



**II VİRAL İNFEKSİYONLAR VE
BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU**

EBV & PTLD

POST-TRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIK

DR AYŞE KAYA

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ, BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

20.05.2025

EBV HASTALIĞI

- Enfeksiyöz mononükleoz benzeri sendrom
- Organ spesifik enfeksiyonlar (KC, GIS, AC, MSS, Kİ);
 - **Hepatit, ishal, pnömoni**, miyokardit, pankreatit, mezenterik adenit, miyozit, glomerülonefrit, genital ülser
- Nörolojik sendromlar
 - Guillain-Barré sendromu, fasial sinir felci, **meningoensefalit**, aseptik menenjit, transvers **miyelit**, periferik nörit, optik nörit
- Hematolojik bozukluklar
 - Hemolitik anemi, trombositopeni, sitopeniler, aplastik anemi, TTP/ HÜS, DIK
 - **Hemofagositik lenfhistiositoz (HLH) / Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS)**

Hudson LB. Necrotizing genital ulcerations in a premenarcheal female with mononucleosis. Obstet Gynecol 1998; 92:642.

Tselis A. Epstein-Barr virus encephalomyelitis diagnosed by polymerase chain reaction: detection of the genome in the CSF. Neurology 1997; 48:1351.

ECIL-2, Styczynski J. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplant. 2009;43(10):757.

EBV HASTALIĞI KOMPLİKASYONLAR

EMN AKUT KOMPL.

- Dalak rüptürü
- Hava yolu tıkanıklığı

GEÇ KOMPL.

(PRE-MALİGN, DİSİMMÜN LENFOPROLİFERATİF TABLOLAR)

- **Kronik aktif EBV enfeksiyonu** EBV viremisinin uzun sürdüğü, malign transformasyon potansiyeli olan bir durum
- MS
- **Oral tüylü lökoplaki** Displazi değil, **epitelyal proliferatif lezyon**, malign değil
- **Lenfoproliferatif hastalıklar (T/B hücreli)**
 - **Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)** İnflamatuvar, hipersitokinemi ile seyreden, sık EBV ile tetiklenen, malign değil ama ölümcül
 - **Lenfomatoid granülomatozis** Başlangıçta lenfoproliferatif, ilerleyici seyrinde DLBCL'ye dönebilir
 - **X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık** Genetik bağışıklık yetmezliği; EBV'ye anormal yanıt
 - **Post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD)**

MALİGNİTELER

İmmünsistemi sağlam bireylerde,
~ %0,01–0,02, 10.000 kişide 1–2 kişi

- **NHL**
 - Burkitt lenfoma (B hc)
 - T hücreli lenfoma
 - Nazal/nazal tip anjiosentrik lenfoma (NK hücreli)
(nazal septum, damak, GİS ve daha az yaygın olarak deri, testis ve periferik sinirler)
- HH (T hücreli)
- Düz kas tümörleri *
- Nazofarengeal ve diğer baş-boyun karsinomları
- **Gastrik karsinomu** (%9–10'u EBV ile ilişkilidir; EBV'ye bağlı en yaygın malignitelerden biri)

PTLD

- SOT ve KİT için kronik immünosupresyon alan hastalarda ortaya çıkan
- Lenfoid ve/veya plazmasitik proliferasyonlardır
- Transplantasyonun en ciddi ve potansiyel ölümcül komplikasyonudur

PTLD

- Morfolojik tutulum;
 - Farklı derecelerde ve şekillerde lenfosit proliferasyonunu kapsayan **bir hastalık spektrumudur**
 - Bu spektrum:
 - **Benign poliklonal proliferasyonlardan** (yani morfolojik olarak normal görünen ancak sayıca artmış hücreler),
 - **Florid folliküler hiperplaziye** (lenfoid dokularda reaktif, aşırı follikül büyümesi),
 - **Poliklonal ya da monoklonal, polimorfik B hücre proliferasyonlarına** (çeşitli hücre tiplerini içeren ama aynı klondan da kaynaklanabilen artış),
 - Ve sonunda **B hücreli lenfomalar, T hücreli lenfomalar veya HL** kriterlerini karşılayan monoklonal **malign** hastalıklara kadar genişler
- 

