

## TRABAJOS ORIGINALES

# Síndrome linfoproliferativo en el trasplante hepático

Mercedes Rubio-Manzanares Dorado, José María Álamo Martínez, Carmen Bernal Bellido, Luis Miguel Marín Gómez, Gonzalo Suárez-Artacho, Carmen Cepeda Franco, Jize Wang, Miquel Ángel Gómez Bravo y Javier Padillo

Unidad de Cirugía Hepatobiliar y de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

### ABSTRACT

**Introducción:** el síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) es una complicación infrecuente que ensombrece el pronóstico de los pacientes sometidos a un trasplante hepático (TH). Su patogenia es multifactorial, siendo sus dos principales factores de riesgo la inmunodepresión y la infección del virus de Epstein-Barr (VEB); sin embargo, en actualidad se piensa que puede estar relacionada con otros factores.

**Métodos:** estudio observacional en el que hemos analizado de forma retrospectiva 851 casos que fueron sometidos a un trasplante hepático, de los cuales diez casos han desarrollado un SLPT. Se han analizado sus características clinicopatológicas y el tratamiento recibido.

**Resultados:** la incidencia del SLPT ha sido del 1,2% (10/851) y el tiempo medio de presentación desde el TH hasta el diagnóstico, de 36 meses (rango 1,2-144 meses). El lugar de presentación ha sido extranodal en todos los casos, siendo más frecuente la localización intestinal. Siete casos presentaron un SLPT monomorfo, todos ellos linfomas diferenciados de células B. El 50% de la serie presentó seronegatividad para el virus de Epstein-Barr. La supervivencia global ha sido del 50%. Entre estos pacientes, hemos observado tres casos de curación completa, un caso de estabilización de la enfermedad y otro caso de recurrencia.

**Conclusión:** el SLPT es una complicación infrecuente que supone una amenaza para la vida del paciente. Para poder instaurar un diagnóstico precoz y un tratamiento que pueda modificar el curso de la enfermedad, es fundamental la identificación de los pacientes en riesgo.

**Palabras clave:** Síndrome linfoproliferativo postrasplante. Trasplante hepático. Rituximab.

### INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 20 años, los programas de trasplante hepático (TH) han presentado un gran desarrollo. Los avances logrados en el manejo preoperatorio, la técnica quirúrgica y los cuidados posoperatorios han facilitado el desarrollo exitoso de los trasplantes hepáticos en España. Los resultados de supervivencia publicados en los registros

Europeos y americanos superan el 85%, 75% y 60% al año, a los cinco y a los diez años respectivamente (1).

Sin embargo, las complicaciones a largo plazo son una de las principales causas que ensombrecen el pronóstico de estos pacientes. Se ha observado que los pacientes con un trasplante de órgano sólido tienen un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias malignas (2). La patogénesis parece ser multifactorial y obedece a una disminución de los mecanismos de inmunovigilancia, a la activación de virus protooncogénicos y a un efecto directo de los inmunosupresores. En nuestro país, la incidencia de neoplasias en el TH ronda el 8%, siendo la localización más frecuente la cutánea, seguida de los síndromes linfoproliferativos (3).

El síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) es una grave complicación en los trasplantes de órgano sólido que, hasta en el 90% de los casos, se ha relacionado con el virus de Epstein-Bar (VEB). Su incidencia en el TH es del 15% en niños y varía entre el 1 y el 2,8% en adultos (4). Los avances en los esquemas de quimioterapia y el uso de fármacos como rituximab han mejorado la supervivencia, sin embargo, el SLPT continúa presentando una mortalidad elevada cercana al 50% (5-9). Por ello, es fundamental un diagnóstico temprano que permita frenar el desarrollo de la enfermedad aplicando un tratamiento precoz.

Actualmente, poco sabemos sobre la incidencia y la evolución del SLPT en los pacientes adultos sometidos a un trasplante hepático. El objetivo principal de este estudio es analizar las características clinicopatológicas de una de las complicaciones postrasplante hepático más infrecuentes.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional en el que hemos analizado de forma retrospectiva 851 casos que fueron sometidos a un trasplante hepático en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, desde 1994 hasta 2011. Entre

Recibido: 03-02-2016  
Aceptado: 08-01-2017

Correspondencia: Mercedes Rubio-Manzanares Dorado. Unidad de Cirugía Hepatobiliar y de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Av. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla  
e-mail: ale.moral@gmail.com

Rubio-Manzanares Dorado M, Álamo Martínez JM, Bernal Bellido C, Marín Gómez LM, Suárez-Artacho G, Cepeda Franco C, Wang J, Gómez Bravo MA, Padillo J. Síndrome linfoproliferativo en el trasplante hepático. Rev Esp Enferm Dig 2017;109(6):406-413.

