

Cáncer en la población pediátrica: enfermedad linfoproliferativa postrasplante

Ramón Vilalta¹, Mireia Aguirre², Ángel Alonso³, Julia Fijo⁴, Santiago Mendizábal⁵, Elena Román⁵, Anna Vila⁶

¹ Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

² Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Bilbao

³ Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid

⁴ Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

⁵ Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario La Fe, Valencia

⁶ Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

Nefrologia Sup Ext 2018;9(1):65-68

INTRODUCCIÓN

En el grupo de pacientes pediátricos trasplantados renales, la manifestación neoplásica más frecuente es la enfermedad linfoproliferativa ligada al trasplante renal, a la que nos referiremos, como en la población adulta, con el acrónimo PTLD (*post-transplant lymphoproliferative disease*). La mayor parte de la presente revisión va dirigida a describir las características específicas de la PTLD en la población pediátrica trasplantada renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar la siguiente revisión se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos PubMed de las publicaciones aparecidas durante el período 2000-2016 utilizando las siguientes palabras clave: “pediatric” y “postransplant lymphoproliferative disease”. Las referencias elegidas para la presente revisión se seleccionaron entre las 278 encontradas por el portavoz del grupo (R.V.), en función de su calidad y descripción específica en la población pediátrica.

Correspondencia: Ramon Vilalta

Servicio de Nefrología Pediátrica.

Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

rvilalta@vhebron.net

INCIDENCIA DE CÁNCER POSTRASPLANTE EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En todas las series pediátricas que revisan la aparición de tumores tras el trasplante renal, la PTLD comprende entre el 60 y el 90% de los casos¹⁻³. Por lo que respecta a tumores sólidos no PTLD, la incidencia en niños trasplantados de riñón multiplica por 6,7 la incidencia de la población pediátrica general⁴. Los tumores más frecuentemente descritos son el carcinoma de células renales, tanto del injerto como de los riñones propios, el sarcoma de Kaposi, otros sarcomas, los tumores cutáneos, los tumores de hígado, el síndrome hemofagocítico, los tumores de músculo liso y los tumores genitales femeninos^{3,5-9}. Cabe resaltar que, si se dejaran a su libre evolución, la gran mayoría de los pacientes con el síndrome de Denys-Drash desarrollaría un tumor de Wilms en el tejido renal residual. Por lo que respecta a los tumores benignos, se describen casos de fibroma de mama^{10,11}.

La incidencia de PTLD en niños con trasplante renal es del 1-2% a los 5 años de seguimiento. Ofrece una presentación bimodal, con un pico inicial antes del año postrasplante y un segundo pico de incidencia a los 5 años. Cabe recalcar que más del 90% son líneas celulares del huésped y se describe una mortalidad del 15% de los casos registrados¹²⁻¹⁴.

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Los factores de riesgo relacionados con la aparición de PTLD en la población pediátrica se describen en la tabla 1. El aspecto más controvertido e importante es la relación entre la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y la aparición de PTLD. En algunas series se ha descrito una relación directa entre ambas en el 60-80% de los casos, generalmente ligada con el primer pico de incidencia y que se asocia a un mejor pronóstico. Sin embargo, entre un 20 y un 40% de los casos presenta, en el momento del diagnóstico de PTLD, un estatus de negatividad serológica para VEB. En este caso, aunque la PTLD es, en la mayoría de las ocasiones, de estirpe B, también hay una alta proporción de linfoma de células T. Estos casos seronegativos para VEB suelen presentarse de forma más tardía, dentro del segundo pico de incidencia, y tienen un peor pronóstico^{16,17}. La serología negativa para citomegalovirus (CMV) y el desarrollo de enfermedad por CMV también se han relacionado con la aparición de PTLD^{15,17,18}. Por lo que respecta a la inmunosupresión, hay trabajos contradictorios referidos a los distintos inmunosupresores, aunque se reconoce que el riesgo es mayor cuando se ha usado belatacept e históricamente en los pacientes tratados con OKT3². Finalmente, otras infecciones virales también se han relacionado con la aparición de PTLD como la infec-

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con la aparición de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) en la población pediátrica

- Serología negativa para VEB al trasplante
- Infección primaria por VEB
- Menor edad al acceder al trasplante
- Serología negativa para CMV
- Enfermedad por CMV
- Inmunosupresión (belatacept y anticuerpos monoclonales OKT3)
- Otras infecciones virales (SV40, VHC, virus asociado a leucemia por células T)

CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; VHC: virus de la hepatitis C.

ción por el SV40, el virus de la hepatitis C y el virus asociado a la leucemia por células T.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En el diagnóstico y seguimiento de los pacientes pediátricos trasplantados renales son criterios de sospecha de cáncer o de PTLD la aparición de fiebre, la pérdida de peso, el dolor abdominal, la hepatoesplenomegalia, las adenopatías, la diarrea y la disfunción del injerto, así como una exploración física positiva. En este sentido, la exploración física periódica y la educación en el autoexamen deben formar parte de la estrategia de diagnóstico precoz de cáncer en los pacientes pediátricos trasplantados renales.

