

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante renal. Dos décadas de experiencia

A. Franco¹, L. Jiménez¹, C. Sillero¹, M. Trigueros², D. González¹, E. Alcaraz², J. Olivares¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital General de Alicante

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Alicante

Nefrología 2010;30(6):669-75

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Aug.10361

RESUMEN

Introducción: La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELP) representa un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por una proliferación de linfocitos que se presenta después del trasplante de órganos sólidos. La mayoría de los casos de ELP son de estirpe B y su desarrollo se ha asociado estrechamente con el virus de Epstein-Barr (VEB), cuya proliferación se vería favorecida por la inhibición de la función citotóxica de los linfocitos T debido a la inmunosupresión farmacológica a la que se somete a los receptores de trasplante. Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad, como son la seronegatividad del receptor para VEB, el grado de inmunosupresión neta global, sobre todo con el uso de anticuerpos monoclonales o policlonales, el rechazo agudo y la enfermedad por citomegalovirus (CMV). **Material y métodos:** Hemos estudiado la incidencia de ELP y su relación con el VEB, así como su evolución y los posibles factores de riesgo en su desarrollo, en 1.176 receptores adultos de trasplante renal de cadáver realizados en nuestro hospital, entre 1988 y 2009, con un seguimiento de uno a 255 meses. Se determinó la presencia de VEB en el tejido linfoproliferativo mediante hibridación. Analizamos la incidencia de ELP en dos períodos de tiempo, 1988-1998 y 1999-2009 con 472 y 704 pacientes, respectivamente. **Resultados:** Un total de 28 receptores (2,38%), 22 hombres y 6 mujeres, con una edad media de $46,5 \pm 15,36$ años (18-70 años) y con una evolución media postrasplante de $72,9 \pm 56,3$ meses (1-180 meses), desarrollaron ELP. Trece de ellos (46,4%) no presentaban ninguno de los factores de riesgo clásicos descritos. Se detectó la presencia de VEB en el tejido linfoproliferativo de 18 de los 26 pacientes estudiados (69,2%). Respecto a su estirpe histológica 25 de los 28 eran tipo B (89,2%). Diez de los 28 pacientes diagnosticados (35,7%) recibieron tratamiento con rituximab, seis de ellos

fallecieron durante el seguimiento, cinco como consecuencia directa de su enfermedad. Calculada la densidad de incidencia en los dos períodos, ésta fue muy similar en ambos grupos, de 0,003922 casos/años-paciente en el período 1988-1998 y de 0,003995 casos/años-paciente en el período 1999-2009. La supervivencia global postrasplante del paciente que presentó ELP fue del 73,6% a los 5 años y del 36,9% a los 10 años frente al 87,8% y al 75,9% del receptor libre de enfermedad ($p < 0,0001$). Evidenciamos una supervivencia del injerto del 62,6% a los 5 años y del 27,3% a los 10 años frente al 72,4% y al 53,9% de los injertos de los receptores libres de enfermedad ($p < 0,0001$). En nuestra serie, la supervivencia del paciente al año de presentar la enfermedad fue del 30,9%, y del 23,2% al segundo año, y para el injerto del 15,5% del 7,7%, respectivamente. **Conclusiones:** Concluimos que la ELP es una entidad en su mayoría de estirpe B, asociada de forma significativa con el VEB, cuya incidencia no ha variado en el tiempo y en la que en la mitad de los casos no se identifican factores de riesgo, condicionando muy mal pronóstico a pesar de los nuevos tratamientos desarrollados.

Palabras clave: Trasplante renal. Enfermedad linfoproliferativa postrasplante. Virus de Epstein-Barr.

