



## Artículo original

# Tratamiento de la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante renal con Rituximab y conversión a inhibidor m-TOR

Treatment of post-transplantation lymphoproliferative disorders after kidney transplant with rituximab and conversion to m-TOR inhibitor

John Fredy Nieto-Rios<sup>1,2</sup>, Sandra Milena Gómez de los Ríos<sup>3</sup>, Lina María Serna-Higuaita<sup>12\*</sup>, Catalina Ocampo-Kohn<sup>12</sup>, Arbey Aristizabal-Alzate<sup>12</sup>, Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas<sup>1</sup>, Gustavo Adolfo Zuluaga-Valencia<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Sección Nefrología, Hospital Pablo Tobon Uribe, Medellín, Colombia Sección Nefrología Hospital Pablo Tobon Uribe Medellín Colombia

<sup>2</sup>Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia Universidad de Antioquia Universidad de Antioquia Medellín Colombia

<sup>3</sup>Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia Universidad Pontificia Bolivariana Universidad Pontificia Bolivariana Medellín Colombia

Nieto-Rios JF, Gómez dLRSM, Serna-Higuaita LM, Ocampo-Kohn C, Aristizabal-Alzate A, Gálvez-Cárdenas KM, Zuluaga-Valencia GA. Tratamiento de la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante renal con Rituximab y conversión a inhibidor m-TOR. *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47(4): 196-202.

© 2016 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acrediten.

### Historia:

Recibido: 21 junio 2015

Revisado: 24 noviembre 2016

Aceptado: 27 diciembre 2016

### Palabras clave:

enfermedad linfoproliferativa post-trasplante, trasplante de riñón, rituximab, inhibidores M-TOR

### Keywords:

Post-transplantation lymphoproliferative disorders, kidney transplantation, rituximab, M-TOR inhibitors

### Resumen

**Antecedente:** La enfermedad linfoproliferativa post-trasplante es una complicación grave del trasplante de órganos cuyo tratamiento aún no se encuentra estandarizado.

**Objetivo:** Describir la respuesta clínica, supervivencia global y del injerto en pacientes con esta complicación post trasplante renal en nuestro centro y que recibieron rituximab como parte de su tratamiento y la conversión a m-TOR.

**Métodos:** Estudio retrospectivo que incluyó pacientes con diagnóstico de enfermedad linfoproliferativa postrasplante renal entre enero de 2011 y julio de 2014.

**Resultados:** Se encontraron ocho casos, con presentaciones clínicas variables. La mayoría correspondieron a histología monomórfica, en 85% se asoció con virus de Epstein-Barr, 25% de los pacientes tenían compromiso tumoral del injerto renal y 12.5% linfoma primario de sistema nervioso central. Todos los pacientes se manejaron con reducción de inmunosupresión, conversión a m-TOR (excepto uno que perdió el injerto al diagnóstico) y tratamiento basado en rituximab. La tasa de respuesta global fue del 87.5% (62.5% respuesta completa, 25% respuesta parcial). La supervivencia fue del 87.5% con una mediana de seguimiento de 34 meses. Un paciente adicional perdió el injerto renal, con nefropatía crónica ya conocida. Los pacientes restantes con función renal estable.

**Conclusiones:** No existen esquemas estandarizados de tratamiento para la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante renal, pero estos pacientes pueden ser manejados de forma exitosa con reducción de la inmunosupresión, conversión a m-TOR y esquemas basados en rituximab.

### Abstract

**Background:** Post-transplantation lymphoproliferative disorders are serious complications of organ transplantation which treatment is not yet standardized.

**Objective:** To describe the clinical response, overall and graft survival of patients in our center with this complication after kidney transplantation, which received rituximab as part of their treatment as well as conversion to m-TOR.

**Methods:** Retrospective study, which included patients, diagnosed with post-transplant lymphoproliferative disorders after kidney transplantation from January 2011 to July 2014.

**Results:** Eight cases were found with a wide spectrum of clinical presentations. Most had monomorphic histology, 85% were associated with Epstein-Barr virus, 25% of patients had tumor involvement of the renal graft, and 12.5% had primary central nervous system lymphoma. All patients were managed with reduction of immunosuppression, conversion to m-TOR (except one who lost the graft at diagnosis) and rituximab-based therapy. The overall response rate was 87.5% (62.5% complete response, 25% partial response). Survival was 87.5% with a median follow-up of 34 months. An additional patient lost the graft, with chronic nephropathy already known. All the remaining patients had stable renal function.

**Conclusions:** There are no standardized treatment regimens for lymphoproliferative disorders after kidney transplantation, but these patients can be managed successfully with reduction of immunosuppression, conversion to m-TOR and rituximab-based schemes.

