

DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA POST-TRASPLANTE HEPATICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ DEL AÑO 2002 AL 2017

Andrés Gomez Aldana¹, Mónica Tapias², Daniela Cáceres Escobar³, Katherine Marrugo³, Renzo Pinto¹, Rocío López⁴, Rafael Andrade⁴, Daniela Bertel⁵, Alonso Vera⁶.

¹ Gastroenterología Servicio de Trasplantes y Hepatología Fundación Santa Fe de Bogotá – Gut médica

² Hepatología Servicio de Trasplantes y Hepatología Fundación Santa Fe de Bogotá

³ Medicina interna Fundación Santa Fe de Bogotá

⁴ Patólogo Fundación Santa Fe de Bogotá – Docente Universidad de los Andes

⁵ Residente patología Fundación Santa Fe de Bogotá

⁶ Jefe de servicio de Trasplantes y Cirugía Hepatobiliar Fundación Santa Fe de Bogotá

RESUMEN:

Los desordenes linfoproliferativos post trasplante es un a complicación infrecuente que genera un mal pronóstico en los pacientes llevados a trasplante hepático, identificando dentro de los factores de riesgo hacen parte de las complicaciones derivadas y cuentan

Métodos: estudio observacional donde se revisó de forma retrospectiva 572 casos de pacientes con trasplante hepático, de los cuales 14 presentaron desórdenes linfoproliferativos post trasplante hepático.

Resultados: La incidencia de desórdenes linfoproliferativos fue de 2.44% (14/572) con un tiempo medio de 7.5 meses (rango 6 – 16 meses), el lugar más frecuente de aparición fue hilio hepático en 57% de los pacientes, así como se identificaron 10 casos (71.4%) de presentación monomórfica. La supervivencia al año fue del 50% en los pacientes.

Conclusión: el SLPT es una complicación infrecuente que genera un riesgo de morbimortalidad aumentado en el paciente con trasplante hepático, obligando a un diagnóstico temprano, dirigido principalmente a los pacientes en riesgo.

INTRODUCCIÓN:

En los últimos años el trasplante de órganos sólidos se ha incrementado de manera sostenida con tasas de supervivencia que han hecho posible modificar la historia natural de un buen número de enfermedades, sin embargo los retos en esta población de pacientes siguen siendo motivo de atención dada la aparición de complicaciones y entidades que demandan de los mejores esfuerzos para su diagnóstico y tratamiento. Es bien conocida la relación entre cualquier estado de inmunodeficiencia y las neoplasias linfoides y es por ello que el trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD por sus siglas en inglés) es un trastorno fuertemente asociado al tratamiento inmunosupresor (1). El espectro de presentación clínica es amplio con frecuente presentación extraganglionar e infección por virus de Epstein-Barr (VEB) (2). Series de casos clásicas reportan una incidencia del 2 al 10% en receptores de trasplante de hígado y en la población pediátrica parece que puede llegar a superarse dichas cifras (3-5). Se ha descrito una incidencia de 20 a 120 veces mayor de linfoma no Hodgkin, dependiendo del grado y la duración de la inmunosupresión (4). En el presente trabajo se muestra la experiencia en nuestro grupo tras el análisis de la población trasplantada y la documentación de diversos casos de este trastorno.

OBJETIVO:

Describir las características clínicas y hallazgos patológicos en los pacientes adultos que desarrollaron linfoma post-trasplante hepático manejados en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá del año 2002 al 2017.

METODOLOGÍA:

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, donde se revisaron las historias clínicas de los pacientes adultos a quienes se les realizó trasplante hepático del año 2002 al 2017 en nuestra institución. Se extrajeron los datos clínicos y de patología de los pacientes que desarrollaron linfoma post-trasplante durante el seguimiento.

