

# Original

## Linfomas no Hodgkin en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos

M. Sánchez-Blas, A. Álvarez-García y E. Vázquez-Martul

*Departamento de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña.*

### SUMMARY

*The aim of this study was to analyze lymphomas arising in solid organ allograft recipients at the Hospital Juan Canalejo. We studied seven patients, three with cardiac, three with renal, and one with hepatic allografts. The following data were taken into consideration: clinical, histological, immunohistochemical, molecular, association with Epstein-Barr virus and evolution. It was found that the incidence of lymphomas was high during the first postransplant year. All were found to be non-Hodgkin's B lymphomas with extensive necrosis, were mainly extra nodal and showed realignment for heavy IgH chains and association with Epstein-Barr virus. One case developed from the donor cells. It was concluded that these lymphomas are diffuse large B-cell lymphomas which were Epstein-Barr virus positive. The case developed from donor cells had a better prognosis. **Rev Esp Patol 1999; 32(4): 523-527.***

**Key words:** Lymphomas - Transplant - Epstein-Barr virus - B-cells - Immunohistochemistry

### RESUMEN

*Objetivo: Analizar los linfomas desarrollados en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos en el Hospital Juan Canalejo. Pacientes y métodos: Se identificaron siete pacientes: tres trasplantados cardíacos, tres renales y uno hepático. Se valoraron datos clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos, moleculares, la asociación con el virus de Epstein-Barr y la evolución. Resultados: La mayoría de los linfomas se desarrollaron en el primer año postrasplante. Todos fueron linfomas no Hodgkin B, con amplia necrosis, en su mayoría extraganglionares, con reordenamiento para las cadenas pesadas de la IgH y asociación con el virus de Epstein-Barr. Un caso se desarrolló a partir de las células del donante. Conclusiones: Estos linfomas son esencialmente no Hodgkin B, positivos para el virus de Epstein-Barr, de células grandes y difusos. El caso desarrollado de las células del donante tuvo mejor pronóstico. **Rev Esp Patol 1999; 32(4): 523-527.***

**Palabras clave:** Linfoma - Trasplante - Virus de Epstein-Barr - Células B - Inmunohistoquímica

### INTRODUCCIÓN

Las proliferaciones linfoides en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos son una complicación asociada a la terapia inmunosupresora reconocida desde hace más de 25 años (1). Su frecuencia se ha incremen-

tado en los últimos años en clara relación con el aumento del número de trasplantes realizados y las terapias inmunosupresoras empleadas (2-4).

Estas lesiones son un grupo heterogéneo (5), tanto clínica como morfológicamente, que tienen en común su localización preferentemente extraganglionar (6) y su

asociación con el virus de Epstein-Barr (7). Actualmente tienden a englobarse bajo el término genérico de enfermedades linfoproliferativas postrasplante (7), lo que en ocasiones ha planteado dificultades en cuanto a nomenclatura, valoración de su potencial maligno y tratamiento.

El objetivo de este trabajo fue el estudio de los síndromes linfoproliferativos postrasplante monomorfos desde el inicio del programa de trasplantes en nuestro centro en 1982 hasta 1997, estudiándolos desde el punto de vista clínico, histológico, fenotípico y molecular.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En el estudio se han incluido los pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin tras el seguimiento de los 1415 pacientes trasplantados en nuestro centro, el Hospital Juan Canalejo de La Coruña, entre 1982 y 1997. De ellos, 1080 correspondían a trasplantados renales, 215 a cardíacos y 120 a hepáticos. Se excluyeron los casos de hiperplasia reactiva y los síndromes linfoproliferativos polimorfos benignos.

Se ha valorado de forma retrospectiva el tipo de órgano trasplantado, la edad de los pacientes, el tipo y la duración del tratamiento inmunosupresor al que habían sido sometidos y el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el diagnóstico. Se evaluó la extensión de la enfermedad con una detallada historia clínica, exploración física, pruebas radiológicas y estudio de la médula ósea. Se recopilaron datos en relación con los órganos afectados, afectación ganglionar, de médula ósea y sistémica.