### Autor de correspondencia:

Lina María Serna Higuaita Dirección: transversal 39ª # 71-57, apartamento 501, Medellín-Colombia. Cell Phone (57) 314 627 5298 Phone (57-4) 445 9902. E-mail: lm.serna@hotmail.com

## Introducción

Los primeros casos de enfermedad linfoproliferativa asociada al trasplante (PTLD, por *post-transplantation lymphoproliferative disorder*) fueron publicados por Penn *et al.*<sup>1</sup>, en 1969 en cinco pacientes que recibieron un trasplante renal de donante vivo y desde entonces continúa siendo una de las complicaciones de mayor morbilidad y mortalidad asociada al trasplante de órgano sólido.

El término PTLD engloba un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos que se puede presentar posterior al trasplante de órganos sólidos y de células hematopoyéticas<sup>2</sup>. Su incidencia es variable dependiendo del tipo de órgano trasplantado y tipo de inmunosupresión utilizada; se ha reportado la ocurrencia de PTLD en 13%-33% de los receptores de trasplante multivisceral, 7%-11% de intestino, 9.4% de corazón-pulmón, 1.8%-7.9% de pulmón, 3.4% de corazón, 2.2% de hígado y 1.0% de riñón<sup>3</sup>. La clasificación actual de la PTLD fue definida en el año 2008 por la OMS y se basa en los hallazgos histopatológicos del tumor<sup>4</sup>; esta clasificación la divide en cuatro categorías: lesiones tempranas, monomórficas, polimórficas y tipo linfoma de Hodgkin.

La presentación clínica inespecífica de esta enfermedad, sumado a su amplio espectro histopatológico hacen que su tratamiento sea complejo, lo cual puede retardar el diagnóstico y empobrecer el pronóstico de los pacientes. Por otro lado, las tasas de supervivencia son difíciles de comparar dado el amplio espectro clínico e histológico, y depende adicionalmente del órgano trasplantado y el patrón de localización. Por ejemplo, Opelz y Döhler en un estudio retrospectivo que incluyeron 200,000 receptores de trasplante describen para trasplante renal una supervivencia del 65% a 5 años cuando el órgano involucrado es el aloinjerto y de 22% cuando el compromiso es diseminado<sup>5</sup>.

En la actualidad no existen tratamientos estandarizados para la PTLD debido al bajo número de casos y a la carencia de estudios sistemáticos. La mayoría de la evidencia en la que se basa el tratamiento proviene de series de casos y estudios retrospectivos<sup>6</sup>. Existe información prospectiva de estudios fase II solo para tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 Rituximab<sup>7-9</sup> y con quimioterapia secuencial con Rituximab mas ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (R-CHOP). Presentamos a continuación la experiencia de nuestro centro en el manejo de esta enfermedad con reducción de la inmunosupresión, conversión a un inhibidor de la m-TOR (*mammalian target of rapamycin inhibitor*) y tratamiento basado en Rituximab.

## Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo realizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Es un centro de alta complejidad, con 372 camas y de referencia para una población de 4 millones de habitantes. Esta institución cuenta con grupo de trasplante renal multidisciplinario desde el año 2005; se realizan por año aproximadamente 80 trasplantes renales y 600 pacientes trasplantados renales se encuentran en seguimiento; mientras que por consulta externa se atienden 200 pacientes por mes y de forma hospitalaria un promedio de 60 pacientes por mes, incluyendo pacientes trasplantados de otras instituciones.

En este estudio, se incluyeron todos los pacientes trasplantados renales con diagnóstico de PTLD confirmado por hallazgos histológicos durante el periodo enero del 2011 a julio 2014; ningún paciente fue excluido.

Todos los pacientes recibieron Rituximab como parte del tratamiento y la mayoría fueron convertidos a inhibidores m-TOR. La PTLD se clasificó según los criterios de la organización mundial de la salud en lesiones tempranas (hiperplasia plasmocitaria, mononucleosis infecciosa), lesiones polimórficas, lesiones monomórficas (linfoma difuso de células B, Burkitt, plasmocitoma, mieloma de células plasmáticas, linfoma de células T, otro) y linfoma de Hodgkin<sup>10</sup>. El diagnóstico se realizó por un análisis histopatológico de las lesiones por un experto en hematopatología en todos los casos; en todas las biopsias se realizó hibridación *in situ* para determinar la presencia del virus del Epstein Barr, y por inmunohistoquímica se determinó la presencia de proteína tardía de latencia de membrana 1 (LMP-1). También se realizaron estudios de extensión con aspirado y biopsia de médula ósea, deshidrogenasa láctica, estudios virológicos (carga viral de Epstein Barr y citomegalovirus en tiempo real, Elisa para VIH, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos contra el virus de la hepatitis C), tomografías contrastadas de cráneo, cuello y toracoabdominal, y en algunos casos se realizó tomografía por emisión de positrones (PET-CT). La extensión de la PTLD se realizó con la clasificación de Ann Arbor, la cual divide los linfomas en cuatro estadios (I, II, III y IV), además tiene en cuenta la ausencia o presencia de síntomas B, la existencia o no de una gran masa tumoral (mayor de 10 cm), el compromiso esplénico y extranodal. Se definió una remisión completa como la desaparición completa de la neoplasia demostrado clínicamente y por estudios imagenológicos. La remisión parcial se definió como la reducción de más del 50% de la masa tumoral y la falla al tratamiento como una reducción de menos del 50% de la masa tumoral o progresión de la enfermedad.

