Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Publicación Original

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POST-TRASPLANTE

Tortolo M; Racca F; Gonzalez E; Cera E, Egri N, Parodi R, Carlson D, Greca A.

Servicio de Clínica Médica Hospital Provincial del Centenario - Rosario - Argentina

Caso Clínico

Varón de 63 años con poliquistosis renal, trasplantado hace 17 años. Recibía inmunosupresión con ciclosporina, azatioprina y prednisona.

Es internado en nuestro hospital por lesiones cutáneas en pierna izquierda, en distinta fase evolutiva, exofíticas, algunas de ellas exulceradas, con signos de sobreinfección (imagen 1).

A través de la biopsia de una de éstas, se hizo el diagnóstico de linfoma cutáneo tipo T CD30 negativo (linfoma de alto grado), de alta replicación (alto porcentaje de células con KI67 +. (Imagen 2)

Introducción:

La enfermedad linfoprolifertiva postrasplante (PTLD en inglés) representa un grupo heterogéneo de entidades, algunas de ellas muy graves, tratándose de verdaderos linfomas de alto grado.

Después del cáncer de piel es la neoplasia más frecuente en pacientes con trasplante de órganos sólidos, ocurriendo hasta en el 10 % de los casos. La incidencia es variable, con muchos factores que aumentan el riesgo:

- **Inmunodepresión.** Es más frecuente en caso de trasplantes que requieren inmunosupresión intensa y prolongada, como los de corazón, pulmón, corazón-pulmón, intestino, (menos frecuente en trasplante de riñón). La importancia de la inmunodepresión en la patogenia está demostrado por la rareza de esta entidad antes del empleo de ciclosporina. EL tacrolimus se asocia a un riesgo aún mayor de desarrollarla.
- **Virus de Epstein Barr (VEB) presente en los linfocitos del injerto**
- **Duración del período postrasplante.** Es más frecuente durante el primer año posterior al trasplante.
- **Edad del paciente**. Los niños son más susceptibles ya que en su mayoría son vírgenes de la infección por VEB.

La mayoría de los PTLD se producen a partir de la proliferación de linfocitos B del injerto infectadas por el virus de VEB. La inmunodepresión instaurada para suprimir el rechazo del órgano trasplantado puede provocar una profunda alteración en el control específico del VEB por parte de los linfocitos T. En este contexto se produce una expansión policlonal de los linfocitos B infectados. Así, los pacientes negativos para el VEB que reciben un injerto de pacientes positivos, generalmente contraen la infección y representan la población de mayor riesgo para desarrollar PTLD.

A pesar de esta patogenia probada, los procesos linfoproliferativos de cualquier origen (linfocitos T, natural-killers, etc.) también se incluyen bajo la denominación de PTLD. Tampoco es obligatoria la detección de VEB en las células tumorales. Esto deja claro la existencia de otras vías patogénicas para el desarrollo de esta entidad. Sin embargo, son raros los linfomas T, y más aún el linfoma de Hodgkin. Los casos no asociados a VEB típicamente aparecen después del primer año postrasplante.

La fiebre y las adenopatías son las manifestaciones más frecuentes, aunque el compromiso extranodal -incluyendo al mismo injerto- ocurre en dos tercios de los casos, Los sitios más afectados son el hígado, pulmón, intestino delgado, sistema nervioso central (hasta en el 30% de los casos) y médula ósea; siendo excepcional la invasión de la piel. Cuando el PTLD se desarrolla en el mismo injerto, generalmente sucede tempranamente, antes del primer año postrasplante. Este fenómeno sugiere un rol permisivo del microambiente del órgano trasplantado en la patogénesis de la entidad.

En general el pronóstico es grave (mortalidad de hasta 60-100% en algunas series). Un reciente estudio de la Clínica Mayo (n: 107) permitió diseñar un modelo pronóstico, siendo los predictores de mala evolución la proliferación monoclonal, el performance status de 3-4 y el compromiso del injerto. Otros factores asociados a peor pronóstico son la edad avanzada, el huésped negativo para VEB, el desarrollo tardío del linfoma, la afección multiorgánica, la elevación de LDH, y el compromiso del SNC.

