

# Enfermedad linfoproliferativa difusa postrasplante en adultos: Comunicación de un caso y revisión de la literatura

Raúl Valenzuela L.<sup>1</sup>, Carolina Pizarro J.<sup>2</sup>, Javier Brahm B.<sup>2</sup>, Jaime Poniachik T.<sup>3</sup>, Danny Oksenberg R.<sup>3</sup>, Juan Carlos Díaz J.<sup>3</sup>, Jaime Castillo<sup>3</sup>, Gonzalo Cardemil H.<sup>3</sup>, Pablo Valenzuela L.<sup>4</sup>, Angélica Bórquez<sup>3</sup> y José Ibarra<sup>3</sup>

## Post-transplant lymphoproliferative disorder in adults: Case report and review of the literature

The post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) corresponds to a heterogeneous group of lymphoproliferative diseases that develop in solid organ and bone marrow transplant recipients. It occurs in 3-10% of patients receiving solid organ transplants, mostly children. It is called early PTLD if it occurs in the first year after transplantation, if it affects B-cell lymphocytes and is associated with infection by Epstein-Barr virus. Late presentation occurs after the first year of transplantation and its pathogenesis is less clear. Clinical manifestations vary from a benign mononucleosis-like clinical setting to high-grade tumors with high mortality (40-60%). Treatment depends on the extent of the disease, including reduction of immunosuppressive therapy, radiotherapy, surgery and, more recently, the use of anti-CD20 monoclonal antibody. We report the case of a 67 year-old woman presenting with PTLD on the eighth month after receiving a liver graft.

**Key words:** Post-transplant lymphoproliferative disorder, organ transplant, immunosuppression.

<sup>1</sup>Interno VII Año de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>3</sup>Equipo de Trasplante. Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>4</sup>Alumno IV Año de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

Recibido: 25 de mayo de 2010  
Aceptado: 08 de julio de 2010

### Correspondencia a:

Raúl Valenzuela Labra  
Edificio Las Palmas de Suecia. Suecia 151  
Depto 1407  
Providencia, Santiago.  
Fono: (02) 7176381  
Celular: (9) 9315651  
E-mail: raul.v2121@gmail.com

## Introducción

La enfermedad linfoproliferativa difusa postrasplante (ELDP), corresponde a un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos que se desarrollan en receptores de órganos sólidos y médula ósea<sup>1</sup>. Ocurre en 3-10% de los pacientes receptores de órganos sólidos<sup>2</sup>. En el subgrupo de los pacientes pediátricos trasplantados la ELDP es la neoplasia post-trasplante más común (52%)<sup>3</sup>.

La incidencia de ELDP varía de acuerdo al órgano trasplantado, siendo más frecuente en el de intestino delgado (19%). Para el resto de los órganos la incidencia se estima en 8% en trasplante de pulmón y corazón, 3% en hígado (siendo más prevalente en niños) y < 1% en trasplante de riñón. Probablemente estas diferencias se deben a la cantidad de tejido linfoide del órgano trasplantado más que a los esquemas de inmunosupresión utilizados en cada caso<sup>4</sup>. Independientemente de lo anterior, el riesgo de presentar ELDP es proporcional a la intensidad de la inmunosupresión<sup>5</sup>.

Presentamos a continuación un caso clínico de ELDP controlado y diagnosticado en nuestro hospital.

