



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

Nieto-Ríos, John Fredy; Gómez de los Ríos, Sandra Milena; Serna Higueta, Lina María;

Gálvez Cárdenas, Kenny Mauricio

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante de órgano sólido

Iatreia, vol. 29, núm. 3, julio-septiembre, 2016, pp. 312-322

Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180546208006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Enfermedad linfoproliferativa postrasplante de órgano sólido

John Fredy Nieto-Ríos<sup>1</sup>, Sandra Milena Gómez de los Ríos<sup>2</sup>,  
Lina María Serna Higueta<sup>3</sup>, Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas<sup>4</sup>

## RESUMEN

Con la denominación *enfermedad linfoproliferativa postrasplante* (ELPT) se conoce un grupo de trastornos que se pueden presentar con posterioridad al trasplante de órganos sólidos, con incidencia variable dependiendo del tipo de órgano trasplantado. La presentación clínica inespecífica de esta enfermedad, el compromiso extranodal y su amplio espectro histopatológico hacen que tanto la clasificación como el tratamiento sean complejos. Esta revisión presenta una actualización sobre la ELPT en pacientes con trasplante de órgano sólido.

## PALABRAS CLAVE

*Infecciones por Virus de Epstein-Barr; Trasplante de Órganos; Trastornos Linfoproliferativos*

## SUMMARY

### Post-transplant lymphoproliferative disease

Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) is a group of disorders that may occur after transplantation. Its incidence is variable according to the transplanted organ. The clinical variability of this disease, its extra-nodal involvement and its broad histopathological spectrum make both classification and management very complex. This review provides an update about PTLD in patients with solid organ transplantation.

## KEY WORDS

*Epstein-Barr Virus Infections; Lymphoproliferative Disorders; Organ Transplantation*

---

<sup>1</sup> Nefrólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Residente de Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Nefróloga Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Hematólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Lina María Serna Higueta; lm.serna@hotmail.com

Recibido: julio 10 de 2015

Aceptado: septiembre 25 de 2015

Cómo citar: Nieto-Ríos JF, Gómez de los Ríos SM, Serna-Higueta LM, Gálvez-Cárdenas KM. Enfermedad linfoproliferativa postrasplante de órgano sólido. Iatreia. 2016 Jul-Sep;29(3):312-322. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n3a06.

RESUMO

Doença linfoproliferativa pós-transplante de órgão sólido

Com a denominação *doença linfoproliferativa pós-transplante* (ELPT) se conhece um grupo de transtornos que se podem apresentar com posterioridade ao transplante de órgãos sólidos, com incidência variável dependendo do tipo de órgão transplantado. A apresentação clínica inespecífica desta doença, o compromisso extranodal e seu amplo espectro histopatológico fazem que tanto a classificação como o tratamento sejam complexos. Esta revisão apresenta uma atualização sobre a ELPT em pacientes com transplante de órgão sólido.

PALAVRAS CHAVE

*Infeções por Vírus de Epstein-Barr; Transplante de Órgãos; Transtornos Linfoproliferativos*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) es una complicación grave y potencialmente fatal tanto del trasplante de órganos sólidos como del de células hematopoyéticas. No hay una definición universal de la enfermedad, pero el término describe un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos, que varían desde mononucleosis infecciosa e hiperplasia linfoide hasta linfomas invasivos (1). La mayoría se asocian con infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y parecen representar proliferaciones de células B o más raramente de células T que ocurren

en el contexto de una vigilancia inmune disminuida secundaria al uso de drogas inmunosupresoras para prevenir el rechazo (2). La ELPT ocurre en 1 % a 20 % de los pacientes trasplantados y su incidencia depende del tipo de órgano y de factores adicionales (3). Esta revisión presenta una actualización sobre la ELPT en pacientes con trasplante de órgano sólido con énfasis en el trasplante renal.

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia de ELPT es diferente en niños y adultos y varía de acuerdo con el tipo de órgano trasplantado, con mayor prevalencia durante el primer año postrasplante. Se ha informado su ocurrencia en 13 % a 33 % de los receptores de trasplante multivisceral; 7 % a 11 % de los de intestino; 9,4 % de los de corazón-pulmón; 1,8 % a 7,9 % de los de pulmón; 3,4 % de los de corazón; 2,2 % de los de hígado y 1 % de los de riñón (3). Entre las hipótesis propuestas para estas diferencias están las variaciones en los protocolos de inmunosupresión y las diferencias intrínsecas entre los tejidos que pueden también contribuir a la patogénesis de la enfermedad. Algunos factores que se han relacionado con la mayor incidencia encontrada en los pacientes trasplantados de pulmón e intestino son las grandes poblaciones de tejido linfoide transferidas, lo que facilita la transmisión del VEB, así como alteraciones en la integridad de la mucosa o una secreción deficiente de inmunoglobulina A (IgA) (3). Otros factores de riesgo que se han relacionado con la ELPT son la edad menor de 10 años o mayor de 60 años, la raza blanca, la inmunosupresión potente, otras infecciones virales, etc. (4) (tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo para ELPT (3,4,28,29)

