

Síndrome Linfoproliferativo Post-trasplante

Cuadernos de Hematología

Dra. Carmen García Insausti¹

Dra. Ana García Hernández¹

Dra. Águeda Bas Bernal²

Dr. Antonio Rubio Tejero¹

Dr. Andrés Sánchez Salinas¹

*¹Servicio de Hematología y
Hemoterapia. Unidad de Trasplante
y Terapia Celular. Facultad de
Medicina*

*²Departamento de Anatomía
Patológica
Hospital Universitario Virgen de la
Arrixaca (Murcia)*

Resumen

- El síndrome linfoproliferativo post-trasplante (SLPT) es una complicación relativamente rara, aunque bien reconocida de los trasplantes de órganos sólidos y los alogénicos de médula ósea, que incluye un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizadas en su mayoría por la proliferación de linfocitos B asociada a la infección por el virus de Epstein Barr (VEB) en el contexto de la inmunosupresión post-trasplante.
- La patogénesis del SLPT está íntimamente ligada al VEB, un virus herpes gamma ADN linfocito-tropo que infecta e inmortaliza los linfocitos B que tienen en su membrana la molécula CD21, receptor para la fracción 3d del complemento (C3d).
- La presentación clínica es variable, pero en general incluye un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa con o sin linfadenopatías generalizadas, una forma tumoral con tumores ganglionares o extra-ganglionares y una presentación diseminada y fulminante con sepsis.

- Histopatológicamente, la OMS lo clasifica en cuatro categorías, a saber: lesiones tempranas que incluye los subtipos hiperplasia plasmacítica y parecido a mononucleosis infecciosa; el tipo polimórfico; el monomórfico con los subtipos de estirpe B (linfoma B difuso de células grandes, linfoma de Burkitt/Burkitt like, mieloma) y de estirpe T/NK, y finalmente el tipo linfoma de Hodgkin clásico.
- El diagnóstico se basa en la sospecha clínica precoz y el estudio anatomopatológico de biopsias excisionales. Además deben realizarse pruebas de imagen como la TAC, RMN y PET-TAC. El estudio histológico e inmunohistoquímico clásico se complementa con técnicas de citometría de flujo, de hibridación *in situ* para la identificación de ARN EBER o ADN del VEB, estudio citogenético, estudio de clonalidad mediante análisis genotípico por PCR (genes de TCR e IgH) y FISH para identificar translocaciones típicas de ciertos subtipos de linfoma.
- En el tratamiento se han utilizado medidas terapéuticas solas o en combinación que incluyen: supresión de la inmunosupresión, cirugía, radioterapia, agentes antivirales, interferón y otras citoquinas, inmunoglobulinas intravenosas, anticuerpos anti-CD20 (rituximab), quimioterapia e inmunoterapia celular.

Síndrome Linfoproliferativo Post-trasplante

*Dra. Carmen García Insausti, Dra. Ana García Hernández, Dra. Águeda Bas Bernal,
Dr. Antonio Rubio Tejero y Dr. Andrés Sánchez Salinas*

El síndrome linfoproliferativo post-trasplante (SLPT) es una complicación relativamente rara, aunque bien conocida, de los trasplantes de órganos sólidos y de los trasplantes alogénicos de médula ósea, que incluye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de linfocitos B asociada a la infección por el virus de Epstein Barr (VEB) en el contexto de la inmunosupresión post-trasplante¹. Ocasionalmente puede no estar asociado al VEB, o ser consecuencia de la proliferación de los linfocitos T, y muy rara vez de las células NK^{2,3}.

Incidencia

La incidencia global del SLPT es aproximadamente del 1%, 30 a 50 veces más elevada que en la población general⁴. Existen factores de riesgo que modifican esta incidencia:

Edad

La edad menor de 18 años se ha señalado como un factor de riesgo, aunque esto podría ser expresión de la mayor proporción de niños seronegativos para el VEB y, por tanto, de primoinfección⁴.

Tipo de órgano trasplantado

Los SLPT se dan con más frecuencia en los pacientes sometidos a trasplantes intestinales y de pulmón (5%), seguidos por los trasplantes cardiacos y hepáticos (1-2%) y de los renales (<1%). No se conocen las razones de estas diferencias⁴, pero se cree que la cantidad de tejido linfoide B que se transfiere con el órgano tras-

plantado podría ser un factor de riesgo al servir como reservorio para el VEB y para el citomegalovirus (CMV). También se ha implicado, el mayor grado de inmunosupresión que se requiere para prevenir el rechazo de esos órganos⁵. Los trasplantes de progenitores hematopoyéticos tienen un riesgo general bajo (1%), aunque es superior en los trasplantes de donante no emparentado y de sangre de cordón umbilical. En este último el riesgo es particularmente elevado si se emplea un acondicionamiento de intensidad reducida con globulina anti-timocítica.