DOI: 10.17235/reed.2017.4228/2016

los 851 casos analizados, diez pacientes desarrollaron un síndrome linfoproliferativo postrasplante hepático que fue diagnosticado histológicamente en todos los casos. Para ello, todas las lesiones tanto de localización nodal como extranodal detectadas en las pruebas de imagen fueron biopsiadas. Los subtipos de linfomas fueron clasificados mediante la detección de los biomarcadores CD20, CD79a, CD3, CD10 y bcl-6 por inmunohistoquímica. Los linfomas fueron clasificados de acuerdo con la clasificación del SLPT de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla I).

### Criterios de inclusión y exclusión

Se ha incluido en este estudio a todos los pacientes sometidos a un trasplante hepático de donante cadáver (no *split* ni donante vivo) que en el posoperatorio del mismo desarrollaron un SLPT. Se ha excluido del estudio a los pacientes que no cumplían las características para el SLPT de la OMS (Tabla I).

### Variables analizadas

Las variables recogidas en el estudio fueron: edad, género, indicación para TH, tipo de inmunosupresión recibida en el momento del diagnóstico, presencia de rechazo agudo y necesidad de tratamiento, niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) > 250 mg/dl previa a la detección del SLPT, clasificación histológica del SLPT, estatus del VEB, recidiva del virus hepatitis C (VHC), inmunosupresión post-SLPT, quimioterapia utilizada y uso de rituximab.

Previamente al trasplante, se realizó el diagnóstico del VEB tanto en el donante como en el receptor mediante la hibridación *in situ* del RNA del VEB.

La recurrencia del VHC fue diagnosticada histológicamente mediante la toma de biopsia sobre el nuevo injerto hepático, previa al desarrollo del SLPT, y confirmada mediante la detección de RNA del VHC.

La inmunosupresión se sustenta en la triple terapia, constituida por anti-calcineurínicos (tacrolimús [Fk 506]/ciclosporina A), esteroides y micofenolato de mofetilo/azatioprina. Los corticoides son retirados al tercer mes.

Se han recogido los casos en los que los pacientes presentaron un rechazo agudo y, como consecuencia del mismo, precisaron bolos extra de 6-metilprednisolona intravenosa. De la misma forma, también hemos recogido aquellos pacientes que recibieron terapia de inducción con OKT3 o anticuerpos anti-CD25.

Por último, hemos analizado la conversión de anticalcineurínicos a inhibidores de mTOR (sirolimús/everlimús) tras el diagnóstico de SLPT.

### Evaluación de la respuesta al tratamiento y supervivencia

La respuesta al tratamiento fue evaluada mediante una tomografía axial computarizada (TAC). La remisión completa fue definida como la desaparición de cualquier evidencia clínica por lo menos un mes después de finalizar el tratamiento para SLPT. La remisión parcial fue definida como la reducción de al menos el 50% de la masa tumoral un mes después de la finalización del tratamiento, y la progresión de la enfermedad se definió como el crecimiento del tumor o la aparición de nuevas lesiones.

La supervivencia se ha definido como los días sobrevividos desde la fecha del diagnóstico del SLPT hasta la fecha de la muerte o bien hasta la fecha de la última revisión.

### Análisis estadístico

Las características demográficas (sexo y edad), clínicas (forma de presentación) e histológicas así como los datos de supervivencia han sido recogidos de forma retrospectiva en julio de 2013 en una base de datos mediante el programa SPSS 15.0. (Tablas II y III). Realizamos un análisis descriptivo. Para las variables cuantitativas, los datos fueron expresados mediante el cálculo de la media como medida de tendencia central y la desviación típica o estándar como medida de dispersión. Para las variables cualitativas los datos fueron expresados mediante el cálculo de porcentajes o proporciones (%).

Para el análisis de dos variables cualitativas en una muestra de tamaño desigual empleamos la prueba exacta de Fisher. Se ha considerado que existía significación estadística si la  $p < 0,05$ .

Finalmente, calculamos la supervivencia mediante la prueba no paramétrica de Kaplan-Meier.

## RESULTADOS

Durante el periodo estudiado (1994-2011), se han detectado diez casos de SLPT, lo que supone una incidencia del 1,2% (10/851). De los diez pacientes con diagnóstico histológico de SLPT, ocho eran varones (80%) y dos eran mujeres (20%). Todos los pacientes estudiados eran adultos mayores de 18 años. La media de edad de presentación fue de 50 años (rango 20-67). Las causas que motivaron el trasplante hepático incluyeron cuatro pacientes por cirrosis alcohólica, un caso por VHC, un caso por VHB y dos casos por cirrosis biliar primaria. En dos casos los pacientes pre-