A pesar de no existir consenso en cuanto al tratamiento más adecuado, es primordial la disminución de la inmunosupresión. En general se recomienda

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org
31 de agosto de 2009

disminuir la dosis de ciplosporina y tacrolimus al 50% y suspender la azatioprina y el mofetil micofenolato, aunque no hay reglas estandarizadas. Aproximadamente entre el 25 – 50% de los pacientes responden bien a esta medida solamente.

El tratamiento antiviral (con aciclovir o ganciclovir) es controversial. Agentes como el aciclovir y el ganciclovir sólo limitan la replicación viral, sin interferir en el ciclo latente de la infección del VEB asociada al PTLD, en donde la proliferación de linfocitos B es independiente de la replicación viral espontánea.

Últimamente ha ganado terreno la administración de anticuerpos monoclonales, especialmente el rituximab (dirigido contra el receptor CD20 del linfocito B). Actualmente esta droga representa la primera línea de tratamiento del PTLD, junto a la reducción de la inmunosupresión. A pesar de esto persisten algunas dudas:

- Si bien resulta obvio que los linfomas de estirpe T no responderían a esta terapia, es menos claro el efecto en los linfomas B sin la expresión del receptor CD20.
- ¿Cuándo comenzar e tratamiento? ¿Se debe esperar el efecto a la reducción de la inmunosupresión o se la debe administrar simultáneamente? Por su perfil de seguridad, la mayoría se inclina a esta última alternativa.
- El 20 – 50% de los pacientes con PTLD no responden al tratamiento con rituximab.

La quimioterapia tiene efectos variables en la evolución de esta entidad, con amplio rango de respuesta, desde 30% al 80 % según las distintas series. Son de elección aquellos esquemas basados en antraciclinas (CHOP, VAPEC-C, DHAP). Se recomiendan en aquellos enfermos que no respondieron a la reducción de la inmunosupresión, al rituximab, o desde el comienzo en casos de enfermedad severa. Al tratarse de pacientes inmunodeprimidos, las complicaciones infecciosas posteriores a la poliquimioterpia en pacientes trasplantados implican un grave pronóstico.

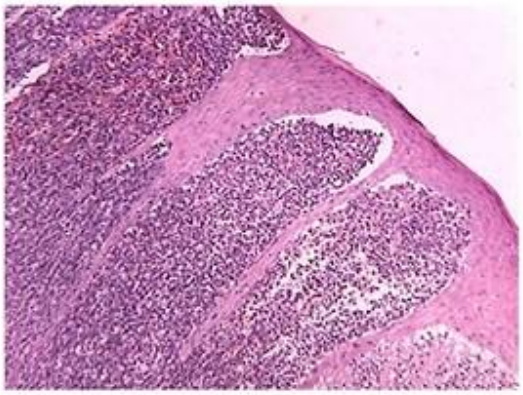
La radioterapia se reserva para tratar el compromiso en el sistema nervioso central. El rol del rituximab en estos pacientes es dudoso y la mayoría no son candidatos a los esquemas con altas dosis de metrotexato, usados habitualmente en otros casos de metástasis cerebrales.

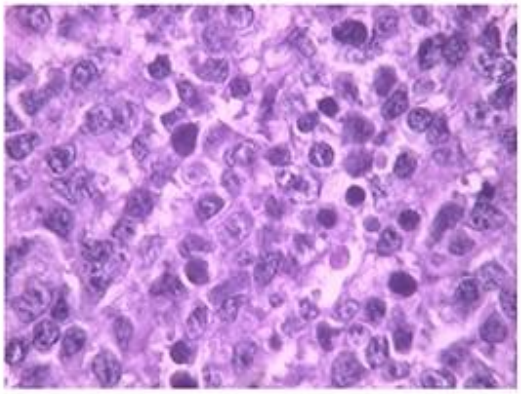
Prevención

Es fundamental intentar limitar los niveles de la inmunosupresión, evaluando la relación riesgo-beneficio ante la posibilidad de descuidar la tolerancia del huesped al injerto.