Post-transplant lymphoproliferative disorders in renal transplantation: two decades of experience

ABSTRACT

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) are a group of heterogeneous lymphoid proliferations in chronic immunosuppressed recipients of solid organs which seem to be related to Epstein Barr Virus (EBV). EBV seronegativity in the receptor, the use of antilymphocyte antibodies, acute rejection and CMV disease exist been identified as classical risk factors. We have studied the incidence of PTLD and its relationship with EBV in 1176

Correspondencia: Antonio Franco
Servicio de Nefrología. Hospital General de Alicante.
Maestro Alonso, 109. 30010 Alicante.
franco_ant@gva.es

adult renal transplant recipients from cadaveric donors, who were transplanted in our hospital from 1988 to 2009. We have also evaluated the variation of PTLD incidence in 2 decades, the risk factors and the outcome of the patients who developed PTLD even with the new therapies. All patients received immunosuppression with calcineurin inhibitors, prednisone and azathioprine, switched to MMF since 1998. Immunological risk recipients were treated with antilymphocyte antibodies. PTLD was always diagnosed histologically and EBV determined in proliferative cells by hibridation in situ. Two different periods were analyzed: 1988-1998 and 1999-2009 with 472 and 704 recipients respectively in each group. The follow-up was between 1 and 255 months. We identified 28 recipients, 22 males and 6 females, aged 18 to 70 years (mean age 46.5 ± 15.3 years) with a time between grafting and PTLD of 72.9 ± 56.3 months (1-180 months), who developed PTLD (2.3%). Ten patients CD20 positive were treated with rituximab. Thirteen of 28 recipients (46.4%) had no classical risk factor and only 4 patients had more than one. The presence of EBV in the lymphoproliferative cells was confirmed in 18 out of the 26 studied recipients (69.2%). Twenty-five out of 28 proliferations were due to B lymphocytes (89.2%). The density incidence PTLD/year/patient was similar in both periods, 0.003922 and 0.003995, respectively. The patient survival after transplantation in the recipients who develop PTLD was 73.6% at 5 years and 36.9% at 10 years respectively against 87.8% and 75.9% in the patients without PTLD, $p < 0.0001$. The graft survival was 62.6% at 5 years and 27.3% at 10 years while was 72.4% and 53.9% in the group of patients without PTLD. $P < 0.0001$. The patient and graft survivals were 30.9% and 15.5% at 1 year; 23.2% and 7.7% at 2 years after the diagnosis of PTLD. There was no significant difference in the survival of patients treated with rituximab. Six out of 10 patients treated died, 5 of them due to the disease. In conclusion, PTLD is a disease with a poor prognosis in renal transplant patients. Most of the proliferations are due to B lymphocytes. It seems to have a close relationship between EBV and PTLD, which can develop in the absence of classical risk factors. The incidence of PTLD has not changed in the last two decades.

Key words: Renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disorder. Epstein-Barr virus.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELP) representa un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por una proliferación de linfocitos que se presenta después del trasplante de órganos sólidos¹.

La mayoría de ELP es de estirpe B² y su desarrollo se ha asociado estrechamente con el virus de Epstein-Barr (VEB)^{1,3,4},

cuya proliferación se vería favorecida por la inhibición de la función citotóxica de los linfocitos T debido a la inmunosupresión neta global farmacológica a la que se somete a los receptores de trasplante⁵.

Se han descrito varios factores de riesgo clásicos para el desarrollo de esta entidad, como la seronegatividad del receptor para VEB^{6,7}, el grado de inmunosupresión global, sobre todo con el uso de anticuerpos monoclonales o policlonales^{6,8}, el rechazo agudo⁷ y la enfermedad por citomegalovirus (CMV)^{9,10}. Recientemente, Opelz ha apuntado la incompatibilidad en los locus DR como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, pero no puede concluir si dicho factor sería un reflejo de la necesidad de más inmunosupresión o de una mayor incidencia de inmunogenicidad y de rechazo agudo en estos pacientes¹¹.

En una experiencia de dos décadas, hemos estudiado la incidencia de la ELP y su posible variación a lo largo del tiempo, la relación del VEB en su producción, el pronóstico de la entidad, los posibles factores de riesgo para su desarrollo, así como la influencia de las nuevas estrategias empleadas en su tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudia, de forma descriptiva, la incidencia de ELP en un total de 1.176 receptores adultos que recibieron un trasplante renal procedente de donante cadáver durante un período de 21 años, desde julio de 1988 hasta diciembre de 2009. El tiempo de seguimiento postrasplante fue de uno a 255 meses. Un total de 472 pacientes fueron sometidos a un trasplante en el período 1988-1998 y 704 en el período 1999-2009. La inmunosupresión utilizada inicialmente incluyó ciclosporina, azatioprina y prednisona, sustituyendo a partir de 1998 la azatioprina por micofenolato y usando tacrolimus como anticalcineurínico en muchos pacientes también a partir de dicho año. Los receptores de alto riesgo inmunológico recibieron tratamiento de inducción con OKT3 hasta el 2000 y posteriormente con timoglobulina.