## Caso clínico

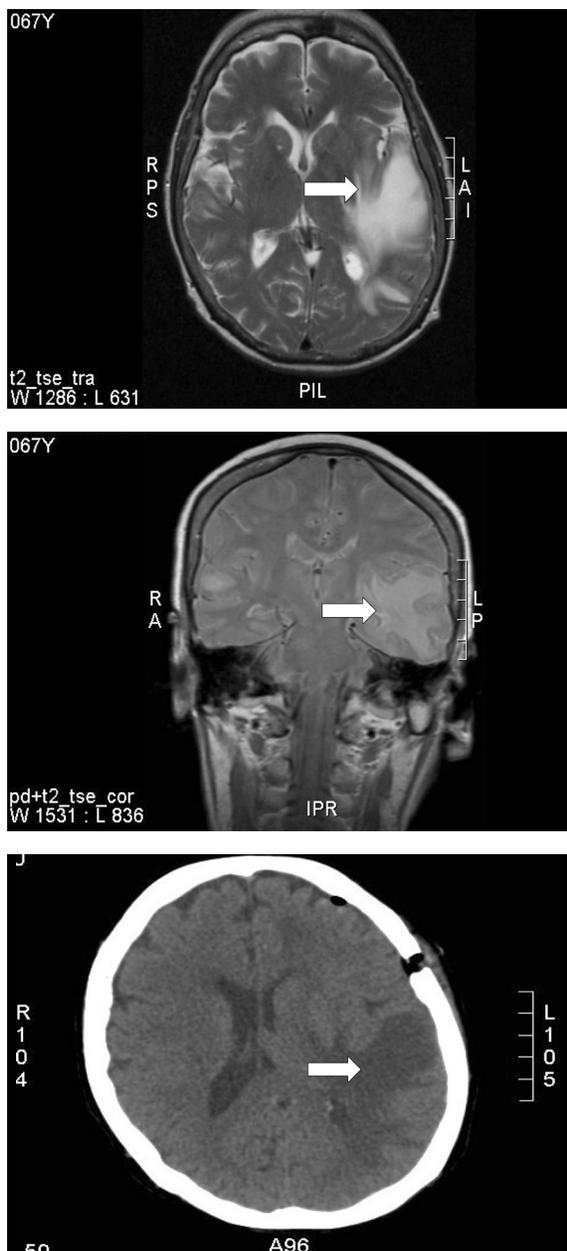
Paciente de sexo femenino de 67 años de edad, seronegativa para virus Epstein-Barr (VEB), portadora de hipertensión arterial, hipotiroidismo y cirrosis biliar primaria, en etapa de cirrosis. Por esta causa, se le realizó trasplante hepático en septiembre de 2008. Se inicia tratamiento inmunosupresor con micofenolato 500 mg c/8 hrs y prednisona 20 mg/día.

Dos meses postrasplante presentó una infección por *Citomegalovirus* (CMV), recibiendo tratamiento con ganciclovir. En enero de 2009 se demostró rechazo hepático leve, manejándose con bolos de metilprednisolona y optimizando terapia inmunosupresora (tacrolimus 1 mg c/12 horas, prednisona 40 mg/día).

Evoluciona favorablemente hasta abril de 2009, en que consulta por cuadro de dos semanas de evolución caracterizado por alteraciones conductuales y del lenguaje, que posteriormente progresaron a afasia motora y sopor superficial.

Se hospitalizó y estudió con resonancia magnética (RM) cerebral, la cual mostró múltiples lesiones supratentoriales de bordes netos y edema perilesional (Figuras 1-3). Se objetivó papiledema, por lo que se

## Casos Clínicos



**Figuras 1-3.** En las imágenes de resonancia magnética se aprecia lesión mesial temporal izquierda compatible con ELDP (flechas blancas).

indicaron esteroides sistémicos y se suspendió tratamiento inmunosupresor. La punción lumbar mostró escasa celularidad (5 leucocitos, todos mononucleares), proteinorraquia de 127 mg/dL y Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR) para virus Epstein-Barr (VEB) (+).

Luego de ser evaluada por neurología, se plantearon como diagnósticos diferenciales: neoplasia primaria cerebral, lesiones metastásicas e infecciones por gérmenes oportunistas. Se descartó lesión tumoral

fuera del sistema nervioso central con Tomografía Computada (TC) de tórax-abdomen-pelvis y mamografía.

Se realizó biopsia cerebral estereotáxica bajo RM sin incidentes, pero con resultados no concluyentes, por lo que fue necesario realizar biopsia abierta de una de las lesiones, la cual fue compatible con linfoma de células B.

La paciente evolucionó con importante deterioro clínico, considerándose fuera del alcance neuroquirúrgico. Se decide mantener con cuidados paliativos en su hogar, falleciendo cinco días después del alta.

### Discusión

La ELDP es una entidad clínica de mal pronóstico. Entre 40 y 60% de los pacientes con esta enfermedad fallece durante el primer año posterior al diagnóstico, pese a la reducción o suspensión del tratamiento inmunosupresor<sup>6</sup>.

Se han establecido distintos factores de riesgo para el desarrollo de esta patología, incluyendo primoinfección con VEB en el postrasplante (receptor seronegativo), inmunosupresión agresiva (principalmente el uso de anticuerpos mono o policlonales), el rechazo agudo, la primoinfección por CMV y la infección por VHC<sup>2,3,7-11</sup>. En el caso presentado se documentó la infección por Citomegalovirus durante el segundo mes posterior al trasplante, y luego un episodio de rechazo agudo, el cuál requirió manejo con esteroides intravenosos a dosis elevadas.

Se ha descrito una mayor incidencia de ELDP en los pacientes que han recibido un trasplante hepático a causa de una enfermedad hepática de origen autoinmune. El riesgo es mayor para los pacientes portadores de hepatitis autoinmune y quienes hayan recibido tratamiento esteroideal prolongado<sup>12</sup>. En el caso de la cirrosis biliar primaria el riesgo aumenta en menor medida<sup>11,13</sup>.