Las muestras obtenidas, tanto de estudios biopsicos como autopsicos, se fijaron en formol al 10% y B5, se incluyeron en parafina, se cortaron a 4  $\mu$  y se tiñeron con

hematoxilina-eosina. También se congelaron secciones de tejidos a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se cortaron a 6  $\mu$  en criostato a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se realizaron técnicas de inmunocitoquímica con el sistema avidina-biotina-peroxidasa usando un panel de anticuerpos monoclonales, tanto en parafina (CD20, CD79, CD3; UCHL1, CD68, CD15, CD30, MIB1) como en congelación (CD4, CD8, CD5, CD10).

Se extrajo DNA de suficiente calidad en seis casos, en los cuales se realizaron técnicas de PCR, reordenamiento para cadenas pesadas de la Ig (IgH), cadena gamma de los linfocitos T (TCR) y detección del virus de Epstein-Barr.

## RESULTADOS

El número de casos de linfomas no Hodgkin en postrasplantados diagnosticados en nuestro centro entre 1982 y 1997 fue de siete: tres correspondían a trasplantados renales, tres a cardíacos y un trasplantado hepático.

De acuerdo con los datos representados en la Tabla 1, la edad de los pacientes osciló entre 31 y 63 años, el tratamiento inmunosupresor consistió en ciclosporina, azatioprina y prednisona, y uno de los trasplantados cardíacos recibió CD3 Ig (OKT3). La dosis media y la duración del tratamiento fueron las estándar en todos los trasplantados. El tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el diagnóstico osciló de 3 a 60 meses. La afectación fue preferentemente extraganglionar (dos en intestino, dos en pulmón, dos en hígado y uno en ganglios). En sólo un caso el linfoma se desarrolló en el propio órgano trasplantado (hígado). La afectación multisistémica con infiltración de la médula ósea también se produjo en un solo caso, que además coincidía con el de afectación ganglionar.

Tabla 1. Datos clínicos de los pacientes estudiados.

Nº de caso	Órgano trasplantado	Edad del paciente (años)	Tiempo desde el trasplante al diagnóstico (meses)	Tratamiento	Órganos afectados	Médula ósea	Evolución
1	Riñón	38	4	No	Intestino	No	Exitus
2	Riñón	56	8	CHOP	Intestino	No	Exitus
3	Riñón	48	60	CHOP	Pulmón	No	Exitus
4	Corazón	63	6	CHOP y OKT3	Hígado	No	Exitus
5	Corazón	60	55	CHOP	Ganglios	Sí	Exitus
6	Corazón	31	25	CHOP	Pulmón	No	Exitus
7	Hígado	52	4	CHOP	Hígado	No	Vivo

CHOP: ciclosporina + azatioprina + prednisona + doxorubicina.

**Tabla 2. Datos histológicos, inmunohistoquímicos y moleculares de los pacientes estudiados.**

Histología	CD20	CD30	CD3	MIB1	IgH	TCR	Virus de Epstein-Barr
PTLD polimorfo	+++	-	+	25	H2b	G	+
PTLD monomorfo	+++	-	-	60	NR	NR	NR
PTLD monomorfo	+++	-	-	65	M1b	G	+
PTLD monomorfo	+++	-	-	70	M1b	G	+
PTLD monomorfo	+++	-	+	50	M2b	G	+
PTLD monomorfo	+++	+	-	70	M1b	G	+
PTLD monomorfo	+++	-	-	60	M1b	G	+

PTLD: síndrome linfoproliferativo postrasplante; NR: no realizado; M2b: dos bandas monoclonales; M1b: una banda monoclonal.

El primer caso fue un hallazgo de autopsia, no sospechado clínicamente, que consistía en la presencia de numerosas tumoraciones en el intestino delgado.

Todos los pacientes fallecieron a excepción del caso desarrollado en el propio órgano trasplantado, que respondió al tratamiento quirúrgico (retrasplante).

En relación con los datos histológicos, inmunohistoquímicos y moleculares recogidos en la Tabla 2, todos presentaban una histología similar que consistía en un borramiento de la arquitectura debido a una infiltración de células grandes (Fig. 1) con núcleos irregulares, nucléolos grandes y citoplasmas levemente basófilos. Además se observaron amplias áreas de necrosis (Fig. 2).