RESULTADOS:

Se revisaron las historias clínicas de los 572 pacientes a quienes les fue realizado trasplante hepático durante el periodo del estudio. 14 pacientes presentaron linfoma post-trasplante durante el seguimiento, de los cuales el 78.57% fueron hombres y el promedio de edad fue de 62.5 años. La mediana de tiempo al diagnóstico fue de 7.5 meses con un rango entre los 6 y los 16 meses, siendo más del 70% de aparición tardía. 50% de los pacientes han fallecido durante el seguimiento.

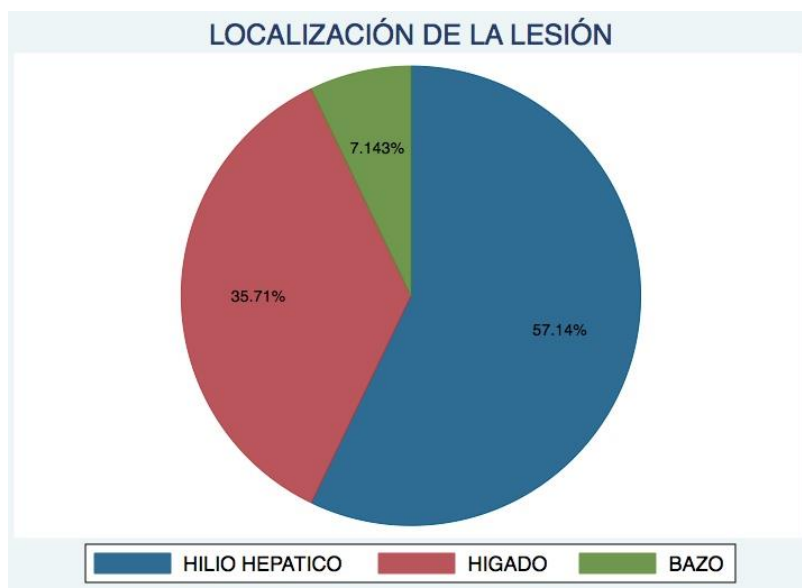
La enfermedad primaria más frecuente fue la cirrosis alcohólica (28.57%), seguida por esteatohepatitis no alcohólica (21.43%). El esquema de inmunosupresión más frecuentemente utilizado fue la combinación de ciclosporina con micofenolato (71.43%) y la mayoría de pacientes presentaron como hallazgos a la valoración elevación del perfil hepático (57.14%) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes	
Característica	n = 14
Hombres, no. (%)	11 (78.57)
Edad en años, promedio (DE)	62.5 (3.55)
Tiempo al diagnóstico en meses, mediana (rango)	7.5 (6 - 16)
<i>Aparición del PTLD</i>	
Temprana (\leq 6 meses), no. (%)	4 (28.57)
Tardía ($>$ 6 meses), no. (%)	10 (71.43)
<i>Enfermedad primaria</i>	
Alcohol, no. (%)	4 (28.57)
Cirrosis biliar primaria, no. (%)	2 (14.29)
Cirrosis biliar primaria + superposición, no. (%)	1 (7.14)
Estatohepatitis no alcohólica, no. (%)	3 (21.43)
Hepatitis C, no. (%)	1 (7.14)

Hepatitis C + hepatocarcinoma, no. (%)	2 (14.29)
Sobrecarga de hierro, no. (%)	1 (7.14)
<i>Inmunosupresión</i>	
Ciclosporina + micofenolato, no. (%)	10 (71.43)
Tacrolimus + micofenolato, no. (%)	2 (14.29)
Tacrolimus, no. (%)	1 (7.14)
Sirolimus, no. (%)	1 (7.14)
<i>Presentación clínica</i>	
Asintomático, no. (%)	1 (7.14)
Alteración del perfil hepático, no. (%)	8 (57.14)
Dolor abdominal, no. (%)	3 (21.43)
Fiebre, no. (%)	2 (14.29)
Ictericia, no. (%)	1 (7.14)
<i>Tipo de tratamiento</i>	
Rituximab, no (%)	13 (92.8)

Se realizó la descripción de la localización de la lesión en los pacientes analizados en el estudio. De los 14 pacientes, 8 casos que corresponden al 57.14% presentaban lesión localizada en el hilio hepático, 5 casos que corresponden al 35.71% presentaban lesión en otra localización del hígado, 1 caso presentaba la lesión a nivel del bazo lo cual corresponde al 7.14% y otro caso tuvo extensión a medula ósea.