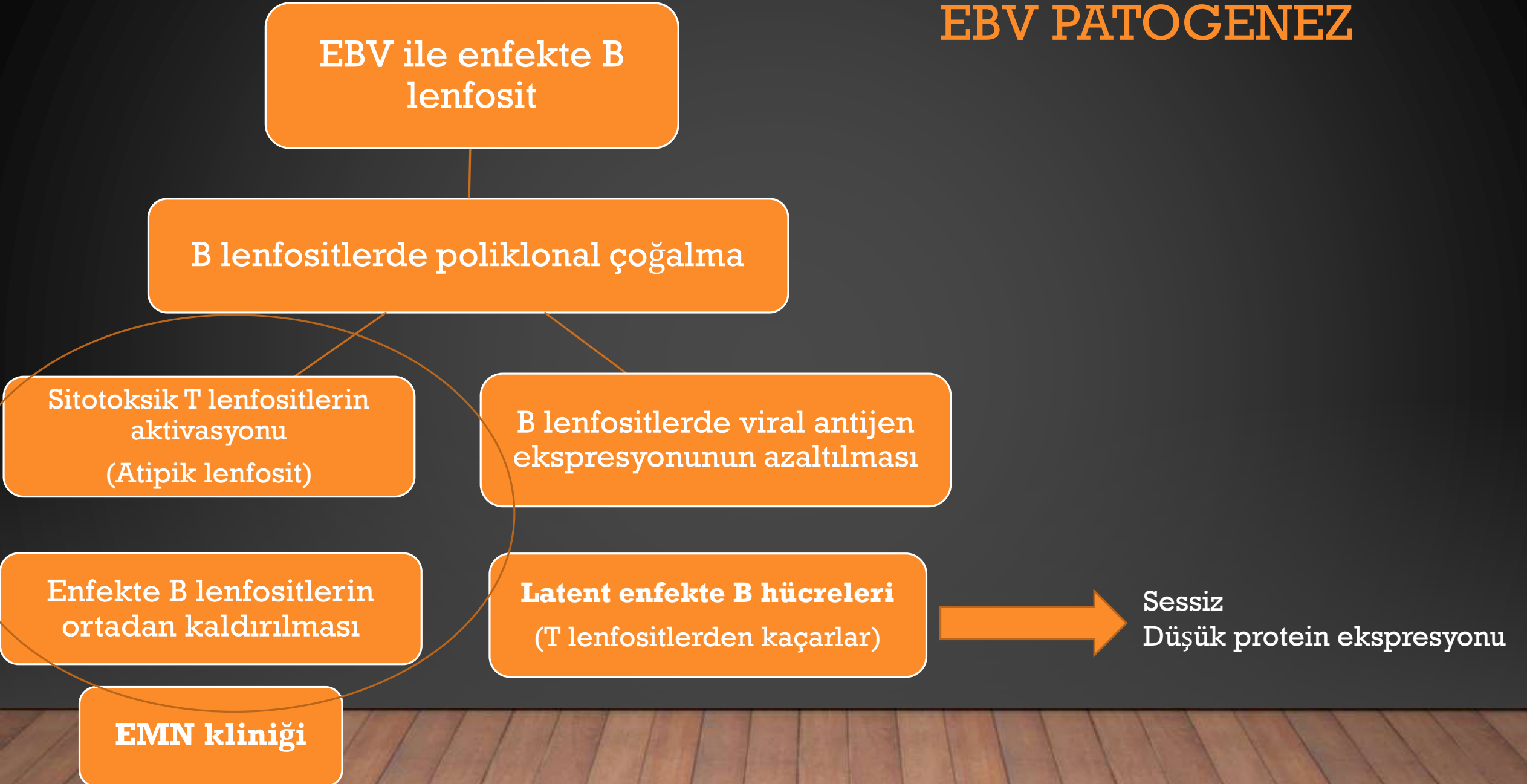
Bazen hafif reaktif çoğalma →

bazen de **malign lenfoma** morfolojisinde olabilir

PTLD

- Tutulum;
 - Lenf nodlarında (nodal)/ ektranodal olabilir
 - Lokalize/ yaygın olabilir
- Klinik tablo;
 - Asemptomatik/hafif, kendi kendini sınırlayan bir hastalık,
 - Komplikasyonsuz EMN tablosu,
 - Bazende NHL ayırt edilemeyecek kadar benzer klinik tabloda olabilir
- Seyir açısından;
 - Lezyonlar yavaş ilerleyebilir
 - Ya da fulminan, sepsis benzeri multisistem sendromuyla başvurabilir

EBV PATOGENEZ



İmmüsuprese konak

PTLD- PATOGENEZ 2. EBV POZİTİF HASTALIK NE ZAMAN ONKOGENEZ?

Latent enfekte B hücreleri



Azalmış sitotoksik T hücresi yanıtı

EBER (RNA)
EBNA 1
LMP 1- 2
EBNA 2-6

Kontrolsüz çoğalma → PTLD gelişebilir

Sitotoksik T hücresinden kaçış
Hücre büyüme sinyal taklidi → B hücresi **çoğalması**
Konak genleri aktive eder



PTLD- İNSİDANSI

SOT (~ %1)

- **En yaygın** (Melanom ve serviks kanseri hariç)
- Tüm kanserlerin %20'si

KİT (~ %1-2)

- Küçük bir kısmı
- A-KİT > O-KİT (çok nadir)

5 yıllık kümülatif insidans (% hasta yılı)	
KİT ve KC nakli	1-2
Renal nakil	1-3
Kalp nakli	2-6
AC nakli	2-9
İB veya multiorgan nakli	11- 33

PTLD' nin %80'inden fazlası nakilden sonraki ilk yılda ortaya çıkmaktadır

Opelz G. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. Lancet 1993; 342:1514.

Aris RM. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in the Epstein-Barr virus-naïve lung transplant recipient. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1712.

Walker RC. Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. J Heart Lung Transplant 1995; 14:214.

Curtis RE. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. Blood 1999; 94:2208.

Walker RC. Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. J Heart Lung Transplant 1995; 14:214.

Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. Liver Transpl Surg 1996; 2:52.

Styczynski J. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Clin Infect Dis 2013; 57:794.

Opelz G. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. Lancet 1993; 342:1514.

Cockfield SM. Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allograft recipients. Clinical experience and risk factor analysis in a single center. Transplantation 1993; 56:88.

Faull RJ. Lymphoproliferative disease after renal transplantation in Australia and New Zealand. Transplantation 2005; 80:193.

Armitage JM. Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: ten years of cyclosporine-based immunosuppression. J Heart Lung Transplant 1991; 10:877.

Swinnen IJ. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med 1990; 323:1723.

Aris RM. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in the Epstein-Barr virus-naïve lung transplant recipient. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1712.

Levine SM. A low incidence of posttransplant lymphoproliferative disorder in 109 lung transplant recipients. Chest 1999; 116:1273.

Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. Transpl Infect Dis 2001; 3:70.

PTLD- RİSK FAKTÖRLERİ

1. İMMÜNSUPRESYON DERECESESİ

- En önemli belirleyici
- Özellikle, T hücresi bağışıklık baskılanmasının derecesi

PTLD- RİSK FAKTÖRLERİ

1. İMMÜNSUPRESYON DERECESESİ

- **T hücre aktivitesini baskılayan ajanlar**
 - ATGAM (At kaynaklı-ATG) (İR: 29)
 - Timoglobulin (Tavşan kaynaklı ATG) (İR: 21.6)
 - OKT 3 ve doz ilişkili (İR: 21.5)
 - İL-2 R antagonistleri (Basiliximab, Daclizumab) (İR: 7.8)
 - ATG (İR: 4.9)
- **Yüksek doz siklosporin (10 kat)**
- **Takrolimus (siklosporine göre 2-5 kat)**

- Belatacept
- Efalizumab

Opelz G. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. Transplantation 2006; 81:1227.

Curtis RE. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. Blood 1999; 94:2208.

Landgren O. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2009; 113:4992.

Vincenti F. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. N Engl J Med 2005; 353:770.

Vincenti F. A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti-CD11a, anti-LFA-1 in renal transplantation. Am J Transplant 2007; 7:1770.

Durrbach A. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). Am J Transplant 2010; 10:547.

Immunosuppression and Lymphoproliferative Disorders, Penn I (Ed), PRO/COM, University of Cincinnati Medical Center, 1992.

Swinen LJ. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med 1990; 323:1723.

