

POVEZANOST VIRUSNIH BOLESTI I TUMORA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, LJUBICA BUBIĆ-FILIPI, VESNA LOVČIĆ¹,
IVA RATKOVIĆ i PETAR KES

Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, Zagreb i ¹Centar za dijalizu, Opća bolnica Bjelovar, Bjelovar, Hrvatska

Uporaba imunosupresijskih lijekova povezuje se s povećanom učestalosti različitih zloćudnih bolesti. Etiologija posttransplantacijskih zloćudnih bolesti je multifaktorska te uključuje i oslabljen imunološki odgovor na različite virusne infekcije, neodgovarajuće uklanjanje oštećenih stanica, kao i oslabljenu mogućnost popravka lomova DNK. Među viruse koji se povezuju s pojavom tumora nakon transplantacije bubrega ubrajaju se EBV, HHV-8, virus Merkelovih stanica, virusi hepatitisa B i C, te BK virus. CMV se povezuje s karcinomom debelog crijeva. Dosadašnje se spoznaje uglavnom temelje na pojedinačnim slučajevima opisanim u literaturi. Potrebna su daljnja istraživanja kojima bi se potvrdila povezanost virusnih infekcija s razvojem tumora nakon transplantacije bubrega.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, virus, tumor, imunosupresija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Transplantacija bubrega je metoda izbora u nadomještanju bubrežne funkcije u svih bolesnika koji nemaju kontraindikacije za operativni zahvat i/ili primjenu imunosupresije. Brojne studije pokazuju da je transplantacija bubrega povezana s boljim preživljenjem bolesnika u odnosu na dijalizu, a bolesnici imaju i bolju kvalitetu života. Nakon godinu dana od transplantacije postiže se i značajna korist za društvo u cjelini budući da je uspješna transplantacija bubrega najjeftinija metoda nadomještanja bubrežne funkcije.

Sprječavanje akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega postiže se uporabom imunosupresijskih lijekova. U eri suvremene imunosupresije, kada je na tržištu dostupan veliki broj različitih lijekova, akutna odbacivanja su manje značajan problem, a u prvi plan izbija problem razvoja komplikacija imunosupresijske terapije i dugotrajnog preživljenja presatka i primatelja.

Uporaba imunosupresijskih lijekova povezuje se s povećanom učestalosti različitih zloćudnih bolesti.

Kao čimbenici rizika za razvoj tumora osim intenziteta i trajanja imunosupresije, izlaganja suncu za tumore kože, kao proonkogeni se čimbenici navode i virusne bolesti, ali i osnovna bubrežna bolest primatelja (primjerice endemska nefropatija) (1). Dakle, etiologija posttransplantacijskih zloćudnih bolesti je multifaktorska te uključuje i oslabljen imunološki odgovor na različite virusne infekcije, neodgovarajuće uklanjanje oštećenih stanica, kao i oslabljenu mogućnost popravka lomova DNK (deoksiribonukleinska kiselina).

U ovom radu donosimo pregled virusnih infekcija koje mogu doprinosti razvoju tumora nakon transplantacije bubrega.

EPSTEIN BARROV VIRUS

Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest

Epstein Barrov virus pripada skupini herpes virusa. Povezuje se s infektivnom mononukleozom i Burkittovim limfomom. U bolesnika s infektivnom

mononukleozom se relativno često susreću patološke promjene na bubrezima i to najčešće proteinurija i/ili hematurija, dok su u bolesnika s Burkittovim limfomom bubrezne komplikacije rijetke. Nakon transplantacije bubrega EBV postaje izuzetno važan patogen koji se povezuje s razvojem tumora limfoidnih organa.

Pojmom posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti (PTLD, od engl. PostTransplantation Lymphoproliferative Disease) je obuhvaćena heterogena skupina limfoproliferativnih bolesti koje se javljaju u bolesnika s transplantiranim organom. Većina potječe od B-limfocita, dok se T-stanični limfomi susreću izuzetno rijetko. Osobito su rijetki slučajevi T-staničnog limfoma povezani s EBV infekcijom. Do sada je opisano svega 16 takvih bolesnika. Bolest može zahvatiti gastrointestinalni trakt, pluća, koštano srž, slezenu, kožu ili jetru. Smatra se da EBV može utjecati na izraženost CD21 receptora na T-limfocitima potičući malignu alteraciju. Liječenje uključuje kombinaciju kirurškog pristupa, smanjivanja doze imunosupresijskih lijekova, kemoterapiju i/ili zračenje. Jednogodišnje se preživljenje bolesnika kreće oko 50% (2).