Tabla I. Clasificación de 2008 de la Worth Health Organization para SLPT

Categoría	Clonalidad	Estatus VEB
Lesiones tempranas (hiperplasia plasmocítica, mononucleosis infecciosa)	Policlonal	Siempre VEB+
SLPT polimórfico	Monoclonal	Siempre VEB+
<i>SLPT monomórfico</i>		
Linfoma células B	Monoclonal	Frecuentemente VEB+
Linfoma células	Monoclonal	Raramente VEB+
Burkitt clásico	Monoclonal	Frecuentemente VEB+

**Tabla II. Características demográficas y fisiopatológicas**

Características	Nº casos (%)
Edad (años)	50 (± 13,24)
Sexo femenino	2 (20%)
<i>Etiología de la enfermedad hepática</i>	
Hepatitis C	1 (10%)
Cirrosis biliar primaria	2 (20%)
Alcohol	4 (40%)
VHC + alcohol	2 (20%)
Otras	1 (10%)
Receptor con serología - para VEB	5 (50%)
Donante con serología + para VEB	6 (60%)
<i>Inmunosupresión</i>	
Ciclosporina	3 (30%)
Tacrolimús	7 (70%)
Corticoides	4 (40%)
Micofenolato	3 (30%)
Sirolimús	3 (30%)
Azatioprina	6 (60%)
Anticuerpos monoclonales	3 (30%)
Rechazo agudo	4 (40%)

sentaron una cirrosis mixta por alcohol y el virus de la hepatitis C (Tablas II y III).

El tiempo medio de presentación para el SLPT desde el TH fue de dos años y nueve meses (rango 1,2 meses y 12 años). En el 50% de los casos el SLPT se presentó en el primer año postrasplante hepático, mientras que en el 30% tuvo lugar una aparición tardía, en los tres años siguientes al TH.

En cuanto a la clínica de presentación, aunque los síntomas fueron variados, la forma de manifestación más frecuente fue la fiebre (30%) junto con el dolor a nivel epigástrico (30%). Otras formas de presentación fueron un caso de obstrucción intestinal, dos casos de lesiones dérmicas, dos casos de anemia y un paciente presentó ascitis quillosa. En un caso (10%) se presentó como un rechazo celular agudo del injerto (Tablas II y III).

La forma de presentación más habitual en la exploración física y en las pruebas de imagen fue como una masa tumoral. La localización del SLPT fue extranodal en todos los casos, siendo más frecuente la localización intestinal (cuatro casos), de los cuales dos se localizaron en el estómago y tres, en el intestino delgado (uno de estos pacientes presentó una afectación mixta del intestino delgado y el estómago). En dos casos el SLPT se presentó en forma de masa retroperitoneal, en un caso como una masa mediastínica y en otro caso como un linfoma cutáneo. En dos pacientes el SLPT se localizó sobre el nuevo injerto

**Tabla III. Características anatomoclínicas de los diez casos de SLPT**

Caso	Sexo/ edad	Enfermedad primaria hepática	Año de diagnóstico	Inmunosupresión pre-SLPT	RCA previo al SLPT	Recurrencia VHC	*Tiempo (meses)	Localización SLPT	Clasificación histológica	VEB donante	VEB receptor	Estatus clínico	Rituximab	mTOR
1	H/48	Cirrosis alcohólica	1994	CsA	Sí	No	1,22	Injerto hepático	Polimórfico	-	+	Exitus	No	No
2	H/49	Cirrosis VHC	1998	FK	Sí	No	1,30	Injerto hepático	Monomórfico Células B	-	-	Exitus	No	No
3	H/58	Cirrosis alcohólica	2011	FK + MMF	No	No	144	Estómago	Monomórfico Células B	+	+	Progresión	Sí	Sí
4	M/46	Cirrosis VHC+ Alcohólica	2001	FK	No	Sí	17	Retroperitoneal	Monomórfico Células B	-	-	Exitus	Sí	No
5	H/44	Cirrosis VHB	2001	CsA	No	No	16	Cutáneo	Polimórfico	+	+	Estabilización	No	No
6	H/20	Cirrosis biliar primaria	2008	FK + MMF	Sí	No	105,21	Intestinal	Lesiones tempranas	+	+	Curación	No	No
7	M/67	Cirrosis biliar primaria	2006	FK + MMF	No	No	47	Mediastino	Linfoma de Hodking	+	+	Curación	No	No
8	H/64	Cirrosis alcohólica	2009	FK	No	No	7	Intestinal	Monomórfico Células B	+	-	Exitus	Sí	Sí
9	H/58	Cirrosis alcohólica	2009	FK + MMF	No	No	7	Estómago + intestino	Monomórfico Células B	+	-	Curación	Sí	Sí
10	H/47	Cirrosis VHC+ alcohólica	1996	CsA	Sí	Sí	9,27	Retroperitoneal	Monomórfico Células B	-	-	Exitus	No	No

RCA: rechazo celular agudo; FK: tacrolimús; CsA: ciclosporina. \*Tiempo: tiempo desde el TH hasta la fecha del diagnóstico de SLPT.

hepático, no detectándose ninguna masa en las pruebas de imagen previas.