Gráfica 1. Distribución localización de la lesión



Con respecto a la distribución de los factores de riesgo para el desarrollo del linfoma post-trasplante, 5 pacientes presentaron rechazo celular agudo, 3 tuvieron diagnóstico de recurrencia del virus de Hepatitis C y en ninguno de los casos se administró rituximab como inmunosupresor. En el estudio pretrasplante hepático, el donante fue positivo para infección por Virus de Epstein Barr en 42.86% de los casos y el receptor fue positivo para este virus en 71.43% de los casos (Tabla 2). Respecto a la mortalidad al año en este grupo de pacientes se reporta en 42% y las enfermedades más frecuentemente asociadas fueron enfermedad por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis biliar primaria con distribución similar.

Tabla 2. Factores de riesgo para PTLD	
Factor de riesgo	n = 14
Rechazo celular agudo, no. (%)	5 (35.71)
Recurrencia Virus Hepatitis C, no. (%)	3 (21.43)
<i>Virus de Epstein Barr en el donante</i>	
Positivo, no. (%)	6 (42.86)
Negativo, no. (%)	5 (35.71)
Sin dato, no. (%)	3 (21.43)
<i>Virus de Epstein Barr en el receptor</i>	
Positivo, no. (%)	10 (71.43)
Negativo, no. (%)	1 (7.14)
Sin dato, no. (%)	3 (21.43)

Se realizó la revisión de las muestras de patología y se obtuvo una descripción de los hallazgos histológicos y de los marcadores de inmunohistoquímica. 11 de los pacientes presentaban un patrón monomórfico, de los cuales 54.54% corresponden a un linfoma B difuso de célula grande, 1 caso compatible con plasmocitoma, 1 (figura 1) paciente presentaba linfoma de Burkitt (figura 2) y 2 casos de neoplasia de células B de otra clasificación.

El diagnóstico de Epstein Barr fue realizado por medio del de hibridización *in situ* para el virus de Epstein Barr (EBER) en 9 de los casos que corresponde al 64.28%, 2 por inmunohistoquímica para la proteína latente de membrana (LMP) y en 3 con una combinación de las dos técnicas. Según el análisis realizado por patología, 85.71% de los pacientes fueron positivos para Virus de Epstein Barr y sólo 21.43% fueron positivos para Citomegalovirus (por inmunohistoquímica en tejido y PCR en suero). El índice de proliferación cuantificado por medio el Ki67 fue de 54.61% (Tabla 3) y respecto al compromiso extrahepático se identificó un caso de compromiso en médula ósea

Tabla 3. Hallazgos en el estudio de patología	
Hallazgo en patología	n = 14
<i>Clasificación del PTLD según la OMS</i>	
Monomórfico, no. (%)	10 (71.42)
Polimórfico, no. (%)	2 (14.29)
Linfoma Hodgkin Clásico, no. (%)	1 (7.14)
Lesiones tempranas	1 (7.14)
<i>Subclasificación - PTLD monomórfico (n = 11)</i>	
Linfoma B difuso de célula grande, no. (%)	6 (54.54)
Plasmocitoma, no. (%)	1 (9.09)
Linfoma de Burkitt, no. (%)	1 (9.09)
Otros	2 (18.18)
<i>Otras características en el estudio de patología</i>	
Virus de Epstein Barr positivo, no. (%)	12 (85.71)
Citomegalovirus positivo, no. (%)	3 (21.43)
CD 20 positivo no. (%)	13 (92.9)
Compromiso de médula osea, no. (%)	1 (7.69)
Índice de proliferación Ki 67, promedio (DE)	54.6 (18.9)
<i>Modo de detección</i>	
Hibridización <i>in situ</i> , no. (%)	9 (64.28)

