

# *Linfomas no-Hodgkin de alto grado en trasplante renal. Presentación de seis casos*

M. Albalate, J. Gómez Octavio\*, C. Rivas\*\*, J. Hernández Pérez, P. de Sequera, S. Casado y J. J. Plaza  
Nefrología, \*Medicina Interna y \*\*Anatomía Patológica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

## RESUMEN

*Los trastornos linfoproliferativos son una complicación conocida del trasplante de órganos. Se caracterizan por ser más frecuentemente linfomas no-Hodgkin de estirpe B de tipo inmunoblástico. Su localización suele ser extranodal, infiltrándose en el 40% de los casos el sistema nervioso central y también es frecuente la afectación del órgano trasplantado. Las formas de presentación clínica son muy variadas. Su etiología es incierta aunque el virus de Epstein-Barr y la inmunosupresión parecen estar implicados. El tratamiento óptimo no está claro. Se aconseja la retirada del tratamiento inmunosupresor, la cirugía, la quimio y radioterapia y otros fármacos, como interferon o aciclovir. En nuestro Centro han aparecido seis casos durante 27 años, con una incidencia del 0,95%. El intervalo desde el trasplante a la aparición del tumor osciló entre 10 meses a 18 años. La localización fue extranodal en la mayoría de ellos, con síntomas neurológicos en cuatro pacientes, aunque sólo dos se confirmaron histológicamente. Se objetivó afectación del riñón trasplantado en dos casos. Histológicamente, todos fueron LNH de alto grado, linfo o inmunoblástico, dos de ellos de estirpe T. El tratamiento inmunosupresor consistía en azatioprina y prednisona, y sólo dos recibían también ciclosporina. No pudieron realizarse técnicas de detección del VEB en los tejidos. Tres pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia y el tratamiento inmunosupresor se disminuyó en dos. El único paciente que sobrevive presentó un linfoma cutáneo localizado.*

Palabras clave: **Trasplante renal. Linfoma. Complicaciones. Evolución.**

## NON-HODGKIN LYMPHOMA IN RENAL TRANSPLANTATION

### SUMMARY

*Lymphoproliferative disease is a recognized complication of renal transplantation. Non-Hodgkin lymphoma is the most common variant, more frequently of B-cell origin. They have predilection for extranodal sites and approximately 40% of lymphomas involve the central nervous system. The clinical presentation is quite heterogenous, with a spectrum of histopathological findings. They have a strong and causal association with Epstein-Barr virus infection and immunosuppressive treatment. The optimal treatment is not clear. From 1967 post-transplantation lymphoproliferative disorders were diagnosed in 6 renal transplant recipients (0.95%)*

---

Recibido: 29-V-98  
En versión definitiva: 31-VII-98  
Aceptado: 31-VII-98

Correspondencia: Dra. M. Albalate Ramón.  
Carrera de San Francisco, 13.  
28005 Madrid.

*from 10 months to 18 years after transplant. Azathioprine and prednisone were utilized in all of the patients, and two of them received cyclosporin. In addition to these drugs. Almost all lymphomas presented in extranodal sites and 4 patients had neurologic symptoms, but the central nervous infiltration was demonstrated in only two cases. All of them were high-grade lymphomas and 2 were of T-cell origin. No Epstein-Barr virus hybridation studies were made. Immunosuppressive treatment consisted of azathioprine and prednisone and two patients received cyclosporin in addition. Three patients were treated with chemotherapy in combination with radiotherapy in a cutaneous T-cell lymphoma. The only survivor had a cutaneous lymphoma.*

Key words: **Kidney transplantation. Lymphoma. Complications.**

## INTRODUCCION

Los trastornos linfoproliferativos post-trasplante (TLP) se caracterizan por la proliferación masiva de una población anormal de linfocitos tras el trasplante (TX) de órganos<sup>1,2</sup>. Aparecen en el 1 al 5% de los TX renales, constituyendo el segundo grupo de tumores más frecuente (20%) tras las cutáneos<sup>3-7</sup>. El 98% son linfomas no-Hodgkin (LNH), el 87% de origen B y el 13% de origen T con una morfología muy variada<sup>8</sup>. Su localización es fundamentalmente extranodal (64%)<sup>7,9</sup>, con infiltración del sistema nervioso central (SNC) en el 22% donde queda confinado en más de la mitad<sup>10</sup>. En nuestro Centro tras 625 TX renales realizados en 27 años, seis enfermos desarrollaron un LNH de alto grado. Presentar sus características clínicas y morfo-inmunofenotípicas es el objeto del presente trabajo.