Agentes infecciosos

La primoinfección por el VEB es el factor de riesgo individual más importante. La incidencia del SLPT en receptores seronegativos varía entre 23-50%, comparado con 0,7-1,9% en receptores seropositivos^{4,5}. La coinfección por el CMV parece jugar algún papel⁶.

Estado de inmunosupresión

Prácticamente todos los agentes inmunosupresores utilizados, tanto los anticuerpos monoclonales (anti CD3: OKT3, anti-interleukina [IL]-2R: basiliximab y daclizumab), y anticuerpos policlonales anti-linfocitos), como los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), y los agentes anti-proliferativos (micofenolato mofetil, micofenolato sódico de cubierta entérica, sirolimus o azatioprina), se han implicado en el desarrollo de SLPT debido a sus efectos inmunosupresores y a sus efectos

pro-neoplásicos ⁷. No obstante, recientemente se ha señalado que el riesgo depende más de la carga total de inmunosupresión que de un agente inmunosupresor en particular. Así, en los trasplantes de médula ósea, el riesgo de SLPT aumenta más de 10 veces cuando se realiza una depleción de linfocitos T del inóculo o cuando se utilizan anticuerpos monoclonales anti-CD3 o globulina anti-timocítica ⁴.

Etiopatogenia

La etiopatogenia del SLPT está íntimamente ligada al VEB, un virus herpes gamma ADN linfocito-tropo que infecta e inmortaliza los linfocitos B que tienen en su membrana la molécula CD21, receptor para la fracción 3d del complemento (C3d). La infección en los pacientes trasplantados puede ser consecuencia de la reactivación del virus, si el paciente ya lo había adquirido anteriormente, o ser una primoinfección transmitida por las células del donante. Durante la infección primaria se produce la replicación del virus con expresión de todas las proteínas virales (aprox. 100), el ensamblaje de las partículas virales maduras, la lisis de los linfocito B y la salida de las células (fase lítica del ciclo vital). Además se origina la adquisición de una configuración viral episomal, con expresión parcial del genoma viral (sólo 9 proteínas) que dificulta el reconocimiento del virus por los linfocitos T y favorece la transformación, activación y proliferación continua de los linfocitos B y la persistencia de la infección durante toda la vida (fase latente del ciclo

vital). Las 9 proteínas expresadas son las proteínas latentes de membrana (LM): LMP-1, LMP-2A y LMP-2B, y los antígenos nucleares (NA): EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP, y todas ellas cumplen funciones específicas. LMP1 actúa como un oncogén activando una variedad de vías de señalización celular que conducen a la expresión de citoquinas y proteínas de supervivencia como Bcl-2, A20, mcl-1, bfl-1 que pueden bloquear activamente las señales apoptóticas enviadas a través de los receptores de muerte celular Fas/fasL y TRAIL (*Tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand*) por las células T citotóxicas y las células NK. Igualmente LMP-1 induce la producción de IL-10 celular que actúa como un factor de crecimiento autocrino para las células infectadas por VEB y que además tiene potentes efectos inhibitorios sobre las células T y los monocitos del huésped. LMP-2 previene la reactivación del VEB en las células con infección latente. EBNA-1 es responsable de mantener la configuración episomal del virus latente. EBNA-2 regula positivamente la expresión de LMP-1 y LMP-2, que son necesarias para la transformación de las células B ^{8,9}.

En los individuos con un sistema inmune competente la proliferación de los linfocitos B es inhibida por las células T citotóxicas. En los receptores de trasplantes de órganos, la terapia inmunosupresora provoca una alteración de la inmunidad mediada por células T que permite la

Síndrome Linfoproliferativo Post-trasplante

*Dra. Carmen García Insausti, Dra. Ana García Hernández, Dra. Águeda Bas Bernal,
Dr. Antonio Rubio Tejero y Dr. Andrés Sánchez Salinas*

proliferación descontrolada de las células B infectadas por el VEB.

Dependiendo del grado de inmunosupresión y proliferación de las células B, los pacientes pueden desarrollar un cuadro parecido a la mononucleosis infecciosa (MI) o una hiperplasia de células B polimórfica y policlonal, que pueden resolverse espontáneamente si la respuesta inmune del huésped es adecuada y/o si responde a la terapia antiviral que interrumpe el ciclo replicativo del VEB; o pueden progresar a un estado intermedio en el cual una pequeña subpoblación de células transformadas en malignas está presente en medio de una proliferación predominantemente policlonal. Este segundo paso puede involucrar un evento citogenético o de selección que le confiere un potencial de crecimiento maligno a

las células B infectadas por VEB con la consiguiente expansión de un clon único, que puede convertirse en el tipo celular proliferativo dominante, dando origen a un linfoma. Así, los factores que contribuyen a la patogenia del SLPT incluyen: un huésped inmunocomprometido, un virus con habilidad de producir el crecimiento autónomo de las células infectadas y de utilizar estrategias inteligentes de evasión de la inmunidad, y el efecto directo de las drogas inmunosupresoras en las células transformadas o infectadas por dicho virus. La patogenia de los SLPT no asociados al VEB es menos conocida^{8,9}.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica del SLPT es variable (tabla I). Algunos pacientes están asintomáticos, otros con síntomas inespecíficos como fiebre, males-

