

Alteración de la marcha en un paciente post-trasplante hepático

Gait disturbance after hepatic transplantation

Andrés Acevedo, Guillermo Quintero, Myriam Rodríguez, Carlos Castro, Nicolás Useche, Enrique Jiménez, Henry Becerra, Andrés Felipe Cardona

RESUMEN

Los síndromes linfoproliferativos postrasplante (PTLD, por sus siglas en inglés) constituyen una complicación relativamente frecuente entre los receptores de trasplante de órgano sólido o de médula ósea. Representan un amplio espectro de lesiones, que oscilan desde los cambios histológicos tempranos producidos por la infección del virus de Epstein-Barr hasta las neoplasias de alto grado con respuestas variables a las intervenciones terapéuticas. El compromiso del sistema nervioso central (SNC) se ha descrito hasta en 22% de los casos, 12% de ellos en forma primaria, asociados a un peor pronóstico; en general el abordaje diagnóstico y terapéutico no está estandarizado, en parte, debido a la limitación fisiológica que implica la barrera hematoencefálica. El tratamiento tiene opciones limitadas; se acepta el uso de metotrexate a altas dosis o de rituximab intravenoso o intratecal. A continuación, se presenta el caso de un hombre de 76 años, receptor de un trasplante hepático por hemocromatosis, quien a los 6 años postrasplante consulta por alteración de la marcha. Tras documentar una lesión intra-axial, la biopsia por estereotaxia documenta un PTLD tardío, primario con lesión única en SNC. Después de la reducción inicial de la inmunosupresión, el tratamiento con rituximab y metotrexate intravenosos a altas dosis durante cinco ciclos, se logró respuesta parcial en este paciente, con toxicidad renal leve.

PALABRAS CLAVES. Trasplante de Órgano, Sistema Nervioso Central, Marcha, Inmunosupresión (DeCS).

(Andrés Acevedo, Guillermo Quintero, Myriam Rodríguez, Carlos Castro, Nicolás Useche, Enrique Jiménez, Henry Becerra, Andrés Felipe Cardona. Alteración de la marcha en un paciente post-trasplante hepático. Acta Neurol Colomb 2011;27:222-230).

SUMMARY

Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) represents a relatively frequent complication in solid organ or stem cell transplantation recipients. This entity encompasses a wide spectrum of lesions, those that exhibit early benign histological changes and those characterized by malignant behavior, showing diverse response to current therapeutic options. Even though these lesions can grow in multiple sites, central nervous system (CNS) localization has been described in up to 22% of cases and as primary lesions in 12%; usually PLTD in CNS is correlated with poor prognosis. Standard diagnostic and therapeutic strategies have not been clearly defined, mainly because of blood-brain barrier function. As a consequence, high dose methotrexate has been used in a similar way as in primary central nervous system lymphoma cases; additionally, new strategies such as intravenous rituximab have been reported. We describe the case of a 76 year-old liver transplant recipient who presents with gait disturbance due to a brain tumor lesion. Stereotactic biopsy was performed and CNS PTLD was diagnosed. After initial

Recibido: 21/04/11. Revisado: 26/09/11. Aceptado: 16/10/11.

Andrés Acevedo, Guillermo Quintero, Myriam Rodríguez, Grupo Hematología y Trasplante de Medula Ósea, Instituto de Oncología. **Carlos Castro,** Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC; investigador asociado ONCOLGroup. **Nicolás Useche,** Departamento de Imágenes Diagnósticas. **Enrique Jiménez, Henry Becerra, Andrés Felipe Cardona,** Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología. Grupo Oncología; Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: a-aceved@uniandes.edu.co

Caso clínico

immunosuppression reduction and five cycles of high dose of rituximab plus methotrexate therapy, a very good partial response was achieved.

KEY WORDS. Organ Transplantation, Central Nervous System, Immunosuppression, Gait (MeSH).

(Andrés Acevedo, Guillermo Quintero, Myriam Rodríguez, Carlos Castro, Nicolás Useche, Enrique Jiménez, Henry Becerra, Andrés Felipe Cardona. Gait disturbance after hepatic trasplantation. *Acta Neurol Colomb* 2011;27:222-230).

