

Síndrome linfoproliferativo tras trasplante hepático pediátrico

Experiencia en los últimos 17 años

Jesús Quintero (1), Javier Juamperez (1), Victoria Rello (1), Itxarone Bilbao (2), Griselda Valles (3), Ramon Charco (2)

1 Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico. 3 Unidad de Oncología y Hematología Pediátrica. 2 Unidad de Cirugía HPB y Trasplantes. Hospital Universitario de la Vall d'Hebrón. Barcelona



Introducción

- El Síndrome Linfoproliferativo Postrasplante (SLP) es la neoplasia más frecuente en pacientes pediátricos receptores de órgano sólido

Ajithkumar TV et al. Lancet Oncology 2007;8: 921–932

- La incidencia varía entre el 6-20% dependiendo del órgano trasplantado, el tipo e intensidad de inmunosupresión, la edad del paciente y su estado serológico frente al virus de Ebstein-Barr (VEB)

Guthery SL. Transplantation 2003;75:987-993



Introducción

- En el caso del hígado, la incidencia está situada alrededor del 3-6%

D'alesandro AM. *Pediatr Transplant* 2007;11: 661–670

- En pediatría, la mayor parte de los casos están asociados con la infección por el VEB, con un espectro amplio de afectación, desde Síndrome Linfoproliferativo policlonal hasta linfoma

Tsao L. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1209-1218



Introducción

- En los últimos años, la terapia con Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) se ha utilizado en el tratamiento del SLP asociado al VEB

Green M. Am J Trasplant 2013;13:41-54

- El pronóstico del SLP es mejor en el paciente pediátrico que en el adulto

Gallego S. Pediatr Transplant 2010;14:61-6



Objetivos

Describir las características y la evolución de los pacientes pediátricos receptores de un trasplante hepático afectados de Síndrome Proliferativo Postrasplante en nuestro centro

Materiales y métodos

- Revisión retrospectiva de historias clínicas desde enero de 1998 a diciembre de 2014
- Criterios de inclusión:
Pacientes <18 años, receptores de un injerto hepático que en su evolución postrasplante presentan criterios anatómo-patológicos de Síndrome Linfoproliferativo:
 - Estudio histológico convencional
 - Inmunohistoquímica
 - Citometría de flujo
 - Detección de VEB



Materiales y métodos

- La caracterización histológica se realizó siguiendo la clasificación WHO para SLP

Harris NL. Semin Diagn Pathol 1997;14:8-14.

- Se evaluó el grado histológico según la clasificación de St. Jude para los linfomas no Hodgkin

Murphy SB. Semin Oncol 1980;7:332-39.

Materiales y métodos

- Protocolo de tratamiento de SLP de nuestro centro:
 - STEP 1:
 - Disminuir la dosis de tacrolimus al 50% +/- resección quirúrgica
 - Suspender resto de tratamiento inmunosupresor
 - STEP 2:
 - Tratamiento semanal con Rituximab (375mg/m²/dosis) durante 4 semanas*
 - STEP 3:
 - Quimioterapia secuencial basada en el protocolo LMB19**

*Incorporado al protocolo de tratamiento en el año 2001

**Protocolo LMB19: COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) en dos ciclos

Materiales y métodos

- La respuesta al tratamiento se evaluó en función de:
 - Regresión completa: resolución completa del tumor
 - Regresión parcial: Reducción del volumen del tumor en $\geq 66\%$ pero no completa
 - Regresión parcial menor: reducción del volumen del tumor en $>33\%$ pero $<66\%$
 - Enfermedad estable: reducción del volumen del tumor $\leq 33\%$ o no progresión
 - Enfermedad progresiva: cualquier aumento de $>40\%$ en volumen (o $>25\%$ en área) de las lesiones previas o aparición de nuevas



Resultados

Características de los pacientes

11/195 (5,6%)

Género (V/M)

7/4 (63,6% / 36,4%)

Edad al trasplante (meses)

20,0 (r: 4,1-61,6)

Edad al diagnóstico (meses)

61,3 (r: 12,4-142)

Tiempo postrasplante (meses)

41,3 (r: 2,8-93)



Resultados

Características Serológicas

Estado inmunológico frente VEB

Donante + Receptor –	7
Donante + Receptor +	2
Donante – Receptor –	1
Donante – Receptor +	1

Tipo de infección

Primoinfección VEB	5/12 (41,7%)
Reactivación VEB	7/12 (58,3%)

Resultados

Características Síndrome Linfoproliferativo Postrasplante

Órganos afectados

Retículo endotelial	6 (54.5%)
Intestino delgado	5 (45.5%)
Estomago	2 (18,2%)
Hígado	1 (9,1%)
Pulmón	1 (9,1%)