El rechazo agudo se diagnosticó mediante biopsia y se trató inicialmente con 3 bolos i.v. de 6-metil-prednisolona (500 mg). En caso de corticorresistencia o de grados II o III de Banff, los pacientes recibieron anticuerpos monoclonales o policlonales.

Evalúamos mediante el estudio de la historia clínica la presencia de factores de riesgo clásicos para el desarrollo de la enfermedad, siendo éstos la seronegatividad para el VEB, el empleo de anticuerpos monoclonales o policlonales, el desarrollo de infección por CMV y el rechazo agudo tratado.

Métodos

Diagnóstico

Histología

Se obtuvo material histológico y/o celularidad en todos los pacientes con enfermedad, y se solicitó estudio necrópsico en aquellos receptores que fallecieron. La valoración histológica se llevó a cabo según estudios morfológicos e inmunohistoquímica. El estudio morfológico se realizó según la clasificación de enfermedades hematopoyéticas de la Organización Mundial de la Salud¹², sobre cortes teñidos con hematoxilina y eosina, Giemsa y PAS obtenidos de material fijado en formalina neutra tamponada e incluido en parafina. Los estudios inmunohistoquímicos fueron llevados a cabo sobre tejido fijado e incluido en parafina mediante el método de estreptavidina biotina peroxidasa, con recuperación antigénica de olla exprés durante 15 minutos. Se usaron los siguientes anticuerpos: CD 45 (panleucocitario), marcadores de linfocitos B (CD 20, CD 79, CD 45), marcadores de linfocitos T (CD 43, CD 3, CD 45RO = UCL1), marcador de proliferación celular Ki67, cadenas ligeras, CD 30 (anaplásico), CD 15, proteína bcl2 y proteína p53.

Estudios VEB

Se determinó la serología de VEB mediante VEB-VCA IgG e IgM antes del trasplante en todos los receptores por ELISA. Se determinó su presencia en tejido linfoproliferativo mediante hibridación *in situ* con sondas PNA-EBER (Dako).

Otros estudios

Se realizaron pruebas de imagen, incluyendo TAC toracoabdominal, en los pacientes diagnosticados de ELP en vida.

Análisis estadístico

La descripción de las características basales de los pacientes se expresa mediante porcentaje para variables cualitativas. Para las cuantitativas con distribución normal se ha determinado la media con desviación estándar. Para las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se utilizó la mediana con su rango intercuartil.

Las variables cualitativas independientes se han analizando mediante tablas de contingencia con el estadístico asociado de la chi-cuadrado. Las comparaciones entre variables cuantitativas han sido analizadas mediante el test de la t de Student.

Se calculó la densidad de incidencia en los dos períodos, expresándola como casos/años-paciente.

Las curvas de supervivencias de injerto y receptor fueron calculadas mediante Kaplan-Maier, y las diferentes comparaciones entre ellas con la prueba de rangos logarítmicos (log rank).

Se consideró significativa una comparación si $p < 0,05$. En el estudio se utilizó el paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS

De la población total de 1.176 pacientes, fueron diagnosticados 28 casos de ELP (2,38%), siendo 22 hombres (78,5%) y 6 mujeres (21,5%), con una edad media de $46,5 \pm 15,36$ años (18-70 años). El seguimiento de los pacientes postrasplante fue de uno a 255 meses y el tiempo medio entre el trasplante y el diagnóstico de la enfermedad fue de $72,9 \pm 56,32$ meses (1-180). Un total de 5 pacientes (17,8%) desarrollaron la enfermedad durante el primer año postrasplante y 23 (82,2%) más tardíamente (tabla 1). El 78,6% eran VEB seropositivos en el momento previo al trasplante frente al 21,4% que eran seronegativos (tabla 1). Habían recibido ciclosporina como anticalcineurínico 23 de los 28 pacientes diagnosticados de ELP (82,1%) y azatioprina 16 de 28 pacientes (57,1%). Cinco pacientes (17,8%) recibieron tacrolimus y 11 (39,2%), micofenolato, en combinación con ciclosporina o tacrolimus. Únicamente un paciente recibió como parte de su inmunosupresión sirolimus. Un total de 4 pacientes (14,2%) recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales o policlonales (tabla 1).