Tabla I

Manifestaciones clínicas

Síntomas

- Síndrome constitucional
- Síntomas B
- Odonofagia, disfagia, congestión de senos paranasales
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea
- Tos y disnea
- Cefalea, convulsiones, déficit neurológico

Signos

- Adenopatías
- Hepato-esplenomegalia
- Nódulos subcutáneos
- Hipertrofia amigdalal/adenoidea, amigdalitis/adenooiditis, lesiones ulcerativas palatinas, sinusitis/signos de ocupación de senos paranasales
- Peritonismo (signos de perforación intestinal, intususcepción), sangrado digestivo
- Focalidad neurológica

tar, pérdida de peso, etc., y otros con manifestaciones dependientes de la localización del tumor ^{10, 11}.

En general, el cuadro clínico tiende a ubicarse dentro de un espectro amplio que incluye desde un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa, con o sin linfadenopatías generalizadas y uno o más tumores ganglionares o extra-ganglionares, hasta una presentación diseminada y fulminante con sepsis ¹⁰.

El síndrome parecido a la MI se observa especialmente en la población pediátrica en asociación con la infección primaria por el VEB. Los pacientes pueden presentarse con amigdalitis, necrosis amigdalar, linfadenitis, sinusitis, otitis media y una marcada tendencia a obstrucción de las vías aéreas superiores. La forma tumoral se presenta en la mayoría de los pacientes con SLPT. Pueden observarse uno o más tumores, de localización nodal o extra-nodal. Aproximadamente dos tercios son extra-nodales y pueden comprometer al órgano trasplantado (especialmente pulmón e intestino delgado), semejando un cuadro de rechazo ¹¹. La forma fulminante del SLPT se presenta en aproximadamente el 1% de los pacientes, y se caracteriza por un cuadro séptico, con linfadenopatías o tumores, con infiltración de serosas, derrames, ascitis, etc.

El cuadro clínico puede desarrollarse en cualquier momento post-trasplante: se considera precoz cuando se presenta en el primer año (60%) y

tardío, después del año (30% entre 1 y 5 años y 10% después de 5 años). Además, pueden originarse en las células del huésped o del receptor, lo que en los trasplantes de órganos sólidos tiene influencia en las manifestaciones clínicas y el curso de la enfermedad, puesto que los que se originan de células del receptor tienden a presentarse como una enfermedad sistémica de aparición tardía (aproximadamente 5 años), mientras que los que se originan de las células del donante tienden a limitarse al injerto, a desarrollarse precozmente después del trasplante (aprox. 6 meses) y a regresar con la disminución de la inmunosupresión. La mayoría de los SLPT que se observan en trasplantados de médula ósea pertenece a esta categoría ¹⁰. Los SLPT no relacionados al VEB se presentan más tardíamente que los relacionados al VEB (75 vs. 18 meses post-trasplante) y tienden a ser más agresivos (supervivencia media de 1 mes contra 37 meses).

Histopatología

La OMS ¹² clasifica los SLPT en cuatro categorías: lesiones tempranas, SLPT polimórfico, SLPT monomórfico y SLPT tipo linfoma de Hodgkin clásico (tabla II). El 70 a 80% está asociado al VEB y el 30%, especialmente los SLPT monomórficos y de estirpe T, son VEB negativos.

SLPT tempranos

Hiperplasia plasmacítica (Fig.1): se caracteriza por una proliferación de células plasmáticas y linfocitos peque-

Síndrome Linfoproliferativo Post-trasplante

Dra. Carmen García Insausti, Dra. Ana García Hernández, Dra. Águeda Bas Bernal,
Dr. Antonio Rubio Tejero y Dr. Andrés Sánchez Salinas

Tabla II

Clasificación anatomopatológica de los SLPT (OMS)	
Categoría	Subtipo
Lesiones tempranas	Hiperplasia plasmácica Parecido a mononucleosis infecciosa
SLPT polimórfico	
SLPT monomórfico	Linfomas de células B: Linfoma B difuso de células grandes Linfoma de Burkitt/Burkitt <i>like</i> Mieloma Linfomas de células T/NK
SLPT tipo Linfoma de Hodgkin clásico	