INTRODUCCIÓN

De acuerdo al último “Anual Report Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) de los Estados Unidos”, durante el año 2008 se llevaron a cabo 27,281 trasplantes, de los cuales, 59%, 21%, 8%, 5%, 4% y 0.3% fueron renales, hepáticos, cardíacos, pulmonares, pancreáticos e intestinales, respectivamente (1). En el contexto nacional, se conocen datos de la Asociación Colombiana de Trasplante de Órganos (ACTO), que en 2007 describió la realización de 698, 189 y 60 trasplantes renales, hepáticos y cardíacos, sumados a otros tantos casos de páncreas, pulmón, intestino y de estructuras de la vía aérea. Además, en Colombia se ha registrado un aumento sostenido de 9.1 a 14.5 trasplantes por millón de habitantes desde 1999 hasta 2005, tendencia que genera una población de especial interés a largo plazo (2).

Los receptores de un órgano sólido (TOS) y los de médula ósea requieren del uso de agentes inmunosupresores que incluyen prednisona, anti-metabolitos (azatioprina, metotrexate, micofenolato mofetil), globulina antitímocito policlonal, anticuerpos monoclonales, inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) y/o inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin), medicamentos que contribuyen con el incremento en la incidencia de neoplasias. De ellas el desorden linfoproliferativo post-trasplante (PTLD, por sus siglas en inglés) es la más frecuente en la población receptora de un órgano sólido (proporción que varía entre 1% y 10%); esta entidad sólo es superada por el cáncer no melanoma de la piel (3). El riesgo de presentar un PTLD es inversamente proporcional al tiempo transcurrido desde el trasplante, encontrándose 224 casos nuevos por habitantes/año, durante el primer año, 54 el segundo, y 31 el sexto año después de la intervención (4).

Los factores de riesgo mejor caracterizados para la presentación de un PTLD son el estado pretrasplante de la infección del paciente para el virus del Epstein-Barr (EBV) y el grado de inmunosupresión posterior a éste (5); otros factores de menor significancia son la edad del receptor (menor de 10 años o mayor de 60 años), el grado de histocompatibilidad con el donante, el rechazo del injerto, el tipo de órgano trasplantado (mayor riesgo para los receptores de un trasplante intestinal o pulmonar) y el agente inmunosupresor utilizado (inmunoglobulina antitímocito, anticuerpo monoclonal anti-CD3, y ciclosporina a dosis mayores de 6,6 mg/kg/día) (3).

Clínicamente, el PTLD implica un amplio espectro nosológico que se extiende desde las lesiones indolentes de patrón policlonal que resuelven usualmente con la reducción de la inmunosupresión (RIS), hasta los linfomas agresivos de evolución rápida que con frecuencia no responden al tratamiento citotóxico. La clasificación de Harris adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide los PTLD en cuatro grupos: las lesiones tempranas (no especificadas), las polimórficas, las monomórficas y aquellas similares al linfoma de Hodgkin de patrón clásico (6).

Varios estudios epidemiológicos han evaluado la patogénesis de la enfermedad en Estados Unidos y en Europa, encontrando que el 85% de los PTLD tienen origen en las células B, y de ellos el 80% están asociados con la infección por el EBV (7). El resto de estas neoplasias proceden de los linfocitos T y de células “asesinas” (Natural Killer NK) (8), sin que haya una clara etiología viral (9). La fisiopatología del PTLD se encuentra estrechamente ligada a los mecanismos de infección del EBV, que ingresa a las células B interactuando con la molécula de membrana CD21 (componente primario del receptor para el complemento - fracción C3b inactiva), por el

cual se endocita el ADN viral que es transportado e incluido en el núcleo, favoreciendo la reconfiguración de la información genética del huésped (7). Desde allí, el EBV puede promover la expresión de genes que ocasionan lisis celular o por el contrario, y con mayor frecuencia los genes latentes que mantienen la infección; este grupo incluye los antígenos nucleares del EBV (EBNA 1 a 6) y las proteínas latentes de membrana (LMP1, LMP2A y LMP2B). El grupo anterior se pueden caracterizar en cuatro programas diferenciales de expresión (latencias tipo 0, I, II y III), entre los cuales se encuentran el de crecimiento celular y expansión clonal que conlleva a la pérdida de los mecanismos de control de la proliferación (3, 10).