Siguiendo la clasificación de la OMS (Tabla I), un paciente presentó lesiones tempranas mostrando características de una hiperplasia plasmocítica. Dos pacientes presentaron un SLPT polimórfico, mientras que siete casos permanecieron monomórficos. Entre estos últimos, seis casos fueron linfomas de células B (cinco de los cuales se presentaron como linfoma difuso B de células grandes). Ningún paciente presentó un linfoma monomorfo de células T. En un paciente se detectó un linfoma de Hodgking.

El estatus para el VEB de los receptores fue realizado en todos los casos mediante hibridación *in situ* del ARN del VEB. El 50% de los pacientes fueron VEB positivos y el 50% restante, negativos. Todos los pacientes que presentaron una serología negativa para el VEB presentaron un linfoma monomorfo de células B.

En cuanto al estatus de VEB en el hígado donante, el 60% presentó seropositividad para el VEB. Entre ellos, dos injertos con positividad para el VEB fueron implantados en receptores con VEB negativo. En nuestra serie no hemos observado diferencias significativas entre los pacientes con seronegatividad para el VEB que recibieron un hígado de un donante seropositivo y los que recibieron un injerto con VEB negativo (test exacto de Fisher  $p = 1$ ).

En cuanto a la recurrencia del VHC en el injerto tras el trasplante hepático, de los tres pacientes trasplantados por una cirrosis por VHC, dos presentaron recurrencia de la enfermedad en el injerto. La aparición del linfoma fue más temprana en estos casos. Ambos pacientes presentaron un linfoma monomorfo de células B (Tabla III).

En ocho de los diez pacientes se determinaron los niveles de LDH previa al diagnóstico de SLPT, lo cual puso de manifiesto una elevación de la misma por encima de 250 mg/dl en siete de los mismos.

Siete pacientes han recibido tratamiento con tacrolímus como tratamiento inmunosupresor de base. De ellos, cinco pacientes han desarrollado un linfoma de células B; un paciente, un linfoma de Hodgking; y otro paciente, una hiperplasia plasmocítica. Dos de los tres pacientes que recibieron ciclosporina desarrollaron un linfoma polimórfico y el tercero, un linfoma monomórfico de células B.

Aunque existe una tendencia al empleo de niveles de inmunosupresor más bajos en los últimos años del estudio, no hemos evidenciado un menor número de casos en este periodo. El 50% de los casos fue diagnosticado en la última mitad del estudio (Tabla III).

Cuatro pacientes precisaron tratamiento endovenoso con 6-metilprednisolona (6-MP) por rechazo agudo. De ellos, tres pacientes recibieron OKT3. En estos casos el desarrollo del SLPT fue temprano.

Tres pacientes no recibieron tratamiento ya que el diagnóstico de SLPT se realizó *post mortem* (30%). En dos casos la reducción de la inmunosupresión permitió la remisión completa de las lesiones tempranas y la estabilización del SLPT, respectivamente. Tres pacientes recibieron ritu-

ximab como primera línea de tratamiento y un paciente, como segunda línea. Este último paciente recibió rituximab cuando los protocolos actuales para la administración de este fármaco todavía no estaban establecidos, por lo cual el paciente recibió rituximab después de la quimioterapia. La terapia inmunosupresora de los tres pacientes que recibieron rituximab como primera línea de tratamiento fue sustituida por un mTOR después del diagnóstico de SLPT. Específicamente, estos pacientes recibieron rapamicina (Sirolímus®) más micofenolato de mofetilo. Hemos observado una curación completa en dos casos y la estabilización de la enfermedad en el caso restante.

Dos pacientes con SLPT recibieron quimioterapia. El paciente que recibió rituximab como segunda línea de tratamiento murió. El otro caso fue un linfoma de Hodgking que recibió tratamiento quimioterápico con régimen de ABVD como primera línea y CEP como segunda línea con el resultado de remisión completa.

La mortalidad en nuestra serie ha sido del 50%. La tasa global de curación completa es del 40%. Uno de los pacientes que alcanzó la remisión completa murió por una causa sin relación con el SLPT (infarto agudo de miocardio). Asimismo, hemos observado una recurrencia del 10% y una tasa de estabilización de la enfermedad del 20%. El tiempo de seguimiento mínimo de los pacientes desde el diagnóstico del SLPT hasta la actualidad ha sido de tres años.

Cabe señalar que desde el uso de rituximab (cuatro pacientes) y la conversión de anti-calceinúricos a inhibidores de mTOR (tres pacientes) hemos evidenciado una tasa de curación completa del 66% y un caso de estabilización de la enfermedad (33%). Este último paciente presentaba en el momento del diagnóstico un tumor en el estómago y una metástasis en el nervio ocular. Después de recibir rituximab, el tumor primario desapareció completamente pero persistía la metástasis. Por esta razón se encuentra en tratamiento radioterápico.