Trece de los 28 pacientes (46,4%) no presentaron ningún factor de riesgo clásico. De los 15 que sí presentaron algún factor de riesgo, cinco (17,8%) tenían más de uno (tabla 1).

El diagnóstico de ELP se realizó en 6 casos *post mortem* (21,4%), mientras que en el resto se obtuvo material histológico o celularidad *in vivo* (tabla 1). La estirpe linfocitaria objetivada fue B en 25 de los 28 pacientes (89,2%) (tabla 2). Se estudió la presencia de VEB en el tejido linfoproliferativo de 26 de los 28 pacientes (92,8%), detectándose el virus en 18 de ellos (69,2%) (tabla 2).

A pesar de que la mayoría de casos pertenecían a la estirpe de células B, dado que el rituximab (anti-CD20) no se comienza a usar hasta el 2003 y que no todos los casos presentaban el antígeno CD20, sólo 10 de los 28 pacientes diagnosticados (35,7%) recibieron tratamiento con dicho fármaco. De ellos, seis fallecieron durante el seguimiento, cinco como consecuencia directa de su enfermedad.

La densidad de incidencia de fue muy similar en aquellos pacientes sometidos a trasplante en el período 1988-1998, 0,003922, con respecto a la de los receptores del período 1999-2009, 0,003995.

La supervivencia global postrasplante del paciente que presentó ELP fue del 73,6% a los 5 años y del 36,8% a los

Tabla 1. Tiempo postrasplante, método diagnóstico, inmunosupresión y factores de riesgo en receptores que desarrollaron la enfermedad

N.º	Meses postrasplante	Diagnóstico	Inmunosupresión	Factores de riesgo
1	1	Necropsia	Ac / CyA / Aza / Pred	RA /Ac / CMV
2	24	Biopsia	CyA / Aza / Pred	RA
3	84	Celularidad	CyA / Aza / Pred	RA
4	84	Necropsia	CyA / Aza / Pred	0
5	48	Biopsia	CyA / Aza / Pred	0
6	60	Biopsia	CyA / Aza / Pred	0
7	60	Necropsia	CyA / Aza / Pred	0
8	36	Biopsia	CyA / Aza / Pred	Seronegativo VEB
9	48	Necropsia	CyA / MMF / Pred	0
10	156	Biopsia	CyA / Aza / Pred	Seronegativo VEB
11	144	Biopsia	CyA / Aza / Pred	Seronegativo VEB
12	30	Biopsia	Ac / CyA / MMF / Pred	Ac / Seronegativo VEB
13	84	Biopsia	CyA / Aza / Pred	0
14	108	Necropsia	CyA / Aza / Pred	0
15	43	Biopsia	CyA / Aza / Pred	0
16	24	Biopsia	CyA / MMF / Pred	RA
17	85	Biopsia	CyA / MMF / Pred	RA
18	81	Celularidad	CyA / MMF / Pred	0
19	4	Biopsia	Fk / SRL / Pred	RA
20	5	Celularidad	FK / MMF / Pred	RA / Seronegativo VEB
21	168	Biopsia	CyA / Aza / Pred	0
22	154	Biopsia	CyA / Aza / Pred	0
23	92	Biopsia	CyA / MMF / Pred	0
24	5	Biopsia	Fk / MMF / Pred	Seronegativo VEB
25	156	Necropsia	CyA / MMF / Pred	0
26	4	Biopsia	Ac / Fk / MMF / Pred	Ac / Seronegativo VEB
27	180	Biopsia	Ac / CyA / Aza / Pred	Ac /RA
28	18	Biopsia	Fk / MMF / Pred	RA

RA: rechazo agudo; CMV: infección por citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; Ac: anticuerpos monoclonales o policlonales; CyA: ciclosporina; MMF: micofenolato mofetilo; Aza: azatioprina; FK: tacrolimus; SRL: sirolimus; Pred: prednisona.