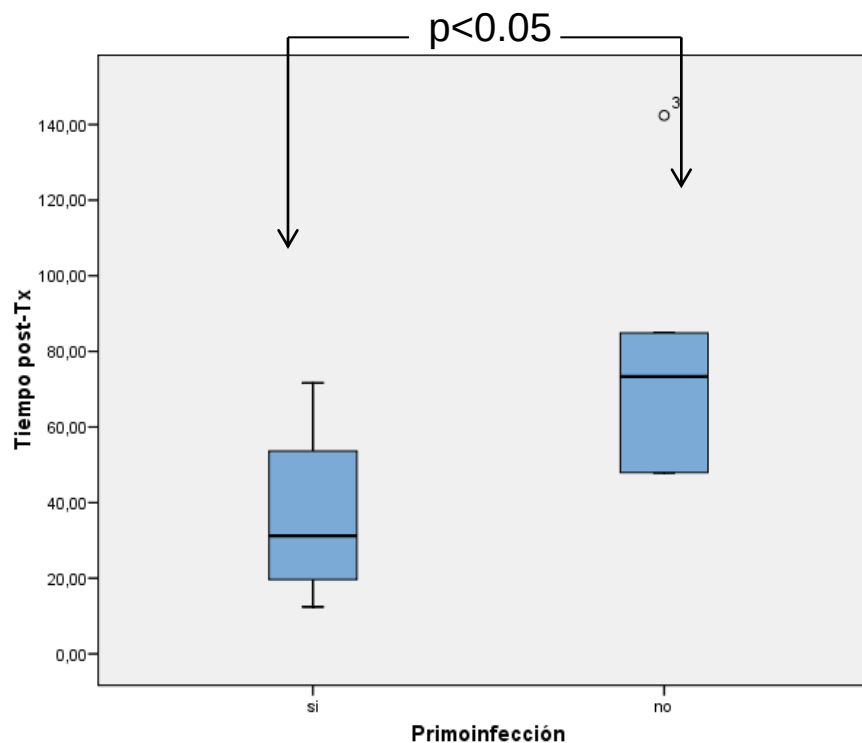


Resultados

Características Inmunosupresión

Tratamiento con Tacrolimus	12/12 (100%)
Niveles séricos de Tacrolimus (ng/mL)	5,5 +/- 2,4
Tratamiento inmunosupresor adyuvante	9/12 (75%)

Resultados



Tiempo postrasplante (meses)

Primoinfección

Reactivaciones

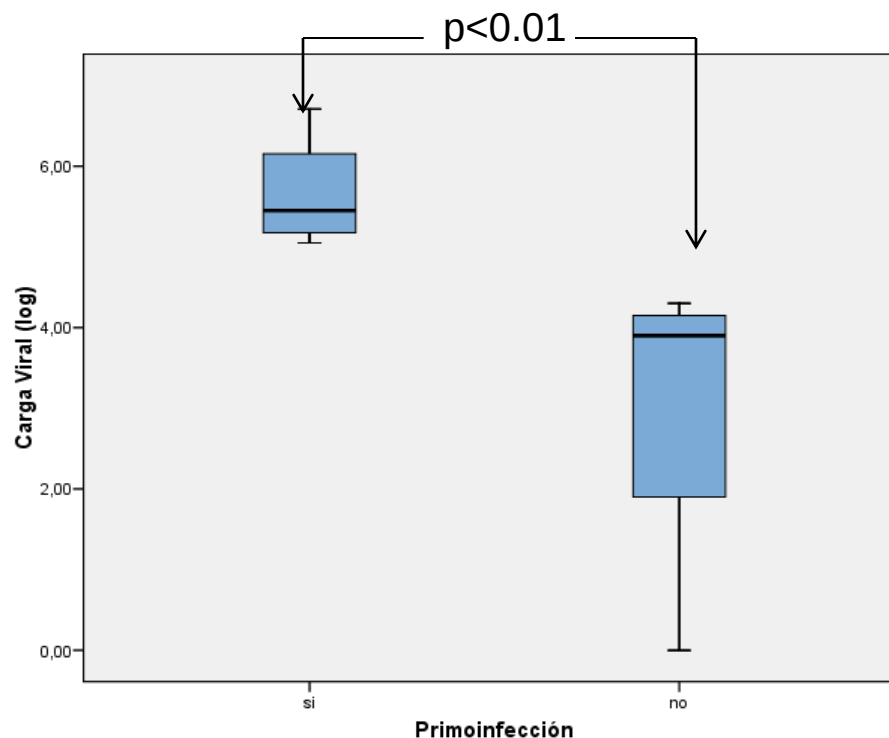
41,3 (r: 2,8-93)

11,9 (r: 2,8-24,2)

61,6 (r: 31,2-93,0)