Todos los datos se obtuvieron de las historias clínicas. Se describieron algunos datos demográficos como edad, sexo, y datos clínicos como la etiología de la enfermedad renal; caracterización clínica e histológica de la enfermedad linfoproliferativa; se describieron factores de riesgo asociados para presentar PTLD reportados en la literatura como antecedentes de rechazo previo diagnosticado por biopsia renal, terapia de inducción utilizada al momento del trasplante, estado serológico para infección por EBV y medicación inmunosupresora. Se evaluó el tiempo transcurrido entre el trasplante y el diagnóstico de PTLD; se describió el tratamiento utilizado, complicaciones asociadas, tiempo de tratamiento y se evaluaron algunos desenlaces como respuesta al tratamiento, mortalidad y supervivencia del injerto renal.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, calculando las frecuencias y proporciones para las variables cualitativas; las variables cuantitativas se describieron como promedios o medianas con su respectivos cuartiles. Este estudio contó con la aprobación del comité de ética de la institución.

## Resultados

### Hallazgos demográficos

Entre enero de 2011 y julio de 2014, fueron diagnosticados ocho pacientes en nuestra institución con PTLD luego del

trasplante renal. Siete de los pacientes fueron receptores de primer trasplante de donantes fallecidos y uno de donante vivo (#4). Siete pacientes fueron adultos y uno pediátrico (Tabla 1). Con respecto al estado serológico para la infección por EBV, dos pacientes fueron donante negativo - receptor positivo, cuatro fueron receptor positivo - donante positivo y un paciente fue receptor negativo-donante positivo. Cinco pacientes recibieron terapia inductora al momento del trasplante (Tabla 1).

Tres pacientes presentaron al menos un episodio de rechazo agudo previo a la PTLD. La creatinina al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 1.03 mg/dL (P25-75= 0.7-1.6). La mediana de la edad al diagnóstico fue de 45 años (P25-75= 23.5-60.3). En cuatro pacientes la PTLD se presentó en los primeros dos años del trasplante; en uno de los pacientes se presentó 18 años post trasplante renal (#4).

### Presentación clínica e histológica

Las presentaciones clínicas fueron diversas y se relacionaron con el sitio inicial de compromiso tumoral como se describe en la Tabla 2. Todos los pacientes tuvieron una confirmación histopatológica; en cinco de ellos se encontró PTLD monomórfica (2/5 linfoma plasmablastico, 3/5 linfoma B difuso de células grandes) y en dos PTLD polimórfica; en uno de los pacientes (#2) se hizo el diagnóstico luego de una biopsia ganglionar que reportó PTLD polimórfica, sin embargo, posteriormente se definió esplenectomía y biopsia hepática por no respuesta, encontrándose en dichas muestras PTLD tipo linfoma de Hodgkin. Seis pacientes fueron CD20 (+), por el contrario los pacientes con diagnóstico de linfoma plasmablastico fueron CD20 (-). El caso dos tuvo resultados discordantes, el ganglio fue CD20 (+) y las muestras de bazo e hígado fueron CD20 (-). La asociación con el virus de Epstein-Barr se confirmó en 6/7 pacientes (no evaluado en el paciente #8) por medio de la tinción inmunohistoquímica para la proteína de latencia tardía de membrana 1 (LMP-1) o por hibridización *in situ*. En todos los pacientes se hizo medición de carga viral para Epstein-Barr al diagnóstico, la cual fue negativa en 3 pacientes (37.5%); durante el seguimiento, esta carga viral se hizo indetectable en cuatro de ellos y en uno persistió elevada sin que se correlacionara con la actividad de la enfermedad. Al momento del diagnóstico la deshidrogenasa láctica se encontró elevada por encima del valor normal en el 50% de los pacientes (4/8) (caso # 1, 2, 5 y 6). En todos los casos se descartó compromiso de médula ósea.