La supervivencia media fue de  $71 \pm 21$  meses y la supervivencia actuarial en el momento del estudio fue del 50%. La supervivencia al año, tres años y cinco años fue del 60%, 50% y 50%, respectivamente (Fig. 1). En tres casos el diagnóstico de SLPT se realizó *post mortem*. En los dos casos restantes, la defunción se produjo a los ocho y a los 25 meses del diagnóstico.

## DISCUSIÓN

La incidencia del SLPT tras el trasplante hepático se ha estimado entre el 2 y el 5% de los casos (3,4). En nuestra serie, la incidencia fue del 1,2%, similar a la registrada en la literatura.

Aunque el SLPT es una rara complicación, debido a su alta tasa de mortalidad y su rápida progresión clínica puede suponer una amenaza para la vida del paciente. Se estima que la mortalidad del SLPT se sitúa en torno al 50% de



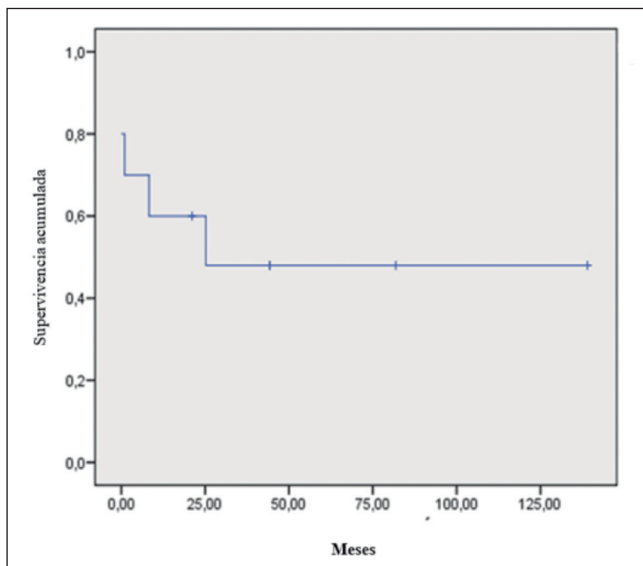


Fig. 1. Curva de supervivencia tras el diagnóstico de SLPT.

los casos (5-9). En nuestra serie, la supervivencia media desde el diagnóstico de SLPT hasta el *exitus* o el último contacto ha sido de  $71 \pm 21$  meses. Hemos observado que la supervivencia al año del diagnóstico fue del 60%, siendo la tasa de mortalidad mayor en el primer año tras el diagnóstico de SLPT.

El tiempo medio de presentación para el SLPT desde el TH fue de 36 meses (rango 1,2-144 meses). En el 70% de los casos el diagnóstico se realizó en los dos años siguientes al TH. Estos hallazgos son similares a los hallados en la literatura, donde la mayor incidencia de SLPT se da a los 18 meses (10).

### Factores de riesgo para el desarrollo del SLPT

Entre los principales factores de riesgo pretrasplante para el SLPT, se encuentran: seronegatividad del VEB, edad temprana (especialmente niños y adolescentes), dosis elevadas de inmunosupresión y tipo de órgano trasplantado (11-13). En nuestro caso, el 50% de los receptores presentaban seronegatividad para el VEB previa al TH. De ellos, tan solo dos pacientes recibieron un hígado donante con seropositividad para el VEB. Aunque se han observado múltiples factores de riesgo para el desarrollo del SLPT, los dos principales son la seronegatividad del VEB del receptor y el grado de inmunosupresión recibida. Los pacientes con seronegatividad para el VEB que reciben un hígado de un donante seropositivo presentan un riesgo especialmente alto, dado que el receptor carece de la inmunidad específica (linfocitos T citotóxicos) para luchar contra las células B infectadas (14). En nuestra serie no hemos observado diferencias significativas, lo cual puede deberse al número limitado de receptores con seronegatividad para el VEB (test exacto de Fisher  $p = 1$ ).

De la misma forma, la administración de altas dosis de esteroides como consecuencia de un rechazo agudo del injerto también se ha asociado con un aumento del riesgo de SLPT. (15). La inmunosupresión después de un trasplante conduce a una disminución funcional de la respuesta específica de los linfocitos T citotóxicos frente al VEB, lo cual genera una proliferación incontrolada mediada por el virus que culmina con la aparición de un SLPT. En nuestra serie, el 40% de los pacientes presentaron un rechazo agudo del injerto hepático. Todos los pacientes recibieron para su tratamiento esteroides intravenosos. Además, tres casos fueron tratados con OKT3, por lo que pueden haber presentado una mayor predisposición al desarrollo del SLPT dado el alto grado de inmunosupresión recibida.