10 años frente al 87,8% y al 75,9% del receptor libre de enfermedad ($p < 0,0001$) (figura 1). El injerto presentó una supervivencia del 62,6% a los 5 años y del 27,3% a los 10 años, frente al 72,4% y al 53,9% de los injertos de los receptores libres de enfermedad ($p < 0,0001$) (figura 2). En nuestra serie, la supervivencia del paciente al año de presentar la enfermedad fue del 30,9%, y del 23,2% al segundo año (figura 3) y para el injerto del 15,5% y del 7,7%, respectivamente (figura 3).

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia, la relación del VEB con el desarrollo de la enfermedad es estrecha, como lo confirma el hecho de que la mayoría de los receptores que desarrollaron ELP en nuestra serie presentaban VEB en el tejido proliferativo (tabla 2). Además, siete de nuestros pacientes presentaban

como factor de riesgo la seronegatividad para dicho virus y, por tanto, la posibilidad de desarrollar una primoinfección, siendo éste el principal factor de riesgo identificado en las grandes series^{6,7,9}. Es llamativo que sólo en la mitad de los casos de nuestra serie hemos podido identificar un factor de riesgo clásico (tabla 1), dato que podría explicarse por la existencia de factores o combinación de factores favorecedores de la enfermedad todavía desconocidos para nosotros.

La influencia de los diferentes agentes inmunosupresores en el desarrollo de la enfermedad ha sido exhaustivamente estudiada en la literatura. De forma general la inmunosupresión es determinante en su aparición, como lo demuestra el dato de que en los pacientes sometidos a trasplante que reinician la diálisis disminuye de manera significativa el riesgo de desarrollo de la enfermedad^{6,13}. Así pues, el uso de anticuerpos monoclonales o policlonales se ha establecido como un factor de riesgo de

Tabla 2. Clasificación histológica según la OMS¹², tratamiento con rituximab y presencia de VEB en tejido de receptores con enfermedad linfoproliferativa

N.º	Estirpe	Morfología	VEB	Rituximab
1	B	Polimorfo	1	2
2	B	Burkitt	1	2
3	B	Célula grande	nd	2
4	B	Polimorfo	1	2
5	B	Polimorfo	2	2
6	Hodgkin	Hodgkin	1	2
7	B	Célula grande	2	2
8	B	Polimorfo	1	2
9	B	Polimorfo	2	2
10	B	Polimorfo	2	2
11	B	Célula grande	2	1
12	B	Célula grande	2	1
13	B	Célula grande	1	1
14	No B ni T	Anaplásico CD 30 +	1	2
15	B	Polimorfo	nd	2
16	B	Burkitt	2	2
17	B	Polimorfo	1	2
18	B	Polimorfo	1	2
19	B	Célula grande	1	1
20	B	Célula grande	1	1
21	B	Célula grande	2	1
22	Hodgkin	Hodgkin	1	1
23	B	Plasmocitoma	1	2
24	B	Célula grande	1	1
25	B	Polimorfo	1	2
26	B	Polimorfo	1	1
27	B	Plasmocitoma	1	2
28	B	Célula grande	1	1

1 sí; 2: no; nd: no determinado; VEB: virus de Epstein-Barr.

primer orden^{6,8}. En nuestra serie, sólo 4 de 28 pacientes habían recibido dicho agente inmunosupresor (tabla 1), lo que indicaría otra vez la existencia de otros factores para el desarrollo de la entidad. El uso de los anticuerpos anti-CD25 en la inducción no añade un riesgo sobreañadido de aparición de la enfermedad^{7,8}. En cuanto a otros inmunosupresores, hay que destacar la mayor incidencia de ELP en receptores de trasplante renal que han recibido FK en vez de CyA^{7,8}. En nuestra serie, sólo 5 pacientes recibieron dicho inmunosupresor (tabla 1), lo que nos impide llegar a alguna conclusión. Los antiproliferativos azatioprina y micofenolato se asocian con un riesgo menor de desarrollar la enfermedad⁷.

Es de destacar que podría ser la inmunosupresión neta global empleada el factor de riesgo que debe considerarse, aunque la importancia del uso de los anticuerpos monoclonales o policlonales sería notable. La identificación del rechazo agudo como factor de riesgo clásico^{7,8} podría ser un indicativo de la

importancia de la inmunosupresión neta global en el desarrollo de la enfermedad.