### Tratamiento y desenlaces

Todos los pacientes recibieron triple terapia inmunosupresora al momento del diagnóstico, como se describe en la Tabla 3. Posterior al diagnóstico de PTLD en todos los casos se realizó una reducción de la inmunosupresión (RI) la cual consistió en la suspensión del anticalcineurínico (7/7), del antimetabolito (5/7) y cambio a inhibidor mTOR (sirolimus n= 4, everolimus n= 3). En uno de las pacientes (#5) se suspendió toda la inmunosupresión posterior al diagnóstico de la PTLD debido a la pérdida del injerto y se inició una terapia de reemplazo renal con hemodiálisis. La terapia de primera línea consistió en Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en infusión intravenosa monitorizada para 4 horas, semanal. Los pacientes 3, 4, 6 y 7 recibieron cuatro ciclos de Rituximab. El paciente uno recibió cinco ciclos como única terapia, posteriormente recibió en otra institución 4 ciclos adicionales más radioterapia holoencefálica 3200Gys. Uno de las pacientes (#5), por la extensión de su enfermedad recibió inicialmente un ciclo de poliquimioterapia con R-CHOP con respuesta parcial. Sin embargo se determinó continuar con una monoterapia con cuatro ciclos de Rituximab con intervalo semanal y posterior terapia con Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) con intervalo mensual con 9 dosis. El paciente dos recibió dos ciclos de rituximab y se definió como una no respuesta al tratamiento, se realizaron estudios diagnósticos adicionales con una esplenectomía y una biopsia hepática, en las cuales se encontró PTLD tipo linfoma de Hodgkin, por lo que recibió dos ciclos de ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) con una respuesta parcial al tratamiento. En la Tabla 3 se describe el tratamiento recibido y respuesta de todos los pacientes.

Un paciente falleció durante una mediana de seguimiento de 34 meses (P25-75= 29-47.5 meses, mínimo 17 meses, máximo 70 meses). El 62.5% de los pacientes presentaron una remisión completa de su enfermedad (#3, 4, 6, 7, 8), 25.0% tuvo una remisión parcial (#1, 5) determinado por criterios imaginológicos, sin embargo con una respuesta clínica excelente, con recuperación de la funcionalidad y sin síntomas B. El paciente número dos presentó una enfermedad estable; se le suspendió la quimioterapia ABVD luego del segundo ciclo porque se negó a continuarla debido a los efectos adversos. El paciente número cuatro presentó una recaída pleural, pulmonar y en senos paranasales a los 6 meses evidenciada por PET-CT, con confirmación histológica en pulmón; se hizo tratamiento con CDE infusional modificado sin

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Linfoproliferativa asociada al trasplante

Caso	Sexo	Edad*	Tiempo de evolución †	Etiología ERC	Terapia de inducción	Historia de rechazo /Tratamiento	Estado EBV‡	Estado CMV¶	Creatinina al dx (mg/dl)
1	F	55	24	NTI por AINEs	Ninguna	Si, esteroides, Timoglobulina	(+)	(+)	1.62
2	M	62	136	Desconocida	Daclizumab	No	(+)	(+)	1.05
3	F	40	11	GSFS	Alemtuzumab	Si, esteroides	(+)	(+)	1.03
4	M	50	234	HTA	S/I	Si, esteroides	S/I	S/I	3.62
5	F	40	7	DM1	Timoglobulina	No	(+)	(+)	Perdió el injerto
6	M	34	182	Alport	Ninguna	No	(-)	(+)	0.94
7	M	12	9	Valvas	Timoglobulina	No	(+)	(+)	0.7
8	F	69	95	HTA	Alemtuzumab	No	(+)	(+)	0.67

\* Edad al diagnóstico de PTLD

† Tiempo en meses desde el trasplante al diagnóstico de PTLD

‡ IgG receptor pretrasplante

¶ IgG receptor pretrasplante ERC: Enfermedad renal crónica NTI: Nefritis túbulointersticial AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos GSFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria HTA: Hipertensión arterial DM1: Diabetes mellitus tipo 1 S/I: Sin información EBV: Epstein-Barr virus CMV: Citomegalovirus

**Tabla 2.** Compromiso clínico e histológico de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Linfoproliferativa asociada al trasplante renal.

Caso	Estadio*	ECOG	IPI†	Órgano comprometido	Histología‡	CD20	EBV tejido	EBV(copias/mL) ¶
1	NA‡‡	3	2	SNC	Polimorfo	(+)	(+)**;††	28,400 (plasma) 105,960 (LCR)
2	IV	2	4	Bazo, hígado, ganglionar	Polimorfo (ganglio), Hodgkin celularidad mixta (bazo, hígado)	Ganglio (+), bazo e hígado (-)	(+)**;††	31,520
3	I	0	0	Cavidad oral	Monomórfico (LBDCG)	(+)	(+)††	Indetectable
4	I	0	0	Cavidad oral	Monomórfico (linfoma plasmablástico)	(-)	(+)**	1,816,000
5	IV	3	3	Aloinjerto	Monomórfico (LBDCG)	(+)	(+)**	54,160
6	III	3	3	Subcutáneo (muslo)	Monomórfico (linfoma plasmablástico)	(-)	(-)**	31,440
7	I	0	0	Aloinjerto	Polimorfo	(+)	(+)**	Indetectable
8	I	2	2	Subcutáneo (cuello)	Monomórfico (LBDCG)	(+)	NR	Indetectable