Otros factores de riesgo que se han relacionado con el SLPT son la cirrosis alcohólica y la cirrosis del VHC, la recurrencia del VHC sobre el injerto y una edad superior a 50 años (16). Todos los pacientes de nuestra serie eran mayores de edad, con una edad media de presentación de 50 años (rango 20-67 años). Las principales causas que motivaron el trasplante en nuestros pacientes fueron la cirrosis alcohólica y el VHC. En dos casos los pacientes presentaron una cirrosis mixta por alcohol y el virus de la hepatitis C. Entre estos últimos, hemos observado la recurrencia del virus de la hepatitis C sobre el injerto en la mitad de los casos. La inmunosupresión recibida tras un trasplante hepático suprime los mecanismos de inmunovigilancia.

### Diagnóstico del SLPT

Los síntomas de presentación suelen incluir fiebre, adenopatías, pérdida de peso y esplenomegalia. La enfermedad puede presentarse afectando a un solo órgano, al injerto o bien como un fallo multiorgánico. También son frecuentes el fallo de la médula ósea y la disfunción del sistema nervioso central (6,17). En nuestra serie los síntomas de presentación fueron muy variados, aunque los más frecuentes fueron fiebre junto con dolor a nivel epigástrico (30%).

Como se observa, las primeras manifestaciones del SLPT son ampliamente variables y se necesita un alto índice de sospecha para detectar de forma precoz el SLPT. Por ello, parece que la medición de la carga de VEB mediante la reacción de la polimerasa puede ser una importante arma para la vigilancia y el diagnóstico precoz del SLPT. Aunque la carga alta del VEB tiene una alta sensibilidad para predecir un SLPT, la especificidad es solo del 50%. Dada la baja especificidad de la carga del VEB para detectar un SLPT, actualmente se están buscando nuevos biomarcadores, como el CD30, que puedan guiarnos hacia el diagnóstico.

En cualquier caso, una elevación del ADN-VEB en la sangre periférica debe poner al facultativo en alerta para iniciar un examen físico y solicitar estudios de imagen. Son importantes la toma de biopsia y el análisis de los teji-

dos obtenidos mediante hibridación del VEB, así como el análisis de la expresión de CD20, que es fundamental a la hora de determinar el tratamiento. Si se confirma el SLPT, es necesario realizar una estadificación completa, para lo cual debemos solicitar un TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis, evaluar el injerto hepático trasplantado, realizar un ecocardiograma y analizar la filtración glomerular. También es útil el SPECT-TAC, que puede detectar áreas de captación en relación con un linfoma que previamente habían pasado desapercibidas (17).

En nuestra serie la localización del SLPT fue extranodal en todos los casos, siendo la localización más frecuente la intestinal. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos en otras series en las cuales la localización más frecuente fueron los ganglios linfáticos, seguidos de la localización intestinal. (18,19). Por otro lado, el injerto hepático es un lugar frecuente de presentación (hasta un 49% según las series) (19). En nuestro caso, aunque ha sido relativamente frecuente, el porcentaje es menor (20%).

El diagnóstico temprano de SLPT es fundamental para iniciar un tratamiento precoz y evitar la evolución hacia una variante más agresiva. De esta forma, en 2008 la OMS presentó la clasificación de los SLPT, estableciendo cuatro categorías según su modo de presentación (Tabla I).

Las lesiones tempranas, generalmente, ocurren tras el primer año postrasplante. Presentan rasgos de la hiperplasia plasmocítica o de la infección primaria por mononucleosis (20). Generalmente son lesiones policlonales, más comunes en receptores con VEB negativo pretrasplante y en pacientes jóvenes. En nuestra serie, tan solo un paciente presentó lesiones tempranas en forma de hiperplasia plasmocítica. Al igual que en la literatura, se dio en el paciente más joven de la serie (20 años). Sin embargo, presentaba seropositividad para el VEB y debutó tras el primer año postrasplante. Los SLPT polimórficos, monomórficos y el linfoma de Burkitt son esencialmente monoclonales y tienen un tiempo de presentación variable tras el TH. El SLPT de células B de tipo monomórfico es la variante más frecuente, especialmente los linfomas difusos de células grandes (21,22). En nuestra serie, el 60% de los pacientes presentaron un linfoma de células B, de los cuales el 50% presentó la variante de células grandes.

Los síndromes linfoproliferativos son heterogéneos y el VEB juega un papel fundamental en su patogénesis. El 85% de los SLPT tienen su origen en la proliferación de los linfocitos B y en un 80% se asocian al VEB (21,22). El 15% restante tiene su origen en los linfocitos T y se asocian en un 30% de los casos al VEB (21). En nuestra serie no hemos detectado ningún caso de SLPT por linfocitos T; el 100% de los casos de linfomas monomórficos correspondieron a linfomas de células B. Estos resultados son comparables con los datos revisados. Sin embargo, en nuestra serie tan solo el 20% de los linfomas de células B presentaron seropositividad para el VEB.