## CASOS CLINICOS

### Caso 1

Paciente de 30 años que en 1976 recibió un TX de vivo. Desarrolló un rechazo agudo que respondió a corticoides, siendo el tratamiento inmunosupresor (TIS) de mantenimiento azatioprina (AZA) y prednisona (PRED). Trece meses después apareció cefalea, visión borrosa y sensación de vértigo. La exploración física fue normal, así como el hemograma y los estudios bioquímicos, sin cambios en la función renal. La punción lumbar mostró un líquido xantocrómico con: 3 céls/cpo, glucemia 51 mg/dL y proteínas 100 mg/dL. El paciente falleció en coma 24 horas después de su ingreso. En la necropsia total existía un tumor temporoparietal derecho de 2,5 cm de diámetro que correspondía a un LNH inmunoblástico de alto grado. El estudio inmunohistoquímico (IHQ) identificó un tumor B (CD20) y monoclonalidad IgM-Kappa. El MIB1 fue del 50%.

### Caso 2

Una mujer de 22 años recibió un TX de cadáver en 1983. En el post-TX presentó un rechazo agudo tratado con 6-metil prednisolona. El TIS habitual fueron AZA y PRED. Ingresó 21 meses después por disfagia, evidenciándose una masa ulcerada en la base de la lengua. La función renal no presentó cambios. Se demostró seroconversión para el virus de Epstein-Barr (VEB). La biopsia correspondió a un LNH inmunoblástico de alto grado. La IHQ en congelación demostró positividad B (CD19, CD20) y monoclonalidad IgM-kappa. Se suspendió la AZA y se trató con esteroides, vincristina y doxorubicina. Falleció tres meses después.

### Caso 3

Paciente de 16 años que en 1983 recibió un TX de vivo, siendo el TIS AZA y PRED. En 1988 ingresó por fiebre de 38° C, malestar general, pérdida de peso, parálisis facial izquierda y dolor en fosa iliaca izquierda, donde se palpaba una masa, con crecimiento simultáneo de hígado y bazo. La función renal no se modificó. No hubo seroconversión para VEB. La biopsia de médula ósea demostró afectación por LNH linfoblástico de alto grado con expresión de CD20 y alta reduplicación. En el líquido cefalorraquídeo se objetivaron células tumorales. Se trató con prednisona, bleomicina, vincristina, metotrexate, adriamicina y ciclofosfamida, falleciendo 11 semanas más tarde, sin conseguir entrar en remisión.

### Caso 4

Paciente de 55 años que en 1977 recibió un TX de cadáver. Se administró TIS con AZA y PRED. En 1994 presentó pérdida de fuerza en miembro superior de-

recho de cinco minutos de duración, fiebre de 38° C, malestar general y aumento del perímetro abdominal. En la exploración se encontró hepatoesplenomegalia y signos de ascitis sin evidencia de adenopatías, datos confirmados mediante ecografía y TC. En la analítica existían datos de lisis tumoral. Las cifras de creatinina se elevó de 1,1 a 1,8 mg/dL. Falleció 72 horas después del ingreso, tras realizarse una biopsia de médula ósea. En la necropsia se encontró un LNH de estirpe T pleomorfo que infiltraba médula ósea, hígado y bazo (fig. 1), con afectación linfática generalizada (pulmón, suprarrenal, próstata, testículo, intestino y riñón trasplantado). La IHQ en parafina mostró: CD3, CD8, CD45, CD45RO positivos, con CD20, CD68 y CD15 negativos. El MIB1 fue del 5%.