Edad: menor de 10 años o mayor de 60 años
Raza blanca (trasplante renal)
Serología negativa para VEB en el momento del trasplante
Infección aguda por VEB
Otras infecciones: CMV, hepatitis C
Inmunosupresión prolongada
Inductores OKT3 y timoglobulina
Tacrolimus y ciclosporina (más el primero en niños)
Trasplante multivisceral > intestino > pulmón > corazón/pulmón > corazón > riñón
Presencia de malignidades pretrasplante

La incidencia de ELPT tiene una distribución bimodal, con un pico temprano (primeros dos años postrasplante), y uno tardío, con diferencias en los factores de riesgo y los hallazgos histológicos, lo que sugiere mecanismos diferentes para su producción. Los casos tempranos parecen ser mediados principalmente por la infección con VEB en el contexto de la inmunosupresión profunda, y los tardíos se relacionan con la inmunosupresión prolongada, la edad avanzada y probablemente la exposición a agentes específicos, lo cual se ha evidenciado en diferentes estudios (5-8).

En diversos análisis se ha enfatizado la importancia de la infección primaria con VEB en el riesgo de desarrollar ELPT; en ellos, los pacientes seronegativos tienen una incidencia mayor de ELPT al compararlos con los seropositivos. Si bien el riesgo de ELPT es mayor en quienes desarrollan infección primaria, el VEB también tiene un papel patogénico importante en los individuos previamente infectados (3). Como todos los herpes virus, el VEB se caracteriza por su persistencia en el hospedero. La respuesta inmune normal, por medio de los linfocitos T citotóxicos específicos para VEB, controla la replicación viral y evita la proliferación de células B transformadas por la infección. En presencia de inmunosupresión depletores de linfocitos T, este equilibrio se altera y puede ocurrir linfoproliferación (9). La inmunosupresión intensa se identifica frecuentemente como un factor de riesgo concomitante para desarrollar ELPT temprana en los individuos seropositivos. Sin embargo, la evidencia de infección por VEB no es un prerrequisito para el diagnóstico (3).

Otro factor asociado al desarrollo de ELPT es la infección por citomegalovirus (CMV): se observa un riesgo mayor de ELPT en los pacientes con discordancia en la serología (donante +, receptor -). Existe una relación sinérgica importante entre los siguientes factores de riesgo: seronegatividad pretrasplante para EBV, discordancia para CMV y tratamiento con OKT3 (anti-CD3). Los pacientes con estos tres factores tuvieron una incidencia aumentada de ELPT fatal o del sistema nervioso central con un RR de 654 (IC 95 %: 368-1162) comparados con una baja incidencia cuando ninguno de los factores estaba presente (0,458 casos por 100 personas año) (10). El desarrollo de enfermedad por CMV en pacientes con infección primaria por VEB

aumentó significativamente el riesgo de ELPT en una serie de 40 adultos con trasplante hepático (RR: 7,3; IC 95 %: 2,36-22,6) (11).

También se ha implicado al virus de la hepatitis C como un factor de riesgo en la génesis de ELPT. Un análisis de 157 pacientes con trasplante hepático evaluó la incidencia de ELPT en relación con la indicación para el trasplante, la inducción e inmunosupresión de mantenimiento, los episodios de rechazo agudo y la infección por VEB (12). La probabilidad a 4 años de ELPT fue significativamente mayor en pacientes con cirrosis hepática por el virus C como enfermedad de base al compararlo con otras causas (12,3 % frente a 2,2 %, respectivamente,  $p = 0,015$ ). Además, entre los pacientes que recibieron inmunoglobulina antitimocito (ATG), fue mayor la probabilidad de ELPT. Un análisis más reciente publicado en el año 2012 (13) presentó los datos de 29 estudios sobre ELPT e infección por el virus de la hepatitis C en pacientes con trasplante hepático; se incluyeron datos de 212 pacientes y se encontró que los receptores de trasplante positivos para el virus de la hepatitis C y concomitantemente positivos para VEB tenían significativamente mayor probabilidad de desarrollar linfomas tempranamente en el período postrasplante (67 % frente a 16 %,  $p = 0,024$ ) y complicaciones hepáticas que los pacientes hepatitis C-/EBV+ (65 % frente a 30 %,  $p = 0,017$ ); los autores concluyeron que la combinación del virus de la hepatitis C con el VEB representa un factor de riesgo para ELPT; sin embargo, no se encontró algún efecto sobre la supervivencia.

En cuanto a los medicamentos inmunosupresores, los diferentes estudios publicados son consistentes en que la incidencia de ELPT es mayor con los anticalcineurínicos en especial con el tacrolimus, con los anticuerpos policlonales depletores de linfocitos como la globulina antitimocito y con los inhibidores de la coestimulación como belatacept. Los anticuerpos antiinterleucina 2 (IL2 RA), el alemtuzumab y los antimetabolitos como micofenolato y azatioprina han mostrado un efecto neutro y los inhibidores mTOR, un efecto protector (14-20). En una serie reportada por nosotros, entre 425 pacientes con trasplante renal entre 2005 y 2010, en quienes se usó predominantemente alemtuzumab (76,2 %), se encontró una baja incidencia de ELPT (0,47 %) (21).