Por otro lado, hemos observado una alta mortalidad entre los pacientes que presentaron VEB negativo. En con-

creto, el 80% de los *exitus* presentaban seronegatividad para VEB. Entre los principales factores de mal pronóstico para SLPT se incluyen linfomas de alto grado, VEB negativo en el receptor y afectación del injerto hepático (6). Este hecho puede justificar la alta mortalidad entre los pacientes que presentaron el VEB negativo. En cuanto a los dos pacientes que presentaron afectación hepática, ambos fallecieron y el diagnóstico se realizó *post mortem*. Dado su curso clínico fulminante y su similitud con un rechazo agudo, ante la mínima sospecha de SLPT en el injerto hepático es fundamental realizar una biopsia hepática para poder llegar al diagnóstico e instaurar el tratamiento de forma precoz (23).

### Tratamiento del SLPT

El tratamiento actual para el SLPT se basa en la escalada terapéutica, que comienza con la reducción de la inmunosupresión recibida, continúa con la administración progresiva de anticuerpos monoclonales contra biomarcadores específicos de los linfocitos B (anti-CD20), y finaliza con la quimioterapia. La cirugía y la radioterapia pueden ser útiles en ocasiones cuando la enfermedad se encuentra localizada.

Se estima que la regresión de los SLPT tras la reducción de la inmunosupresión recibida se encuentra en una tasa de entre el 23-50% de los casos. (17). Sin embargo, se debe tener en cuenta el riesgo de rechazo del injerto. El hígado es un órgano resistente a la disminución de la inmunosupresión, con una baja tasa de pérdida del injerto por rechazo y con una mejor tolerancia a la disminución de la inmunosupresión que en otros trasplantes de órgano sólido. En dos casos de nuestra serie la reducción de la inmunosupresión permitió la remisión completa de las lesiones tempranas y la estabilización del SLPT respectivamente. Ninguno de estos pacientes presentó signos de rechazo agudo o crónico tras la disminución de la inmunosupresión.

Aunque existe una tendencia al empleo de niveles diana de inmunosupresor más bajos en la segunda mitad de este estudio, esto no se traduce en una tendencia a un menor número de casos. El 50% de los casos fueron diagnosticados en la última mitad del estudio (Tabla III).

Se piensa que tanto la utilización de ciclosporina como de tacrolimus aumentan *per se* la incidencia de neoplasias respecto a pautas libres de esta medicación. Aunque el principal factor de riesgo es el grado global de inmunosupresión del paciente, existe evidencia que sugiere que la ciclosporina y el tacrolimus pueden promover el crecimiento tumoral en animales inmunodeprimidos mediante la liberación del factor de crecimiento tumoral beta (24).

Por ello, ante la sospecha o la confirmación de SLPT, la primera medida debe ser reducir o retirar la medicación inmunosupresora si es posible, principalmente los inhibidores de la calcineurina, y modificar la pauta inmunosu-

presora, añadiendo fármacos con efecto antitumoral. La utilización de pautas de inmunosupresión que incluyan un m-TOR como sirolimús y everolimús, con efecto antitumoral reconocido, podría mejorar la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, aunque se encuentra reconocida su eficacia en el trasplante cardiaco y renal, todavía no se ha establecido su eficacia en el trasplante hepático, por lo que no es recomendable su utilización como primera elección de tratamiento inmunosupresor (25). En tres casos de nuestra serie se sustituyó la medicación inmunosupresora por un m-TOR (sirolimús). En dos de ellos se ha observado la curación completa de la enfermedad y en el restante se ha observado progresión.

Las nuevas terapias con anticuerpos monoclonales contra biomarcadores específicos de los linfocitos han supuesto un avance en el tratamiento del síndrome linfoproliferativo. El rituximab (anticuerpo específico contra los receptores CD20 de los linfocitos B) alcanza una tasa de remisión del 45-65% (17,26). En nuestra serie, el 30% de los pacientes diagnosticados de SLPT recibieron rituximab como primera línea de tratamiento, y se ha observado la remisión completa en el 66% de los mismos.

La quimioterapia debe reservarse para aquellos pacientes con linfomas de alto grado, con progresión de la enfermedad tras haber agotado otras opciones terapéuticas o con aparición del fallo de algún órgano. Generalmente, se utilizan quimioterapias basadas en las antraciclinas, que consiguen largos tiempo de supervivencia libre de enfermedad, aunque sus beneficios se ven ensombrecidos por sus potenciales efectos tóxicos (23). En nuestra serie hemos observado la progresión de la enfermedad en los dos únicos pacientes que recibieron quimioterapia. Ambos casos fueron *exitus*.

## CONCLUSIONES

En resumen, en pacientes con clínica sugestiva de SLPT se debe realizar una biopsia hepática, así como pruebas de imagen complementarias que permitan el diagnóstico precoz. Nuestra primera actuación en el tratamiento del SLPT debe consistir en reducir la inmunosupresión, valorando siempre el riesgo de rechazo agudo del injerto hepático. El paciente también puede beneficiarse de la sustitución de un inhibidor de la calcineurina por un mTOR.

