Cao JD, et al. Anaplastic large cell lymphoma associated with EBV following cardiac transplant. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 410-415.
8. Fletcher CDM. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. 2nd ed., Churchill Livingstone: 2000; 21: 1195-1196.
9. Sternberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology*. 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins: 1999; 41: 417-475.
10. Sternberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology*. 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins: 1999; 17: 723-724.
11. Nalesnik MA. Involvement of the gastrointestinal tract by EBV-associated PTLN. *Am J Surg Pathol* 1990; 14 (Suppl 1): 92-100.
12. Rosai J. *Surgical Pathology*. 9th ed., Mosby: 2004; 11: 737.
13. Rosai J. *Surgical Pathology*. 9th ed., Mosby: 2004; 27: 2422.
14. Abu-Farsakh H, Cagle PT, Buffone GJ, Bruner JM, et al. Heart allograft involvement with EBV-associated PTLN. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 93-95.

15. Kottke-Merchant K, Ratliff NB. Endomyocardial lymphocytic infiltrates in cardiac transplant recipients. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 690-698.
16. Chen JM, Barr ML, Chadburn A, Frizzera G, et al. Management of lymphoproliferative disorders after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 527-538.
17. Morrison VA, Dunn DL, Manivel JC, Gajl-Peczalcka KJ, et al. Clinical characteristics of PTLD. *Am J Med* 1994; 97: 14-24.
18. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, Trofe J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder: significance of central nervous system involvement. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 954-955.
19. Tang S, Lai KN. Posttransplantation lymphoproliferative disorder (PTLD) involving the brain and the allograft. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(4): A55, e61-62.
20. Rosai J. *Surgical Pathology*. 9th ed., Mosby 2004; 28: 2582.
21. Paulus W, Jellinger K, Morgello J, Deckert-Schlutter M. Malignant lymphomas. In Kleinhues P, Cavanee WK (eds): *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics—tumours of the nervous system*. Lyon, 2000, IARC Press, pp.197-203.
22. Mandell JW, Gulley ML, Williams ME, Stoler MH. Recurrent EBV-associated PTLD. Report of a patient with histologically similar but coronally distinct metachronous abdominal and brain lesions. *Hum Pathol* 1999; 30: 1262-1265.
23. Chang H, Wu JD, Cheng KK, Tseng HH. EBV-associated lymphoproliferative disorders in oral cavity after heart transplantation. *J Formos Med Assoc* 1994; 93(4): 332-336.
24. Steinburg MJ, Herrera AF, Barakat RG. Posttransplant lymphoproliferative disorder resembling a chronic orocutaneous infection in an immunosuppressed patient. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 1033-1037.
25. Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, et al. The pathology of PTLD occurring in the setting of cyclosporine and prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988; 133: 173-192.
26. Knowles DM. Immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 1999; 12: 200-217.
27. Weissman DJ, Ferry JA, Herris NL, Louis DN, et al. PTLD in solid organ recipients are predominantly aggressive tumours of host origin. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 748-755.
28. Chadburn A, Cesarman E, Knowles DM. Molecular pathology of Posttransplant lymphoproliferative disorder. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 15-26.
29. Tosato G, Jones K, Breinig MK, Mc Williams HP, McKnight JL. Interleukin-6 production in posttransplant lymphoproliferative disorder. *J Clin Invest* 1993; 11: 2806-2814.
30. Ponder TB, Collins BT, Bee CS, et al. Fine needle aspiration biopsy of a posttransplant lymphoproliferative disorder with pronounced plasmacytic differentiation presenting in the face. A case report. *Acta Cytol* 2002; 46(2): 389-394.
31. Trofe J, Buell JF, Beebe TM, Hanaway MJ, et al. Analysis of factors that influence survival with PTLD disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5(4 pt 1): 775-780.

---

**Abstract**

---

**Head and Neck Posttransplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD): A Literature Review****Rezvani G.\* - Deghani Najvani A.\*\* - Motamedi M.\*\***

\* Assistant Professor, Department of Pathology, School of Dentistry, Shiraz University of Medical Sciences

\*\* Student

Nowadays transplantation is widely used to manage end organ failure, the way that saves patient's lives and increases their survival rate. But it has some complications such as posttransplant malignancies; one of them is posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD). PTLD is more prevalent in children than in adults and it occurs from months to years after transplantation with the peak of 3-7 months. The incidence of PTLD after heart-lung transplantation is the most (9.4%) and after kidney transplantation is the least (1%). The common sites of PTLD involvement include abdominal region (32%), bone marrow (25%) and other sites including head and neck (43%). PTLD is related with immunosuppression caused by administration of immunosuppressive agents and is mostly accompanied by the proliferation of Epstein-Barr virus. Clinical presentation of PTLD varies from a self limiting mononucleosis to a generalized lymphoid infiltration or even a lymphoma. Management of PTLD includes reduction of immunosuppression, using anti CD20 antibody, antiviral drugs, chemotherapy and radiotherapy which are not so efficient. It's prognosis is poor and has 54% mortality rate. Clinical features of PTLD in head and neck region are cervical lymphadenopathy, generalized gingival hyperplasia with erythema, swelling, cyanotic foci and chronic mucosal ulcers; so this necessitates referring of a patient with such signs and symptoms or other suspicious conditions in the head and neck to a dentist for early diagnosis and biopsy. This article reviews PTLD with emphasis on oral manifestations and head and neck involvement.

**Key words:** Lymphoproliferative Disorders, Transplantation*Shiraz Univ. Dent. J. 2005; 6(1,2): 18-25*

---