Se denomina ELDP de comienzo temprano a la que ocurre durante el primer año posterior al trasplante. Se relaciona íntimamente con la infección por VEB, el cual induce una expansión mono o policlonal de células B, a través del aumento de los niveles de interleuquina 6, interleuquina 10 y factor de crecimiento tumoral beta<sup>13-15</sup>. Los métodos de detección viral incluyen hibridación *in situ*, serología y amplificación del ADN del VEB<sup>1,10,16</sup>. Esta presentación de la enfermedad ocurre a menudo en pacientes jóvenes que no han estado expuestos al VEB, y en la mayoría de los casos puede remitir al disminuir o suspender la terapia inmunosupresora<sup>16</sup>. En nuestra paciente se demostró la presencia de VEB en líquido cefalorraquídeo con técnica de amplificación del ADN viral por PCR.

La ELDP de comienzo tardío representa alrededor

del 60% de los casos de ELDP<sup>11</sup>. Su etiopatogenia es menos conocida, se asocia en forma menos estricta a la infección por VEB y habitualmente el fenotipo de las células involucradas es de linfocito T o célula *natural killer*<sup>11</sup>.

En 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció 4 tipos de ELDP (Tabla 1)<sup>17</sup>.

La presentación clínica, que dependerá del tipo de ELDP y del órgano afectado. En la mayoría se presenta con síntomas y signos inespecíficos tales como fiebre, pérdida de peso y compromiso del estado general. En pacientes pediátricos suele manifestarse como un síndrome pseudo mononucleósico<sup>5,7,10</sup>. El compromiso extranodal es frecuente, destacando hígado, pulmón, sistema nervioso central, riñones, intestino y bazo<sup>10</sup>. También se pueden observar lesiones tumorales en la proximidad de los órganos trasplantados o infiltración tumoral de éstos. Menos del 5% corresponde a linfomas primarios del sistema nervioso central, como en el caso descrito, estando en estrecha relación con la terapia de inmunosupresión e infección por VEB, HTLV-1 y HTLV-8<sup>18</sup>.

El tratamiento dependerá de la extensión de la enfermedad. En casos de compromiso localizado, la reducción de la inmunosupresión farmacológica, la radioterapia o cirugía excisional pueden ser curativas. En pacientes con enfermedad difusa la respuesta al tratamiento es escasa y dependiendo de las condiciones clínicas del paciente se propone, además de la reducción de la terapia inmunosupresora, el uso de quimioterapia o de anticuerpos monoclonales<sup>16</sup>. Estos anticuerpos monoclonales quiméricos murino/humano anti-CD20 (Rituximab<sup>®</sup>) están dirigidos contra una fosfoproteína no-glicosilada localizada en los linfocitos pre-B y B maduros, expresado en más del 95% de todos los linfoma no Hodgkin de células B.

La unión del Rituximab al antígeno CD20 restablece las funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de células B<sup>18</sup>.

En el caso reportado el Rituximab intravenoso no fue considerado como tratamiento, dado que el tamaño molecular de este anticuerpo no le permite el cruce de la barrera hematoencefálica<sup>19</sup>. Se ha descrito el uso de Rituximab intratecal en procesos linfoproliferativos del sistema nervioso central con respuesta regular<sup>17,20-22</sup>. Existen algunos reportes de la utilidad de la administración intratecal de linfocitos T citotóxicos tumor-específicos en los casos de compromiso del sistema nervioso central<sup>19</sup>.

La quimioterapia de mayor impacto es el metotrexato a altas dosis, por su mayor concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo que además presenta una mayor respuesta.<sup>21</sup> También se describe el uso del régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) con resultados regulares.<sup>20,21</sup> Si bien estas terapias han demostrado efectividad, presentan una gran número de reacciones adversas que limitan su utilidad<sup>22,23</sup>.

Se ha descrito el uso profiláctico de antivirales en el período post trasplante para disminuir la infección por VEB y de este modo la incidencia de ELDP, con resultados dispares<sup>22</sup>.

La respuesta al tratamiento dependerá de la temporalidad de la presentación, presentando peor pronóstico aquellos de comienzo tardío, los pacientes de edad avanzada, con compromiso de más de un órgano, presencia de síntomas B (fiebre, sudoración o pérdida de peso) y estadio avanzado de la enfermedad<sup>16</sup>.