Proteína latente de membrana (LMP), no. (%)	2 (14.29)
LMP + Hibridización <i>in situ</i> , no. (%)	3 (21.43)

CONCLUSIONES:

Al finalizar nuestro estudio se ha encontrado una incidencia de enfermedad linfoproliferativa post trasplante hepático en pacientes adultos durante el período 2002-2017 de 2.44% (14/572), comparativamente similar con series internacionales de países con poblaciones demográficamente diferente como Hong Kong (2.3% incluyendo población adulta y pediátrica). (6) Aunque con una incidencia superior con el único estudio latinoamericano reportado (1.7% en una serie de 1621 pacientes de Argentina, Chile y Brasil) (7). Existe un interés vigente por la rápida sospecha e identificación del linfoma postrasplante debido a su naturaleza caracterizada por un inicio rápido, comportamiento agresivo, frecuente compromiso extraganglionar y en ocasiones regresión parcial o completa después de la reducción en la inmunosupresión (3). Dentro de nuestra serie identificamos compromiso extraganglionar en un 57.14% (predominantemente en hilio hepático) y un caso de extensión a medula ósea.

Las manifestaciones clínicas del linfoma con las que debutaron estos pacientes fueron principalmente alteración en el perfil hepático definida como elevación de las transaminasas y bilirrubina en un 57% de los pacientes y dolor abdominal en un 21% de los pacientes.

Los factores de riesgo más frecuentemente asociados son la inmunosupresión con calcineurínicos con predilección en algunos estudios por niveles superiores al punto de corte en el caso de tacrolimus (8), sin embargo en nuestro estudio identificamos una prevalencia mayor con el uso de ciclosporina. Otro factor importante fue la frecuente asociación con episodios de rechazo celular agudo, los cuales requieren en la mayoría de los casos un aumento en la dosis de la inmunosupresión lo cual podría estar relacionado con mayor predisposición para el desarrollo de desórdenes linfoproliferativos.

En cuanto a la infección por virus Epstein Barr encontramos una menor frecuencia de receptores positivos a lo descrito en otras series (entre el 50 y 68%) y que al parecer no pareciera influir en la supervivencia de estos pacientes (9,10). Al revisar la literatura múltiples publicaciones aportan la experiencia en cada centro, sin embargo no existe un consenso sobre el protocolo de manejo que debe seguirse (3). Lo anterior, probablemente por la heterogeneidad de la enfermedad y las particularidades de la población afectada, siendo nuestro estudio un ejemplo de ello dada la mayor presentación tardía considerada como mayor a 6 meses del trasplante.

La enfermedad por alcohol fue una de las causas prevalentes en nuestra serie seguida de la esteatohepatitis no alcohólica. Las enfermedades más frecuentemente asociadas en la cirrosis de base de estos pacientes fueron enfermedad por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis biliar primaria con distribución similar. Es de destacar que se ha descrito con la enfermedad por alcohol una incidencia similar de pacientes con otras etiologías, sin embargo con un mayor riesgo de mortalidad asociado (9). Dentro de la respuesta de los pacientes pudimos observar al año una supervivencia del 50% similar a las series de la literatura (7,10)

BIBLIOGRAFIA:

1. Nalesnik MA. Lymphoproliferative disease in organ transplant recipients. Springer Semin Immunopathol 1991; 13: 199–216.
2. Cohen JI. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency. Medicine (Baltimore) 1991;70: 137–160
3. Leblond V, Choquet S. Lymphoproliferative disorders after liver transplantation. J Hepatol 2004;40:728–735.
4. Menachem, Y, Safadi, R, Ashur, Y, and Ilan, Y. Malignancy after liver transplantation in patients with premalignant conditions. J Clin Gastroenterol. 2003; 36: 436–439.