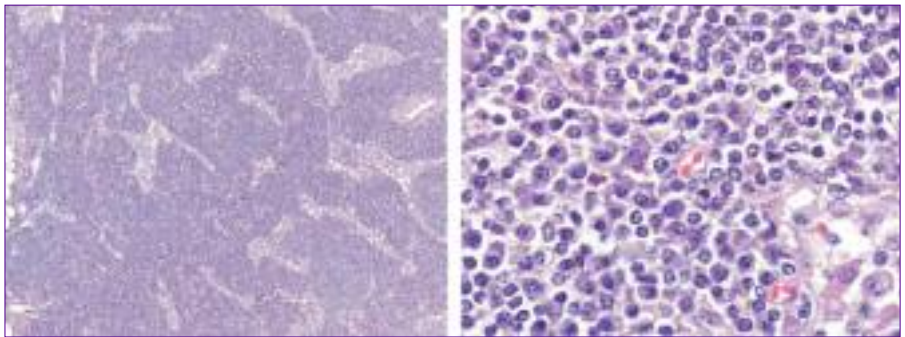


Figura 1. Ganglio linfático con hiperplasia plasmácica. La arquitectura ganglionar está conservada. A mayor aumento se observan células plasmáticas, linfocitos pequeños y pocas células transformadas. Tomado de Steven H. Swerdlow¹³.

ños, polimórfica, policlonal, con escasas células transformadas, ausencia de destrucción celular y de anomalías citogenéticas. Suele afectar la región orofaríngea y los territorios ganglionares. Es muy inespecífica, por lo que es importante tratar de evidenciar la presencia del VEB.

SLPT parecido a la mononucleosis infecciosa (Fig. 2): al igual que en la

anterior, la arquitectura tisular está preservada, pero con mayor número de inmunoblastos. Existe positividad para VEB y pueden observarse pequeñas poblaciones linfoides clonales aunque sin anomalías fenotípicas.

SLPT polimórficos

Se caracterizan por la sustitución de la arquitectura normal del ganglio o

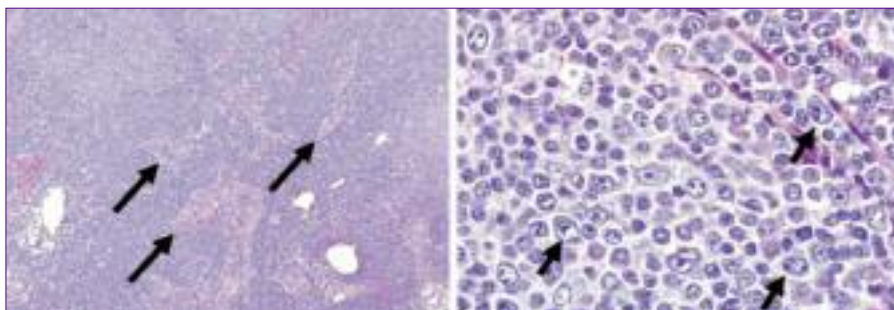


Figura 2. Ganglio linfático con SLPT parecido a mononucleosis infecciosa con conservación de su estructura y un infiltrado polimórfico que incluye un mayor número de células transformadas. Tomado de Steven H. Swerdlow¹³.

tejido afectado por un infiltrado difuso de linfocitos de diferentes tamaños, formas y grados de transformación, acompañados de células plasmáticas y en ocasiones de necrosis. Son frecuentes las atipias nucleares (algunos inmunoblastos presentan morfología parecida a las células de Reed-Sternberg) y es posible encontrar mutaciones de Bcl-6, aunque no suelen observarse reordenamientos en oncogenes ni genes supresores de tumores. La positividad para VEB

se observa en la mayoría de los casos (Fig. 3).

SLPT monomórficos

Se clasifican de acuerdo a su semejanza con los distintos tipos de linfoma descritos en individuos inmunocompetentes, con la excepción de que actualmente aquellos con características de linfoma B de célula pequeña no se consideran SLPT. La mayoría son de estirpe B, y al igual que en los pacientes no trasplanta-

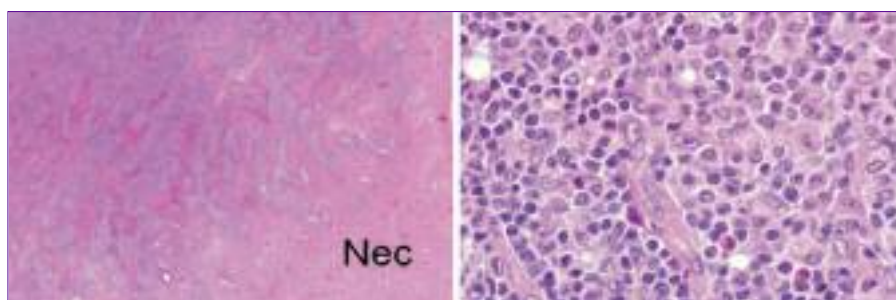


Figura 3. Ganglio linfático con SLPT polimórfico con pérdida de su arquitectura y áreas de necrosis eosinofílica (Nec). A mayor aumento se observa un infiltrado de células linfoides muy polimórficas, algunos histiocitos y eosinófilos. Tomado de Steven H. Swerdlow¹³.