Dockrell i sur. su u pregledu literature od 21 istraženog slučaja T staničnog limfoma u 8 slučajeva imali potvrđenu EBV infekciju (38%) (3). Istraživači zaključuju da je većina PTLD potaknuta EBV infekcijom zbog gubitka imunološke kontrole EBV-pozitivnih B limfocita. Prema tome, čimbenici rizika za razvoj PTLD su odraz nedostatka EBV imunosti i uključuju mlađu dob, izostanak kontakta s EBV prije transplantacije, stupanj i tip imunosupresije, vrstu transplantacije i vrijeme nakon transplantacije. PTLD se najčešće javlja unutar prve godine nakon transplantacije kada je i najjači intenzitet imunosupresije (4).

U bolesnice kojoj je učinjena druga transplantacija bubrega, 6 mjeseci nakon transplantacije smo verificirali kožni T stanični PTLD (5). Također smo opisali slučaj bolesnice s PTLD u zidu limfocele. Bolesnica je imala pozitivan EBV IgG prije transplantacije. Patohistološka analiza je pokazala da se radi o EBV-pozitivnom, CD-20 pozitivnom limfomu (6).

Kolorektalni karcinom

Pozitivan EBV je pronađen u čak 30,6% uzoraka kolorektalnog karcinoma u bolesnika s transplantiranim bubrega (7). Tek preostaje odrediti kliničko značenje navedenog nalaza i ispitati moguću uzročnu povezanost između EBV i kolorektalnog karcinoma.

KAPOSIJEV SARKOM I HUMANI HERPES VIRUS-8

Humani herpes virus-8 pripada skupini herpes virusa. Prisutan je u svim oblicima Kaposijevog sarkoma: klasičnom, endemskom i posttransplantacijskom obliku. Prenosi se s darivatelja na primatelja bubrega ili srca (8). U skupini bolesnika s transplantiranim bubregom iz Saudijske Arabije specifična anti-HHV-8 protutijela su bila prisutna u 92% bolesnika s KS u odnosu prema 28% bolesnika bez tumora (9). U studiji koja je pratila 400 primatelja bubrega, 32 je u vrijeme transplantacije imalo protutijela protiv HHV-8. Nakon tri godine praćenja, u skupini bolesnika s negativnim protutijelima nije bilo slučajeva KS, dok je 28% HHV-8 pozitivnih bolesnika razvilo KS (10). Mi smo do sada zabilježili 5 slučajeva Kaposijevog sarkoma, ali nismo bili u mogućnosti odrediti HHV-8.

Na temelju dosadašnjih spoznaja o povezanosti HHV-8 i razvoja Kaposijevog sarkoma nakon transplantacije, bilo bi korisno odrediti HHV-8 status prije transplantacije bubrega. Takvim bi bolesnicima trebalo preporučiti transplantaciju nižeg imunološkog rizika kako bi se smanjila vjerojatnost razvoja zloćudne bolesti. Imunosupresijski protokol u bolesnika s pozitivnim HHV-8 bi trebalo temeljiti na primjeni mTOR inhibitora.

mTOR inhibitori (sirolimus, everolimus) djeluju kao inhibitori VEGF (od engl. Vascular Epithelial Growth Factor). Kako je Kaposijev sarkom u svojoj osnovi vaskularni tumor, mTOR inhibitori mogu dovesti do potpunog povlačenja tumorskih promjena, uz očuvanje funkcije presatka.

U našoj je ustanovi liječeno 5 bolesnika s Kaposijevim sarkomom nakon transplantacije bubrega. Poslije uvođenja sirolimusa u imunosupresijske protokole, liječenje Kaposijevog sarkoma značajno je napredovalo budući da sirolimus dovodi do povlačenja tumoroznih promjena (11).

PLANOCELULARNI KARCINOM KOŽE I HUMANI PAPILOMA VIRUS

HPV DNA se može dokazati u 65-90% tumora kože koji se razvijaju nakon transplantacije bubrega (12-14). Često je unutar pojedine tumorske tvorbe prisutno više različitih tipova HPV (15). Budući da se HPV često nalazi i u bradavicama, folikulima dlake i keratotičnim lezijama, podjednako u bolesnika s

tumorom kože ili bez tumora kože, još uvijek nema sigurnih dokaza o uzročnoj povezanosti HPV s razvojem tumora kože u bolesnika s transplantiranim bubregom.