A continuación se presenta el caso de un paciente que debutó con signos neurológicos secundarios a un PTLD. Los autores exploran las posibilidades terapéuticas y justifican el uso del metotrexate a altas dosis más rituximab endovenoso.

Presentación del caso

Hombre de 76 años quien en Junio de 2011 consultó por cuadro clínico de 15 días de evolución caracterizado por sutiles cambios en el comportamiento asociados a asimetría facial, rigidez del miembro inferior derecho con inestabilidad para la marcha y más recientemente con incontinencia urinaria; no se reportó fiebre. Al examen mental fue evidente un cuadro clínico constituido por bradipsiquia, bradilalia y disgrafia, sin alteraciones del estado de conciencia; el resto de funciones mentales se encontraron preservadas. El examen físico neurológico mostró una parálisis facial central derecha; la fundoscopia fue normal. El examen motor distal exhibió una hemiparesia leve y un signo de Babinski positivo ipsilateral, sin alteraciones sensitivas. No tenía signos meníngeos. La valoración del patrón de la marcha mostró inestabilidad manifiesta con lateropulsión derecha. Adicionalmente, no se evidenciaron masas en los sitios clínicamente evaluables ni otros hallazgos constitucionales representativos. Los antecedentes relevantes comprendían un trasplante hepático en Abril de 2005 por hemocromatosis, por lo que recibía inmunosupresión con ciclosporina 50 mg cada 12 horas y micofenolato mofetil (MMF) 500 mg cada 12 horas. Con base en la sospecha clínica de una infección localizada en el sistema nervioso central, se realizó una resonancia magnética (RM) con

medio de contraste y espectroscopia que evidenció una lesión única en los núcleos grises izquierdos de la base, altamente sugestiva de una neoplasia de tipo linfóide (Figuras 1 y 2). Se planteó el diagnóstico de un linfoma primario del sistema nervioso central post-trasplante (PTLD-PSNC), por lo que se suspendió el MMF, continuando la ciclosporina a la misma dosis. Se practicó una punción lumbar con estudio citológico negativo y citoquímico que mostró únicamente proteínas aumentadas y linfocitos B policlonales por citometría de flujo.

A continuación se llevó a cabo una biopsia por estereotaxia de la lesión, con estudio histopatológico que evidenció células neoplásicas grandes con Ki67

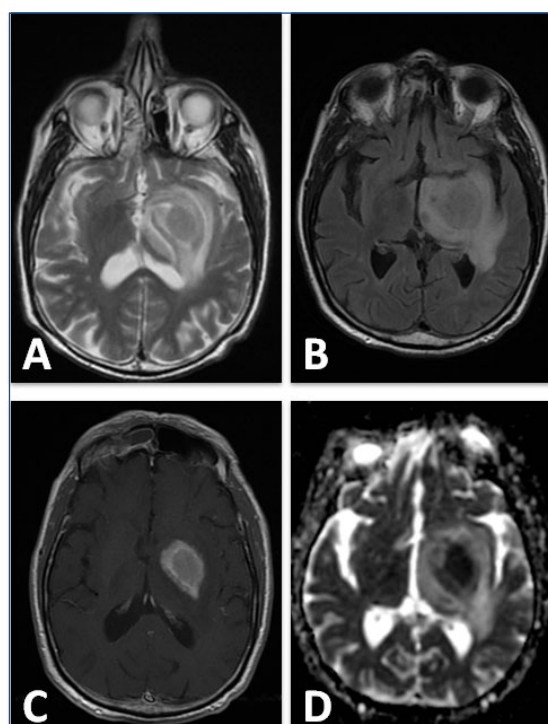


FIGURA 1.