### CLASIFICACIÓN Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

El comportamiento clínico y la apariencia histológica de la ELPT tienen una amplia variedad de presentaciones, lo que dificulta el diagnóstico y por este motivo se debe tener un alto índice de sospecha en el seguimiento postrasplante para detectar tempranamente los casos. Es importante un enfoque estandarizado para clasificar la ELPT ya que permite hacer comparaciones entre los diferentes tratamientos. La clasificación actual se basa en la apariencia histopatológica del tumor y fue definida en el año 2008 por la Organización Mundial de la Salud (1). El primer grupo comprende la hiperplasia difusa de células B, caracterizada por células plasmáticas

diferenciadas y preservación de la arquitectura linfóide normal; es más frecuente en niños y adultos jóvenes, usualmente ocurre en el primer año luego del trasplante y responde bien a la reducción de la inmunosupresión. El segundo grupo corresponde a la ELPT polimorfa caracterizada por atipia celular, necrosis tumoral y destrucción de la arquitectura subyacente. Estas lesiones son muy polimorfas, usualmente monoclonales e incluyen plasmocitos y formas blásticas. Puede ocurrir en cualquier momento después del trasplante. El tercer grupo corresponde a la ELPT monomorfa de células B o T (22-24). En la tabla 2 se muestra la clasificación con los diferentes subtipos así como la asociación descrita en cada uno de ellos con el VEB.

Tabla 2 Clasificación de la ELPT (1,5)

Histología	Frecuencia (%)	Asociación con VEB (%)
<b>Lesiones tempranas</b>		
Hiperplasia plasmocitaria tipo mononucleosis infecciosa	5,0	100,0
<b>Polimórfico</b>	15,0-20,0	< 100,0
<b>Monomórfico de células B</b>		
Linfoma B difuso de células B Linfoma de Burkitt Linfoma tipo plasmacitoma Mieloma de células plasmáticas Otro	> 70,0	50,0
<b>Monomórfico de células T</b>		
Linfoma periférico de células T no clasificado Otro	< 5,0	25,0-50,0
<b>Linfoma clásico tipo Hodgkin</b>	< 5,0	100,0

Cuando la ELPT se presenta en el injerto renal puede afectar su función y confundirse con un rechazo agudo, con adecuada respuesta inicial a los bolos de esteroides. Las características histológicas como infiltrado plasmocitoide, presencia de células inmunoblásticas, infiltrado nodular, necrosis serpigínea y ausencia de neutrófilos sugieren el diagnóstico de ELPT (25).

La presentación clínica es muy variable. Los síntomas dependen de la localización y grado de compromiso orgánico. Los síntomas iniciales incluyen fiebre,

linfadenopatías, pérdida de peso, fatiga, anorexia, sepsis y disfunción multiorgánica (26). El compromiso extranodal es relativamente común, incluyendo sitios como tracto gastrointestinal (TGI), pulmón, piel, médula ósea y sistema nervioso central (22). En los pacientes con trasplante renal, el TGI es el sitio extranodal afectado con mayor frecuencia (15 % a 22 %), mientras que la ELPT se localiza en el injerto en 10 % a 20 % de los casos (8,22), y es la enfermedad del injerto más frecuente en los pacientes con trasplante de pulmón (22). El compromiso del sistema nervioso central es más

raro, desde menos del 10 % hasta el 20 %, con mayor frecuencia en los casos de trasplante de páncreas y riñón, y en aproximadamente la mitad de los casos ocurre como enfermedad aislada (8,22,27).

## ESTUDIO SUGERIDO PARA LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE ELPT

El estudio de los pacientes con sospecha de ELPT incluye la historia clínica y el examen físico con énfasis en la clase funcional y las comorbilidades. Todos los pacientes requieren evaluación de la función del órgano trasplantado. En lo posible todos los especímenes histopatológicos deberían ser revisados por un especialista en hematopatología. Se debe incluir estudio de la médula ósea para descartar infiltración (aproximadamente 10 % de los casos). Los estudios de base incluyen las funciones hepática y renal, hemo-leucograma, electrolitos, ácido úrico, electroforesis de proteínas y deshidrogenasa láctica (DHL). Debido al potencial cardiotóxico de algunos agentes de quimioterapia como los antracíclicos, los pacientes requieren una ecocardiografía basal si se plantea usar estos agentes. En el momento del diagnóstico se debe hacer tomografía computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, para clasificar la extensión, evaluar la estrategia de tratamiento y como base para el seguimiento de la respuesta. Los estudios de imágenes del sistema nervioso central y el del líquido cefalorraquídeo se hacen según la indicación clínica (5,28). La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-CT) puede ser una alternativa útil, especialmente en los casos de presentaciones atípicas, tanto para evaluar el estadio como para el seguimiento, especialmente en los linfomas B difusos de células grandes y en los linfomas Hodgkin (23,29). Se debe clasificar a los pacientes usando el sistema Ann Arbor, se acuerdo con la localización del compromiso y la presencia de síntomas (30). Los estudios virológicos incluyen VEB, CMV, VIH y serologías para hepatitis (5). Tradicionalmente, las investigaciones para VEB incluían serologías IgM e IgG así como el antígeno nuclear, pero la PCR para el VEB-DNA ha reemplazado los estudios serológicos, que son poco confiables en presencia de inmunosupresión. Se ha sugerido una carga viral más alta en la infección primaria que en la reactivación (25,31). En las ELPT asociadas al VEB

