

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE EN TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO. IMPACTO DEL RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPÉUTICO

J. Bueno, S. Gallego, C. Venturi, A. LLort, JC Farreres, J. Sanchez
de Toledo, R. Charco

Hospital Vall D'Hebron
Barcelona

INTRODUCCION

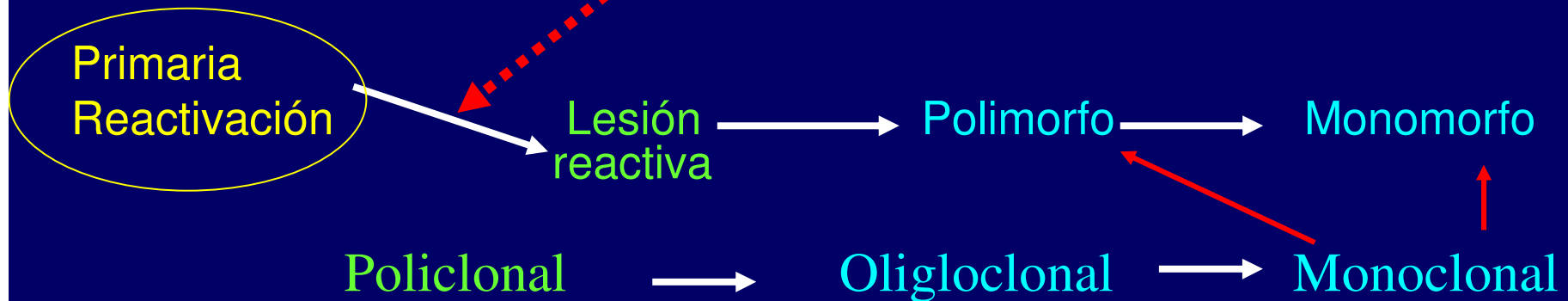
ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA (ELP)

- Incidencia ELP en Tx Hepático Infantil 8-10%
- Niños: > 90% origen EBV (+)
- EBV: Herpes; linfotrópico y mitógeno células B
- Replicación viral controlada por inmunidad celular :
CD4 / CD8 citotóxicos + Natural killer

INTRODUCCION ETIOPATOGENIA ELP

CD4 / CD8 citotóxicos + Natural killer

Infección EBV**



Policlonal

Oligoclonal

Monoclonal

Citogénesis/Mutación

Mononucleosis
Hiperplasia

Linfomas polimórficos/
monomórficos

INTRODUCCION

FACTORES QUE INFLUYEN EN SUPERVIVENCIA Y REMISIÓN ELP

- Precoz > tardio
- Niños > adultos
- N^o sitios
- Afectación SNC
- EBV (+) > EBV (-)
- Linfos B > Linfos T
- Policlonal > monoclonal
- Polimórfico > monomórfico
- ?donante > receptor

INTRODUCCION TRATAMIENTO ELP

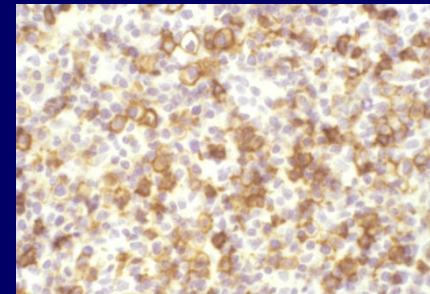
- **Reducción/Retirada de inmunosupresión:** Riesgo de rechazo agudo (74%) y crónico (38%)
- **Cirugía en enfermedad localizada**
- **Rituximab**
- **Quimioterapia/Radioterapia**

- **Tratamiento antiviral**
- **Interferón-alfa + Altas dosis de Igs**

RITUXIMAB

Anticuerpo monoclonal anti-CD20

- CD20 expresada en céls B tumorales y normales (no en pre-B y cels plasmáticas)
- Acción: citotoxicidad mediada por complemento y anticuerpos, e inducción de apoptosis.
- Deplección B severa y rápida (24-72 h)
- Linfocitos B retornan a normal: media de 12 meses
- Inmunofenotipo CD20: 1/3 casos negativos (Se diferencian a células plasmáticas)



