

## ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA EN PACIENTES TRASPLANTADOS

*I. Belaustegui Trías, J. Gómez Román  
(Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander)*

Las enfermedades linfoproliferativas (PT-LPD) son un grupo heterogéneo de trastornos linfoides que pueden desarrollarse en pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos o de médula ósea. La incidencia oscila entre un 2 y 10 % y alcanzan una mortalidad de entre el 40 y el 70 %.

La mayoría de los casos se asocian a la infección por EBV, en el seno de una respuesta inmune alterada, pero existen también casos EBV negativos (20 %), de etiología desconocida.

Un gran número de PT-LPD en trasplante de órganos sólidos se originan en el huésped, reflejando el escape de las células propias EBV positivas del ataque inmunológico. Una minoría de casos surgen en el donante, indicando que las células linfoides trasplantadas con el injerto pueden sobrevivir y desarrollar transformación maligna en algunos casos.

Presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas, histopatológicas, inmunofenotípicas y genotípicas, desde proliferaciones policlonales inducidas por el virus de Epstein-Barr (EBV) remediando una mononucleosis infecciosa hasta linfomas de células B o T, EBV positivo o negativo. Podemos agruparlas en:

1.- Hiperplasia reactiva: hiperplasia plasmocítica (HP) o mononucleosis infecciosa-like (MI-like). En pacientes jóvenes, en los primeros meses tras el trasplante (media: 4 m). Puede afectar a órganos linfoides nodales (PH) o extra-nodales (MI-like). En general, tiene buen pronóstico, regresando tras reducir la inmunosupresión o incluso espontáneamente. Se caracteriza porque el órgano linfático conserva su arquitectura normal con expansión del área interfolicular, con infiltrado de población mixta B y T sin atipias celulares. Se ha relacionado con infección por EBV. El inmunofenotipo muestra mezcla de células B policlonales y T y células plasmáticas.

2.- Trastorno linfoproliferativo polimórfico: afecta a adultos de edad media (43 años) a lo largo de un período de tiempo variable tras el trasplante (media: 11 m). Puede localizarse en ganglios linfáticos, pero más frecuentemente es extra-nodal (tracto gastrointestinal). Sigue un curso clínico variable, pudiendo sufrir regresión tras reducir la inmunosupresión o progresar a linfoma y requerir tratamiento quimioterápico. En general, tiene buen pronóstico. Microscópicamente se observa pérdida de la arquitectura normal del órgano, ocupado por una población celular polimorfa de células linfoides con diferenciación plasmocitoide e inmunoblastos abundantes sin atipia, o células linfoides sin diferenciación plasmocitoide y con atipia importante, o zonas de células monótonas. A diferencia de la mayoría de los linfomas, muestran todo el espectro de maduración de células B (desde inmunoblastos hasta células plasmáticas). Puede encontrarse necrosis y abundantes mitosis. Las células B son mono o policlonales. Los resultados de Patología molecular muestran reordenamiento del gen de la cadena pesada de Ig y, en muchas ocasiones, también de la cadena ligera y no se observan mutaciones de proto-oncogenes o genes supresores.

3.- **Monomórfico:** linfoma maligno o mieloma múltiple. Los pacientes suelen ser de mayor edad que en los tipos anteriores (media: 55 a) y se presenta como enfermedad extendida, que compromete a ganglios linfáticos o a tejido linfoide extra-nodal, incluyendo el propio injerto; los casos de diferenciación a mieloma se manifiestan como gammapatía monoclonal y lesiones óseas líticas. Tiene mal pronóstico: no regresa tras reducir la inmunosupresión y responde mal al tratamiento, pudiendo ser la causa directa de la muerte en estos enfermos. Histopatológicamente, se distinguen tres tipos: de células B, de células T y linfoma Hodgkin. En el primero se observa población celular monótona que oblitera la arquitectura normal del tejido, en forma de sábanas confluentes de células transformadas; la mayoría de estos linfomas son de tipo difuso de células grandes o células grandes de tipo inmunoblástico, con nucleolo prominente y citoplasma basófilo. Los de células T incluyen: linfoma T paniculitis subcutánea-like, linfoma de células T ?d hepatosplénico, linfoma T/NK, leucemia linfocítica de célula grande granular y linfoma T periférico. El intervalo para desarrollo de linfoma es típicamente mayor que en los de células B. El diagnóstico de linfoma Hodgkin (LH) y Hodgkin-like debe basarse en la morfología y el inmunofenotipo, ya que se pueden encontrar células Reed-Sternberg like en la enfermedad linfoproliferativa polimórfica.

El reconocimiento de estas neoplasias es fundamental en el cuidado de estos enfermos, pues el infradiagnóstico puede llevar a la progresión tumoral debido a la continuada inmunosupresión post-trasplante, y el sobrediagnóstico puede conllevar tratamientos agresivos. Aunque la decisión sobre el tratamiento no es labor del patólogo, sí podemos contribuir de manera importante al manejo de estos pacientes. Por esta razón, siempre que sea posible debería tomarse una biopsia estudio histopatológico de rutina, técnicas de inmunohistoquímica y de patología molecular, que ayuden al diagnóstico más preciso posible.

En este curso presentamos los resultados de una revisión sistemática de esta patología y de nuestra experiencia en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, de Santander, analizando los PT-LPD diagnosticados en relación con los trasplantes de órgano sólido realizados en un período de tiempo de quince años.

#### Bibliografía:

1. Steven H. Swerdlow. Classification of the Posttransplant Lymphoproliferative Disorders: from the past to the present. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 1997 Feb; vol 14, 1:2-7.
2. Nancy Lee Harris, Judith A. Ferry, Steven H. Swerdlow. Posttransplant Lymphoproliferative Disorders: Summary of Society for Hematopathology Workshop. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 1997 Feb; vol 14, 1:8-14.
3. Amy Chadburn, Ethel Cesarman, Daniel M. Knowles. Molecular Pathology of. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 1997 Feb; vol 14, 1: 15-26.
4. Patología estructural y funcional. Robbins, Cotran, Kumar, Collins. Sexta edición. McGraw-Hill-Interamericana de España, SAU.2000.
5. Levine SM, Angel L, Anzueto A, Susanto I, Peters JI, Sako EY, Bryan CL. A low incidence of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder in 109 lung transplant recipients. *Chest*, 2000 Oct; 118 (4): 1227-8.
6. Khanna R, Bell S, Sherritt M, Galbraith A, Burrows SR, Rafter L, Clarke B, Slaughter R, Falk MC, Douglass J, Williams T, Elliott SL, Moss DJ. Activation and adoptive transfer of Epstein Barr virus-specific cytotoxic T cells in solid organ transplant patients with lymphoproliferative disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999 Aug 31; 96(18):10391-6.
7. Mentzer SJ, Perrine SP, Faller DV. Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease and virus-specific therapy: pharmacological re-activation of vial target genes with arginine butyrate. *Transpl Infect Dis*.2001 Sep;3(3):177-85.
8. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, van der Bij W, Harmsen MC, The TH, Meijer CJ, van den Brule AJ, Middeldorp JM. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in

unfractionated whole blood is essential for early detection of post-transplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. *Blood* 2001 Mar 1;97(5):1165-71.

9. Martin A, Baran-Marzak F, El Mansouri S, Legendre C, Leblond V, Charlotte F, Davi F, Canioni D, Raphael M. Expression of p16/INK4a in Posttransplantation Lymphoproliferative Disorders. *Am J Pathol.* 2000 May;156(5):1573-9.