Gao SZ. Thirty year experience with non-lymphoma cancer post heart and heart-lung transplantation at Stanford. The Journal of Heart and Lung Transplantation, Volume 21, Issue 1, 118 - 119

PTLD- RİSK FAKTÖRLERİ

1. İMMÜNSUPRESYON DERECESESİ

- Mikofenolat
- Alemtuzumab (?)
- mTOR inhibitörleri (Rapamisin, sirolimus ve everolimus)



PTLD'nin potansiyel riski, immünosüpresan rejiminin seçimini etkilememelidir (BIII)

Parker A. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol. 2010;149(5):675-692.

PTLD- RİSK FAKTÖRLERİ

2. EBV SEROLOJİSİ

Transplant Türü	Alıcı	Donör	PTLD Kaynağı	Risk Düzeyi (%)	Not
SOT	EBV (+)	EBV (+/-)	Alıcı	Orta (%0-1,3)	Latent EBV taşıyan B hücrelerinin reaktivasyonu
SOT	EBV (-)	EBV (+)		Yüksek (%10-22) A (+) göre 10 kat	Primer enfeksiyon! gelişir, pediatrik SOT hastalarında sık (yetişkinde seropozitiflik yüksek)
A-KİT	Önemli değil	EBV (+)	Donör	Orta-Yüksek	

Walker RC. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. Clin Infect Dis 1995; 20:1346.

Dharnidharka VR. Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLD risk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. Am J Transplant 2012; 12:976.

Opelz G. Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. Transplantation 2009; 88:962.

Sampaio MS. Impact of Epstein-Barr virus donor and recipient serostatus on the incidence of post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2012; 27:2971.

Peters AC. The Changing Epidemiology of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Adult Solid Organ Transplant Recipients Over 30 Years: A Single-center Experience. Transplantation 2018; 102:1553.

IR. Combined assessment of Epstein-Barr virus viral capsid antigen and Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 serology for post-transplant lymphoproliferative disorder risk stratification in adult solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis 2022; 24:e13933.

Aris RM. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in the Epstein-Barr virus-naïve lung transplant recipient. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1712.

McDonald RA. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. Am J Transplant 2008; 8:984.

Walker RC. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. Clin Infect Dis 1995; 20:1346.

Potluri VS. The Association of Epstein-Barr Virus Donor and Recipient Serostatus With Outcomes After Kidney Transplantation : A Retrospective Cohort Study. Ann Intern Med 2025; 178:157.

Shahinian VB. Epstein-Barr virus seronegativity is a risk factor for late-onset posttransplant lymphoproliferative disorder in adult renal allograft recipients. Transplantation 2003; 75:851.

Zangwill SD. Incidence and outcome of primary Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 1998; 17:1161.

Potluri VS. The Association of Epstein-Barr Virus Donor and Recipient Serostatus With Outcomes After Kidney Transplantation : A Retrospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2025;178(2):157. Epub 2025 Jan 28.

PTLD- RİSK FAKTÖRLERİ

3. DİĞER

3. Nakil sonrası geçen süre; ilk 1 yıl X

4. Pretransplant malignite öyküsü (RR: 3.54)

5. HLA uyumsuzluğu

- **HLA-B**'de
 - 1 uyumsuzluk RR: 1.4,
 - 2 uyumsuzlukta RR: 5.1
- HLA-A ve HLA-DR'de %0

Organ	Adults (%)	Paediatric (%)
Kidney	1.0-2.3	1.2-10.1
Liver	1.0-2.8	4.0-15.0
Heart	1.0-6.3	6.4-19.5
Heart/Lung	2.4-5.8	6.4-19.5
Lung	4.2-10.0	6.4-19.5
Small bowel	20	30

6. **Nakil tipi** (İB>AC> kalp> KC> pankreas> BB) en yüksek)

7. **Genç yaş** (RR: 1.9)

- Yaygın görülme;
 - <10 ve >60 yaş
 - İB nakil alıcılarında

PTLD- RİSK FAKTÖRLERİ KOMBİNASYONU

- Risk faktörlerinin bir arada olması;
 - Mayo Clinic çalışması;
 - Red için OKT3 tedavi + EBV D+/A- ile EBV A-
 - **4-6 kat** yüksek
 - Red için OKT3 tedavi + EBV D+/A- ile hiçbirisi olmayan hastalar
 - **654 kat** yüksek

18,014 KİT hastası risk faktörleri kombinasyonunda risk

- 2 risk faktörü (+)
 - **4- 8 kat**
- ≥ 3 risk faktörü (+)
 - **8-22 kat**

EBV REAKTİVASYONU İÇİN YÜKSEK RİSKLİ HASTA KİMDİR?

- SOT hastalarında PTLD yüksek riskli hasta tanımı
 - D (+)/ A (–) ve çocuk hastalar
- A- KİT hastalarında PTLD yüksek riskli hasta tanımı
 - Akraba dışı veya HLA uyumsuz nakil
 - **T hücre deplesyonu** veya **ATG / OKT3 kullanımı**
 - **EBV seroloji uyumsuz**
 - **Splenektomi öyküsü**
 - **Primer EBV enfeksiyonu**

} Yüksek riskli hasta
(ECIL-2)

PTLD- SEMPTOM VE BULGULAR

- B semptomları (Ateş, kilo kaybı ve yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlar)
- EMN benzer semptomlar
- LAP
- İlgili organ disfonksiyonu
- Bası etkisi ile gelişen semptomlar
- Ekstranodal tutulum bulguları (>%50)
 - Sıklıkla tutulan organlar;
 - GİS (mide, bağırsak)
 - AC
 - Cilt
 - KC
 - **SSS** (%20-25, genel popülasyondan daha yüksek)
 - **Greft dokusu** (%20-25)
 - Allogreft disfonksiyonu (BY, KY, SY)

GIS kanaması
Anemi

PTLD ile PTLD dışı lenfoproliferatif hastalıkların semptomları benzer

Nalesnik MA. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. Am J Pathol 1988; 133:173.

Penn I. Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. Transplantation 1995; 59:240.

Eisen HJ. Diagnosis of posttransplantation lymphoproliferative disorder by endomyocardial biopsy in a cardiac allograft recipient. J Heart Lung Transplant 1994; 13:241.

Hanto DW. Epstein-Barr virus, immunodeficiency, and B cell lymphoproliferation. Transplantation 1985; 39:461.

Randhawa PS. The clinical spectrum, pathology, and clonal analysis of EBV-associated lymphoproliferative disorders in heart-lung transplant recipients. Am J Clin Pathol 1989; 92: 177.