IMÁGENES DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CEREBRO. CORTES AXIALES CON INFORMACIÓN T2 (A), FLAIR (B), T1 CON MEDIO DE CONTRASTE (C) Y MAPA DE COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE (D). SE EVIDENCIA LESIÓN QUE COMPROMETE NÚCLEO LENTICULAR Y GLOBO PÁLIDO IZQUIERDO (36 x 27 x 36 mm) CON BAJA SEÑAL EN LA SECUENCIA DE T2, CON RESTRICCIÓN DE LA DIFUSIÓN Y REALCE EN FORMA HOMOGÉNEA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE GADOLINIO. HAY EDEMA VASOGENICO CIRCUNDANTE QUE SE EXTIENDE AL TÁLAMO, CÁPSULA INTERNA, SUSTANCIA BLANCA FRONTAL IZQUIERDA, PEDÚNCULO CEREBRAL, MESENCÉFALO Y ASPECTO POSTERIOR DE LA PROTUBERANCIA. NO SE OBSERVA DESVIACIÓN DE LÍNEA MEDIA.

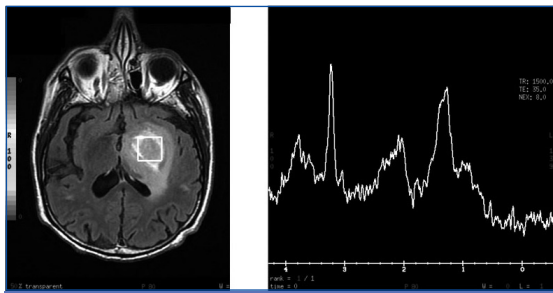


FIGURA 2.

ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CEREBRO. SOBRE LA LESIÓN NEOPLÁSICA SE OBSERVA UNA IMPORTANTE ELEVACIÓN DEL PICO DE LACTATO Y DE COLINA, ADEMÁS DE DISMINUCIÓN DEL PICO DE ÁCIDO ASPÁRTICO Y DE CREATINA; NO HAY CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN LOS METABOLITOS INTERMEDIOS NI EN EL MIOINOSITOL.

(MIB-1) del 80%, positivas para CD20, B-cell CLL/lymphoma 6 (BCL6) y 2 (BCL2), y para el melanoma associated antigen mutated 1 (MUM1/IRF4) en un 10%. Además, los elementos formes fueron negativos para CD10 con monoclonalidad Kappa. El análisis de Epstein-Barr Encoded RNA (EBER) para EBV utilizando hibridización in situ por fluorescencia (FISH) fue negativo, y el resto de la estadificación no documentó compromiso extra-axial. La patología concluyó que dichos hallazgos eran compatibles con un PTLD monomorfo difuso de célula grande y de linaje B sugestivo de fenotipo centrogerminal. La lactato deshidrogenasa (LDH) fue normal, el estado funcional basal evaluado por la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue de 2 y la estratificación por la edad resultó en un puntaje equivalente a 2 de la clasificación de Choquet (11), haciéndolo candidato a recibir poliquimioterapia. Por otro lado, el compromiso del SNC alertó sobre la necesidad de utilizar un esquema con adecuada penetración a este espacio.

Once días después del ingreso y diez días tras la RIS, se decidió iniciar el esquema de quimioterapia (R+HIDMTX) con rituximab 375mg/m² y metotrexate (MTX) 2.5g/m² el día 1 y dexametasona 40mg entre los días 1 y 4. El procedimiento se llevó a cabo con alcalinización de la orina y vigilancia de la función renal, siguiendo un esquema de aplicación quincenal. Los ciclos subsiguientes contemplaron el aumento progresivo de la dosis de rituximab a 1000mg y 1500mg. Durante el último control efectuado el 14 de Julio de 2011 se encontró en la

resonancia contrastada posterior a cinco ciclos de quimioterapia, una disminución significativa del volumen de la lesión expansiva localizada en los núcleos grises (Figura 3); la volumetría pre y postratamiento mostró una disminución del 87% desde 10.8cm³ a 1.4cm³, confirmando una muy buena respuesta parcial. La sintomatología neurológica mejoró: actualmente el paciente se encuentra sin anomalías en el examen mental aunque persiste con leve debilidad para caminar por lo que requiere apoyo, y está en seguimiento de su recuperación clínica por el servicio de neurología. Previo a la aplicación del sexto ciclo se registró un aumento de los niveles séricos de creatinina (hasta 1.5mg/dL), motivo por el cual se cambió el MTX por citarabina a altas dosis, revalorando el paciente al final del tratamiento y alcanzando respuesta casi completa tras 2 ciclos de quimioterapia sin toxicidad asociada.