\*Clasificación Ann Arbor

† IPI: International prognostic index, riesgo bajo (0-1), intermedio bajo (2), intermedio alto (3), alto (4-5)

‡ Histología de acuerdo a la Clasificación OMS 2008. ††Hibridización *in situ* \*\*LMP-1: latent membrane protein 1

¶Carga viral para EBV por PCR al diagnóstico de PTLD

‡‡ Linfoma primario de sistema nervioso central

SNC: Sistema nervioso central NA: No aplica NR: No realizado LBDCG: Linfoma B difuso de células grandes LCR: Líquido cefalorraquídeo EBV: Epstein-Barr virus

doxorubicina por cardiopatía avanzada de base, sin embargo solo recibió una dosis por complicaciones infecciosas graves múltiples que lo llevaron a la muerte. El paciente seis presentó recaída de su enfermedad cuatro años posterior al diagnóstico de PTLD.

### Seguridad del tratamiento

El tratamiento con Rituximab fue en general bien tolerado; en el caso 1 se sospechó toxicidad pulmonar sin embargo se trató de una paciente con neumonitis previa por nitrofurantoina por lo que la asociación no pudo establecerse claramente; al aplicar el algoritmo de Naranjo para evaluar causalidad, este arrojó un valor de tres, lo que sugiere una causalidad dudosa entre el Rituximab y este efecto adverso. El caso 3 presentó leucopenia de forma transitoria con una causalidad dudosa según el algoritmo de Naranjo (puntuación cuatro).

Con respecto a la evolución del injerto renal, al final del seguimiento dos pacientes presentaron pérdida del injerto con necesidad de terapia de remplazo renal; el caso número 4 por nefropatía crónica del injerto previo al diagnóstico de PTLD que progresó y el caso número 5 presentó PTLD en el injerto renal con pérdida de este y necesidad de nefrectomía al momento del diagnóstico. Para estos últimos pacientes, los valores de creatinina sérica a los 6 meses y 12 meses posterior al diagnóstico de PTLD tuvieron una mediana

de 1.1 mg/dL (P25-75: 0.66-1.6) y 1.3 mg/dL (P25-75: 0.75-1.44) respectivamente. Los pacientes restantes a pesar de la reducción de la inmunosupresión no presentaron episodios de rechazo.

### Discusión

En el presente estudio reportamos ocho casos de PTLD post-trasplante renal que fueron tratados exitosamente con Rituximab y conversión a terapia inmunosupresora con M-TOR. Este número de casos no representaron la incidencia de PTLD en nuestro grupo dado que se incluyeron pacientes trasplantados de diferentes instituciones. Previamente reportamos una serie con 425 pacientes con trasplante renal entre 2005-2010, en quienes se usó predominantemente inducción con alemtuzumab (76.2%), encontrando una baja incidencia de PTLD (0.47%)<sup>11</sup>, lo cual fue menor que lo reportado en la literatura. Quinlan *et al.*<sup>12</sup>, publicaron un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes receptores de trasplante renal (n=156,740, año 1999-2007), con una incidencia acumulada a los 5 y 10 años post-trasplante de 0.7% y 1.4% respectivamente. Un estudio adicional de Caillard *et al.*<sup>13</sup>, evaluaron prospectivamente los casos nuevos de PTLD. La incidencia fue mayor en el primer año post-trasplante (0.46%, IC 0.32-0.36) con una incidencia acumulada después de 5 años de 1.18%.

**Tabla 3.** Tratamiento recibido, respuesta y evolución de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Linfoproliferativa asociada al trasplante renal.

Caso	Inmuno-supresión*	Inmuno-supresión†	Tratamiento PTLD	Respuesta tumoral	Tiempo de seguimiento (meses)
1	Tac,-MMF-Pred	Syr-MMF, pred	Rituximab x 5 sem	Remisión parcial	12
2	Tac-Aza-Pred	Eve-pred	Rituximab x 2 sem ABVD x 2	No respuesta Enfermedad estable	25
3	CsA-MMF-Pre	Eve-MMF-Pred	Rituximab x 4 sem	Remisión completa	28
4	CsA-MMF-Pre	Syr-Pred	Rituximab x 4 sem CDE infusional modificado x 1	Remisión completa, recaída No evaluado	13
5	CsA-MMF-Pre	Ninguno	R-CHOP x 1 Rituximab x 4 sem	Respuesta parcial	16
6	CsA-MMF-Pre	Syr-Pred	Rituximab x 4 sem	Remisión completa	50
7	Tac-Aza-Pred	Eve-Pred	Rituximab x 4 sem	Remisión completa	12
8	CsA-MMF-Pre	Syr-Pred	Rituximab x 4 sem+ CHOP 21 x 4 ciclos	Remisión completa	8

