

REPORTE DE CASO

Síndrome linfoproliferativo postrasplante renal con lesión única en sistema nervioso central tratada con radioterapia: reporte de un caso y revisión de la literatura

RICARDO A. SÁNCHEZ FORERO¹, LAURA BERNAL VACA², ESPERANZA CASTRO LOMBANA³

Resumen

El síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) confinado al sistema nervioso central (SNC) es una entidad extremadamente rara y de mal pronóstico. El tratamiento tiene un impacto significativo en la supervivencia, pues no está claramente estandarizado, dada la poca incidencia de esta entidad y la poca literatura al respecto. La radioterapia es una alternativa de tratamiento en estos pacientes con afectación en el SNC. Se revisaron las principales características de esta patología y se reporta un caso de una adolescente de 13 años de edad con SLPT confinado a SNC como único sitio de compromiso, tratada con radioterapia, en quien se obtuvo una buena respuesta y adecuada tolerancia al tratamiento.

Palabras clave: trastorno linfoproliferativo postrasplante, radioterapia, trasplante renal, sistema nervioso central.

Title: Post-Renal Transplant Lymphoproliferative Syndrome with Unique Lesion in Central Nervous System Treated with Radiotherapy: A Case Report and Literature Review

1. Médico oncólogo radioterapeuta, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.
2. Médica residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
3. Tecnóloga dosimetrista, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Recibido: 01/07/2015

Revisado: 05/07/2015

Aceptado: 14/10/2015

Ricardo A. Sánchez Forero *et al.* Síndrome linfoproliferativo postrasplante renal con lesión única en sistema nervioso...

Abstract

Post-transplant lymphoproliferative syndrome (PFS) confined to the central nervous system (CNS) is an extremely rare and poor prognosis. The treatment has a significant impact on survival. This standard is not clearly given the low incidence of this condition and therefore there is little literature. Radiotherapy is an alternative treatment in these patients with involvement in the CNS. A review of the main characteristics of this pathology was conducted and a case of a patient of 13 years old with CNC SLPT confined to the only site of involvement, treated with radiotherapy getting a good response, adequate tolerance to treatment.

Key words: post-transplant lymphoproliferative disorder, radiotherapy, renal transplantation, central nervous system.

Introducción

El síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) es una complicación rara posterior al trasplante de órganos sólidos y de los trasplantes alogénicos de médula ósea. Su incidencia global es aproximadamente del 1%, 30 a 50 veces más elevada que la población general [1]. La edad menor de 18 años se ha señalado como un factor de riesgo [2]. En cuanto al órgano trasplantado, los pacientes sometidos a trasplantes intestinales y de pulmón son los más asociados al SLPT, seguido de trasplantes cardiacos y hepáticos. El trasplante renal tiene una incidencia menor del 1% [3].

La diferencia en la incidencia del SLPT en los órganos trasplantados se atribuye en parte a la cantidad de tejido

linfoide B que se transfiere con el órgano trasplantado que podría servir como reservorio para el virus del Epstein-Barr (VEB) y para el citomegalovirus. También se ha implicado el mayor grado de inmunosupresión que se requiere para prevenir el rechazo de esos órganos [4].

En cuanto a la histología, el 85% son de linaje de célula B, con los cuales el VEB se ha encontrado estrechamente relacionado y ha generado una proliferación descontrolada de esta población celular, que se asocia con más del 80% de estos tumores. Del 10% al 15% son de linaje de célula T, de los cuales únicamente el 30% se asocia al VEB. Los SLPT no relacionados con el VEB se presentan más tardíamente y tienden a ser más agresivos [5].

La afectación extranodal es común; además, en particular el sistema nervioso central (SNC) puede verse comprometido en un 8% al 30% de los pacientes, y esto es un marcador de mal pronóstico. En aproximadamente la mitad de los casos se encuentra una enfermedad confinada al SNC (síndrome linfoproliferativo postrasplante primario del SNC: SLPT-SNC). Esto contrasta con el linfoma no Hodgkin en la población general, en el cual solo el 1% de los casos muestra afectación aislada del SNC.