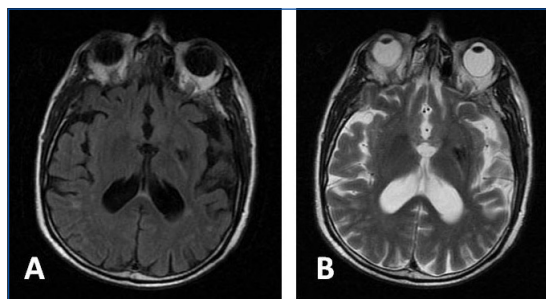


FIGURA 3.

IMÁGENES DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CEREBRO POSTERIOR A 5 CICLOS DE R-HIDMTX. CORTES AXIALES CON INFORMACIÓN T1 SIN MEDIO DE CONTRASTE (A) Y T2 (B). EN COMPARACIÓN CON LA RESONANCIA TOMADA 3 MESES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO, SE OBSERVA UNA IMPORTANTE DISMINUCIÓN EN EL TAMAÑO DE LA LESIÓN DEL NÚCLEO LENTICULAR Y DEL GLOBO PÁLIDO EN EL LADO IZQUIERDO CON MÍNIMO EDEMA VASOGÉNICO PERILESIONAL. LA VOLUMETRÍA CONCLUYE UNA REDUCCIÓN DEL 87% DEL TAMAÑO TUMORAL FRENTE A LA VALORACIÓN INICIAL.

DISCUSIÓN

Los casos de PTLD-PSNC son de especial interés desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico y pronóstico. Sin embargo, debido a la escasa literatura al respecto, la evidencia respecto del tratamiento en este contexto proviene de estudios observacionales o de experimentos clínicos en poblaciones pequeñas. Desde el primer reporte de un PTLD-PSNC en 1970 por Schneck y Penn (12), las estrategias han derivado

del manejo de pacientes con linfoma primario de SNC (LPSNC), cuya prevalencia e incidencia se ha estimado en 2.7 y 7.5% casos por millón y diez millones de habitantes/año, respectivamente (13). Este manejo comprende diferentes abordajes quirúrgicos, y el uso de la radioterapia y quimioterapia (14). Por otra parte, parece claro que los esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas e inmunoterapia, típicos de los linfomas sistémicos, tienen poca utilidad en el contexto por la mínima penetración de los medicamentos a través de la barrera hemoencefálica (BHE). En consecuencia, la terapia con metotrexate intravenoso a altas dosis ha mostrado ser la elección más efectiva y con mayor popularidad en estos casos (15), evento que se ha extrapolado al manejo del PTLD-PSNC.

El compromiso tumoral del SNC en los pacientes postrasplante no parece ser tan inusual como se tiende a pensar, su incidencia es directamente proporcional a los avances de la terapia inmunosupresora; lo que se ha explicado a partir del SNC como un sitio santuario, región que carece de vigilancia inmunológica autoreguladora y continua, diferente de otros órganos (16). En la información recolectada por el registro de Cincinnati para receptores de TOS durante 26 años, se evidenció un total de 1,332 pacientes con linfoma No Hodgkin (LNH), de los cuales el 22% mostró compromiso del SNC, 12% de localización primaria. Además, varios reportes concuerdan en que el compromiso del SNC intra y extra-axial entre quienes tienen PTLD representa un factor de mal pronóstico (17-19); un estudio multicéntrico del International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group reportó una supervivencia global de 47 meses en esta población (20).

La probabilidad de encontrar lesión en el SNC se relaciona con una serie de factores de riesgo presentes al momento del trasplante, siendo mayor cuando se usa anti-CD3 durante los episodios de rechazo, incompatibilidad del estado para CMV (un receptor CMV-negativo que recibe un órgano de donante CMV-positivo), paciente seronegativo para EBV receptor de un órgano no renal. Con estas condiciones, una serie de la Clínica Mayo (Rochester, EE.UU), estimó un riesgo de presentación de PTLD en el SNC en 654 (IC_{95%} de 368-1162). Sin embargo, este valor es cuestionable en los adultos, donde la

gran mayoría de los pacientes son seropositivos para CMV y EBV al momento del trasplante. Nuestro caso no tenía serología establecida para los agentes EBV y CMV al momento del trasplante, pero el tratamiento inmunosupresor que venía recibiendo incluía ciclosporina (1.7mg/kg/día) y MMF. A pesar de esta dosis, la inmunosupresión podría constituir uno de los principales factores desencadenantes en el presente caso.