\*Inmunosupresión al diagnóstico de PTLD

†Inmunosupresión posterior al diagnóstico de PTLD. Tac: Tacrolimus MMF: Mofetil micofenolato Aza: Azatioprina Pred: Prednisolona CSA: Ciclosporina; Syr: sirolimus; Eve: everolimus CHOP: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona CDE: Ciclofosfamida, doxorubicina (-), etopósido ABVD: Doxorubicina, bleomicina, vincristina, dacarbazina

Existen varios factores de riesgo para PTLD, de los cuales uno de los principales involucrados es la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV)<sup>14</sup>, el cual se encuentra en el 60%-70% de los casos, sin embargo no es necesaria su identificación para el diagnóstico de PTLD<sup>14</sup>. Otros factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo de esta enfermedad son el uso de medicamentos inductores como OKT3 (muronamab) y timoglobulina, agentes anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus), otras infecciones virales (citomegalovirus y hepatitis C), entre otros<sup>3,5</sup>. Quinlan *et al.*<sup>12</sup>, encontraron como factores de riesgo relacionados con la presencia de PTLD temprana una edad menor de 20 años, la raza blanca no hispana y la seronegatividad para EBV y citomegalovirus (CMV) al momento del trasplante; y para PTLD tardía la edad menor de 20 años y mayor de 50 y la raza hispana. En el estudio de Caillard *et al.*<sup>13</sup>, la edad mayor de 60 años al momento del trasplante y la seronegatividad del receptor para el EBV fueron factores de riesgo para la ocurrencia de PTLD. Un estudio adicional publicado también por Caillard *et al.*<sup>15</sup>, analizó una cohorte de 25,127 pacientes receptores de trasplante renal entre los cuales 344 desarrollaron PTLD definida como linfoma no Hodgkin (1.4%). Se encontró que el tratamiento con globulina antitimocito (AHR= 1.55, IC 95%= 1.20-1.99) y OKT3 (AHR= 1.37, IC 95%= 1.1-1.8) especialmente cuando se administró en el contexto de rechazo, se asoció con riesgo aumentado de PTLD. Los antagonistas del receptor de interleuquina 2 (IL-2RA) y el sirolimus no incrementaron el riesgo. El micofenolato y azatioprina se asociaron en este estudio con un riesgo menor de PTLD. Cuando se compararon los inmunosupresores cabeza a cabeza en los pacientes sin inducción, se encontró un riesgo aumentado de PTLD en los pacientes tratados con tacrolimus vs. ciclosporina (AHR= 1.57, IC 95%= 1.12-2.19, K= 0.02). En nuestra serie, por el bajo número de pacientes no pudimos establecer ninguna asociación con factores de riesgo conocidos para el desarrollo de PTLD, sin embargo como se mencionó, el 100% de los pacientes estuvieron expuestos a medicamentos anticalcineurínicos (n= 3 tacrolimus, n= 5 ciclosporina), dos de los pacientes recibieron terapia de inducción con timoglobulina, un paciente adicional recibió esta en su evolución previa al diagnóstico de PTLD por un episodio de rechazo, solo un paciente fue seronegativo para EBV al momento del trasplante (uno sin información) y ninguno para CMV; un paciente con edad superior a los 60 años fue trasplantado, dos por debajo de los 20 años y ninguno por debajo de los 10 años.

El comportamiento clínico y la apariencia histológica de la PTLD incluye un amplio espectro de presentaciones. La clasificación histológica actual divide la enfermedad en cuatro categorías que son: lesiones tempranas, monomórficas, polimórficas y tipo linfoma de Hodgkin<sup>4</sup>, siendo el tipo monomórfico de células B la forma más común en más del 70% de los casos. La asociación con el EBV es variable pero en general se encuentra entre 60%-70%, pudiendo ser hasta 100% según el subtipo histológico<sup>14,16</sup>, siendo en nuestra serie del 85% (6/7). Entre los pacientes incluidos en este estudio, la mayoría tuvieron una PTLD tipo monomórfico, de estos presentamos dos pacientes con linfoma plasmablasto que es un subtipo raro dentro de esta categoría histológica, descrito inicialmente en cavidad oral en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), pero que también se ha reportado en otras inmunodeficiencias, incluyendo pacientes post-trasplante y en inmunocompetentes<sup>17</sup>. La localización de la

neoplasia fue similar a la reportada en la literatura<sup>13</sup>, con un 25% de los pacientes con compromiso del injerto renal y 12.5% con compromiso primario de sistema nervioso central.