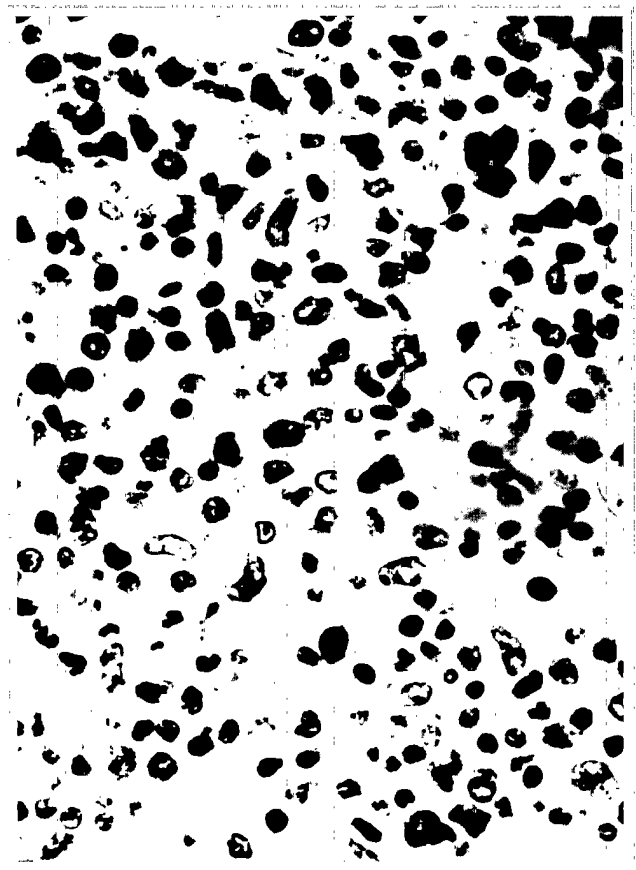
En el primer caso en que coexistían lesiones múltiples en el íleon terminal, sólo una correspondía a un linfoma no Hodgkin de células grandes, observando en el resto todo un espectro de lesiones linfoproliferativas que podrían corresponderse con el cuadro descrito como síndrome linfoproliferativo postrasplante polimorfo.

El fenotipo fue el B. En los casos en que se determinó se detectó reordenamiento para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas y se observaron fragmentos del virus de Epstein-Barr por PCR. En el primer caso se realizó reordenamiento para IgH en el DNA extraído de tres tumores independientes en el intestino delgado, observándose dos bandas de tamaños similares en los tres.

En el caso 7, al desarrollarse el linfoma en el órgano trasplantado y sospecharse que pudiera haberse originado a partir de los linfocitos del donante, se comparó el DNA de donante, receptor y tumor con técnicas de ampliación de regiones hipervariables mediante PCR, demostrándose que el DNA tumoral era similar al del donante.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo reflejan que la frecuencia de linfomas no Hodgkin en pacientes trasplantados en nuestro centro (0,4%) fue similar a la del Centro Europeo de Tumores en trasplantados pero inferior a la



**Figura 1.** Imagen microscópica indicativa de infiltración por una población linfoide de células grandes con escaso citoplasma, núcleo irregular y nucléolo prominente (HE, original x400).



**Figura 2.** Aspecto microscópico indicativo de la presencia de amplias áreas de necrosis (HE, original  $\times 40$ ).

observada por otros autores (2). Esto se explica al englobar sus series síndromes linfoproliferativos polimorfos en general que incluyen hiperplasias reactivas y síndromes linfoproliferativos polimorfos.

La frecuencia con que los pacientes desarrollaron linfoma fue mayor entre los trasplantados cardiacos que en los renales (2), hecho explicable al recibir los primeros una terapia inmunosupresora más agresiva. Como ocurre en otras publicaciones, la frecuencia de diagnóstico de linfoma fue mayor durante el primer año posttrasplante (3).

Los datos histológicos, inmunohistoquímicos y moleculares fueron similares a los linfomas no Hodgkin, también denominados por otros autores síndromes linfoproliferativos posttrasplante monomorfos (7).

La infección por el virus de Epstein-Barr (7) se ha implicado en el desarrollo de síndromes linfoproliferativos posttrasplante ya que se han identificado secuencias del virus de Epstein-Barr en la mayoría de ellos. En nues-

tra serie se demostró su presencia en todos salvo en uno, en que no pudo realizarse por problemas técnicos.