5. Dhillon MS, Rai JK, Gunson BK, Olliff S, Olliff J. Posttransplant-lymphoproliferative disease in liver transplantation. *Br J Radiol* 2007;80:337–346
6. Lo RC, Chan SC, Chan KL, Chiang AK, Lo CM, Ng IO. Post-transplant lymphoproliferative disorders in liver transplant recipients: a clinicopathological study. *J Clin Pathol.* 2013; 66:392-8
7. Mendizabal M, Marciano S, dos Santos Schraiber L, Zapata R, Quiros R, Zanotelli ML, Rivas MM, Kusminsky G, Humeres R, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva MO. Post-transplant lymphoproliferative disorder in adult liver transplant recipients: a South American multicenter experience. *Clin Transplant.* 2013; 27: E469-77.
8. A. Eshraghian, M. Hadi, S. Mohsen. Post-transplant lymphoproliferative disorder after liver transplantation: Incidence, long-term survival and impact of serum tacrolimus level. *World J Gastroenterol* 2017 February 21; 23(7): 1224-1232
9. A. Jain, M. Nalesnik, J Reyes. Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Liver Transplantation. *Ann. Surg.* Vol. 236, No. 4, 429–437.
10. M. Rubio-Manzanares Dorado, JM Alamo. Síndrome linfoproliferativo en el trasplante hepático. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017. Vol. 109, No. 6, 406-413.

Figura 1 Plasmocitoma HE 40X Infiltrado tumoral constituido por abundantes plasmocitos B Epstein Barr positivo C. 40X CD 138 positivo