OBJETIVO

- Analizar el impacto del Ac monoclonal anti-CD20 rituximab (Mabthera) en niños con trasplante hepático y ELP
- Comparar con grupo con ELP antes de rituximab (2001)

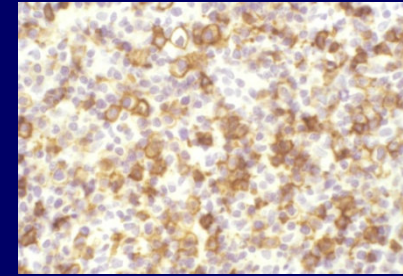
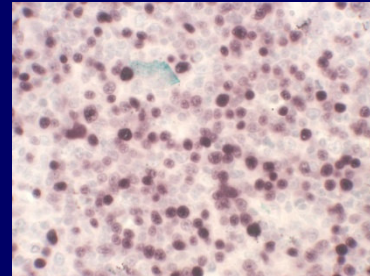
PACIENTES Y METODO

- Periodo 1985- 2008
- 14/ 191 (7.3%) niños (8V,6M) TXH desarrollaron ELP

- PERIODOS

1- PRERITUXIMAB (1985-2003)	8/14
2- POSTRITUXIMAB (2003-2009)	6/14

- DIAGNOSTICO X BIOPSIA:
Hibridación in situ (EBER)
Inmunofenotipo: CD20



PACIENTES Y METODO APARICION ELP (n=14)

- Edad media al diagnóstico: 7.5 ± 4.8 años (rango: 2.2-16)
- Tº medio postrasplante : 3.7 ± 2.1 años (rango: 5.4 m – 7.6)
- En **12/14** debút tardío (posterior al año postrasplante).

CLASIFICACION / ESPECTRO

	PRERITX	RITX	Total
--	---------	------	-------

Lesiones precoces (reactivas):

- Hiperplasia células plasmáticas/ mononucleosis
-

Lesiones neoplásicas intermedias (polimórficas):

- | | | | |
|------------------------------|---|---|---|
| • Hiperplasia difusa cels B | | 1 | 1 |
| • Linfoma polimórfico cels B | 3 | 3 | 6 |
-

Lesiones neoplásicas verdaderas (monomórficos):

- | | | | |
|--|---|---|---|
| • Linfoma monomórfico cels B | 2 | | 2 |
| • L. difuso cél grandes | | 1 | 1 |
| • L. Burkitt | 3 | 1 | 4 |
| • Miscelanea:
mieloma, Hodgkin's, plasmocitoma, Cél T | | | |

LOCALIZACIÓN

• GANGLIOS LINFATICOS	64%
• MASA ABDOMINAL	35%
• HIGADO	29%
• AMIGDALAS/ADENOIDES	21%
• ESTOMAGO	7%
• PULMON	7%
• MEDULA OSEA	7%

Algunos pacientes con más de una localización

1 paciente hallazgo casual en hígado explantado

PACIENTES Y METODO TRATAMIENTO

- Biopsia/cirugía si tumores localizados y resecables
 - 1) Reducción/ retirada de inmunosupresión.
 - 2) Rituximab 375 mg/m²/semana x 4
 - 3) Quimioterapia
 - 4) COP hasta alcanzar remisión completa
 - 5) Si no respuesta inclusión protocolo-LMB89 grupos de riesgo (A,B,C)
-
- Remisión completa: desaparición completa de enfermedad
 - Remisión parcial: si reducción tumoral > 66%.