se logra demostrar en las células la presencia del virus por hibridación in situ para EB-ER (*Epstein Barr early RNA*) así como la presencia de proteínas latentes de membrana (LMP) por inmunohistoquímica. Esto ayuda en el diagnóstico, posiblemente en el pronóstico y cuando es positivo es útil para diferenciar de rechazo del injerto (1,25).

## PREVENCIÓN

Las estrategias profilácticas se enfocan en la prevención y el tratamiento de la reactivación del VEB (5). Stevens y colaboradores (31) estudiaron prospectivamente el valor diagnóstico del seguimiento semanal de la carga viral de VEB en pacientes con trasplante pulmonar, un grupo de alto riesgo para esta enfermedad. Encontraron que 78 % de las muestras de los pacientes con ELPT estaban por encima del límite de detección para VEB (más de 2000 copias/mL), con la mayoría de ellos con cargas virales altas antes y en el momento del diagnóstico de la ELPT, comparados con solo 3,4 % en el caso de los pacientes sin ELPT. Esto llama la atención sobre una posible oportunidad terapéutica, por ejemplo, con reducción temporal en la inmunosupresión, posiblemente combinada con tratamiento antiviral o uso anticipado de rituximab.

Se ha evaluado prospectivamente la implementación de un protocolo de monitorización frecuente del VEB con reducción de la inmunosupresión guiada por la carga viral en pacientes pediátricos con trasplante de hígado (32) y se ha observado una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de ELPT, 16 % frente a 2 % ( $p < 0,05$ ) con respecto a controles históricos. Además, se ha evaluado en adultos con trasplante cardíaco la combinación de monitorización de la carga viral de VEB, reducción de la inmunosupresión y uso anticipado de rituximab, lo cual también ha mostrado que reduce la incidencia de ELPT al comparar con controles históricos (33,34). Sin embargo, no hay ninguna recomendación actual sobre la periodicidad del seguimiento de la carga viral ni sobre las medidas terapéuticas para prevenir la aparición de ELPT; se requieren estudios prospectivos de alta calidad que evalúen la población en riesgo de ELPT y establezcan el papel de la monitorización y el tratamiento guiado por la carga viral de VEB.

## TRATAMIENTO

El objetivo primario del tratamiento es la curación total y un objetivo concomitante es la preservación del órgano trasplantado. Debido a lo heterogéneo de la enfermedad en cuanto al tipo de aloinjerto, riesgo de rechazo, comorbilidades, carga tumoral, así como por el bajo número de casos, las estrategias actuales de tratamiento se basan principalmente en informes de casos y estudios pequeños generalmente retrospectivos, la mayoría de ellos con terapias combinadas, lo que dificulta la evaluación de los tratamientos individuales. Es por esto por lo que no se ha establecido una estrategia de tratamiento estandarizada y generalizada para la ELPT.

### Reducción de la inmunosupresión

La reducción de la inmunosupresión es la base del tratamiento y tiene como objetivo restaurar el funcionamiento de las células T del hospedero de forma suficiente para controlar la linfoproliferación sin comprometer el injerto. Esta estrategia de tratamiento es efectiva principalmente en los pacientes con enfermedad polimorfa, temprana, particularmente en niños tras la infección primaria por VEB. En pacientes con ELPT monomorfa la respuesta es considerablemente menor. Los estudios retrospectivos muestran una tasa alta de respuesta global (45 %), que no se ha podido replicar de forma prospectiva (5,35). Adicionalmente, en la mayoría de las series las respuestas duraderas se mantienen en menos del 10 % al 20 % de los casos; por otro lado, el tiempo de respuesta inicial es relativamente prolongado con riesgo de rechazo o falla del órgano trasplantado. Algunos factores que se han mostrado como predictores de malos desenlaces en pacientes tratados con reducción de la inmunosupresión son DHL elevada, edad mayor de 50 años y presencia de síntomas B (4,36). La reducción de la inmunosupresión sigue siendo la terapia estándar en los pacientes con ELPT y no hay evidencia para guiar la decisión de cuándo iniciar la terapia adicional. Un enfoque es esperar un tiempo no mayor de 4 semanas para evaluar la respuesta antes de iniciar otras terapias, a menos que haya remisión completa o parcial adecuada. Si los hallazgos clínicos o histológicos indican una enfermedad rápidamente progresiva, algunos autores sugieren iniciar simultáneamente otras terapias (5).