Caso clínico

El caso corresponde a una adolescente con antecedente de hipoplasia renal bi-

lateral a quien se le realizó un trasplante renal a los 8 años de edad (2005). Recibió terapia inmunosupresora durante un año, posterior a lo cual requirió el retiro del injerto por trombosis de la vena renal. Permaneció en diálisis hasta los 12 años (2009) y fue llevada a retrasplante, donde recibió manejo inmunosupresor con tacrolimús. Transcurridos 15 meses del segundo trasplante (2010), consulta por estrabismo, por lo cual se solicita resonancia magnética cerebral y se encuentra una lesión bulboprotuberancial de 1,8 cm.

Se le toma una biopsia de la lesión y el servicio de patología reporta SLPT compatible con variedad polimórfica. Como medida terapéutica inicial se

intenta una reducción de la inmunosupresión, cambiando de tacrolimús a sirolimús, sin que se obtengan resultados positivos. Luego es valorada en una junta de oncología, tras la cual se le inicia manejo con rituximab. Se le administran 4 ciclos con respuesta mínima imagenológica, por lo cual se remite a nuestra institución para que sea valorada por el servicio de radioterapia. Es valorada en una junta y se opta por realizarle radioterapia de intensidad modulada, con una dosis de 30 Gy en fraccionamiento de 2 Gy/día en el tallo cerebral. El tratamiento termina en noviembre de 2010 (figuras 1 y 2).

La paciente presenta una adecuada tolerancia al tratamiento, sin efectos

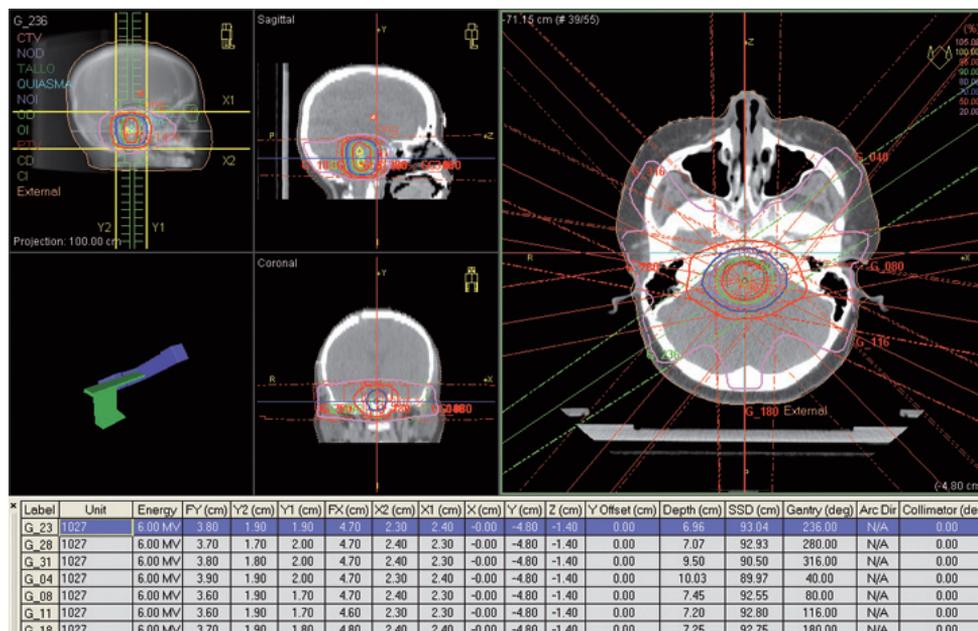


Figura 1. Oncentra Master Plan, donde se muestra la planeación de radioterapia y la intensidad modulada con 7 campos del PTV (volumen blanco de planeación)