Posttransplant lymphoproliferative disorder localized near the allograft in renal transplantation. Transplantation 2000; 69:809.

Rappaport DC. Lymphoproliferative disorders after lung transplantation: imaging features. Radiology 1998; 206:519.

PTLD- KLİNİK BULGULAR LABORATUVAR BULGULARI

EBV spesifik CD8 T lenfosit



- Lenfoproliferatif hastalıklar ile benzer;
 - Anemi, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni
 - LDH yüksekliği
 - Hiperkalsemi
 - Hiperürisemi
 - Serum ve idrarda monoklonal antikor artışı (gamapati)

PTLD öngörmede yada tanısında **EBV serolojisinin yeri yok**
Primer enfeksiyon tanısında kullanılabilir

AST-2019. Allen UD. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13652

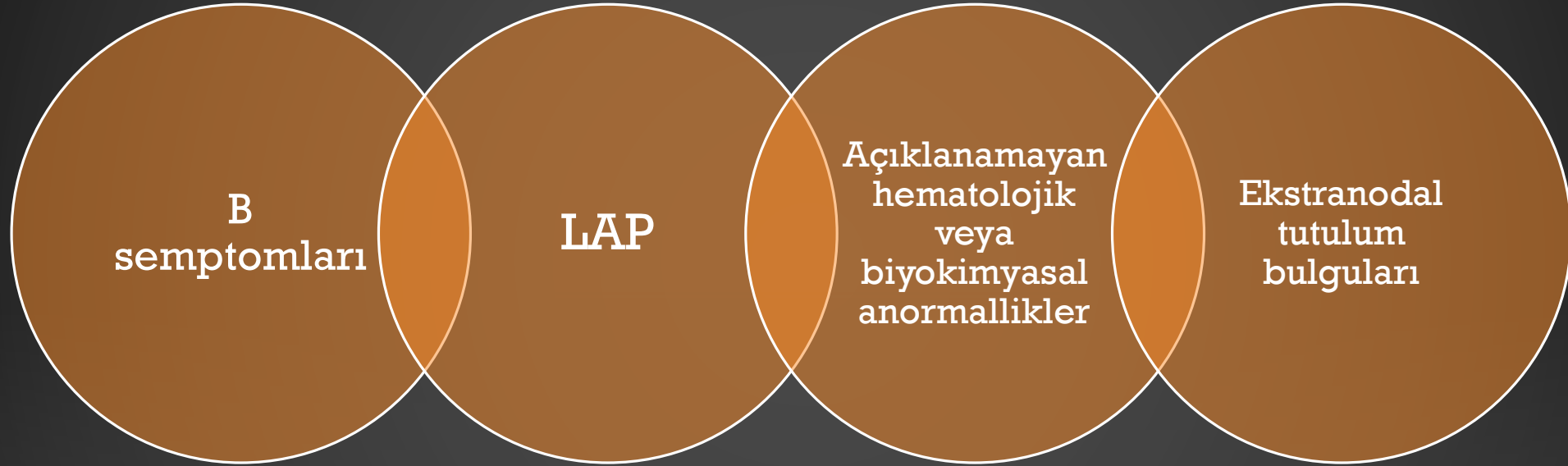
Bakker NA. PTLD visualization by FDG-PET: improved detection of extranodal localizations. Am J Transplant 2006; 6:1984.

Dierickx D. The accuracy of positron emission tomography in the detection of posttransplant lymphoproliferative disorder. Haematologica 2013; 98:771.

Paya CV. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. Transplantation 1999; 68:1517.

Parker A. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol 2010; 149:675.

TANISAL DEĞERLENDİRME



TANISAL DEĞERLENDİRME

- Doku biyopsisi;
- **Patoloji**; morfoloji, immünofenotip, EBV varlığı
(sitogenetik/genetik, antijen/antikor tespiti)

KESİN TANI

1. EBER- in situ hibridizasyon (altın standart)
2. İmmünohistokimyasal EBNA-1, EBNA-2, LMP-1 (latent), BZLF1 (litik) antijen tespiti
3. Doku EBV DNA ölçümü

Bakker NA. PTLTD visualization by FDG-PET: improved detection of extranodal localizations. *Am J Transplant* 2006; 6:1984.

Dierickx D. The accuracy of positron emission tomography in the detection of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Haematologica* 2013; 98:771.

Paya CV. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. *ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. Transplantation* 1999; 68:1517.

Parker A. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010; 149:675.

AST-2019. Allen UD. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13652

PTLD- PATOLOJİK SINIFLAMA

DSÖ-2017 (ICC ve WHO4)	DSÖ-2022 (WHO5)	
Patoloji raporları ve transplant klinikleri	Çalışmalarda	
1. Plasmacytic hyperplasia / IM-like PTLD	1. Erken PTLD	Reaktif özellikte, benign görünümlü EBV+ proliferasyon
2. Florid follicular hyperplasia (FFH)		Çoğunlukla tonsil ve lenf nodlarında, germinal merkez hiperplazisi
3. Polimorfik PTLD	2.	Atipik, pleomorfik hücreler, lenf nod yapısı bozulmuş ama lenfoma kriteri tam değil
4. Monomorfik PTLD ☹️	3.	LENFOMA Klasik B veya T hücre lenfoma ile eşleşen tablolar (DLBCL, Burkitt, vs.)
5. Hodgkin benzeri PTLD ☹️	4.	HL' dir. Reed-Sternberg benzeri hücreler, Hodgkin benzeri görünüm

Non-Hodgkin lenfomalarla histolojik olarak benzer olabilir, ama patogenezi ve klinik zemin farklıdır

Aynı morfolojik yapı transplant yapılmamış hastada: DLBCL (non-Hodgkin lenfoma)

Ama transplant hastasında görülürse: Monomorfik PTLD

TANISAL DEĞERLENDİRME-

SSS PTLD

- SSS PTLD, nadir ancak tanı ve tedavisi zordur
- Transplantasyon hastası + değişen mental durum/ yeni nörolojik bulgular

Beyin Gadolinyum kontrastlı MRG +
BOS sitoloji + BOS flow sitometri +
BOS EBV PCR + kan EBV PCR