El manejo del paciente con SLPT debe basarse en la histología, el estadio y la localización de la tumoración. Los pacientes con linfoma de células B de bajo grado deben ser tratados con rituximab en monoterapia. En caso de fallo de dicha terapia, linfomas de alto grado o fallo de un órgano, se debe recurrir a la quimioterapia.

En conclusión, el SLPT es una complicación infrecuente tras el TH que supone una amenaza para la vida del paciente. La alta mortalidad y las limitaciones terapéuticas hacen que sea fundamental la identificación de los pacientes de riesgo con el fin de instaurar un diagnóstico precoz

y un tratamiento que pueden modificar el desenlace de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Adam R, Caille V, Majno P, et al. Intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000;356:621-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02603-9
- Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891-901. DOI: 10.1001/jama.2011.1592
- Bilbao Aguirre I, Lázaro Fernández L, Charco Torra R. Trasplante hepático. En: Parrilla P, Landa JJ, editores. *Cirugía AEC. 2ª edición*. Spain: Panamericana; 2009. p. 685-704.
- Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:155-67. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.015
- Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222-30. DOI: 10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x
- Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients: BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010;149:693-705. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08160.x
- Evens AM, David KA, Helenowski I, 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;28:1038-46. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4961
- Kerkar N, Morotti RA, Madan RP, et al. The changing face of post-transplant lymphoproliferative disease in the era of molecular EBV monitoring. *Pediatr Transplant* 2010;14:504-11. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01258.x
- Mukthinthalapati PK, Gotur R, Ghabril M. Incidence, risk factors and outcomes of de novo malignancies post liver transplantation. *World J Hepatol* 2016;28:533-44.
- Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: Incidence, risk factors and survival. *Am J Transplant* 2006;6:1017-24. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01294.x
- Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001;3:70-8. DOI: 10.1034/j.1399-3062.2001.003002070.x
- Aucejo F, Rofaiel G, Miller C. Who is at risk for post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after liver transplantation? *J Hepatol* 2006;44:19-23. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.008
- Mumtaz K, Faisal N, Márquez M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in liver transplant recipients: Characteristics, management and outcome from a single-centre experience with > 1,000 liver transplantations. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:417-22. DOI: 10.1155/2015/517359
- Zimmermann T, Hoppe-Lotichius M, Tripkovic V, 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. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.02.009
- Kamdara KY, Rooney CM, Heslop HE. Post-transplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:274-80. DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283465715
- McLaughlin K, Wajstaub S, Marotta P, et al. Increased risk for post-transplant lymphoproliferative disease in recipients of liver transplants with hepatitis C. *Liver Transpl* 2000;6:570-4. DOI: 10.1053/jlts.2000.7578
- Bakker NA, Van Imhoff GW, Verschuuren EA, et al. Presentation and early detection of posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2007;20:207-18. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00416.x
- Cheuk-lam Lo R, Chan SC, Chan KL, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in liver transplant recipients: A clinico-

- pathological study. *J Clin Pathol* 2013;66:392-8. DOI: 10.1136/jclin-path-2012-201139
19. Izadi M, Fazel M, Saadat SH, et al. Hepatic involvement by lymphoproliferative disorders post liver transplantation: PTLD. *Int Survey Hepatol Int* 2011;5:759-66. DOI: 10.1007/s12072-011-9271-1
  20. Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, et al. Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
  21. Koch DG, Christiansen L, Lazarchick J, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder - The great mimic in liver transplantation: Appraisal of the clinicopathologic spectrum and the role of Epstein-Barr virus. *Liver Transpl* 2007;13:904-12. DOI: 10.1002/lt.21152
  22. Allen U, Alfieri C, Preiksaitis J, et al. Epstein-Barr virus infection in transplant recipients: Summary of a workshop on surveillance, prevention and treatment. *Can J Infect Dis* 2002;13:89-99. DOI: 10.1155/2002/634318
  23. Hoshida Y, Li T, Dong Z, et al. Lymphoproliferative disorders in renal transplant patients in Japan. *Int J Cancer* 2001;91:869-75. DOI: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1125>3.0.CO;2-N
  24. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induce cancer progression by cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530-4. DOI: 10.1038/17401
  25. Andrassy J, Graeb C, Rentsch M, et al. mTOR inhibition and its effect on cancer in transplantation. *Transplantation* 2005;80:171-4. DOI: 10.1097/01.tp.0000186912.23630.85
  26. Mendizabal M, Marciano S, Dos Santos Schraiber L, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in adult liver transplant recipients: A South American multicenter experience. *Clin Transplant* 2013;27:469-77. DOI: 10.1111/ctr.12152