PROTOCOLO LMB89

1 ciclo COP: CFM 300 mg/m² x 1 + VINCRISTINA 1 mg/m² x + Prednisona 60 mg/m² x 7

GRUPO A

2 CICLOS COPAD: CPM + VCR + PRED + DOXO

GRUPO B

1 CICLO COP

2 CICLOS COPADM: CFM + VCR + PRED + DOXO + MTX

2 CICLOS CYM= CITARABINA + MTX

1 SECUENCIA= CPM, VCR, PRED, DOXO, MTX

GRUPO C

1 CICLO COP

2 CICLOS COPADM: CPM + VCR + PRED + DOXO + MTX

2 CICLOS CYVE= CITARABINA + MTX + ETOPOSIDO

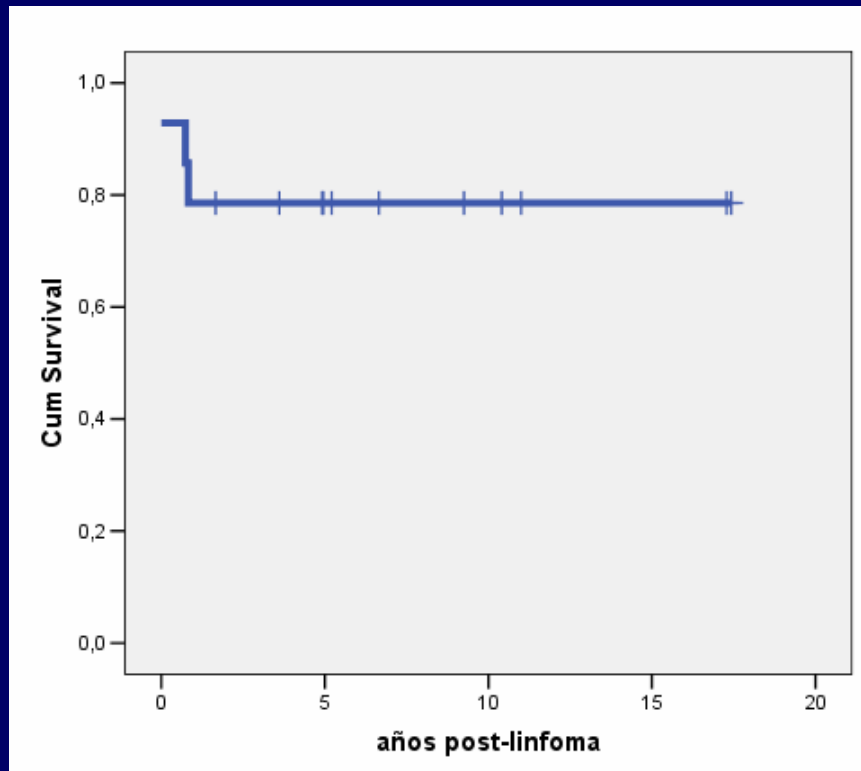
4 SECUENCIA= CPM, VCR, PRED, DOXO, MTX, CYT, ETO

DOSIS (mg/m ²)	GRUPOA	GRUPO B	GRUPO C
CFM	3000	5800	6800
DOXO	120	180	240
METROTEXATE	-----	9 g	24 g

RESULTADOS

- Tiempo de seguimiento: 7.8 años (rango: 0.6-17.4 años)
- 13/14 (93%) vivos
 - Periodo I: 7/8
 - Periodo II: 6/6
- Vivos :100% remisión completa

SUPERVIVENCIA INJERTO POST-ELP



- 11/14 (78%)
- 1 reTX por r. crónico
- 1 hígado explantado
ELP + complicación vía biliar
- 1 fallecido por linfoma

RESULTADOS TRATAMIENTO

PERIODO I (n=8)

PERIODO II (n=6)

Retirada inmunosupresión

1

2

RITUXIMAB

0

4(3x4, 1x8^{**})

QUIMIOTERAPIA

7

1^{**}

COP/COPAD

3

1

LMB A

1

0

LMB B

1

0

LMB C

2^{*}

0

*1 radioterapia

DOSIS DE QIMIOTERAPIA SEGUN RECIBE RITUXIMAB O NO

	Dose mg/m2 median (range)	Dose mg/m2 median (range)
Rituximab	NO	SI
Ciclofosfamida	4014 (900-6800)	825
Doxorrubicina	145	30
Metrotexate	6.7	0

INMUNOSUPRESION ACTUAL

	Pre ELP (n=14)	Post-ELP (n=13)	
Ciclosporina	7	3	
Tacrolimus	7	8	dosis
			6 p / 12 h
			1p / 72 h
			1p / semana
iMTOR	-	2	

CONCLUSIONES

- El pronóstico de la ELP en trasplante hepático infantil es bueno.
- El uso de Rituximab puede evitar la quimioterapia y si esta es necesaria los requerimientos son menores.
- Incidencia de rechazo agudo y crónico elevada.