Ante la posible influencia que el cambio de la inmunosupresión en la última década podría tener en la incidencia de ELP hemos analizado la densidad de incidencia en las dos últimas décadas sin encontrar una diferencia significativa. Estos resultados son respaldados por los publicados por Opelz, en los que evidencia que la incidencia de esta entidad ha permanecido estable en los tres períodos de tiempo que compara⁸. Este dato no es tranquilizador, pues dado que el tiempo de seguimiento en el segundo período es menor, cabe prever que los casos tardíos de la enfermedad aún no se han presentado.

Existe una controversia sobre la existencia o no de dos entidades diferenciadas dentro de la ELP: una de aparición precoz, muy relacionada con la infección por VEB y con tendencia a la remisión tras la reducción de la inmunosupresión y

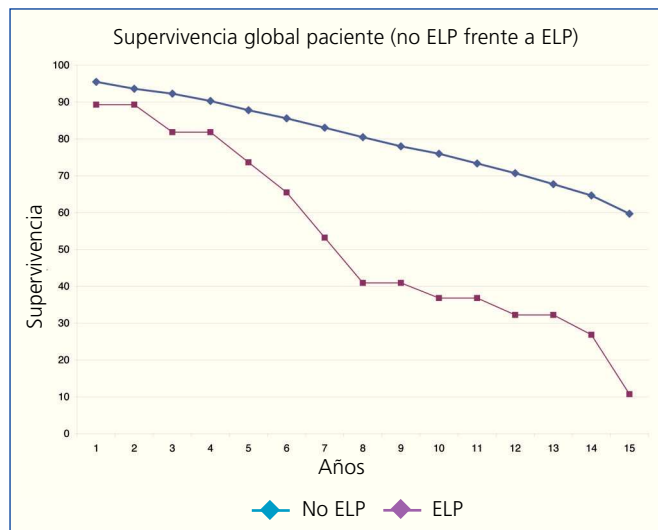


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes (no ELP frente a ELP).

otra tardía, poco relacionada con el VEB y con una mala evolución clínica con la reducción de la inmunosupresión^{1,2,6}. Los datos de Opelz irían en contra de esta hipótesis, ya que objetivan un similar pronóstico para la ELP sea ésta precoz o tardía⁸. En nuestra serie, la mayoría de los casos fueron de aparición tardía, por lo que su mal pronóstico podría estar en relación con la mala evolución achacada a la entidad de aparición tardía por autores como Leblond². No obstante, la mayoría de nuestros pacientes presentaban VEB en el tejido proliferativo, dato poco frecuente en las entidades de desarrollo tardío^{2,4}.

Respecto al tiempo de aparición postrasplante, el mayor riesgo parece objetivarse durante el primer año¹⁴. Smith ha comunicado una mayor incidencia de ELP durante el primer año postrasplante que disminuye en los años posteriores, aunque sus datos son de limitado valor al censurar la serie por motivos extramédicos a los 3 años de seguimiento¹³. Van Leeuwen, con los datos del ANZDATA, recoge una incidencia menor durante el período de 2 a 5 años que durante los primeros 2 años⁶. Opelz también refiere una mayor incidencia durante el primer año, pero que se mantiene de manera estable durante los siguientes 10 años⁸, pero otras series comunican un número de casos precoces y tardíos similar⁴ o incluso, como en el caso de nuestra serie, invierten la proporción a favor de una incidencia tardía de la enfermedad¹⁵. Sólo cinco de nuestros pacientes (17,8%) desarrollaron la enfermedad dentro del primer año postrasplante, pero en todos ellos pudimos demostrar la presencia de VEB en el tejido proliferativo, dato que confirma la relación entre la precocidad del desarrollo de la entidad y la presencia de VEB². El tiempo postrasplante medio en el que se diagnosticó la enfermedad en nuestra serie fue de 77,8 meses, por lo que cabe etiquetar a nuestros pacientes como afectados de ELP tardía, siendo similar la experiencia de Trappe et al., quienes refieren un tiempo medio postrasplante de 88 meses¹⁵. Pascual re-

coge, en un metanálisis, un tiempo de aparición mucho más tardío, de 117 meses¹⁶, pero otras series describen tiempos medios mucho más precoces^{7,17}.