En todos los pacientes se recomienda reducir la inmunosupresión al menor nivel tolerado (usualmente 25 % a 50 % del basal) (28). Las guías americanas previas recomiendan en enfermedad limitada una reducción del 25 % de la inmunosupresión, en pacientes críticamente enfermos disminuir la ciclosporina/tacrolimus al 50 %, discontinuar el antimetabolito y mantener la prednisona a dosis de 7,5-10 mg/día; y en enfermedad extensa, suspender la inmunosupresión excepto la prednisona a dosis de 7,5-10 mg/día (37).

### Monoterapia con rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que tiene un efecto depletor de linfocitos B; en ensayos clínicos prospectivos se han evaluado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la ELPT CD20+ (38,39). Estos estudios muestran que la monoterapia con este anticuerpo como agente de primera línea luego de la reducción de la inmunosupresión es efectiva, segura, bien tolerada y con mínima toxicidad; sin embargo, en pacientes con enfermedad extensa, las tasas de remisión son bajas y es común la progresión temprana por lo que se necesitan regímenes complementarios de quimioterapia en los pacientes que no responden a este anticuerpo.

### Quimioterapia

Por su parte, en estudios retrospectivos se ha mostrado que con la quimioterapia se logra la remisión a largo plazo en pacientes con ELPT, pero con morbilidad alta; en la actualidad existen varios regímenes, de los que el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) es el más empleado. Estos estudios tienen la desventaja de ser en pequeñas cohortes, con varios subtipos de ELPT, diferentes tratamientos de primera línea incluyendo la reducción de la inmunosupresión, así como esquemas heterogéneos de quimioterapia. Se han reportado tasas de remisión completa hasta del 92 %, pero con alta tasa de complicaciones principalmente infecciosas. Además, con mortalidad relacionada con el tratamiento entre el 13 % y el 50 % en diversas series (4,35,40).

### Terapia local

La cirugía tiene papel en una minoría de pacientes y siempre debe usarse en combinación con otras terapias. Usualmente se requiere para el tratamiento de



emergencia en los casos de compromiso gastrointestinal con perforación o hemorragia intratable, y cuando hay complicaciones en otras localizaciones. En pacientes con enfermedad avanzada y un órgano del que no dependa la vida, una opción es la resección del mismo y el retiro de la inmunosupresión, particularmente si no tolera la quimioterapia o el órgano está fallando por otra causa. Es difícil determinar el papel de la radioterapia como tratamiento de primera línea; se la puede considerar como parte del tratamiento en la enfermedad localizada, pero en la más avanzada no es apropiada sola o en combinación con rituximab, aunque se puede usar en pacientes no candidatos a quimioterapia o como tratamiento paliativo (28).

## Otros tratamientos

Los inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin inhibitor*) ejercen efectos antineoplásicos por múltiples mecanismos: antiproliferación, efecto antiviral, antiangiogénesis, inhibición de la replicación celular y de la producción de interleucina 10 (IL-10) e inducción de apoptosis (41,42). En estudios retrospectivos de pacientes trasplantados que han sido tratados con estos medicamentos se ha observado una incidencia menor de malignidades postrasplante que en aquellos tratados con inhibidores de calcineurina, incluyendo menor tasa de ELPT; sin embargo, no hay estudios prospectivos que hayan evaluado la presencia de ELPT como desenlace con el uso de estos medicamentos. Sirolimus y everolimus, dos medicamentos de esta familia, han mostrado tener propiedades antiproliferativas en modelos de tumores linfoides incluyendo estudios *in vivo* e *in vitro* de ELPT preclínica (43,44). Además, se han informado casos de regresión, ausencia de recurrencia y remisión sostenida luego de conversión a mTOR en pacientes con ELPT. También se ha reportado como exitosa la combinación de rituximab con conversión a sirolimus en el tratamiento de esta malignidad así como su asociación con quimioterapia (44). En un estudio nuestro (aún no publicado) encontramos ocho pacientes con ELPT, con presentaciones clínicas variables. La mayoría correspondieron a histología monomorfa, en siete se asoció con el virus de Epstein-Barr, dos tenían compromiso tumoral del injerto renal y uno, linfoma primario del sistema nervioso central. Todos se trataron con reducción de la inmunosupresión, conversión a mTOR (excepto uno que perdió el injerto en el

momento del diagnóstico) y tratamiento basado en rituximab. En siete pacientes (87,5 %) hubo respuesta global, que fue completa en cinco y parcial en dos. La supervivencia fue del 100 % con una mediana de seguimiento de 14,5 meses. Un paciente perdió el injerto renal, con nefropatía crónica ya conocida. Los restantes tuvieron función renal estable. Estos datos sugieren un papel potencial de la conversión a inhibidores mTOR más rituximab en el tratamiento de los pacientes con ELPT posterior a trasplante renal. No hay hasta la fecha estudios adicionales que evalúen esta estrategia de tratamiento.