#### Caso 5

Paciente de 45 años que en 1993 recibió un TX de cadáver. Un mes después presentó un rechazo agudo que se trató con esteroides. El TIS habitual consistió en PRED, AZA y ciclosporina A (CsA). En 1996 apareció una lesión en antebrazo izquierdo ulcerada de 3 cm de diámetro con borde eritematoso. La biopsia demostró un LNH de estirpe T. La IHQ fue CD3 positivo, proliferación MIB1 de 20-30% con p54 de 1%: No existía afectación a otros niveles. Se administraron tres ciclos de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona con radioterapia local, encontrándose actualmente en remisión completa.

#### Caso 6

Paciente de 28 años que en septiembre de 1996 se trasplantó de cadáver presentando un rechazo agudo

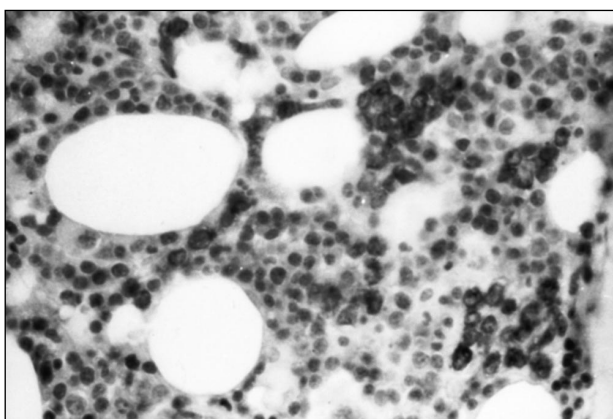


Fig. 1.—Linfomas no-Hodgkin de alto grado en trasplante renal. Estudio de seis casos.

tratado con corticoides y OKT3. PRED, AZA y CsA constituían el TIS. En febrero de 1997 tuvo una colitis por citomegalovirus (CMV) que remitió con gangciclovir. Ingresó cinco meses después por fiebre y una tumoración latero-cervical derecha que había aparecido tres semanas antes. Al día siguiente de su ingreso presentó deterioro de conciencia, rigidez de nuca y convulsiones. Se evidenció HTA, oliguria y deterioro de función renal. Se realizó punción aspiración con aguja fina de la adenopatía que era sugerente de TLP, por lo que se retiró el TIS. Falleció tres días después. El estudio de necropsia identificó un linfoma B monomorfo de alto grado con infiltración de hígado, bazo, riñón trasplantado, adenopatías paraórticas y cervicales, glándulas suprarrenales y médula ósea.

#### DISCUSION

El desarrollo de TLP es una complicación conocida del TX de órganos<sup>1,2</sup> en cuya patogenia se han implicado el TIS y la infección por el VEB<sup>5</sup>. Se ha hecho evidente que la incorporación CsA, anticuerpos mono o policlonales y la combinación de varios fármacos inmunosupresores aumenta el riesgo de desarrollar un TLP caracterizado por una aparición precoz y una mejor respuesta al tratamiento al retirar el TIS<sup>4,7,11-13</sup>. También datos clínicos y experimentales han implicado al VEB como agente etiológico<sup>14-16</sup>. Se cree que los linfocitos B infectados crecen debido a que el TIS impide la acción citotóxica del linfocito T. En varios trabajos se considera la carga de células infectadas por el VEB en sangre periférica como un marcador de desarrollar un TLP<sup>17,18</sup>. Si lo mismo sucede en los linfomas T no se ha aclarado<sup>19,20</sup>. En nuestro Centro la incidencia de TLP fue de 0,95%. Sólo dos pacientes habían recibido CsA y de los cuatro que presentaron un rechazo agudo sólo uno recibió OKT3. Este uso no generalizado de inmunoglobulinas antilinfocíticas y CsA puede explicar la baja incidencia de TLP en esta revisión, aunque en un futuro dicha cifra podría aumentar por la generalización en el uso de estos fármacos, junto a otros nuevos potentes inmunosupresores (tacrolimus...). Sólo un paciente seroconvirtió a VEB y otro, que había recibido OKT3, tuvo una infección por CMV cuya importancia está por definir<sup>21</sup>. Sin otras técnicas diagnósticas no es posible determinar el papel que estos virus han podido jugar.