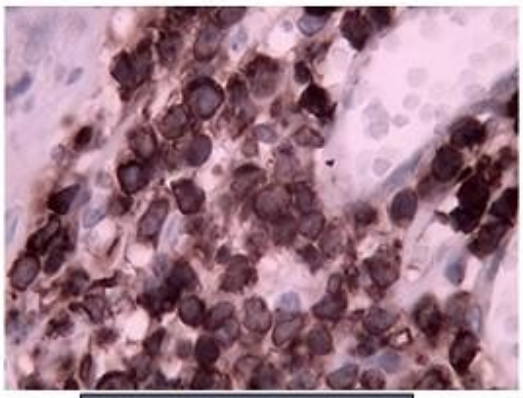
Hay una tendencia al monitoreo seriado de la carga viral del VEB y los niveles de IL – 10. En algunos estudios se han relacionado con el desarrollo de PTLD positivos para VEB. Otros autores no encontraron tal asociación.

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

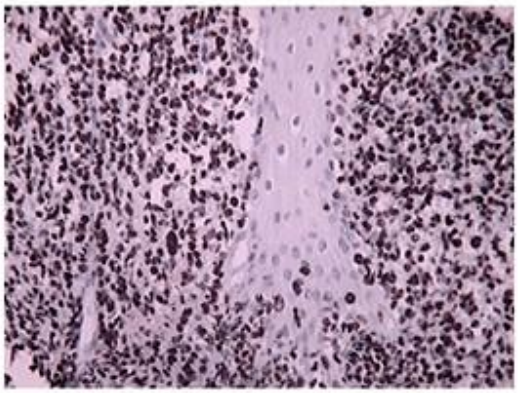




Tejido cutáneo comprometido por proceso linfoproliferativo de características pleomórficas



CD3(+): estirpe T
CD30(-): indiferenciación



KI67: proliferación celular

Un primer paso seguro y prometedor en la prevención de PTLD en pacientes con trasplante de órganos sólidos es la reducción de la inmunosupresión, guiada por la carga viral del VEB. No está claro, sin embargo, cuál es el punto de corte para predecir el desarrollo de PTLD. Son necesarios más estudios para confirmar la utilidad de esta estrategia.

La vacunación contra el VEB provee protección contra PTLD, particularmente en la población pediátrica virgen de VEB. La profilaxis antiviral es otra estrategia que ha sido investigada es la profilaxis antiviral, con resultados dispares. Un reciente estudio de casos y controles con 100 pacientes con PTLD y 375 controles demostró una reducción del riesgo con ganciclovir o aciclovir.

Evolución del caso

A pesar de la disminución en la inmunosupresión (incluyendo el reemplazo de ciclosporina por rapamicina), la enfermedad linfoproliferativa presentó un acelerado avance, agregando compromiso del miembro inferior contralateral y signos de afección del sistema nervioso central –depresión del estado de conciencia, anisocoria, parálisis facial central- concordante con una masa hipodensa en región occipital, observada en la tomografía de cráneo.

Después de padecer algunas complicaciones infecciosas intrahospitalarias, el paciente falleció antes de comenzar la quimioterapia.

Conclusión

Se presenta el caso de un proceso linfoproliferativo maligno de alto grado en un paciente con transplante renal, destacándose dos aspectos excepcionales de esta neoplasia: la variante de células T (la gran mayoría son linfomas B) y el compromiso cutáneo.

Es importante remarcar la creciente incidencia de este tipo de complicaciones en la población de pacientes transplantados. Así pues, es fundamental tomar medidas de prevención adecuadas, (por ejemplo ajustar los esquemas de inmunosupresión), y asegurar una estrecha vigilancia para la detección y el abordaje precoz de esta entidad.

Fuentes:

1: Bakker N, Van Imhoff G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: from treatment to early detection and prevention? Haematologica, Vol 92, Issue 11, 1447-1450

2: Ann S. LaCasce. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. The oncologist. Abril de 2006.

3: Sandeep Mukherjee. Posttransplant Lymphoproliferative Disease. eMedicine Specialties > Transplantation > Complications

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org