Si bien la ELDP es una patología poco frecuente, especialmente en adultos como en el caso presentado, es necesario conocer sus factores de riesgo y formas de presentación, manteniendo un alto índice de sospe-

**Tabla 1. Clasificación de enfermedad linfoproliferativa difusa postrasplante según la Organización Mundial de la Salud**

Clasificación	Sub-tipos
Lesiones tempranas	Hiperplasia reactiva plasmocítica, Tipo mononucleosis infecciosa
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante polimórfica	Policlonal, Monoclonal
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante monomórfica	Linfoma de células B
	Linfoma difuso de células B (inmunoblástico, centroblástico, anaplástico)
	Linfoma de Burkitt/tipo Burkitt
	Linfoma de células T
	Linfoma periférico de células T
Otros tipos	Lesiones tipo enfermedad de Hodgkin
	Lesiones tipo plasmocitoma

## Casos Clínicos

cha en aquellos pacientes que pudieran desarrollar la enfermedad con la finalidad de realizar diagnósticos y terapias precoces y oportunas.

### Resumen

La enfermedad linfoproliferativa difusa postrasplante (ELDP), corresponde a un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos que se desarrollan en receptores de órganos sólidos y médula ósea. Ocurre en 3 a 10% de los pacientes receptores de órganos sólidos, fundamentalmente pediátricos. Se denomina ELDP precoz si se presenta en el primer año posterior al trasplante, afecta a los linfocitos de estirpe B

y se asocia a la infección por virus Epstein-Barr. La presentación tardía ocurre luego del primer año de trasplante y su etiopatogenia es menos clara. Las manifestaciones clínicas varían desde un cuadro benigno similar a la mononucleosis a neoplasias de alto grado, con elevada mortalidad (40-60%). El tratamiento dependerá de la extensión de la enfermedad, incluyendo reducción del tratamiento inmunosupresor, radioterapia, cirugía y más recientemente el uso de anticuerpos monoclonales anti CD20. Presentamos el caso clínico de una mujer de 67 años, que al octavo mes de recibir un injerto hepático presenta ELDP.

**Palabras clave:** Enfermedad linfoproliferativa difusa post-trasplante, trasplante de órganos, inmunosupresión.

### Referencias

- 1.- Payá C, Fung J, Nalesnik M, Kieff E, Green M, Gores G, et al. Epstein-Barr Virus-induced post-transplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 1999; 68: 1517-25.
- 2.- Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 70-8.
- 3.- Shroff R, Rees L. The post-transplant lymphoproliferative disorder- a literature review. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 369-77.
- 4.- Márquez S, Peredo M, Vogel A, Ibáñez P. Trastorno linfoproliferativo post trasplante renal en un niño. *Rev Med Chile* 2009; 137: 405-10.
- 5.- Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf* 2000; 23: 101-13.
- 6.- Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-92.
- 7.- Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, Demetris AJ, Porter K, Burnham JA, et al. The pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988; 133: 173-92.
- 8.- Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, Frizzera G, Chen J, Rose EA, et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995; 85: 552-65.
- 9.- Tanner JE, Alfieri C. The Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease: interplay of immunosuppression, EBV, and the immune system in disease pathogenesis. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 60-9.
- 10.- Leblond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998; 16: 2052-9.
- 11.- Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, Biselli M, Cursaro C, Pileri S, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1997-2004.
- 12.- Zimmermann T, Hoppe-Lotichius M, Tripkovic V, Barreiros AP, Wehler TC, Zimmermann A, et al. Liver transplanted patients with preoperative autoimmune hepatitis and immunological disorders are at increased risk for Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD). *Eur J Intern Med* 2010; 21: 208-15.
- 13.- Sánchez-Fructuoso AI. Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante asociada al virus de Epstein-Barr. *Nefrología* 2005; 25: 20-30.
- 14.- Dotti G, Fiocchi R, Motta T, Mammanna C, Gotti E, Riva S, et al. Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation: influence of treatment on the clinical outcome. *Transplantation* 2002; 74: 1095-102.
- 15.- Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, Rosai J, McKenna RW, Sibley RK, et al. Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981; 41: 4262-79.
- 16.- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-14.
- 17.- Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH. Posttransplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 8-14.
- 18.- Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63: 257-68.
- 19.- Everly MJ, Bloom RD, Tsai DE, Trofe J. Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1850-8.
- 20.- Davis JE, Moss DJ. Treatment options for post-transplant lymphoproliferative disorder and other Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Tissue Antigens* 2004; 63: 285-92.
- 21.- Shah GD, DeAngelis LM. Treatment of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 611-27.
- 22.- Kalinova L, Indrakova J, Bachleda P. Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomuc Czech Repub* 2009; 153: 251-7.
- 23.- Elstrom RL, Andreadis C, Aquilino NA, Ahya VN, Bloom RD, Brozena SC, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6: 569-76.