Existen distintas clasificaciones morfológicas de los TLP con un espectro que va desde la hiperplasia linfoide policlonal al linfoma inmunoblástico<sup>8,20</sup>, y que se correlaciona con un menor a mayor grado de malignidad. La morfología en nuestros casos corresponde a la habitual en los LNH post-TX. Los linfomas B son inmunoblásticos o linfoblásticos tipo

Burkitt. La naturaleza ha de establecerse por métodos IHQ con recuperadores antigénicos y otro método deseable es el estudio molecular. En este grupo se dispuso de material congelado del caso nº 4, pero el ADN necrópsico estaba desnaturalizado para una posterior PCR. El caso nº 6 se diagnosticó de TLP en otro hospital, por lo que carecemos de más datos. El hallazgo de linfomas T es mucho menos frecuente y sus características son menos definidas.

Las características de los pacientes aparecen resumidas en la [tabla I](#). La edad media en el momento de aparición fueron 32 años, siendo cinco varones. Las causas de IRC fueron diversas y el tratamiento previo al TX fue con hemodiálisis. Dos de los injertos provenían de donante vivo. Todo ello remarca la heterogeneidad de los pacientes, no habiéndose demostrado relación entre edad, sexo, enfermedad de base, tiempo en diálisis, tipo de donante, compatibilidad y el desarrollo de TLP<sup>3</sup>.

El periodo de latencia hasta la aparición del TLP varía entre 32 y 80 meses, siendo más precoz cuanto más agresivo es el TIS<sup>3,4</sup>, y es mayor en los de

estirpe T con una media de 15 años<sup>22</sup>. En nuestros casos el intervalo va de 10 meses a 18 años, con una media de 39 meses. El más precoz apareció en un paciente tratado con OKT3 y CsA, que presentó una infección por CMV. En el otro extremo, tras un período inusualmente prolongado, se desarrolló un TLP fulminante tras recibir TIS convencional durante 18 meses. Esto lleva a pensar que aunque el TIS agresivo acelera la aparición, un TIS menor y mantenido también es un factor de riesgo, debiendo tener en mente este diagnóstico en TX de larga evolución.

La presentación clínica es variada<sup>23</sup>, desde un síndrome monucleósico a síntomas focales. La afectación del SNC es frecuente<sup>10</sup>. Las características clínicas se resumen en la [tabla II](#). En cuatro existían datos clínicos de afectación neurológica, que se demostró en dos. La bioquímica plasmática puede ser anodina o con datos de lisis tumoral, como sucedió en el caso nº 4. El riñón trasplantado se afecta entre el 16 al 100% de los casos<sup>21</sup>. Se ha descrito como forma de presentación un fracaso renal agudo, clínicamente indistinguible de un rechazo, y cuyo diagnóstico a veces

**Tabla I.** Características de los pacientes que desarrollaron TLP.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Edad	30	22	16	55	45	28
Sexo	Varón	Mujer	Varón	Varón	Varón	Varón
Causa IRC	HTA maligna	GNC	No filiada	No filiada	GNC	SHU
Tto. previo	HD	HD	HD	HD	HD	HD
Donante	Vivo	Cadáver	Vivo	Cadáver	Cadáver	Cadáver
TIS	AZA + PRED	AZA + PRED	AZA + PRED	AZA + PRED	AZA + PRED + CsA	AZA + PRED + CsA
Rechazo	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
Tto. rechazo	Corticoides	Corticoides	-	-	Corticoides	OKT3

GNC: glomerulonefritis, SHU: síndrome hemolítico urémico, HTA: hipertensión arterial, IRC: insuficiencia renal crónica, HD: hemodiálisis, TIS: tratamiento inmunosupresor, AZA: azatioprina, PRED: prednisona, CsA: ciclosporina, Tto.: tratamiento.