La prueba diagnóstica que se debe realizar cuando hay sospecha de PTLD es la tomografía por emisión de positrones (PET) con 2-deoxy-2-[fluorine-18] fluoro-D-glucosa, habitualmente asociada a tomografía computarizada (¹⁸F-FDG PET/TC). Se considera que esta es una prueba más sensible y específica que la tomografía computarizada aislada, ya que la utilización combinada se asocia a una mayor capacidad diagnóstica¹⁹⁻²¹. Esta exploración tiene además una utilidad adicional para orientar la biopsia.

El diagnóstico de PTLD es siempre mediante confirmación histológica en material tomado por biopsia, ya sea de médula ósea, de adenopatías o de mucosa intestinal, que frecuentemente está afectada. La presentación histológica más frecuente es en forma de linfoma de estirpe B con diferentes variedades: monomórfica B (67%), polimórfica T y B (7%), linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma de Burkitt y una miscelánea de formas no clasificables para los casos restantes¹⁷.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La prevención de la enfermedad mediante un uso adecuado de la inmunosupresión es compleja, ya que no se dispone

de herramientas para medir el grado de inmunosupresión en los pacientes trasplantados, aunque existe acuerdo universal en que el tratamiento inmunosupresor debe disminuirse o suspenderse de forma temporal cuando aparece una neoplasia o una PTLD.

Al existir tratamiento eficaz para la infección por CMV, se ha enfatizado la importancia de realizar profilaxis en caso de donante positivo y receptor negativo, y seguir una estrategia de tratamiento anticipado para los casos seropositivos, para poder iniciar tratamiento ante la presencia de replicación viral en ausencia de sintomatología clínica.

Además, se puede usar la determinación seriada de cargas virales para CMV, VEB y virus del poliovirus BK como marcadores subrogados de inmunosupresión y disminuir el tratamiento en presencia de positividad para los virus mencionados²².

La evolución de la carga viral para VEB es muy importante en la evaluación del riesgo de desarrollar PTLD, especialmente cuando se observa una carga viral elevada de forma repetida (el 40% de los casos de PTLD tiene más de 100.000 copias/ml) o un incremento brusco en el número de copias. Se ha propuesto que, antes de la aparición de PTLD, un aumento significativo de la carga viral (de 10 a 50 veces respecto al nivel basal) o un aumento en un corto intervalo de tiempo debería acompañarse de cambios en la inmunosupresión, que incluyen la reducción o retirada de los inhibidores de la calcineurina, la retirada del micofenolato y/o la incorporación de un inhibidor de mTOR (i-mTOR)²³⁻²⁵.

Durante años ha sido tema de controversia si la profilaxis con diferentes antivirales (aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir) en los pacientes seronegativos para VEB puede contribuir a reducir la incidencia de PTLD. Un metaanálisis reciente sugiere que ninguna de estas estrategias contribuye a reducir su incidencia en estos pacientes²⁶.

Cuando se alcanza el diagnóstico de certeza de PTLD, la estrategia terapéutica dependerá de la estirpe tumoral. En los casos de PTLD monomórfica se aconseja suprimir la inmunosupresión para realizar el tratamiento oncológico