KESİN TANI

BOS malign lenfositlerin varlığı veya biyopsi ile doğrulanmalıdır

AYIRICI TANI

- Fırsatçı enfeksiyonlar
 - Disemine mikobakteri enfeksiyonları
 - Fungal enfeksiyonlar
- **Graft reddi**
- İS ilaç yan etkileri
- Küçük B hücreli lenfoid neoplazmlar (foliküler lenfomalar, küçük lenfositik lenfoma)
- Nakil sonrası gelişen marjinal bölge (MALT) lenfomaları

1

ÖNLEME A. GENEL ÖNLEMLER

- Alıcı/ verici EBV serolojisi tarama (AII)
- Akraba dışı/ HLA uyumsuz donörler veya
- ATG veya T hücre depleasyonu planlanıyor ise **taranmalı** (AII)

Yüksek riskli hasta

1

ÖNLEME A. GENEL ÖNLEMLER

- **EBV (-) alıcılarda (ESCMID);**
 - Seronegatif donör seçilmeli (BII)
 - T hücre aktivitesini baskılayan ajanlardan kaçınılmalı (BII)
 - Serolojisinin nakilden 3 aydan daha uzun bir süre önce negatif olduğu tespit edilirse,
 - Nakilden sonraki 2 hafta içinde EBV serolojisi tekrarlanmalıdır (A-III)
 - Bekleme listesinde olan alıcılarda yıllık serolojik tarama (AST-2019, zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)

ÖNLEME

A. GENEL ÖNLEMLER

2. Agresif immünosüpresif rejimlerden kaçınmak
3. İmmünsupresif rejimlerin hızlı kesilmesi/ azaltılması

PTLD'nin potansiyel riski, immünosüpresan rejiminin seçimini etkilememelidir (BIII)

Parker A. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol. 2010;149(5):675-692.

ÖNLEME

B. PROFİLAKSİ

1. Antiviral profilaksi
2. İmmünoprofilaksi (IVIG, CMV IG)
3. Adaptif immünoterapi

Nakil öncesi EBV (+) alıcıdan T hücre arşivlemesi;

Kısmen HLA uyumlu allojenik T hücrelerin kullanımı

Nakil sonrası bu hücreleri çoğaltıp tekrar infüze etmek

Henüz **rutin uygulanmıyor**

Peptid stimülasyonu ve T hücre klonlarının seçimi teknik olarak kolay

Kemoterapiye alternatif bir yaklaşım.

ÖNLEME

B. PROFİLAKSİ

- **KİT;**

- **PTLD önlemede sınırlı veri**
- **Yan etki (kemik iliği baskılanması)**
- **AKİT/OKİT/diğer hematolojik maligniteler için önerilmez (ECIL-2 EII, EIII)**
- **IVIG; önerilmez (ECIL-2, DIII)**

Rutin profilaksi kullanımı



- **SOT;**

- **Yaygın kullanım;**
 - **HSV için asiklovir,**
 - **CMV için G/VG**
- **PTLD önlemede sınırlı veri**

EBV D (+)/ A (-) → **IVIG + G/VG profilaksi (BII)**

ESCMID. San-Juan R. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect. 2014;20 Suppl 7:109-118.



Antiviral, IVIG ve adaptif immünoterapinin evrensel profilaksi olarak kullanılması önerilmez
(zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi) - AST-2019

REHBERLER PROFİLAKSİ ÖNERİLERİ

		Antiviral *	IG *
ISHLT (ABD, 2010)	Kalp ve AC nakli	-	
BCSH, BTS (İngiltere, 2010	SOT	-	
ESCMID (Avrupa, 2014) EBPG (Avrupa, 2002)	SOT	D (+)/ A (-) ise	+ (antiviral ile kombine)
ECIL (Avrupa, 2009)	A-KİT O-KİT Hematolojik malignite	-	-
AST(ABD, 2019)	SOT	-	-

ÖNLEME PREEMPTİF YAKLAŞIM

- Merkezler ve kılavuzlar arasında EBV izlemi konusunda farklılıklar
 - Seri EBV viral yük izlemi;
 - EBV hastalığı başlamadan yaklaşık üç hafta önce hızlı bir şekilde yükselebileceğinin gözlemlenmesine dayanmaktadır
 - EBV viremisi: İmmünkompetan bireylerde bile geçici tespit edilmiş
 - SOT hastalarında %50-70 oranlar bildirilmiş

Yüksek riskli hasta tanımları, EBV viremisi sınır değerler, kullanılan yöntemler farklı, süre, sıklık ?

EBV VİRAL YÜK

PTLD riski yüksek hastalarda tam kan/ plazma/ periferik kan mononükleer hücrelerinde kantitatif EBV viral yük takibi ?

PTLD'li hastalarda ortalama EBV viral yükü → 3225 kopya/100 mikrol iken,
PTLD kanıtı olmayan kontrollerde → <740 kopya/100 mikrol



Artmış viral yük ∞ PTLD'yi düşündürür
Erken teşhiste yol gösterici

Wagner HJ. Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for EBV DNA detection. Transplantation 2001; 72:1012.

Stevens SJ. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. Blood 2001; 97:1165.

Green M. Predictive negative value of persistent low Epstein-Barr virus viral load after intestinal transplantation in children. Transplantation 2000; 70:593.

Tsai DE. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. Am J Transplant 2008; 8:1016.

EBV viral yükü olmayan hastalarda → PTLD daha az olası

Ancak tanıyı tamamen dışlamaz



Baldanti F. Post-transplant lymphoproliferative disorders and Epstein-Barr virus DNAemia in a cohort of lung transplant recipients. Virchows Arch 2011; 421.

Shimizu H. Discrepancy in EBV-DNA load between peripheral blood and cerebrospinal fluid in a patient with isolated CNS post-transplant lymphoproliferative disorder. Int J Hematol 2011; 94:495.

PREEMPTİF YAKLAŞIM

	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
A-KİT (5/85) Eşik viral yük >300 kopya	100	81	25	100

A-KİT, EBV- PTLD gelişen 13 hasta,

- ✓ Klinik yanıt verenlerde; Tedavi sonrası 72 saat içinde EBV-DNA düzeylerinde düşme
- ✓ Klinik yanıt vermeyenlerde; 72. saatte EBV-DNA düzeylerinde artış (klinik yanıt vermeyenlerin hepsinde)



Viral yük takibi, AKİT sonrası PTLD

- ✓ **Gelişiminin tahmin edilmesi ve**
- ✓ **Tedaviye yanıtın izlenmesinde yardımcı olabilir**
- ✓ **PTLD dışlanmasında daha faydalı olabilir**

van Esser JW. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell--depleted SCT. Blood 2001; 98:972.