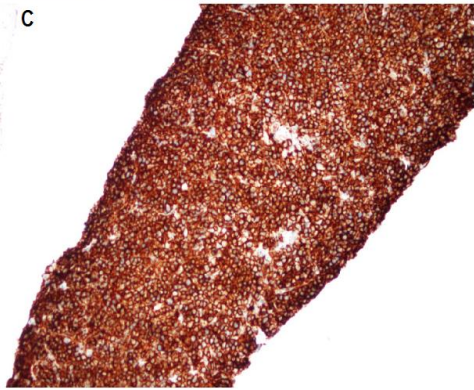
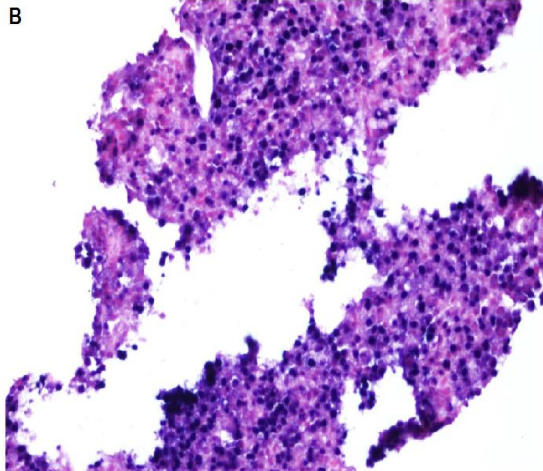
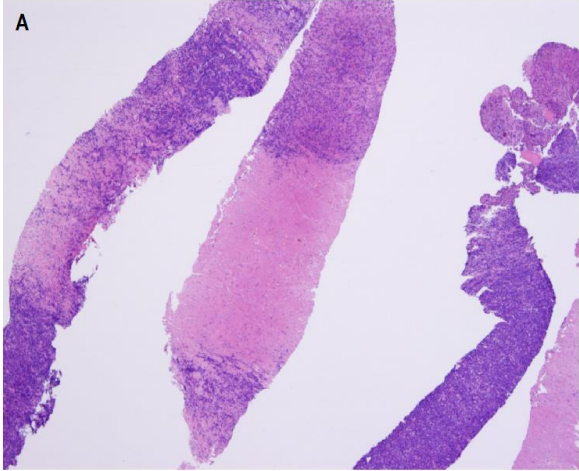
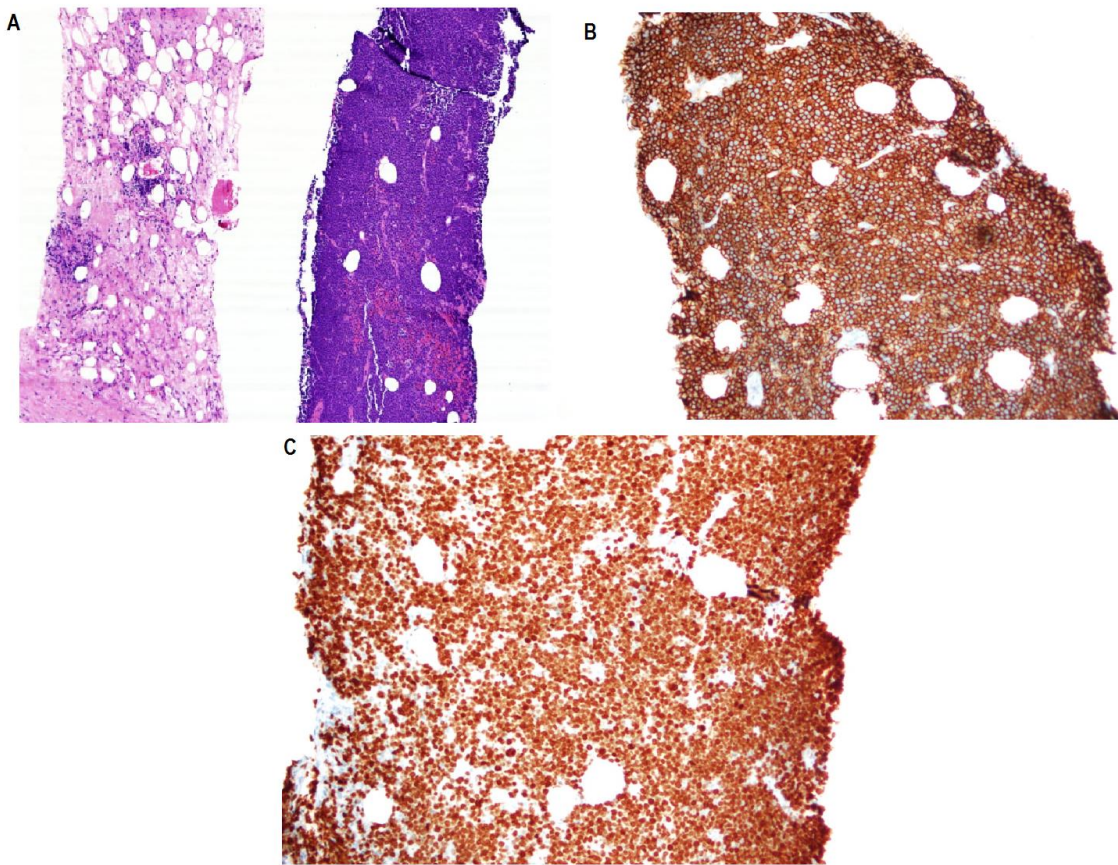


Figura 2 Linfoma Burkitt A Hematoxilina eosina 10 X Infiltrado tumoral B CD 20
20x 20 C Ki 67 20x



Nombre: Andrés Gomez Aldana

Dirección: Calle 119 # 7-75 Fundación Santa Fe de Bogotá, Servicio de trasplantes cuarto piso.

Ciudad: Bogotá DC

Teléfono: 6030303 EXT 5323

Email: andresgomezmd@hotmail.com

Area:

Gastroenterología

Endoscopia

Hepatología **X**

Coloproctología