## Tratamiento de la ELPT del sistema nervioso central

La ELPT del sistema nervioso central merece especial atención. No se conoce el tratamiento óptimo, la respuesta a la reducción de la inmunosupresión es mínima y en un alto porcentaje de pacientes hay refractariedad al tratamiento con rituximab y quimioterapia (4). Evens y colaboradores publicaron recientemente un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó 84 pacientes con ELPT primaria del sistema nervioso central, con una mediana de aparición postrasplante de 54 meses. El 79 % eran trasplantados renales, en el 83 % la histología era monomorfa y en el 94 % el tumor fue VEB+. Se redujo la inmunosupresión en 94 % de los casos; la terapia adicional de primera línea incluyó altas dosis de metotrexate (48 %) y de citarabina (33 %), radioterapia (24 %) y/o rituximab (44 %, 10 % en monoterapia). La tasa global de respuesta fue del 60 %, con una mortalidad relacionada con el tratamiento del 13 %. La supervivencia libre de progresión y global a 3 años fue del 32 % y el 43 %, respectivamente. El estado funcional y la DHL alta fueron predictores de menor supervivencia libre de enfermedad y global, respectivamente. La falta de respuesta a la terapia de primera línea fue el principal factor pronóstico (HR: 8,7; IC 95 %: 2,56-29,57;  $p = 0.0005$ ) (45).

## Tratamiento de la ELPT CD20 (-)

La ELPT tipo plasmacitoma es un subtipo raro de la enfermedad monomorfa, que corresponde aproximadamente al 4 % de los casos (5). Los hallazgos de dos series de casos de adultos receptores de trasplante de órgano sólido publicadas por Trappe



y colaboradores (46) y Karuturi y colaboradores (47), que incluyeron 8 y 9 pacientes, respectivamente, mostraron características muy similares como la positividad para CD138, la negatividad para CD20, la restricción de cadenas livianas, la presencia de paraproteína sérica y la asociación con VEB en 10 de los 17 casos (58,8 %). Son raros el compromiso de la médula ósea y las lesiones líticas en hueso, mientras que los plasmacitomas extranodales, principalmente de localización subcutánea, estuvieron presentes en todos ellos. En los pacientes con enfermedad localizada se pudo lograr remisión completa con la combinación de inmunosupresión reducida, radioterapia y/o cirugía. En los casos de enfermedad diseminada se reportó inducción de remisión con quimioterapia combinada con bortezomib y doxorubicina en una de las series (46).

El linfoma tipo Hodgkin corresponde a menos del 5 % de los casos de ELPT y en todos los casos se asocia con el VEB (5). Debido a esta baja incidencia, los datos provienen de informes de casos y pequeñas series retrospectivas (47-49), y el tratamiento se hace de forma similar a la de los pacientes inmunocompetentes más reducción en la inmunosupresión, con radioterapia en los pacientes en estadio I y quimioterapia sistémica (ABVD, doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) en los demás estadios, con alta tasa de complicaciones infecciosas.

## PRONÓSTICO

El pronóstico y las tasas de supervivencia son difíciles de comparar dado el amplio espectro tanto clínico como histopatológico de la enfermedad; asimismo, la identificación de factores pronósticos ha sido limitada por razones diferentes, incluyendo la heterogeneidad de la población de pacientes, la terapia inmunosupresora, la enfermedad misma y las opciones de tratamiento. La mayoría de los datos se derivan retrospectivamente de bases de datos y series unicéntricas. Se han propuesto algunos índices pronósticos en diferentes poblaciones de pacientes trasplantados, pero no se ha validado ninguno en otras series. Choquet y colaboradores (39) identificaron la edad en el momento del diagnóstico (60 años o más), el estado funcional (ECOG  $\geq 2$ ), el nivel de DHL por encima de lo normal y el tiempo desde el trasplante como factores predictores de supervivencia. Se describió un índice

pronóstico específico para ELPT que separaba a los pacientes en de riesgo bajo (0), intermedio (1) o alto (2-3) empleando los primeros tres factores mencionados, con una supervivencia a un año de 100 %, 70 % y 36 %, respectivamente, y a dos años de 88 %, 50 % y 0 %, respectivamente. Leblond y colaboradores publicaron un estudio de 61 pacientes con ELPT que buscó evaluar los factores pronósticos potenciales (50). Los que se asociaron con menor supervivencia en el análisis univariado fueron el estado funcional ( $\geq 2$ ), el número de sitios (más de 1), la localización primaria en el sistema nervioso central, el fenotipo de células T, la monoclonalidad del tumor, la negatividad para VEB y la quimioterapia como primera línea de tratamiento. Se encontró en el análisis multivariado que solo el estado funcional ( $\geq 2$ ) y el número de sitios afectados (más de 1) fueron estadísticamente significativos. El índice pronóstico internacional (IPI) falló en identificar un subgrupo de pacientes con menor supervivencia o respuesta al tratamiento, mientras que usando los dos criterios mencionados se identificaron tres grupos diferentes. En el de menor riesgo la mediana de supervivencia no se había alcanzado a la fecha de publicación del artículo, en el de riesgo intermedio fue de 34 meses y en el de alto riesgo, de 1 mes. Un estudio de Ghobrial y colaboradores (51) incluyó 107 pacientes con diagnóstico de ELPT entre los años de 1970 y 2003. Se identificaron los siguientes factores de mal pronóstico en el análisis univariado: mal estado funcional (3-4), compromiso del injerto, uno o más sitios extranodales, enfermedad nodal y extranodal, IPI alto, enfermedad avanzada y DHL alta. Más recientemente, Evens y colaboradores (52) publicaron un análisis multicéntrico retrospectivo de 80 pacientes tratados con reducción de la inmunosupresión y rituximab de primera línea con o sin quimioterapia. En el análisis multivariado se encontraron tres factores asociados con progresión y supervivencia: compromiso del sistema nervioso central, compromiso de la médula ósea e hipoalbuminemia, esta última no descrita previamente. Se construyó un modelo basado en el número de factores presentes (0, 1, 2 o más) con una supervivencia libre de progresión a 3 años de 84 %, 66 % y 7 %, respectivamente, y supervivencia global a 3 años de 93 %, 68 % y 11 %, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). También en este estudio los pacientes que recibieron tratamiento basado en rituximab como primera línea tuvieron una supervivencia libre de