**Tabla II.** Características clínicas de los TLP.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Tº aparición	13 meses	21 meses	54 meses	18 años	38 meses	10 meses
Seroconversión	No	Sí-VEB	No	No	No	Infec. CMV
Clínica	Neuro	Disfagia	Sist + Neuro	Neuro + Sist	Cutánea	Sist + Neuro
Diagnóstico	Necropsia	Biopsia	Biopsia	Necropsia	Biopsia	Necropsia
Localización	SNC	Lengua, MO	Diseminado	Diseminado	Piel	Diseminado
Función renal	≈	≈	≈	↓	≈	↓
Invasión injerto	No conocida	No conocida	No conocida	Sí	No conocida	Sí
Morfología	LHN-lb	LNI-lb	LNH-lb	LNH-pleom	LNH	LNH-monom
Naturaleza	B	B	B	T	T	B
Supresión TIS	No	Sólo AZA	No	No	No	Sí
Tratamiento	No	QT	QT	No	QT + RT	No
Supervivencia	0	3 meses	11 semanas	0	20 meses	0

VEB: Virus de Epstein-Barr, Neuro: neurológica, Sist: sistémica, MO: médula ósea, LNH: linfoma no-Hodgkin, lb: inmunoblástico, Lb: linfoblástico, Pleom: pleomorfo, Monom: monomorfo, QT: quimioterapia, RT: radioterapia, ≈: similar, ↓: empeoramiento.

se realiza tras la nefrectomía ya que la biopsia renal puede no ser diagnóstica. En dos enfermos empeoró la función renal y en ambos se demostró infiltración tumoral del injerto. En el resto, la función no cambió y carecemos de datos histológicos del injerto.

En cuanto al tratamiento se recomienda suprimir el TIS, aunque las formas monoclonales raramente responden debiéndose administrar quimioterapia<sup>5,7,9,13,17,20</sup>, o fármacos como aciclovir, ganciclovir,  $\alpha$ -interferon y anticuerpos monoclonales cuya utilidad no ha sido definitivamente demostrada<sup>9</sup>. En tumores localizados se utiliza radioterapia o cirugía. La mortalidad está entre el 50 al 80%. El pronóstico es mejor en pacientes jóvenes, que responden al retirar el TIS, y en formas policlonales o tumores localizados<sup>9</sup>. En los casos expuestos la evolución fulminante hizo que pese al intento de diagnóstico rápido, éste se realizará post-mortem en tres de los pacientes, no siendo posible el tratamiento. Sólo un paciente con un tumor localizado (caso nº 5) tratado con quimio y radioterapia manteniendo el TIS, entró en remisión completa. En los que se administró quimioterapia, unido a la retirada de AZA (caso nº 2), la supervivencia fue corta y con una evolución tórpida. En el caso nº 6 se retiró el TIS pero la evolución fue fulminante. Así, la adopción de actitudes diagnósticas agresivas y medidas terapéuticas precoces es muy importante ya que el curso del tumor puede ser rápido impidiendo el tratamiento.

En resumen, los TLP son una complicación del TX de órganos que pueden aparecer con cualquier tipo de TIS aunque la introducción de fármacos más eficaces para prevenir el rechazo (tacrolimus, micofenolato, nuevos anticuerpos monoclonales...) puede aumentar la incidencia de linfomas en la población trasplantada. El período postTX es variable. Se debe mantener un alto grado de sospecha ante cualquier alteración clínica, dado que tienen múltiples formas de presentación, teniendo en cuenta que pueden aparecer con un deterioro único de función renal que puede confundirse con un rechazo. La mortalidad es muy alta por lo que es importante conocer parámetros que pudieran indicar los enfermos más susceptibles de desarrollar estos tumores y realizar un diagnóstico precoz que llevaría a la retirada del TIS y al intento de otras medidas terapéuticas.