Wagner HJ. Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. Transplantation 2001; 72:1012.

van Esser JW. Molecular quantification of viral load in plasma allows for fast and accurate prediction of response to therapy of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol 2001; 113:814.

Hoshino Y. Prospective monitoring of the Epstein-Barr virus DNA by a real-time quantitative polymerase chain reaction after allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol 2001; 115:105.

Lankester AC. Epstein-Barr virus (EBV)-DNA quantification in pediatric allogeneic stem cell recipients: prediction of EBV-associated lymphoproliferative disease. Blood 2002; 99:2630.

Wagner HJ. Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. Blood 2004; 103:3979.

Aalto SM. Epstein-Barr viral load and disease prediction in a large cohort of allogeneic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2007; 45:1305.

Allen U. Utility of semiquantitative polymerase chain reaction for Epstein-Barr virus to measure virus load in pediatric organ transplant recipients with and without posttransplant lymphoproliferative disease. Clin Infect Dis 2001; 33:145.

Sirvent-Von Buelzingsloewen A. A prospective study of Epstein-Barr virus load in 85 hematopoietic stem cell transplants. Bone Marrow Transplant 2002; 29:21.

PREEMPTİK YAKLAŞIM

Amerika rehberi

- EBV seronegatif SOT hastalarında
 - Takip ✓ (zayıf/düşük)
- EBV seropozitif SOT hastalarında
 - Takip X (güçlü/düşük)
 - İstisna:
 - İB nakil alıcıları (zayıf/düşük) ve
 - **PTLD sonrası yeniden nakil yapılan durumlar** (zayıf/düşük)



Ancak EBV DNAemi (-) ise;
✓ Yüksek riskli alıcılarda, nakil sonrası erken dönemde iyi bir **negatif öngörücüdür**

İngiliz ve Avrupa rehberi (BCSH/BTS, ESCMID, ECIL-2)

- SOT hastalarında evrensel izlem önermiyor (CIII)
- 1. EBV D+/A- SOT alıcılarında (primer EBV enf riski olan) ✓ (AII)
- 2. **AC** ve İB nakilli A (+) hastalarda ✓ (BIII)
- 3. **Akut rejekt tedavisi gören** EBV (+) SOT'ta ✓ (BIII)
- AKİT; yüksek riskli ise öneriyor ✓ (BII)
- O-KİT; X (DIII)
- HM; X (DIII, EIII)

REHBERLER PREEMPTİF YAKLAŞIM ÖNERİLERİ

		Profilaksi		Preemptif
		Antiviral	IVIG	
ISHLT (ABD, 2010)	Kalp ve AC nakli	X		
BCSH, BTS (İngiltere, 2010	SOT KİT	X ?		SOT: 1.D +/- A- SOT'ta (AII) 2.AC ve İB nakli A + ise (BIII) 3.Akut rejekt tdv gören EBV (+) (BIII)
ESCMID (Avrupa, 2014) EBPG (Avrupa, 2002)	SOT	D (+)/ A (-) ✓	✓	
ECIL (Avrupa, 2009)	A-KİT	X	X	Yüksek riskli hastada ✓ GVHD: ✓
	O-KİT	X	X	X
	HM	X	X	X
AST (ABD, 2019)	SOT	X	X	D +/- A - → ✓ A + → X (İB nakli ve PTLD sonrası re-nakilde önerir)

EBV ve PTLD'ye atfedilen semptom ± bulgular açısından yakından takip edilmelidir (BII)

EBV VİRAL YÜK TAKİBİ- HANGİ MATERYAL?

- ECIL

- Kan hücresi örnekleri (lenfosit) EBV PCR takibi önerilmez (DIII)

- Avrupa (ESCMID, BCSH/BTS), Amerika (AST)

- Öneri net değil (CIII)

- Kan hücresi örneklerinde (lenfosit) EBV viremi izlemi
- Plazma/ serum örneklerinde EBV viremi izlemi

Viral yük daha yüksek çıkar
Daha erken pozitifleşir → Primer enfeksiyon veya reaktivasyon için daha sensitiftir

HJ Wagner. Longitudinal analysis of Epstein-Barr viral load in plasma and peripheral blood mononuclear cells of transplanted patients by real-time polymerase chain reaction. *Transplantation*. 2002;74(5):656-664.

Daha düşük viral yük verir,
Daha geç pozitifleşir
Ama PTLD gibi EBV ilişkili hastalıkların saptanması ve takibinde daha özgündür



EBV VİRAL YÜK TAKİBİ- HANGİ CİHAZ ?

- DSÖ 2011 de EBV viral yükü için international standart (IS) geliştir
- Ancak...
 - Farklı laboratuvar değerlerini kıyaslamak zor
- Aynı örnek türü ve aynı test yöntemi ile tek bir laboratuvar da izlenmelidir (güçlü/orta)
- Laboratuvarlar arası karşılaştırma gerektiğinde, klinik örnekler kullanılarak resmî çapraz referanslama yapılmalıdır (güçlü/düşük)

EBV VİRAL YÜK TAKİBİ- EŞİK DEĞER

- Net öneri yok
- Tam kan veya plazmada genel olarak 100 kopya/ml anlamlı kabul edilmektedir,
- Ancak PTLD riski;
 - EBV DNA >1000 kopya/ml



- Nakil günü başlar
 - Haftada bir (BII)
 - EBV artışı varsa daha sık (CII)
- Nakil sonrası 3.ayda biter
 - GVHD
 - Haplo-KİT
 - Reaktivasyon oldu ise süre uzatılır (BII)

- Nakil günü izlem başlar
- İlk 3 ay; haftalık
- 1 yıla kadar; aylık

Nakil ilk haftasında izlem başlar (CIII)

- 3-6 ay; aylık
- 1 yıla kadar; 3 ayda bir
- 2-3 yıla kadar; 3-6 ayda bir
- D +/- A- ve takipte EBV viral yük artışı varsa;
 - >3 yıl

AST

- D (+)/ A (-) nakil/ A (+) İB nakli
 - Nakil sonrası **ilk yıl** haftalık-iki haftada bir takip
 - EBV DNAemisi geliştiğinde;
 - Enfeksiyonun akut döneminde haftalık,
 - Daha sonra set point sağlanana kadar giderek daha seyrek izlem yapılmalıdır (zayıf/çok düşük).
- D (-)/A (-) nakil;
 - Toplum kökenli enfeksiyon açısından aylık izlem düşünülebilir
- 1 yıldan sonra izlem,
 - İS dalgalanan, rejeksiyon atağı yaşayan veya viral “set point” oluşmamış hastalarda devam edebilir

EBV VİRAL YÜK TAKİBİ- SIKLIK

- ?
 - İlk 1 yılda daha sık,
 - Takip eden yıllarda takip aralıklarının açılması bireyselleştirilmelidir
 - Greft tipi, İS düzeyine ve devam edip-etmemesine (GVHD), takiplerde EBV viral yük durumuna

EBV VİRAL YÜK DIŞI NE TAKİP EDİLEBİLİR?