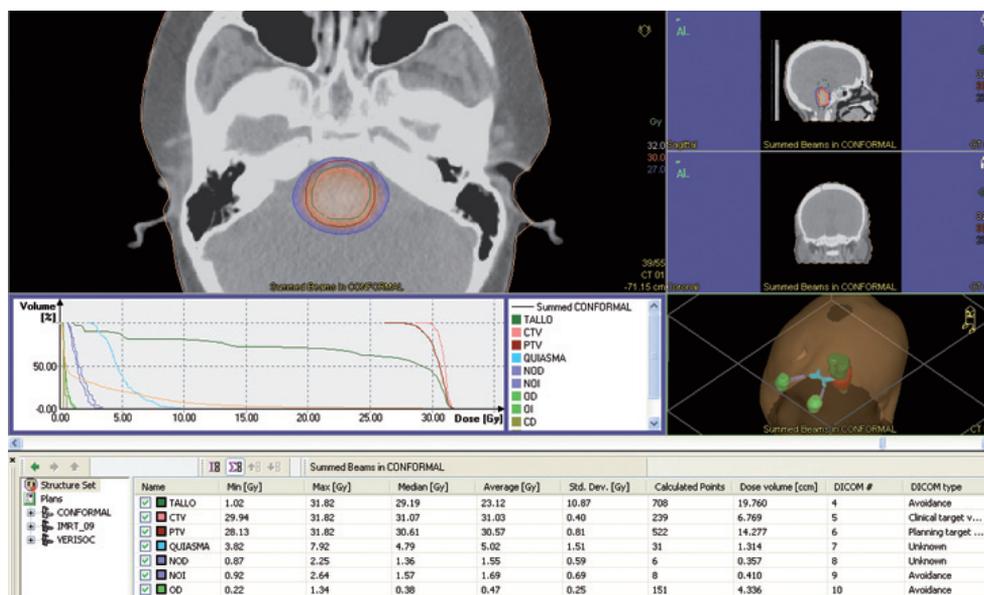


Figura 2. Evaluación de la planeación con histograma dosis volumen, donde el 96% del PTV recibe el 100% de la dosis prescrita y los órganos sanos reciben dosis bajas

adversos. El seguimiento posterior al tratamiento se da cada cuatro meses durante los dos primeros años y, posteriormente, cada seis meses hasta completar cinco años. Así, se reporta que permanece sin déficit neurológico hasta el último control (octubre de 2015), cin-

co años después de haber terminado el tratamiento. Se le toma una resonancia magnética nuclear (RMN) de control cada seis meses, que no muestran ninguna lesión en el tallo ni en otra parte del SNC (figuras 3a y 3b).

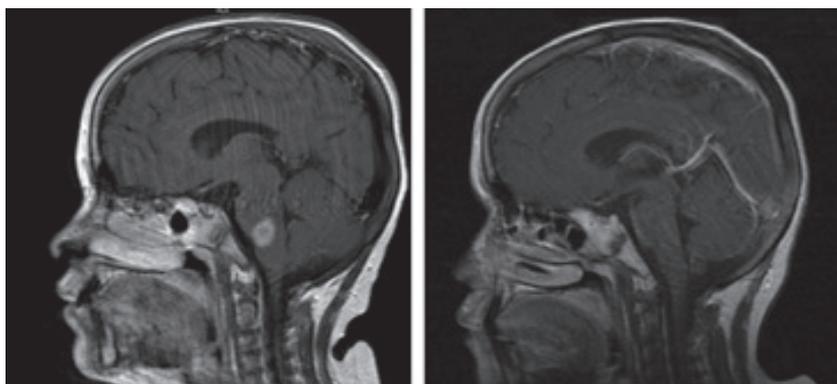


Figura 3a. RMN cerebral con lesión. **Figura 3b.** RMN cerebral control posbulboprotuberancial previa tratamiento (5 años) al tratamiento

Discusión

Según la histología, la Organización Mundial de la Salud clasifica estos tumores en cuatro categorías: 1) lesiones tempranas que incluyen la hiperplasia plasmacítica y STLP similar a mononucleosis infecciosa, que se presentan durante el primer año postrasplante y responden bien a la reducción de la inmunosupresión. 2) SLPT polimórficas, dentro de las cuales las más comunes ocurren en cualquier momento postrasplante. 3) SLPT monomórfico (linfomas de células B, linfomas de células T), que se ven generalmente varios años después del trasplante, y 4) SLPT tipo linfoma Hodgkin clásico.