enfermedad y global a 3 años superior a la de aquellos que no lo recibieron (70 % y 73 % frente a 21 % y 33 %, respectivamente,  $p < 0,0001$  y  $p = 0,0001$ ).

## CONCLUSIÓN

La ELPT es un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos; es una complicación potencialmente fatal que se presenta con posterioridad al trasplante de órganos sólidos y de células hematopoyéticas; existen algunos factores de riesgo relacionados con la presencia de ELPT, entre ellos las edades extremas, la inmunosupresión potente y la infección por VEB. Hasta el momento no existen esquemas estandarizados de tratamiento; la reducción de la inmunosupresión es la base del tratamiento, pero las tasas de remisión no siempre son adecuadas y dependen del tipo histológico; en la actualidad se recomiendan otros esquemas de tratamiento basados en rituximab y/o quimioterapia; se requieren estudios prospectivos para establecer las estrategias terapéuticas más adecuadas para esta complicación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4ª ed. Lyon: WHO; 2008. p. 343-50.
2. Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, Biselli M, Cursaro C, Pileri S, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med*. 2003 Sep;163(17):1997-2004.
3. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis*. 2001 Jun;3(2):70-8.
4. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Sep;8(3):173-83. DOI 10.1007/s11899-013-0162-5.
5. Zimmermann H, Trappe RU. EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease: what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:95-102. DOI 10.1182/asheducation-2013.1.95.
6. van Leeuwen MT, Grulich AE, Webster AC, McCredie MR, Stewart JH, McDonald SP, et al. Immunosuppression and other risk factors for early and late non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Blood*. 2009 Jul;114(3):630-7. DOI 10.1182/blood-2009-02-202507.
7. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol*. 2011 Feb;86(2):206-9. DOI 10.1002/ajh.21911.
8. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B; French PTLT Working Group. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant*. 2006 Nov;6(11):2735-42.
9. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000 Aug;343(7):481-92.
10. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, Habermann TM, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis*. 1995 May;20(5):1346-53.
11. Mañez R, Breinig MC, Linden P, Wilson J, Torre-Cisneros J, Kusne S, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 1997 Dec;176(6):1462-7.
12. Hézode C, Duvoux C, Germanidis G, Roudot-Thoraval F, Vincens AL, Gaulard P, et al. Role of hepatitis C virus in lymphoproliferative disorders after liver transplantation. *Hepatology*. 1999 Sep;30(3):775-8.
13. Khedmat H, Taheri S. Hepatitis C virus infection can affect lymphoproliferative disorders only as a cofactor for Epstein-Barr virus in liver transplant recipients: PTLT.Int survey. *Exp Clin Transplant*. 2012 Apr;10(2):141-7.
14. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant Proc*. 1969 Mar;1(1):106-12.
15. Shapiro R, Nalesnik M, McCauley J, Fedorek S, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 1999 Dec;68(12):1851-4.
16. Dharnidharka VR, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani AH, Harmon WE; North American Pediatric Renal

Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in pediatric kidney transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*. 2001 Apr;71(8):1065-8.

17. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*. 2005 Nov;80(9):1233-43.
18. Funch DP, Ko HH, Travasso J, Brady J, Kew CE 2nd, Nalesnik MA, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder among renal transplant patients in relation to the use of mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2005 Nov;80(9):1174-80.
19. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. 2005 dec;5(12):2954-60.
20. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant*. 2010 Mar;10(3):535-46. DOI 10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x.
21. Nieto-Ríos JF, Aristizabal-Alzate A, Ocampo-Kohn C, Vanegas-Ruiz JJ, Velez-Echeverri C, Serna-Higuaita LM, et al. Baja incidencia de enfermedad linfoproliferativa Postrasplante renal con uso predominante de Alemtuzumab. *Rev Nefrol Dial Transpl*. 2014 Mar;34(1):21-6.
22. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004 Feb;4(2):222-30.
23. Végso G, Hajdu M, Sebestyén A. Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation-classification, incidence, risk factors, early detection and treatment options. *Pathol Oncol Res*. 2011 Sep;17(3):443-54. DOI 10.1007/s12253-010-9329-8.
24. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Oct;56(1):155-67.
25. Shroff R, Rees L. The post-transplant lymphoproliferative disorder-a literature review. *Pediatr Nephrol*. 2004 Apr;19(4):369-77.
26. Jagadeesh D, Woda BA, Draper J, Evens AM. Post transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Mar;13(1):122-36. DOI 10.1007/s11864-011-0177-x.
27. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, Trofe J, Roy-Chaudhury P, First MR, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder: significance of central nervous system involvement. *Transplant Proc*. 2005 Mar;37(2):954-5.
28. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Feathers-tone C, Gupte G, et al. 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. DOI 10.1111/j.1365-2141.2010.08160.x.
29. Bianchi E, Pascual M, Nicod M, Delaloye AB, Duchosal MA. Clinical usefulness of FDG-PET/CT scan imaging in the management of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation*. 2008 Mar;85(5):707-12. DOI 10.1097/TP0b013e3181661676.
30. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971 Nov;31(11):1860-1.
31. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, van Der Bij W, Harmsen MC, The TH, et al. 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 Mar;97(5):1165-71.
32. Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, Caldwell Y, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Sep;5(9):2222-8.
33. Choquet S, Varnous S, Deback C, Golmard JL, Leblond V. Adapted treatment of Epstein-Barr virus infection to prevent posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation. *Am J Transplant*. 2014 Apr;14(4):857-66. DOI 10.1111/ajt.12640.
34. San-Juan R, Manuel O, Hirsch HH, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Comoli P, et al. Current preventive strategies and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. Results of the ESGICH Questionnaire-based Cross-sectional Survey. *Clin Microbiol Infect [Internet]*. 2015 Jun. [cited 2015 Abr 15];21(6):604.e1-604.e9]. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X15002888>

35. Zimmermann H, Trappe RU. Therapeutic options in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Ther Adv Hematol*. 2011 Dec;2(6):393-407. DOI 10.1177/2040620711412417.
36. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiladis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2011 Feb;11(2):336-47. DOI 10.1111/j.1600-6143.2010.03387.x.
37. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, Kieff E, Green M, Gores G, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation*. 1999 Nov;68(10):1517-25.
38. Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Váry M, Babel N, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2901-6.
39. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socié G, Stoppa AM, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2006 Apr;107(8):3053-7.
40. Oertel SH, Papp-Váry M, Anagnostopoulos I, Hummel MW, Jonas S, Riess HB. Salvage chemotherapy for refractory or relapsed post-transplant lymphoproliferative disorder in patients after solid organ transplantation with a combination of carboplatin and etoposide. *Br J Haematol*. 2003 Dec;123(5):830-5.
41. Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation*. 2009 Jan;87(2):157-63. DOI 10.1097/TP0b013e318193886e.
42. Majewski M, Korecka M, Kossev P, Li S, Goldman J, Moore J, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Apr;97(8):4285-90.
43. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, Fields L, Kossev P, Schuler W, et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation*. 2003 May;75(10):1710-7.
44. Pascual J. Post-transplant lymphoproliferative disorder--the potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 May;22 Suppl 1:i27-35.
45. Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR, Jagadeesh D, Smith SM, Morschhauser F, et al. Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. *Am J Transplant*. 2013 Jun;13(6):1512-22. DOI 10.1111/ajt.12211.
46. Trappe R, Zimmermann H, Fink S, Reinke P, Dreyling M, Pascher A, et al. Plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder, a rare subtype of monomorphic B-cell post-transplant lymphoproliferation, is associated with a favorable outcome in localized as well as in advanced disease: a prospective analysis of 8 cases. *Haematologica*. 2011 Jul;96(7):1067-71. DOI 10.3324/haematol.2010.039214.
47. Karuturi M, Shah N, Frank D, Fasan O, Reshef R, Ahya VN, et al. Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder: a case series of nine patients. *Transpl Int*. 2013 Jun;26(6):616-22. DOI 10.1111/tri.12091.
48. Bierman PJ, Vose JM, Langnas AN, Rifkin RM, Hauke RJ, Smir BN, et al. Hodgkin's disease following solid organ transplantation. *Ann Oncol*. 1996 Mar;7(3):265-70.
49. Garnier JL, Lebranchu Y, Dantal J, Bedrossian J, Cahen R, Assouline D, et al. Hodgkin's disease after transplantation. *Transplantation*. 1996 Jan;61(1):71-6.
50. Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, Choquet S, Hermine O, Porcher R, et al. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol*. 2001 Feb;19(3):772-8.
51. Ghobrial IM, Habermann TM, Maurer MJ, Geyer SM, Ristow KM, Larson TS, et al. Prognostic analysis for survival in adult solid organ transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol*. 2005 Oct;23(30):7574-82.
52. Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol*. 2010 Feb;28(6):1038-46. DOI 10.1200/JCO.2009.25.4961.