İdrar/ serumda monoklonal antikor (gamapati) takibi ?

- PTL'D'nin varlığı ya da ileride gelişimi açısından **erken uyarı işareti** olabilir
 - PTL'D (+) hastalarda gamapati → %71-85
 - PTL'D (-) hastalarda gamapati → %12-27
 - Klinik yanıt verenlerde; gamapati kaybolma oranı % 77
 - Remisyon tanısında PPD %91, NPD %100
 - Multivariate analizde; gamapati varlığında RR: 65.3

Lemoine A. Detection of gammopathy by serum protein electrophoresis for predicting and managing therapy of lymphoproliferative disorder in 911 recipients of liver transplants. *Blood*. 2001;98(5):1332-1338.

PTL'D'nin varlığı, ileride gelişimi ve tedavi yanıt izlenmesi açısından **erken uyarı işareti** olabilir

Ucuz, noninvaziv ve kolay uygulanabilir bir **tarama yöntemi**

PREEMPTİF YAKLAŞIM (VİREMİ TEDAVİSİ)

1. İS azaltılması (BIII; SOT, BII; KİT, zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi, B)

- İlk tercih
- Mümkünse azaltılmalı
- Rejekt açısından dikkatli olunmalıdır
- Dozlar, kan ilaç düzeyine göre ayarlanmalı

ESCMID, San-Juan R. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:109-18.

ECIL-2. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:757.

AST-2019. Allen UD. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13652

EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.1. Cancer risk after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 4:31.

PREEMPTİF YAKLAŞIM (VİREMİ TEDAVİSİ)

2. Antiviral tedavi (CIII; SOT, EII; KİT)

- EBV (-) SOT → VG → PTLĐ önlemede bir miktar faydalı
- EBV (+) SOT → G/ VG → EBV replikasyon inhibisyonuna faydasına dair kanıt yok
- Bazı uzmanlar; İS azaltılması + antiviral
 - Yeni enfeksiyonu ve EBV hücrelerinin lenfoproliferasyonunu azaltmak

ESCMID-2014

Antiviral ile 1-2 haftada kısmi yanıt gözlenmelidir
Yanıt alınmaz ise kesilir-

ESCMID, San-Juan R. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect. 2014 Sep;20 Suppl 7:109-18.

Tek başına preemptif müdahale olarak kullanılması önerilmez (güçlü/çok düşük)

ECIL-2009, AST-2019

Antiviral önerilmez (CIII, güçlü, çok düşük)

PREEMPTİF YAKLAŞIM (VİREMİ TEDAVİSİ)

3. Rituksimab (Anti CD20 monoklonal ab) ile pre-emptif tedavi (C-III; SOT, AII; KİT)
- EBV ile enfekte B hücrelerinin yüzeyindeki B hücreye özgü antijenleri hedef alır
 - Preemptif etkinlik;
 - KİT' de gösterilmiş
 - SOT' ta veri yok (CIII)

ESCMID, San-Juan R. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect. 2014 Sep;20 Suppl 7:109-18.

ECIL-2. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplant 2009; 43:757.

AST-2019. Allen UD. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13652

PREEMPTİF YAKLAŞIM (VİREMİ TEDAVİSİ)

4. Adaptif T hücre tedavisi (otojen/third-party allogeneic) (C-III)

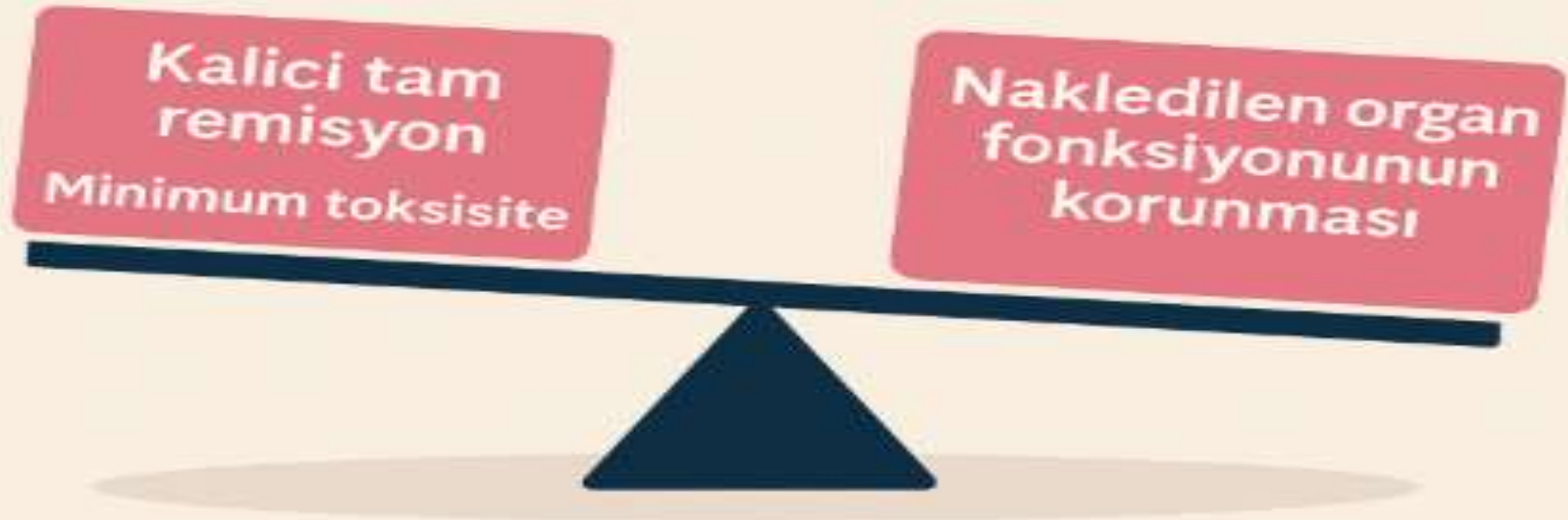
- Virüse özgü sitotoksik T lenfositler (EBV-CTL) ile immünoterapi
- **A-KİT; önlemede başarılı (CII)**
- **SOT; sınırlı veri (CIII)**
- Bu yaklaşımın özellikle yüksek riskli vakalar için profilaktik tedavi olarak en uygun yöntem olması mümkün
- Önemli yan etkisi ve bağışıklık üzerine olumsuz etkisi yoktur (X rituksimab)
- Klinik çalışmalarda kullanılmaktadır