VIRUS MERKELOVIH STANICA

Tumor Merkelovih stanica (TMS) je rijedak, agresivan tumor kože neuroendokrinog podrijetla. Pojavnost mu raste s dobi, a dvostruko se češće javlja u muškaraca. Smatra se da važnu ulogu u razvoju tumora Merkelovih stanica ima izlaganje ultraljubičastom zračenju. Učestalost TMS je povećana u populaciji imunokompromitiranih bolesnika. Nedavno je u bolesnika s TMS identificiran genom novog polioma virusa veličine 5387 parova baza koji je nazvan polioma virusom Merkelovih stanica (16). Antigeni virusa bili su prisutni u 40,5% bolesnika s TMS u samo 0,9% ljudi iz kontrolne skupine. U bolesnika koji su razvili metastatsku bolest, širenju bolesti je prethodio porast titra tumorskih antigena (17). Mi smo zabilježili jedan slučaj tumora Merkelovih stanica kože lica u bolesnika s transplantiranim bubregom, ali nismo bili u mogućnosti odrediti virus Merkelovih stanica.

HEPATOCELULARNI KARCINOM I VIRUSI HEPATITISA B I C

Infekcija hepatitisom B i/ili C je u bolesnika na kroničnom programu dijalize u vrijeme prije uporabe eritropoetina bila relativno česta prvenstveno zbog potrebe za učestalim transfuzijama koncentrata eritrocita u ispravljanju anemije. U današnje je vrijeme udio bolesnika s HBV ili HCV infekcijom u razvijenim zemljama u stalnom opadanju zbog primjene eritropoetina, ali i strogih mjera nadzora sprječavanja širenja infekcije u centrima za dijalizu.

U skupini od 32 806 HCV pozitivnih bolesnika, zabilježena su 262 slučaja HCC. Bolesnici s cirozom, azijati i alkoholičari su imali najviši rizik za razvoj HCC. Povećan rizik za razvoj HCC je zabilježen i u bolesnika sa šećernom bolesti, bolesnika starije životne dobi i muškog spola (18).

U registru SAD (223,660 primatelja u razdoblju od 1987. do 2005. godine) zabilježena su 74 slučaja HCC, što daje incidenciju od 6.5 na 100,000 osoba-godina među primateljima solidnih organa (bez

jetre), a 25 na 100,000 osoba-godina među primateljima jetre. Čimbenici rizika za razvoj HCC među primateljima solidnih organa (bez jetre) bili su HBs antigenemija, HCV infekcija i dijabetes melitus (19). Tajvan je zemlja s endemskim područjima HBV infekcije zbog čega je u toj zemlji HCC najčešći tumor u posttransplantacijskom razdoblju (20,21).

U retrospektivnoj studiji provedenoj u Argentini od 534 primatelja bubrega, šestoro je razvilo HCC (1,12%), odnosno 2,29% primatelja s kroničnim virusnim hepatitisom. Petorica bolesnika su bila muškog spola, svi s kroničnim virusnim hepatitisom (3 HBV, 1 HCV i 2 HBV i HCV). Hepatocelularni karcinom je dijagnosticiran 45 do 244 mjeseca nakon transplantacije. Ukupno preživljenje nakon dijagnoze HCC je iznosilo u prosjeku 4,5 mjeseca (raspon 1-12 mjeseci) (22). Svi su bolesnici dijagnosticirani u uznapređovalom stadiju bolesti, što pokazuje da bolesnike s kroničnim virusnim hepatitisom treba redovito pratiti kako bi se eventualan razvoj tumora otkrilo u ranoj fazi.

U Hong Kongu hepatocelularni karcinom čini 20% svih malignih bolesti u primatelja bubrega zbog endemske rasprostranjenosti HBV u tom području. Chok i sur. su pokazali da se redovitim praćenjem bolesnika (alfa-fetoprotein i UZV jetre) tumor otkriva u subkliničkom stadiju i čime se postiže značajno bolje preživljenje (do 64 mjeseca) (23).

BK VIRUS

BK virus uzrokuje tubulopatiju odgovornu za disfunkciju presatka. Dokazan je i u glomerulima te u jezgrama parijetalnih epitelnih stanica (24). Opisani su i slučajevi vaskulopatije povezane s endotelnim lezijama i zahvaćanjem glomerula uz infekciju BK virusom u bolesnika s transplantiranim bubregom (25).