El tratamiento de la PTLD no se encuentra estandarizado. La medida inicial recomendada consiste en la reducción de la inmunosupresión la cual se realizó en el 100% de los pacientes que reportamos y que consistió en suspensión del anticalcineurínico en todos ellos y del antimetabolito en la mayoría, con cambio a everolimus o sirolimus. Estos últimos dos medicamentos son inhibidores de m-TOR, los cuales ejercen efectos antineoplásicos por múltiples mecanismos: antiangiogénesis, inhibición de la replicación celular, inhibición de la producción de interleuquina 10 (IL-10) e inducción de apoptosis<sup>18</sup>. Si bien su uso no se ha evaluado de forma prospectiva en pacientes con PTLD, existen datos que sugieren un papel potencial de la conversión a inhibidores m-TOR en el manejo de esta enfermedad posterior al trasplante renal con buenos resultados, tanto en el control de la neoplasia como en el funcionamiento del injerto renal<sup>19</sup>. Sin embargo, la reducción de la inmunosupresión no es suficiente, con tasas de respuesta global en estudios retrospectivos del 45%, alto riesgo de disfunción del injerto y una recaída temprana<sup>20</sup>. El uso de quimioterapia tiene alta probabilidad de éxito pero conlleva múltiples riesgos tanto de toxicidad como de mortalidad asociada al tratamiento<sup>21</sup>, por lo cual el Rituximab se viene empleando cada vez más frecuentemente en la última década y es el único tratamiento que cuenta con estudios prospectivos tanto en monoterapia como en terapia secuencial con quimioterapia<sup>7-9,22,23</sup>.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que disminuye el número de linfocitos B; en ensayos clínicos prospectivos se han evaluado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la PTLD<sup>7,8</sup>. Estos estudios muestran que la monoterapia con este anticuerpo como agente de primera línea luego de la reducción de la inmunosupresión es efectiva, segura, bien tolerada y con mínima toxicidad<sup>24</sup>; este medicamento también tiene la ventaja de que protege el injerto renal contra el rechazo por la inmunidad humoral, al suprimir los linfocitos CD20+ que son los que se convierten en células plasmáticas para producir anticuerpos productores de rechazo; lo anterior es muy importante porque las tasas de rechazo en este tipo de pacientes están incrementadas por la disminución que se hace de la inmunosupresión. En la serie que reportamos ningún paciente presentó un rechazo agudo posterior a la reducción de la inmunosupresión, lo cual atribuimos a la vigilancia estricta que se hizo y a la utilización del Rituximab en todos los pacientes.

Dado que con la monoterapia con Rituximab especialmente en los pacientes con enfermedad extensa, o con remisión parcial la tasa de remisión es baja, con progresión y necesidad de terapias adicionales hasta en 50% de los casos<sup>24,25</sup>, la propuesta más reciente encontrada en la literatura es administrar una terapia secuencial con R-CHOP, con tasas de una respuesta global del 90%, pero con una alta tasa de complicaciones y de mortalidad<sup>23</sup>. En la serie que reportamos, a todos los pacientes se les disminuyó la inmunosupresión, se suspendió el anticalcineurínico, se convirtieron a m-TOR y fueron tratados con rituximab según se especificó. Solo dos pacientes fueron tratados con R-CHOP con buena tolerancia. Uno los pacientes recibió de forma exitosa Rituximab más radioterapia holoencefálica para linfoma primario

del sistema nervioso central, lo cual ha sido reportado por otros autores, a pesar de conocerse que penetra pobremente en esta localización<sup>26,27</sup>. Los dos pacientes con linfoma plasmablastico, el cual por definición es CD20 (-), recibieron también esta terapia, y estos dos pacientes fueron los que tuvieron recaída de la PTLD posteriormente, lo que indica que posiblemente el tratamiento solo con Rituximab no es suficiente en esta variedad histológica, ni en los pacientes que son CD20 (-). No encontramos en la literatura reportes de tratamiento de Rituximab para linfoma plasmablastico CD 20 (-); la mayor serie de pacientes con este tipo de PTLD cuenta con ocho pacientes en los que se observó una respuesta más completa y duradera con el uso de quimioterapia<sup>28</sup>.

El pronóstico de los pacientes con PTLD es variable entre los estudios. Una serie publicada por de Ghobrial *et al.*<sup>29</sup>, que incluyó 107 pacientes a lo largo de 33 años, mostró una tasa de respuesta global del 58% sin diferencia entre los pacientes que recibieron o no Rituximab (solo el 27% en esta serie), lo cual es similar a lo reportado previamente por Leblond *et al.*<sup>30</sup>. Datos posteriores publicados por Evens *et al.*<sup>31</sup>, sugieren mejoría en los desenlaces, especialmente con la introducción temprana de terapias basadas en Rituximab, con supervivencia global del 73% versus 33% sin este medicamento ( $p=0.0001$ ), lo cual apoya el interés creciente en este tipo de terapias. En la presente serie, describimos una supervivencia del 87.5% durante una mediana de seguimiento de 34 meses, con una tasa de respuesta global del 87.5%.