Síndrome Linfoproliferativo Post-trasplante

Dra. Carmen García Insausti, Dra. Ana García Hernández, Dra. Águeda Bas Bernal,
Dr. Antonio Rubio Tejero y Dr. Andrés Sánchez Salinas

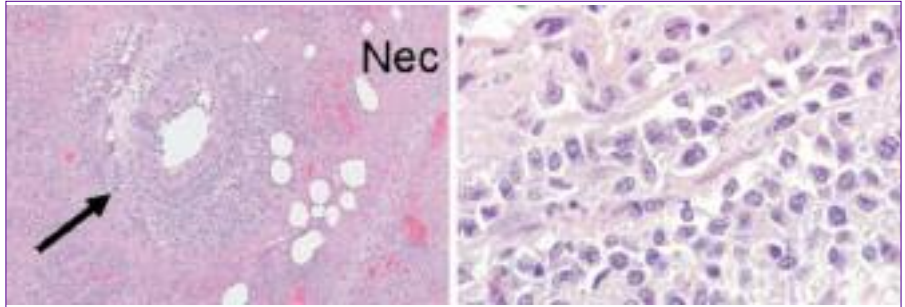


Figura 4. SLPT monomórfico (linfoma difuso de células grandes B) en intestino delgado con necrosis eosinofílica (Nec) e invasión vascular (flecha). A mayor aumento se observa cierto polimorfismo y numerosas células transformadas en la pared vascular. Tomado de Steven H. Swerdlow¹³.

dos, el más frecuente es el linfoma difuso de células grandes. A pesar de su nombre, pueden mostrar pleomorfismo celular y diferenciación plasmacítica. Suele objetivarse monoclonalidad y con frecuencia son VEB negativos. Las alteraciones citogenéticas son frecuentes, principalmente en los de estirpe T. Las trisomías 9 y 11 (asociadas con VEB) se han considerado un factor pronóstico favorable y los reordenamientos del gen myc, de mal pronóstico (Fig 4).

Un mismo paciente puede presentar distintos tipos de SLPT, incluso estirpes distintas en el mismo o diferentes órganos y simultánea o sucesivamente¹³.

Diagnóstico

El diagnóstico de los SLPT se basa en la sospecha clínica precoz y el estudio anatomopatológico^{10,11}. En la actualidad, este tándem se complementa con nuevas estrategias diagnósticas como la TAC y la tomografía de emisión de positrones (PET-TAC),

la citometría de flujo y el análisis por PCR de la carga viral de VEB. El estudio histológico e inmunohistoquímico clásico con frecuencia precisa la realización de técnicas de hibridación *in situ* para la identificación de ARN EBER o ADN del VEB, estudio citogenético, estudio de clonalidad mediante análisis genotípico por PCR (genes de TCR e IgH) y FISH (con el fin de identificar translocaciones típicas de ciertos subtipos de linfoma).

Evaluación clínica

La historia clínica debe incluir la edad del paciente, la patología de base, el tipo y tiempo transcurrido desde el trasplante, las terapias e inmunosupresión recibida y la serologías pre-trasplante para VEB y CMV de donante y receptor^{10,11}.

La exploración física, dada la predilección de los SLPT por el sistema reticuloendotelial, debe contemplar una valoración exhaustiva de la región ORL, las cadenas ganglionaria-

res y abdomen buscando masas u organomegalias.

Pruebas complementarias

Hemograma completo:

Puede mostrar anemia (con patrón de trastorno crónico y/o ferropenia si hay pérdidas digestivas), leucopenia con neutropenia, linfocitosis atípica y trombopenia.

Bioquímica:

Puede haber alteraciones del perfil hepático y renal, así como alteración electrolítica, aumento de ácido úrico y LDH.

Proteinograma/ Inmuno-electroforesis sérica y urinaria:

Puede observarse un pico monoclonal en suero u orina, o incremento de IgE, que puede preceder a la aparición de un SLPT florido. Sin embargo, ambos marcadores presentan escasa especificidad.

Serología del VEB:

Tiene escasa utilidad en el post-trasplante, ya que los pacientes inmunocomprometidos muestran una respuesta humoral anómala a los antígenos VEB. Con frecuencia la producción de IgM es deficitaria y la presencia de IgG es difícil de interpretar si el paciente ha recibido transfusión de hemoderivados, que pueden aportar anticuerpos de forma pasiva¹⁰.