adecuado, que se basa en el uso del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) asociado en ocasiones a quimioterapia (CHOP; ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina [hidroxidaunorrubicina], sulfato de vincristina [oncovin] y prednisona). Después de finalizar el tratamiento se puede reintroducir la inmunosupresión con un inhibidor de la calcineurina a dosis bajas asociado a un i-mTOR o, en algunos casos, tan solo un i-mTOR en monoterapia^{13,14,27,28}. Un estudio retrospectivo reciente, realizado en más de 100 casos, muestra que el mantenimiento del inhibidor de la calcineurina no se asocia a mayor mortalidad por PTLD y, en cambio, se asocia a una menor prevalencia de aparición de anticuerpos anti-HLA y rechazo mediado por anticuerpos, y a una mayor supervivencia del injerto²⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farrugia D, Cheshire J, Mahboob S, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Mortality after pediatric kidney transplantation in England—a population-based cohort study. *Pediatr Transplant*. 2014;18:16-22.
2. Cleper R, Ben Shalom E, Landau D, Weissman I, Krause I, Konen O, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric kidney-transplant recipients—a national study. *Pediatr Transplant*. 2012;16:619-26.
3. Smith JM, Martz K, McDonald RA, Harmon WE. Solid tumors following kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2013;17:726-30.
4. Dharnidharka VR, Kulsum-Meccì N. Non-post-transplant lymphoproliferative disorder cancers in children after organ transplantation. *Pediatr Transplant*. 2013;17:707-9.
5. Nanmoku K, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, Goto N, Katayama A, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients. *Case Rep Hematol*. 2015;2015:876301.
6. Hamilton AJ, Webb LH, Williams JK, D'Souza RJ, Ngu LS, Moore J. Autoimmune haemolytic anaemia associated with Epstein Barr virus infection as a severe late complication after kidney transplantation and successful treatment with rituximab: case report. *BMC Nephrol*. 2015;16:108.

7. Jossen J, Chu J, Hotchkiss H, Wistinghausen B, Iyer K, Magid M, et al. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors in children following solid organ transplantation: a review. *Pediatr Transplant*. 2015;19:235-43.
8. Glotz D, Chapman JR, Dharnidharka VR, Hanto DW, Castro MC, Hirsch HH. The Seville expert workshop for progress in posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation*. 2012;94:784-93.
9. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol*. 2011;86:206-9.
10. Kanaan N, Goffin E. Multiple bilateral fibroadenomas of the breasts requiring mastectomy in a renal transplant patient. *Clin Nephrol*. 2004;61:151-4.
11. Son EJ, Oh KK, Kim EK, Cho N, Lee JD, Kim SH, et al. Characteristic imaging features of breast fibroadenomas in women given cyclosporin A after renal transplantation. *J Clin Ultrasound*. 2004;32:69-77.
12. Mynarek M, Hussein K, Kreipe HH, Maecker-Kolhoff B. Malignancies after pediatric kidney transplantation: more than PTLD? *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1517-28.
13. Kinch A, Baecklund E, Backlin C, Ekman T, Molin D, Tufveson G, et al. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation. *Acta Oncol*. 2014;53:669-79.
14. Fujieda M, Hattori M. Cancer-infection interface in children after transplantation: posttransplant lymphoproliferative disorder and Epstein-Barr virus infection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18:549-54.
15. Morton M, Coupes B, Roberts SA, Klapper PE, Byers RJ, Vallely PJ, et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95:470-8.
16. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8:173-83.
17. Kinch A, Cavelier L, Bengtsson M, Baecklund E, Enblad G, Backlin C, et al. Donor or recipient origin of posttransplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14:2838-45.
18. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol*. 2011;86:206-9.
19. Vali R, Punnett A, Bajno L, Moineddin R, Shammass A. The value of (18) F-FDG PET in pediatric patients with post-transplant lymphoproliferative disorder at initial diagnosis. *Pediatr Transplant*. 2015;19:932-9.
20. Li X, Li N, Yang T, Chen Z, Hu J. Lymph Node Flow Cytometry as a Prompt Recognition of Ultra Early Onset PTLD: A Successful Case of Rituximab Treatment. *Case Rep Hematol*. 2015;2015:430623.
21. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al; German PTLD Study Group; European PTLD Network. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:196-206.
22. Al Khasawneh E, Araya CE, Dharnidharka VR. Missed viral surveillance testing visits associate with full blown viral diseases in children receiving kidney transplants. *Pediatr Transplant*. 2013;17:129-32.
23. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, Fields L, Kossev P, Schuler W, et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus suppress growth of cells derived from PTLD at allograft-protecting doses. *Transplantation*. 2003;75:1710-7.
24. El-Salem M, Raghunath PN, Marzec M, Wlodarski P, Tsai D, Hsi E, et al. Constitutive activation of mTOR signaling pathway in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Lab Invest*. 2007;87:29-39.
25. Kranz B, Wingen AM, Vester U, König J, Hoyer PF. Long-term side effects of treatment with mTOR inhibitors in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1293-8.
26. Al Dabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, Humar A, Rotstein C, Husain S. The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *Am J Transplant*. 2017;17:770-81.
27. Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2015;126:2274-83.
28. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet*. 1984;1:583-7.
29. Serre JE, Michonneau D, Bachy E, Noël LH, Dubois V, Suberbielle C, et al. Maintaining calcineurin inhibition after the diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder improves renal graft survival. *Kidney Int*. 2014;85:182-90.