Wang i sur. su u tri slučaja pronašli povezanost infekcije BK virusom i razvoja tumora uroepitela u bolesnika s transplantiranim bubregom (26). BK virus kao uzročnik papilarnog karcinoma bubrega je naglašen i u slučaju transplantacije bubrega sa živog odraslog darivatelja na dijete (27). BK virus, ali ne i ostali virusi (herpes simpleks 1-2, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barrov virus (EBV), i varicela zoster), dokazan je u tumoru bubrežnih stanica transplantiranog bubrega, ali i u tkivu metastaza (28) što pruža dokaz za etiološku povezanost BK virusa s tumorima urotrakta u bolesnika s transplantatom.

CMV

Intenzivnija imunosupresijska terapija ima kao posljedicu pojavu oportunističkih infekcija među kojima se osobito često javlja infekcija citomegalovirusom (CMV) (29,30). U studiji Adanija i sur. svi su bolesnici koji su razvili kolorektalni karcinom unutar 3 mjeseca od transplantacije imali reaktivaciju CMV i EBV infekcije (31). Poznato je da CMV napada sluznicu crijeva i izaziva proljevaste stolice. Tek treba razjasniti ulogu CMV u razvoju tumora sluznice crijeva budući da se radi o virusu koji uzrokuje vakuolizaciju stanica i moguće promjene genoma. Može li utjecati na razvoj neoplazme?

Opisan je slučaj razvoja nefrogenog adenoma uretera u bolesnika nakon transplantacije bubrega. Radi se o benignoj leziji urinarnog trakta za koju se smatra da je posljedica metaplastične reakcije na ozljedu uroepitela. Uglavnom se javlja u mokraćnom mjehuru, a vrlo rijetko u ureteru. Autori opisuju slučaj bolesnika s nefrogenim adenomom uretera u kojem je imunohistokemijski dokazan CMV (32).

ZAKLJUČAK

Virusne infekcije mogu potaknuti razvoj zloćudnih bolesti, osobito u skupini imunokompromitiranih bolesnika. Poznavanje virusnog statusa prije transplantacije omogućava poduzimanje preventivnih mjera kako bi se smanjilo rizik za razvoj tumora individualiziranjem imunosupresije. Preporučuje se primjena antivirusne profilakse i uporaba manje intenzivnih imunosupresijskih protokola.

LITERATURA

1. Basic-Jukic N, Hrsak-Puljic I, Kes P i sur. Renal transplantation in patients with Balkan endemic nephropathy. *Transplant Proc* 2007; 39: 1432-5.
2. Sivaraman P, Lye WC. Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma in solid organ transplant recipients. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 366-8.
3. Dockrell DH, Strickler JG, Paya CV. Epstein-Barr virus-induced T cell lymphoma in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 180-2.
4. Jacobson CA, LaCasce AS. Lymphoma: risk and response after solid organ transplant. *Oncology* 2010; 24: 936-44.
5. Basic-Jukic N, Kes P, Bubic-Filipi L, Coric M. An unusual case of forehead post-transplant lymphoproliferative disease. *Kidney Int* 2008; 73: 136.
6. Basic-Jukic N, Kes P, Coric M, Kastelan Z, Pasini J, Bubic-Filipi L. Posttransplant lymphoproliferative disorder in the wall of a lymphocele: a case report. *Transplant Proc* 2009; 41: 1966-8.
7. Park JM, Choi MG, Kim SW i sur. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* 2010; 10: 2043-50.
8. Regamey N, Tamm M, Wernli M i sur. Transmission of human herpes virus 8 infection from renal transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998; 339: 1358-61.
9. Qunibi W, Al-Furayh O, Almehari K i sur. Serologic association of human herpesvirus eight with post-transplant Kaposi's sarcoma in Saudi Arabia. *Transplantation* 1998; 65: 583-7.
10. Frances C, Mouquet C, Marcelin AG i sur. Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpes virus-8 infection. *Transplantation* 2000; 69: 1776-81.
11. Bubic-Filipi Lj, Basic-Jukic N, Pasini J, Kastelan Z, Kes P. Clinical features of Kaposi's sarcoma in Croatian renal transplant recipients. *Prilozi* 2009; 30: 175-84.
12. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM i sur. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 2000; 61: 289-93.
13. Arends MJ, Benton EC, McLaren KM i sur. Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumors and greater risk of anogenital malignancy. *Br J Cancer* 1997; 75: 722-7.
14. Meyer T, Arndt R, Nindl I i sur. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transpl Int* 2003; 16: 146-53.
15. Berkhout RJ, Bouwes Bavinck JN, ter Schegget J. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2087-94.
16. Rollison DE, Giuliano AR, Becker JC. New virus associated with merkel cell carcinoma development. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 874-80.
17. Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG i sur. Antibodies to merkel cell polyomavirus T antigen oncoproteins reflect tumor burden in merkel cell carcinoma patients. *Cancer Res*. 2010; 70: 8388-97.
18. Henderson WA, Shankar R, Gill JM i sur. Hepatitis C progressing to hepatocellular carcinoma: the HCV dialysis patient in dilemma. *J Viral Hepat* 2010; 17: 59-64.
19. Hoffmann CJ, Subramanian AK, Cameron AM, Engels EA. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 784-90.