PCR cuantitativa de CMV y HHV6

Determinación de la carga viral del VEB:

La monitorización de la carga viral de VEB en pacientes con alto riesgo de

SLPT puede contribuir al diagnóstico precoz. La técnica preferida es la PCR cuantitativa en tiempo real con los métodos Taqman (*Applied Biosystems*) y LightCycler (*Roche Diagnostics*)¹⁴.

Pruebas de imagen:

La mayoría de los autores recomienda en el estudio inicial la realización de una TAC de cuerpo completo que incluya la región orofaríngea y los senos paranasales por su frecuente implicación, así como una TAC o RMN cerebral ya que la afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) puede no ir acompañada de lesiones a otros niveles. En el diagnóstico inicial, la PET-TAC puede contribuir a identificar las lesiones con mayor actividad metabólica susceptibles de biopsia. Además, diversos estudios han señalado su utilidad en el estadiaje y seguimiento de los pacientes, aunque está por determinar sus beneficios en cada uno de los diferentes subtipos del SLPT^{10,15}.

Biopsia tisular:

Es el estándar de oro para el diagnóstico de los SLPT. Preferiblemente debe ser excisional, y si esto no es posible, se debe tratar de obtener una muestra abundante mediante punciones múltiples con aguja de biopsia, para la realización del estudio histológico convencional, inmunohistoquímica, citometría de flujo y la detección del VEB.

Citometría de flujo:

Permite detectar marcadores, como el CD20 y epítopes de citotoxicidad, que serán de mucha utilidad para la decisión terapéutica.

Síndrome Linfoproliferativo Post-trasplante

*Dra. Carmen García Insausti, Dra. Ana García Hernández, Dra. Águeda Bas Bernal,
Dr. Antonio Rubio Tejero y Dr. Andrés Sánchez Salinas*

Biopsia de médula ósea y punción lumbar:

Para completar el estadiaje una vez confirmado el diagnóstico, o si se sospecha afectación cerebral o espinal.

Diagnóstico diferencial

Lo más importante es descartar un rechazo del órgano trasplantado, pues el tratamiento es el contrario. El resto de entidades que hay que considerar en el diagnóstico diferencial se resume en la tabla III.

Tratamiento

La estrategia terapéutica utilizada hasta el momento incluye las siguientes aproximaciones:

Reducción de la inmunosupresión

Se considera el escalón inicial del tratamiento en la mayoría de los pacientes con una enfermedad polimórfica en todos los grupos de edad. También se usa en niños como primera línea terapéutica en enfermedades monomórficas. El objetivo es favorecer la reconstitución inmune natural del huésped y

con ello intentar controlar la proliferación de las células infectadas por el VEB. Los índices de respuesta son muy variables¹⁶. Los pacientes que responden generalmente lo hacen en las primeras 2-4 semanas, aunque se han observado respuestas tardías. El problema es que la reducción de la terapia inmunosupresora incrementa el riesgo de rechazo del alo-injerto, lo que puede causar la muerte en los pacientes trasplantados de corazón, pulmón o hígado.

Cirugía y radioterapia

La cirugía puede ser curativa para las lesiones solitarias del SLPT y de utilidad en el tratamiento de complicaciones locales: hemorragia gastrointestinal, obstrucción o perforación. Usualmente se combina con reducción en la inmunosupresión. La radioterapia tiene un papel limitado. Se ha usado cuando se requiere una respuesta local rápida por compresión de vías aéreas o de estructuras críticas, e igualmente en el tratamiento de enfermedad localizada y en pacientes con afectación del SNC¹⁷.

Tabla III

Diagnóstico diferencial de los SLPT

- | |
|--|
| • Cuadros infecciosos con clínica sistémica o local (enteritis por CMV, colitis pseudomembranosa, enteritis por adenovirus, infecciones pulmonares...) |
| • EICH (en trasplante hematopoyético) |
| • Bartonelosis, toxoplasmosis (que pueden producir adenopatías) |
| • Otras neoplasias |
| • Síndrome hemofagocítico con linfohistiocitosis |

Tratamiento antiviral

En muchos centros se usa rutinariamente el aciclovir, ganciclovir o valganciclovir para el tratamiento de los SLPT, sin embargo, su eficacia no ha sido establecida prospectivamente en ensayos clínicos comparativos y muchos investigadores han cuestionado su papel en el tratamiento de los SLPT debido a que en la mayoría de las células infectadas por el VEB, el virus no se encuentra en la fase lítica del ciclo (en la que dichos medicamentos son activos) sino en la fase latente¹⁸. Además, ni el aciclovir ni el ganciclovir impiden la proliferación de células B portadoras del VEB *in vitro*, ni son activos contra las células B infectadas de forma latente por el VEB. Por otra parte, los pacientes que reciben aciclovir o ganciclovir como profilaxis de CMV o VEB, pueden mostrar ascensos de la carga viral en sangre periférica e incluso pueden desarrollar SLPT. El cidofovir tiene potencial en este sentido, pero las toxicidades son mayores. Trabajos recientes sugieren que los análogos de ésteres lipídicos del cidofovir y el cidofovir cíclico pueden tener mayor actividad contra el VEB que la droga original.