Las limitaciones principales de nuestro estudio son la naturaleza retrospectiva del mismo, el bajo número de pacientes detectados, lo cual no permitió evaluar asociaciones con factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad o respuesta al tratamiento, el tiempo limitado de seguimiento y los sesgos en el tratamiento individual por ausencia de un protocolo estandarizado, así como el uso de diferentes co-intervenciones que limita la evaluación del efecto de las terapias individuales.

En conclusión, la PTLD es una complicación rara en los pacientes con trasplante renal pero que puede acarrear consecuencias catastróficas en términos de morbilidad y pérdida del injerto renal. En la actualidad no existen esquemas estandarizados de tratamiento, pero estos pacientes pueden ser tratados de forma exitosa con reducción de la inmunosupresión y esquemas basados en Rituximab, el cual es bien tolerado en los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido y además tiene la propiedad adicional de que protege al paciente del rechazo. La conversión a inhibidor de m-TOR si bien no se ha evaluado de forma prospectiva, es una estrategia que permite la suspensión completa del anticalcineurínico protegiendo la función del órgano trasplantado. Es importante con la evidencia actual y los estudios prospectivos disponibles, diseñar y proponer una estrategia de manejo protocolizada para este tipo de pacientes.

#### Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés con respecto al contenido de este artículo

#### Referencias

1. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant Proc.* 1969; 1(1): 106–12.

2. Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, Moll MZ, Chadburn A, Gordon LI. Post-transplantation lymphoproliferative disorders diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep.* 2010; 12(6): 383–94.

3. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis.* 2001; 3(2): 70–8.

4. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, *et al.* WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Fourth edition. Lyon: WHO; 2008. pp. 343–50.

5. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004; 4(2): 222–30.

6. Zimmermann H, Trappe RU. Therapeutic options in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Ther Adv Hematol.* 2011; 2(6): 393–407.

7. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Vary M, Babel N. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) *Am J Transplant.* 2005; 5(12): 2901–6.

8. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socie G, Stoppa A-M, Vandenberghe P. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2006; 107(8): 3053–7.

9. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, Gómez-Codina J, Salar A, Bailen A. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica.* 2007; 92(11): 1489–94.

10. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011; 117(19): 5019–32.

11. Nieto-Ríos JF, Aristizabal-Alzate A, Ocampo-Kohn C, Vanegas-Ruiz JJ, Velez-Echeverri C, Serna-Higuaita LM. Baja incidencia de enfermedad linfoproliferativa Postrasplante renal con uso predominante de Alemtuzumab. *Nefrol Diálisis Traspl.* 2014; 34(1): 21–6.

12. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol.* 2011; 86(2): 206–9.

13. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B. French PTLD Working Group Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults Report of 230 cases from the French registry. *Am J Transplant.* 2006; 6(11): 2735–42.

14. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005; 56(1): 155–67.

15. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal

transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*. 2005; 80(9): 1233–43.

16. Zimmermann H, Trappe RU. EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013: 95–102.

17. Morscio J, Dierickx D, Nijs J, Verhoef G, Bittoun E, Vanoeteren X. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(7): 875–86.

18. Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation*. 2009; 87(2): 157–63.

19. Pascual J. Post-transplant lymphoproliferative disorder--the potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(Supplement 1): i27–i35.

20. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiladis D, Goral S. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder (bigstar). *Am J Transplant*. 2011; 11(2): 336–47.

21. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013; 8(3): 173–83.

22. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, Gordon LI, Stiff PJ, Miller AM. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation*. 2008; 86(2): 215–22.

23. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) the prospective international multicentre phase 2 PTL-1 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(2): 196–206.

24. Nieto-Ríos JF, Gómez dRSM, Serna-Higuera LM, Gálvez-Cárdenas KM. Enfermedad linfoproliferativa postrasplante de órgano sólido. *Iatreia*. 2016; 29(3): 312–22.

25. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, Riess H, Varoqueaux N, Dorken B. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation proceed with caution. *Ann Hematol*. 2007; 86(8): 599–607.

26. Phillips J, Staszewski H, Garrison M. Successful treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with disseminated histoplasmosis. *Hematology*. 2008; 13(5): 282–5.

27. Reshef R, Tsai DE. Rituximab for PTL-1 of the CNS: is it a "no-brainer"? *Onkologie*. 2008; 31: 650–1.

28. Zimmermann H, Oschlies I, Fink S, Pott C, Neumayer HH, Lehmkuhl H. Plasmablastic posttransplant lymphoma cytogenetic aberrations and lack of Epstein-Barr virus association linked with poor outcome in the prospective German Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Registry. *Transplantation*. 2012; 93(5): 543–50.

29. Ghobrial IM, Habermann TM, Maurer MJ, Geyer SM, Ristow KM, Larson TS. Prognostic analysis for survival in adult solid organ transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30): 7574–82.

30. Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, Choquet S, Hermine O, Porcher R. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol*. 2001; 19(3): 772–8.

31. Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM. 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(6): 1038–46.