La mayoría de las ELP son de estirpe B², dato confirmado en nuestra serie, en la que el 89,2% de los pacientes desarrollaron proliferaciones de estirpe B (tabla 2). El tratamiento de dichos casos, siempre que tengan CD20 positivo, está establecido con anti-CD20 y conversión a inhibidores de la m-TOR con obtención de buenos resultados en otras series^{15,16}. En nuestra limitada experiencia, 6 de los 10 pacientes tratados fallecieron, cinco de ellos como consecuencia directa de la enfermedad, lo que apoyaría que, a pesar de los avances recientes, esta entidad sigue siendo una enfermedad de pronóstico grave. Hay que resaltar que la estrategia referida sólo se ha aplicado a los últimos pacientes diagnosticados, con lo que el pronóstico de la enfermedad podría variar en el futuro.

La incidencia global de ELP en nuestra serie es alta, del 2,38%, superior a la de otras series publicadas^{6,7,17}. La presencia de factores de riesgo en nuestros enfermos no explica esta alta incidencia, ya que sólo la mitad de ellos mostraban algunos de los factores de riesgo clásicos descritos. Cabe destacar que más del 20% de nuestros casos fueron diagnosticados mediante la realización de autopsias (tabla 1), fruto de la política del servicio de realizar estudios *post mortem* a todos los pacientes sin causa definida de mortalidad, lo que aumentaría el número de casos diagnosticados.

El pronóstico de los pacientes con ELP en nuestra experiencia es malo, con una supervivencia del paciente al año y a los 2 años del 30,9% y del 23,2%, respectivamente, significativamente inferior a la de aquellos pacientes que no desarrollaron enfermedad, por lo que el desarrollo de ELP marca de manera determinante la supervivencia de paciente y de injerto en nuestra serie. Dichos datos son confirmados por otros autores, aunque con supervivencias mayores⁷, siendo la mortalidad al año en la serie de Opelz del 40%⁸.

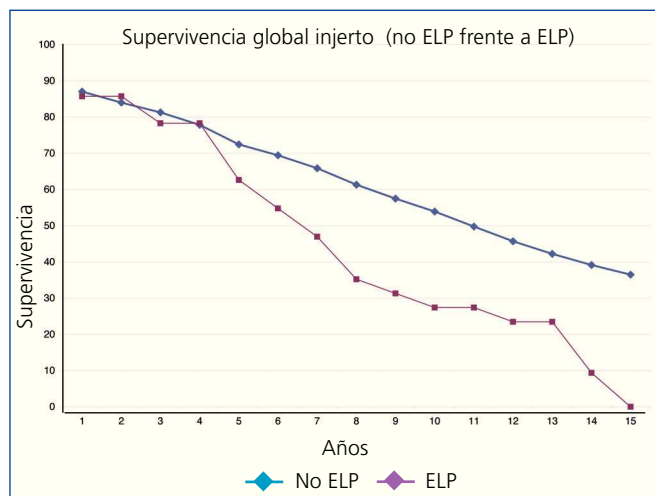


Figura 2. Supervivencia global del injerto (no ELP frente a ELP).

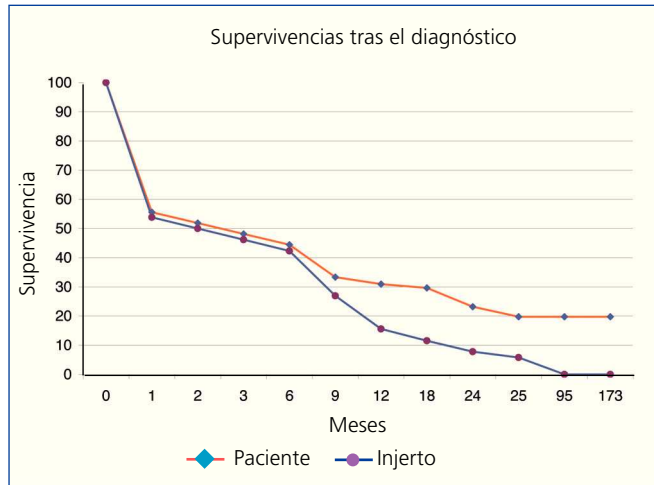


Figura 3. Supervivencia de los pacientes tras el diagnóstico.