20. Hsu NW, Chuang FR, Chen YT, Chen CL, Cheng YF. Hepatocellular carcinoma in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2010; 42: 811-3.
21. Chuang CH, Chien YS, Cheng YT, Chen YT, Hu TH, Hsieh H. Hepatocellular carcinoma in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2008; 40: 2392-4.
22. Ridruejo E, Mando OG, Davalos M, Diaz C, Vilches A. Hepatocelular carcinoma in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2005; 37: 2086-8.
23. Chok KS, Lam CM, Li FK i sur. Management of hepatocellular carcinoma in renal transplant recipients. *J Surg Oncol* 2004; 87: 139-42.
24. Fan WC, King KL, Loong CC, Wu CW. Hepatocellular carcinoma after renal transplantation: the long-term impact of cirrhosis on chronic hepatitis B virus infection. *Transplant proc* 2006; 38: 2080-3.
25. Nebuloni M, Tosoni A, Boldovini R i sur. BK virus renal infection in a patient with AIDS. *Arch Path Lab Med* 1999; 123: 807-11.
26. Petrogiannis-Halioitis T, Sakoulas G, Kirby J i sur. BK-related polyoma virus vasculopathy in a renal transplant recipient. *N Engl J Med* 2001; 345: 1250-5.
27. Wang HH, Liu KL, Chu SH, Tian YC, Lai PC, Chiang YJ. BK virus infection in association with post-transplant urothelial carcinoma. *Transplant Proc* 2009; 41: 165-6.
28. Emerson LL, Carney HM, Layfield LJ, Sherbotie JR. Collecting duct carcinoma arising in association with BK nephropathy post-transplantation in a pediatric patient. A case report with immunohistochemical and in situ hybridization study. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 600-5.
29. Narayanan M, Szymanski J, Slavcheva E i sur. BK virus associated renal cell carcinoma: case presentation with optimized PCR and other diagnostic tests. *Am J Transplant* 2007; 7: 1666-71.
30. Basic-Jukic N, Racki S, Kes P, Mustapic Z. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Acta Med Croatica* 2008; 62 Suppl 1: 69-75.
31. Basic-Jukic N, Kes P, Bubic-Filipi LJ, Puretic Z, Brunetta B, Pasini J. Does mycophenolate mofetil increase the incidence of cytomegalovirus disease compared with azathioprine after cadaveric kidney transplantation? *Transplant Proc* 2005; 37: 850-1.
32. Adani GL, Baccarani U, Lorenzin D i sur. De novo gastrointestinal tumours after renal transplantation: role of CMV and EBV viruses. *Clin Transplant* 2006; 20: 457-60.
33. Hung SY, Tseng HH, Chung HM. Nephrogenic adenoma associated with cytomegalovirus infection of the ureter in a renal transplant patient: presentation as ureteral obstruction. *Transpl Int* 2001; 14:111-4.

S U M M A R Y

ASSOCIATION BETWEEN VIRAL INFECTIONS AND POST-TRANSPLANT MALIGNANCIES IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

N. BAŠIĆ-JUKIĆ, LJ. BUBIĆ-FILIP, V. LOVČIĆ, I. RATKOVIĆ and P. KES

*Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb,
Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis, Zagreb, Croatia*

Immunosuppressive treatment is associated with an increased incidence of different malignant diseases. The etiology of post-transplant malignancies is multifactorial and includes decreased immune response to different viral infections, inappropriate removal of damaged cells, and impaired ability to repair DNA. EBV, HHV-8, Merkel cell virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and BK virus are all considered to be involved in the etiology of post-transplant malignancies. CMV has been considered as a potential causative factor in the development of colon cancer. However, current knowledge is mainly based on case reports. Further studies are needed to establish the causative role of different viruses in the etiology and pathogenesis of different malignant diseases in renal transplant population.

Key words: renal transplantation, virus, malignancy, immunosuppression