La afectación del SNC en SLPT es extremadamente raro. Solo se han publicado cuatro series de reportes de casos de SLPT-SNC [5]. Todas las series publicadas concuerdan en que la mayoría de pacientes tienen enfermedad multifocal (61 % al 83 %), y se ha reportado en todas como la localización más frecuente los hemisferios cerebrales, en especial la región periventricular o los ganglios basales (63 % al 72 %). Solo del 24 % al 30 % de los pacientes presentan afectación infratentorial [5]. La mayoría de los casos reportados son de variante monomórfica, la cual tiende a ser más agresiva. En cuanto a la inmunosupresión, concluyen que el riesgo de SLPT se puede ver aumentado especialmente con tacrolimús o con ciclosporina [6].

Se ha descrito una amplia gama de intervenciones terapéuticas. La primera es la reducción de la inmunosupresión, que se realiza de rutina y es una causa identificada de SLPT. Esta medida es efectiva en el 50 % de los pacientes con SLPT sistémica; pero en SLPT-SNC pocos pacientes responden a esta como única medida [5]. Tiene el inconveniente adicional de que puede poner en riesgo la viabilidad del injerto, por lo cual las decisiones terapéuticas deben ser tomadas en conjunto con el grupo de trasplante.

En cuanto a la radioterapia, es bien conocida la radiosensibilidad de los linfomas tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunocomprometidos. Todas las series han mostrado una alta tasa de respuesta de los pacientes con SLPT-SNC a la radioterapia (hasta un 85 %) [7], y una mejoría considerable en la sobrevida, aun sin quimioterapia.

A pesar de que la quimioterapia es estándar en linfomas en pacientes inmunocompetentes, se ha observado menor respuesta y mayor toxicidad que con radioterapia en pacientes con SLPT-SNC. Estudios de fase 2 con rituximab, al igual que las series de casos, han mostrado buena respuesta a este; sin embargo, hace falta literatura que respalde esta intervención, y tiene como inconveniente su penetración limitada al SNC, para lo cual se están desarro-

lizando modificaciones que puedan mejorar su actividad [8].

Los antivirales son frecuentemente utilizados, aunque su papel no es claro, pues siempre se administran concomitantemente con otras terapias y, por lo tanto, su evidencia es insuficiente.

El pronóstico de esta patología tiende a ser pobre: una revisión hecha en 2001 [8,9] reportó una mortalidad global del 88%, y la gran mayoría de pacientes en quienes se evidenció remisión completa fue en aquellos que recibieron radioterapia, que se muestra como la terapia más exitosa. Con los avances en el tratamiento, la sobrevida reportada en las diferentes series había mejorado de 26 meses en 2003 [6] a 47 meses en 2010 [7].

Conclusión

La radioterapia es una excelente opción de tratamiento en pacientes con SLPT-SNC, dada su buena respuesta a dosis bajas de radiación y su baja toxicidad, demostrada en el caso de esta paciente durante un seguimiento de cinco años. Sin embargo, el tratamiento óptimo del SLPT-SNC es controversial, por lo infrecuente de esta enfermedad y considerando que los riesgos del tratamiento son mayores que en pacientes inmunocompetentes con linfomas del SNC. Se necesitan más estudios para mejorar el conocimiento de esta enfermedad y, así,

poder definir con más claridad el manejo de esta entidad.

Referencias

1. Dharnidharka VR, Green M, Weber SA, editores. Posttransplant lymphoproliferative disorders. Berlin: Springer Verlag; 2010.
2. Jamali FR, Otrock ZK, Soweid AM, Al-awar GN, Mahfouz RA, Haidar GR, Bazarbachi A. An overview of the pathogenesis and natural history of post-transplant T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jun;48(6):1237-41.
3. Swerdlow SH. T cell and NK-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(6):887-95.
4. Dharnidharka VR. Epidemiology of PTLTD. In: Dharnidharka VR, editor. Post-transplant lymphoproliferative disorders. Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 17-28.
5. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1):155-67.
6. Cavaliere R, Petroni G, Lopes M et al. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: An International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Cancer*. 2010 Jul;115(14):3521.
7. Phan TG, O'Neill BP, Kurtin PJ. Post-transplant primary CNS lymphoma. *Neuro Oncology*. 2000;2:229-38.
8. Penn I, Porat G. Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995;59(2):240-4.

9. Morgans A, Reshef R, Tsai DE. Post-transplant lymphoproliferative disorder following kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jan;55(1): 168-80.

Correspondencia

Ricardo A. Sánchez Forero
rsanchez@husi.org.co