En concordancia con los datos descritos en la literatura, la localización fue preferentemente extraganglionar (6).

La coexistencia de tumores múltiples, simultáneos e independientes en el mismo paciente, como ocurre en el caso 1 de nuestra serie, ya se ha comunicado en la literatura (8). En ocasiones mediante estudios moleculares se evidenció que eran tumores diferentes, un rasgo que no suele observarse en los linfomas desarrollados en la población general, en la cual varios tumores presentan el mismo clon celular, tratándose, por tanto, de diseminaciones metastásicas.

El desarrollo de linfomas a partir de las células del donante es una complicación infrecuente pero real (9) que también está representada en el caso 7. Habitualmente, como ocurre en este caso, se localizan en el órgano trasplantado o en su vecindad, y fue precisamente su localización lo que llevó a plantear su origen en las células del donante. La importancia de su diagnóstico radica en su buen pronóstico, siendo con frecuencia subsidiarias de retrasplante con excelentes resultados. El paciente se encuentra bien y libre de enfermedad casi tres años tras el trasplante.

El pronóstico de estos linfomas fue malo, con un índice de mortalidad alto (86%), aunque se han descrito remisiones con el empleo de una combinación de fármacos citostáticos [ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP)] (10). Nuestros casos fallecieron todos a excepción del desarrollado de las células del donante, a pesar de que cinco habían recibido tratamiento con citostáticos.

Ya que no existen diferencias anatomopatológicas significativas –salvo la presencia de áreas amplias de necrosis– entre los casos de síndromes linfoproliferativos posttrasplante monomorfos y los linfomas no Hodgkin de células grandes difusos de la clasificación REAL en no trasplantados, podría emplearse una nomenclatura única, como la de la clasificación REAL, por ser más clara y precisa y utilizar también los mismos criterios diagnósticos. Esto facilitaría al clínico la interpretación del diagnóstico anatomopatológico, así como la instauración precoz de una terapia adecuada, pudiendo conseguir una mayor supervivencia.

En aquellos linfomas desarrollados en el propio órgano trasplantado o en su vecindad se debe investigar el posible origen del tumor en las células del donante, ya

que su pronóstico es claramente diferente y puede plantearse la posibilidad de retransplante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. *Malignant lymphomas in transplantation patients*. Transplant Proc 1969; 1: 106-112.
2. Swinnen LJ, Constanzo-Nordin MR, Fisher SG, O Sullivan EJ, Jonhson MR, Hereux A. *Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody: OKT3 in cardiac transplant recipients*. N Engl J Med 1990; 323: 1723-1728.
3. Opelz G, Henderson R. *Incidence of non Hodgking lymphoma in kidney and heart transplant recipients*. Lancet 1993; 342: 1514-1516.
4. Oda D, Persson GR, Haigh WG, Sabath DE, Penn I, Aziz S. *Oral presentation of posttrasplantation lymphoproliferative disorders. An unusual manifestation*. Transplantation 1996; 61: 435-440.
5. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A y cols. *Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders*. Blood 1995; 85: 552-565.
6. Caignan S, Staples CA, Muller NL. *Intrathoracic lymphoproliferative disorders in the immunocompromised patient CT findings*. Radiology 1995; 197: 53-58.
7. Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH. *Posttransplant lymphoproliferative disorders: Summary of society for hematopathology workshop*. Seminars in diagnostic pathology 1997; 14: 8-14.
8. Chadburn A, Cesarman E, Yi Fang Liu YF y cols. *Molecular genetic analysis demonstrates that multiple posttransplantation lymphoproliferative disorders occurring in one anatomic site in a single patient represent distinct primary lymphoid neoplasms*. Cancer 1995; 75: 2747-2756.
9. Weissmann DJ, Ferry JA, Harris NL, Louis DN, Delmonico I, Spiro I. *Posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ recipients are predominantly aggressive tumors of host origin*. Am J Clin Pathol 1995; 103: 748-755.
10. Garrett TJ, Chadburn A, Barr ML, Drusin RE, Chen JM, Schulman LL. *Posttransplantation lymphoproliferative disorders treated with cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone, chemotherapy*. Cancer 1993; 72: 2782-2785.