Interferón y otras citoquinas

El uso de interferón α (IFN- α) ha sido descrito como una opción terapéutica en el manejo de los SLPT^{18,19}. El interferón es tanto una citoquina proinflamatoria como un agente antivírico, y parece capaz de controlar la proliferación de células B infectadas por VEB. Al tratarse de un estimulante inmune no específico, la respuesta contra el donante es frecuente por

lo que puede desarrollarse un rechazo severo durante el tratamiento.

Inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas (IGIV)

Se ha sugerido un papel potencial del uso de las IGIV en el tratamiento de los SLPT. Éstas se han utilizado solas y en combinación con IFN- α ¹⁹, pero, al igual que con el uso de agentes antivíricos e interferón, no hay estudios comparativos.

Anticuerpos anti-células B

La mayoría de los SLPT expresa CD20, por ello el tratamiento precoz con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab), asociados a la reducción de la inmunosupresión, se ha impuesto como el tratamiento estándar en los SLPT CD20+²⁰. Los datos disponibles indican que la droga es bien tolerada, que un porcentaje significativo de pacientes alcanza respuestas completas duraderas sin la necesidad de quimioterapia, y que aquellos que pese al tratamiento presentan enfermedad progresiva o recaen pueden ser rescatados con quimioterapia. De igual forma, el rituximab puede ser efectivo tras la quimioterapia en pacientes que presentan una enfermedad refractaria o en recaída²⁰.

Quimioterapia (QT)

El papel de la QT es una de las áreas más controvertidas en el manejo actual de los SLPT. Los investigadores están divididos entre quienes consideran que los linfomas B difusos de célula grande deberían tratar-

Síndrome Linfoproliferativo Post-trasplante

*Dra. Carmen García Insausti, Dra. Ana García Hernández, Dra. Águeda Bas Bernal,
Dr. Antonio Rubio Tejero y Dr. Andrés Sánchez Salinas*

se inicialmente con QT, y los que la consideran sólo después del fallo de respuesta a la reducción en la inmunosupresión y al rituximab. Los esquemas utilizados han sido variables: "CHOP", "ACVBP" y "ProMA-CE-CytaBOM". Las tasas de respuesta global oscilan entre el 65-75%²¹. La QT protege al injerto del rechazo, pero se asocia con alta morbilidad infecciosa y mortalidad comparable a la observada en situaciones de no trasplante.

Immunoterapia celular

La infusión de linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos contra el VEB ha sido empleada con éxito como tratamiento y profilaxis del SLPT en pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, cuando el donante está disponible para proveer una fuente de células T citotóxicas para el receptor²². En receptores de trasplantes de órganos sólidos, se han desarrollado estrategias de inmunoterapia adoptiva para prevenir el desarrollo de SLPT, utilizando células T propias del receptor estimuladas *ex vivo* contra el VEB, que se reinfunden cuando se desarrolla un SLPT/infección por VEB refractaria²².

Terapias combinadas

Algunos investigadores favorecen la combinación de modalidades terapéuticas, no obstante, no existen, estudios aleatorizados que demuestren la ventaja de las combinaciones sobre las estrategias únicas ni tampoco sobre qué terapia aislada podría ser la más eficaz.

Monitorización del paciente durante el tratamiento

Monitorización del estado del SLPT y del injerto

La monitorización de la respuesta tumoral se valora mediante los métodos convencionales: TAC, RMN, PET-TAC. La respuesta al tratamiento a menudo se observa en 2 ó más semanas¹¹.

La frecuencia y método de monitorización del estado del aloinjerto dependerá de la situación clínica, el tipo de aloinjerto, historia previa de rechazo y tiempo desde el trasplante. En la supervivencia de los SLPT debe considerarse el estado del aloinjerto, y el éxito de la terapia debe definirse en términos de respuesta completa del SLPT, sin pérdida del aloinjerto ni desarrollo de una disfunción crónica del mismo.

Monitorización de la carga viral del VEB

Cuando los SLPT se asocian con elevada carga viral al diagnóstico, la monitorización seriada ofrece información importante sobre la respuesta de la enfermedad tras la reducción en la inmunosupresión. Esta es una medida indirecta de la respuesta de los LTC contra el VEB. Un descenso en la carga viral sugiere que el paciente está respondiendo y podemos identificar el momento en el que el paciente está en alto riesgo de desarrollar un rechazo²².