PREEMPTİF YAKLAŞIM - YANIT

- Preemptif tedaviye yanıt,
 - Tedavinin ilk haftasında EBV-DNA yükünde en az 1 log'luk azalma (BIII)
 - Özellikle Rituksimab alan hastalarda;
 - Bu hastalarda tekrarlanan tedavilerde, hücrelerde (PTLD hücrelerinde) CD20 ekspresyonu baskılanması sonucu refrakter özellik kazanabilir (rituksimaba dirençli (refrakter) PTLD)
- Diğer hematoloji hastaları için **rutin izlem ve preemptif tedavi gerekli görülmemektedir** (DIII)

TEDAVİ

Tedavinin amacı



TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

- Hastanın performans durumu
- Eşlik eden hastalıkları,
- Nakil türü,
- Kullanılan İS tedavi rejimi,
- Greftin durumu, fonksiyonu,
- Greft gerekliliği,
- Greft başarısızlığı ?, GVHD varlığı ?
- PTLD histolojik ve klinik evresi
- Gebelik planı
- Kardiyak inceleme (antrasiklin bazlı KT)
- HIV, HBV serolojisi,
- EBV PCR, CMV PCR
- Toraks, abdomen, pelvik BT
- PET/ BT
- Sitopeni varsa kemik iliği biyopsisi
- SSS tutlumu şüphesi varsa; gadolinyum MR ve BOS analizi

TEDAVİ SEÇENEKLER – SEÇİM

PTLD alt tipi, nakil tipi, tedaviden beklenen yanıt süresi, toksisiteler dikkate alınmalıdır
Hedef; PTLD eradikasyonu + greft fonksiyonunun korunması

- İmmünosüpresyonun azaltılması (BII)
 - Rituksimab ile immünoterapi (yalnızca CD20 pozitif PTLD) (AII)
 - Kemoterapi
 - Radyoterapi
 - Bunların bir kombinasyonu
- } ECIL-2; ikincil tedavi CIII
- İkincil tedavi
 - EBV'ye özgü sitotoksik T lenfositler (CTL) ile adaptif immünoterapi (CII)
 - Allogeneic EBV- CTL
 - Autologous EBV-CTL (CIII)

TEDAVİ

ERKEN LEZYONLAR

1 Erken lezyon

- İS azaltılması
 - Rezidü hastalık olanlar yada tolere edemeyenler
 - Diğer tedaviler

Cerrahi ± RT

3 Monomorfik PTLD

- CD20 (+) PTLD
 - İS azaltılması + rituksimab ± KT
- CD20 (-) PTLD
 - İS azaltılması + KT

Toksite riski

Rituksimab + KT > RIS ± rituksimab

2 Polimorfik PTLD

- CD20 (+) PTLD
 - İS azaltılması + rituksimab
- KT

Kemoterapi sırasında greft fonksiyonunun kaybı endişesi;
Çok düşük greft kaybı oranları bildirilmiş

4 HL benzeri PTLD

- HL gibi tedavi

TEDAVİ- ANTİVİRALLER

- Antiviraller; önerilmez (EIII)



- CMV spesifik IG; önerilmez (DIII)
- IFN alfa, IVIG; önerilmez (CIII)

EBV pozitif B-hücreli lenfomada, antiviral tedavi başlanabilir.

En az 1 ay süreyle veya EBV replikasyon düzeyine göre uygulanmalıdır (C)

EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.1. Cancer risk after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* **2002**; 17 Suppl 4:31.

TEDAVİ YANITI

- RIS'e yanıt;
 - Genellikle 2–4 hafta içinde görülür
 - Tümör boyutundaki değişim,
 - LDH düzeyinin azalması ve
 - Sistemik semptomların düzelmesi ile değerlendirilir

TEDAVİ YANITI

- EBV pozitif PTLĐ tedavi yanıtının izlenmesi amacıyla;
 - Periferik kanda rutin EBV viral yük izlemi önerilmez (zayıf/çok düşük) (BCSH and BTS, AST)

PROGNOZ

- Genel sağkalım %25 - 35

- **Kötü prognoz ile ilişkili faktörler;**

- Monomorfik PTLD
 - Mortalite %80'e varan yayınlar mevcut
 - T hücreli lenfomalar, mortalite en yüksek
- EBV (-) PTLD
- Kötü ECOG
- Greft tutulumu
- Yüksek LDH

- **İyi prognoz ile ilişkili faktörler;**

- CD20 (+) PTLD'de rituksimab kullanımı
- Genç yaş (<60 yaş)
- SSS ve seröz membran dışı tutulumlar
- Polimorfik PTLD

Savage P. Post-transplantation lymphoproliferative disease. QJM. 1997;90(8):497.

Leblond V. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. J Clin Oncol. 2001;19(3):772.

Trofe J. Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. Am J Transplant. 2005;5(4 Pt 1):775.

Ghobrial IM. Prognostic analysis for survival in adult solid organ transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disorders. J Clin Oncol. 2005;23(30):7574.

Oton AB. Clinical and pathological prognostic markers for survival in adult patients with post-transplant lymphoproliferative disorders in solid transplant. Leuk Lymphoma. 2008;49(9):1738.

Parker A. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol. 2010 Jun;149(5):693-705.

- EBV-PTLD, nakil sonrası en sık görülen malignite olup mortalitesi yüksektir
- Risk faktörlerinin farkında olmak
- Şüphelenmek önemli; B semptomları + LAP + Laboratuvar anormalliği + ektranodal tutulum bulguları
- Transplant hastasında patoloji uyarılmalı
- Multidisipliner yaklaşım ile takip

TEŞEKKÜRLER