Resultados



Carga viral al diagnóstico

Primoinfección

Reactivaciones

4,3 log +/- 1,9

5,6 log +/- 0,7

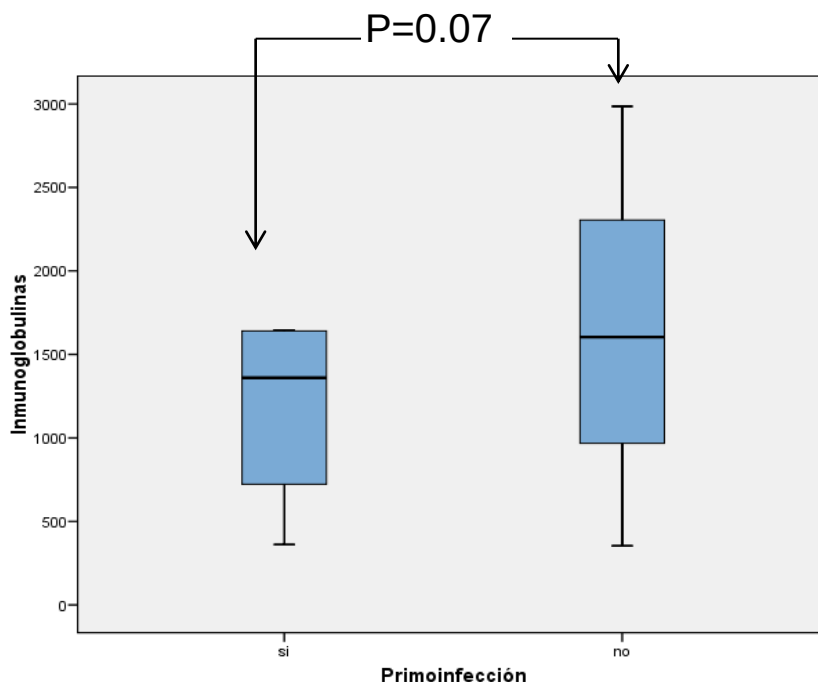
3,0 log +/- 2,0



7-9 OCTUBRE

Málaga

Resultados



Inmunoglobulinas al diagnóstico (mg/dL)

Primoinfección	1.409,3 (r: 348-2985)
Reactivaciones	1181,7 (r: 362-1646)

Resultados

Características Síndrome Linfoproliferativo Postrasplante

Grado histológico

Grado 1	7/12 (58,7%)
Grado 2	3/12 (25%)
Grado 4	2/12 (17%)



7-9 OCTUBRE

Málaga

Resultados

Características Síndrome Linfoproliferativo Postrasplante

Grado histológico

Grado 1	7/12 (58,7%)
Grado 2	3/12 (25%)
Grado 4	2/12 (17%)
Primoinfección	
Estadio 1	4 (80%)
Estadio 4	1 (20%)
Reactivaciones	
Estadio 1	3 (42.8%)
Estadio >2	4 (57,2%)



Resultados

Respuesta al tratamiento

Reducción inmunosupresión

12/12 (100%)*

Respuesta

3/12 (25%)

- Primoinfección

3/5 (60 %)

- Reactivaciones

0/7 (0%)

Tratamiento con Rituximab

7/12 (75%)**

Respuesta

6/7 (85,7%)

Tratamiento Quimioterápico

3/12 (25 %)

Respuesta

3/3 (100%)

Supervivencia del injerto y del paciente

100% (seguimiento 6,8 años)

* Reducción niveles inmunosupresión (media): 61,1% (de 5,4 a 2,1ng/mL)

** 2 casos previos a la introducción de Rituximab en el año 2001



Conclusiones

- El Síndrome Linfoproliferativo es la enfermedad oncológica más frecuente en el niño trasplantado de órgano sólido, con una incidencia del 5,6% en nuestros pacientes
- El Síndrome Linfoproliferativo Postrasplante asociado a primoinfección por el Virus de Epstein-Barr es más temprano que el asociado a su reactivación

Conclusiones

- La terapia con Rituximab es una opción terapéutica eficaz, previa al tratamiento con quimioterapia, para aquellos pacientes que no responden a la reducción de la inmunosupresión
- El Síndrome Linfoproliferativo Postrasplante tiene buen pronóstico en el paciente pediátrico, con una supervivencia de 100% en nuestra serie

XXV CONGRESO
XXV SETH



Málaga 2015

Sociedad Española
de Trasplante Hepático



7-9 OCTUBRE

Málaga

Gracias por su atención



9th Congress of the
International Pediatric Transplant Association

IPTA **2017**

BARCELONA, SPAIN

May 27–30, 2017

www.ipta2017.org

IPTA President

Burkhard Toenshoff
University Children's Hospital
Heidelberg, Germany

IPTA 2017 Local Organizing Committee

Raul Abella
Surgical Director, Pediatric Heart Transplant Program

Dipna Albert
Medical Director, Pediatric Heart Transplant Program

Gema Ariceta
Head, Pediatric Nephrology

Marino Asensio
Head, Pediatric Urology

Joan Balcells
Head, Pediatric Intensive Care

Ramón Charco
Head, Liver Transplant Program

Cristina Diaz de Heredia
Head, Pediatric Bone Marrow Transplant

Nuria Montferré
Head, Pediatric Anesthesiology

University Hospital Vall d' Hebron
Barcelona, Spain

IPTA 2017 Congress Chair

Anne I. Dipchand
The Hospital for Sick Children
Toronto, Canada

Antonio Moreno
Head, Pediatric Pulmonology and Allergy

Teresa Pont
Medical Director, Transplant Programs

Jesus Quintero
Pediatric Hepatology

Josep Sánchez de Toledo
Head, Pediatric Onco-Hematology

Joan Solé
Lung Transplant Program

Ramón Villalta
Pediatric Nephrology