Pronóstico

La información que concierne a la mortalidad de pacientes con SLPT

está en gran parte basada en series de casos clínicos y estudios retrospectivos. Aunque el pronóstico varía con la clonalidad y la extensión de la enfermedad, las series publicadas señalan rangos de supervivencia global a largo plazo entre el 25 y 35%⁴. La mortalidad para las neoplasias monoclonales se sitúa en torno al 80% y los linfomas de células T tienen el peor pronóstico^{4, 23}.

Las variables con valor pronóstico en SLPT son similares a los de cualquier síndrome linfoproliferativo e incluyen: el estado general, la edad avanzada, afectación multiorgánica, niveles ele-

vados de LDH, disfunción de órgano afecto, presencia de síntomas B, y estadio IV de la clasificación de Ann Arbor^{16,23}. En general, el IPI es aplicable como guía pronóstica.

Prevención de los SLPT relacionados con el VEB

El tratamiento anticipado con antivirales, como el ganciclovir, puede utilizarse como profilaxis para la prevención de los SLPT^{18,23}.

La monitorización de la carga viral del VEB y/o la forma de expresión génica del virus son estrategias prometedoras actualmente en evaluación.

Bibliografía

1. Dharnidharka VR, Green M, Weber SA. Introduction. In: Dharnidharka VR, ed. Post-Transplant Lymphoproliferative disorders. Berlin: Springer Verlag 2010; p. 1-14.
2. Jamali FR, Otrrock ZK, Soweid AM, Al-awar GN, Mahfouz RA, Haidar GR, Bazarbachi A. An overview of the pathogenesis and natural history of post-transplant T-cell lymphoma (corrected and republished article originally printed in *Leukemia & Lymphoma*, June 2007; 48(6):1237-1241). *Leukemia & Lymphoma* 2007, September;48(9):1780-4.
3. Swerdlow SH. T cell and NK-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2007;127(6):887-895.
4. Dharnidharka VR. Epidemiology of PTL. In: Dharnidharka VR, ed. Post-Transplant Lymphoproliferative disorders. Berlin: Springer Verlag 2010; p.17-28.
5. Walker RC, Paya CV, Marshall WF et al. Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. *J Heart Lung Transplant* 1995;14(2):214-21.
6. Mañez R, Breinig MC, Linden P et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997;176(6):1462-7.
7. Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf* 2000;23:101-13.
8. Martínez O. The biology of Epstein-Barr-Virus and Posttransplant Lymphoproliferative Disease. In: Dharnidharka VR, ed. Post-Transplant Lymphoproliferative disorders. Berlin: Springer Verlag 2010; p. 29-44.
9. Everly MJ, Bloom RD, Tsai DE, Trofe J. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *Ann Pharmacother* 2007;41:1850-8.

Síndrome Linfoproliferativo Post-trasplante

*Dra. Carmen García Insausti, Dra. Ana García Hernández, Dra. Águeda Bas Bernal,
Dr. Antonio Rubio Tejero y Dr. Andrés Sánchez Salinas*

10. Allen U.D. Clinical features and Diagnosis evaluation of post-transplant Lymphoproliferative Disease. In: Dharnidharka VR, ed. Post-Transplant Lymphoproliferative disorders. Berlin: Springer Verlag 2010; p. 69-88.
11. LaCasce AS. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. *The Oncologist* 2006;11: 674-680.
12. Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J and Vardiman JW, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC 2008; p 343-9.
13. Steven H. Swerdlow. Pathology. In: Dharnidharka VR, ed. Post-Transplant Lymphoproliferative disorders. Berlin: Springer Verlag 2010; p. 89-104.
14. Tsai DE, Souglas L, Andreadis C et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of post-transplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. *Am J Trasplant* 2008;8:1016-24.
15. Bakker NA, Pruijm J, de Graaf W et al. PTLD visualization by FDG-PET: improved detection of extranodal localizations. *Am J Transplant* 2006;6:1984-5.
16. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 2001;71:1076-88.
17. Koffman BH, Kennedy AS, Heyman M, Colonna J, Howell C. Use of radiation therapy in post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after liver transplantation. *Int J Cancer* 2000;90:104-9.
18. Zutter, MM, Martin, PJ, Sale, GE et al. Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. *Blood* 1988;72:520-9.
19. Shapiro RS, Chauvenet A, McGuire W et al. Treatment of B-cell lymphoproliferative disorders with interferon alfa and intravenous gamma globulin [letter]. *N Engl J Med* 1988;318:1334.
20. The American Society of Transplantation Infectious Diseases Guidelines. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S92.
21. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006;6:569-76.
22. Swinnen LJ. Immune-cell treatment of Epstein-Barr-virus-associated lymphoproliferative disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:839-47.
23. Jutta K. Preiksaitis. Epstein-Barr Viral Load Testing: Role in the Prevention, Diagnosis and Management of Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. In: Dharnidharka VR, ed. Post-Transplant Lymphoproliferative disorders. Berlin: Springer Verlag 2010; p. 45-67.