## BIBLIOGRAFIA

1. McKhann CF: Primary malignancy in patients undergoing immunosuppression for renal transplantation. *Transplantation* 8: 209, 1969.
2. Penn I, Hammon W, Brettschneider L, Starzl TE: Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplan Proc* 1: 106, 1969.
3. Penn I: Neoplastic complications of transplantation. *Semin Respir Infect* 8: 233-239, 1993.
4. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N: De novo malignancy emerges as a cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 25: 1383-1384, 1993.
5. Sheil A: Cancer in dialysis and transplant patients. En: Morris I, Peter J. Ed. *Kidney transplantation*. Philadelphia: Saunders Company, 390-400, 1994.
6. Anaya F, Escribano G, Hernández C, Sánchez-Viera M, Rengerl M, Gómez-Campderá F, Valderrábano F: Incidencia y tratamiento de neoplasias después del trasplante renal. *Nefrología* XV (Suppl. 3): 42-50, 1995.
7. Boubeniber S, Hiesse C, Goupy C, Kriaa F, Marchand S, Charpentier B: Incidence and consequences of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Nephrol* 10: 136-145, 1997.
8. Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH: Post-transplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. *Semin Diagn Pathol* 14: 8-14, 1997.
9. Morrison VA, Dunn DL, Manivel JC, Gajl-Peczalska KJ, Peterson BA: Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 97: 14-24, 1994.
10. Penn I, Porat G: Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 59: 240-244, 1995.
11. Olivari MT, Diekmann RA, Kubo SH, Braunlin E, Jamieson SW, Ring WS: Low incidence of neoplasian heart and heart.lung transplant recipients receiving triple drug immunosuppression. *J Heart Transplant* 9: 618-621, 1990.
12. Melosky B, Karim M, Chui A, McBride M, Cameron EC, Yeung CK, Landsber D, Schackleton C, Keown PA: Lymphoproliferative disorders after renal transplantation in patients receiving 14 triple or quadruple immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2: S290-S294, 1992.
13. Penn I: The changing pattern of posttransplantation malignancies. *Transplant Proc* 23: 1101-1103, 1991.
14. Craig FE, Gulley ML, Banks PM: Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 99: 265-270, 1993.
15. Hidalgo H, Lumbreras C, Aguado JM: Síndromes linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr en receptores de trasplantes de órganos. *Med Clin* 8: 310-316, 1996.
16. Liebowitz D: Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 338: 1413-1421, 1998.
17. Ridler SA, Breining MC, McKnight JL: Increased levels of circulating Epstein-Barr virus-infected lymphocytes and decreased EBV nuclear antigen antibody responses are associated with the development of posttransplant lymphoproliferative disease in solid-organ transplant recipients. *Blood* 84: 972-984, 1994.
18. Savoiea A, Perpete C, Carpentier L, Joncas J, Alfieri C: Direct correlation between the load of Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in the peripheral blood of pediatric transplant patients and risk of lymphoproliferative disease. *Blood* 83: 2715-2722, 1994.
19. Gorp J, Doornewaard H, Verdonk LF, Klöpping C, Vos PF, Tweel JG: Posttransplant T-cell lymphoma. *Cancer* 73: 3064-3072, 1994.
20. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, Frizzera G, Chen J, Rose EA, Michler RE: Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 85: 552-565, 1995.
21. Goral S, Felgar R, Shappell S: Posttransplantation lymphoproliferative disorder in a renal allograft recipient. *Am J Kid Dis* 30: 301-307, 1997.
22. Hanson MN, Morrison VA, Peterson BA, Stieglbauer KT, Kubic VL, McCormick SR, McGlennen RC, Manivel JC, Brunning RC, Litz CE: Posttransplant T-cell lymphoproliferative disorders. An aggressive, late complication of solid-organ transplantation. *Blood* 88: 3626-3622, 1996.
23. Hanto DW, Frizzera G, Purtilo DT, Sakamoto K, Sullivan JL, Saemundsen AK, Klein G, Simmons RL, Najarian JS: Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Res* 41: 4253-4261, 1981.