Al comparar nuestros resultados actuales con los publicados hace 8 años¹⁸, que recogían los datos de pacientes sometidos a trasplante hasta 2001, no observamos cambios significativos en la edad de los pacientes en el momento de desarrollar su enfermedad, tiempo de aparición postrasplante, porcentaje de pacientes con factores de riesgo y pronóstico de la enfermedad, pero debemos destacar que nuestra incidencia casi se ha duplicado, lo que sería debido a un seguimiento más largo de los pacientes, con una incidencia de enfermedad de desarrollo tardío en el postrasplante muy importante, lo que confirma los datos de Opelz, que demuestran la existencia de un riesgo acumulado año tras año de desarrollar la enfermedad desde el momento del trasplante⁸.

Podemos concluir que la ELP es una entidad en su mayoría de estirpe B, cuya incidencia no ha variado en el tiempo, asociada de forma significativa con el VEB, en la que en la mitad de los casos no se identifican factores de riesgo y con muy mal pronóstico a pesar de los nuevos tratamientos desarrollados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Payá CV, Fung JJ, Nalesnik MA, Kieff F, Green M, Gores G, et al. Meeting on Epstein-Barr virus induce post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 1999;68:1517-25.
2. Leblond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder not associated with Epstein-Barr virus: A distinct entity? *Clin Oncol* 1998;16:2052-9.
3. Rosselet A, Vu DH, Meylan P, Baur Chauber AS, Schapira M, Pascual M, et al. Associations of Serum EBV DNA and gammopathy with Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplant* 2009;23:74-82.
4. Ghobrial IM, Habermann TM, Macon WR, Ristow KM, Larson TS, Walker RC, et al. Differences between early and late post-transplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant patients: are they two different diseases. *Transplantation* 2005;79:244-7.
5. Sánchez Fructuoso A. Enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada a virus de Epstein-Barr. *Nefrología* 2005;25:20-30.
6. Van Leeuwen MT, Grulich AE, Webster AC, Mc Credie MRE, Stewart JH, Mc Donald SP, et al. Immunosuppression and other risk factors for early and late non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Blood* 2009;114:630-7.
7. Callard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohend E, Abbott K. Post-transplant lymphoproliferative disorder after renal transplantation in the United States in Era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005;80:1233-43.
8. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: A Collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2003;4:222-30.
9. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Döhler B. Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation* 2009;88:962-7.
10. Mañez R, Breining MC, Linden P, Wilson J, Torres-Cisneros JU, Kusnei S, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in primary Epstein Barr Virus Infection after liver transplantation: The role of Cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997;176:1462-7.
11. Opelz G, Döhler B. Impact of HLA mismatching on incidence of post-transplant non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89:567-72.
12. Swerdlow SH. International agency for research on cancer, World Health Organization. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
13. Smith JM, Rudser K, Gillend Kestenbaum, B, Seliger S, Weiss N, Mc Donald RA, et al. Risk of lymphoma after renal transplantation varies with time: An analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation* 2006;81:175-80.
14. Morgans AK, Reshef R, Tsai DE. Post-transplant lymphoproliferative disorder following kidney transplant. *Am Kidney Dis* 2010;55:168-80.
15. Trappe R, Hinrichs C, Appel U, Babel N, Reinke P, Neumayer HH, et al. Treatment of PTLN with Rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant* 2009;9:2331-7.
16. Pascual J. Post-transplant lymphoproliferative disorder. The potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:27-35.
17. Saadat A, Einollahi B, Ahmadzad-Asi MA, Moradi M, Nafar M, Pourfarzani V, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: Report of over 20 years of experience. *Transplant Proc* 2007;39:1071-3.
18. Franco A, Jiménez L, Aranda I, Álvarez L, González M, Rocamora N, et al. La Enfermedad linfoproliferativa difusa postrasplante renal y su relación con el virus Epstein-Barr. Experiencia de un Centro. *Nefrología* 2002;22:463-9.