Respecto de la presentación clínica, la mayoría de los pacientes tienen manifestaciones neurológicas no específicas. Se ha identificado como síntoma dominante a la cefalea (34%), seguida en frecuencia por hemiparesia (33%), ataxia (29%) afasia (20%) y otros cambios mentales (36%) (20). También se han publicado algunos casos donde la impresión diagnóstica inicial suele confundirse con una infección del SNC (toxoplasmosis), aunque el antecedente de trasplante y las características neuroradiológicas son factores clave en la orientación inicial (18).

En su mayoría, los hallazgos en la RM tienden a seguir los patrones de los LPSNC (21), encontrando lesiones multifocales intra-axiales, con predominio supratentorial (61% a 88%), con predilección hacia la zona periventricular y de los núcleos grises de la base (75%). Es infrecuente el compromiso leptomeníngeo o de la médula espinal. Las imágenes obtenidas en las secuencias T2 tienden a mostrar lesiones hipointensas con aumento en la señal perilesional correspondiente a edema vasogénico, mientras que en las secuencias T1 precontraste, las lesiones se muestran hipointensas en comparación con la corteza normal. Una vez contrastadas las lesiones presentan patrones variables que comprenden el realce heterogéneo en la mayoría (56%), homogéneo (41%) y anular (29%) (20,22). El uso de la espectroscopia por resonancia magnética de protones otorga algunas claves sobre la información metabólica in vivo. En el LPSNC, al igual que en otros tumores del SNC se observa un aumento marcado de la colina (Cho), con una disminución de los picos de N-acetil-aspartato (NAA). La presencia de picos de lípidos sobre las zonas no necróticas de la lesión expansiva es el signo más específico y sugestivo de LPSNC (23). Este caso se presentó con una lesión única que comprometía los núcleos grises de la base, hipointensa en T2, con realce homogéneo con el medio de contraste y un patrón característico por espectroscopia, lo que

permitió sospechar como primera posibilidad el diagnóstico de un PLTD.

Como parte del abordaje diagnóstico resulta imprescindible realizar una estadificación completa, incluyendo la imagenología corporal y el estudio de médula ósea. La evaluación del líquido cefalorraquídeo muestra elevación de la concentración proteica en sólo 1 de cada 20 casos, y en 1 de 12 la citología y la citometría de flujo permiten hacer el diagnóstico (20). La estadificación debe comprender un examen ocular completo debido a la repercusión del compromiso vítreo, aunque hasta la fecha no se ha reportado infiltración ocular por PTLT-PSNC. De manera similar al LPSNC, la biopsia solo requiere la obtención de una pequeña muestra con un mínimo riesgo de morbilidad, por lo que la mayoría de los autores coinciden en que sea realizada bajo guía estereotáxica (22).

Con regularidad, el informe de la patología reporta linfomas de célula grande hasta en 39%. Castellano-Sánchez y colaboradores (23) realizaron una descripción histopatológica de doce pacientes con PTLT-PSNC, concluyendo que el 100% de los casos fueron clasificados como monomórficos, compuestos por células grandes transformadas con un núcleo irregular y nucléolos prominentes, actividad mitótica incrementada, con una distribución perivascular y alineación en forma laminar y concéntrica, y con necrosis entre el 30-90%. El análisis por inmunohistoquímica evidenció positividad para CD20 en el 100%, aunque por citometría de flujo los hallazgos de restricción de cadenas livianas no tuvieron ninguna preferencia. El 91% de los especímenes evaluados mostró positividad para el EBV por FISH o inmunohistoquímica; lo cual se ha confirmado en otras series (20, 24), que reportaron subtipos histológicos hasta en el 22%. Si bien en el contexto de los PTLT sistémicos la negatividad para el EBV pareciera implicar una pobre respuesta a la terapia (17), en los casos de PTLT-PSNC no hay información disponible sobre su significado terapéutico.

El abordaje terapéutico de los casos de PTLT-PSNC representa un reto. De manera congruente con las recomendaciones iniciales consensuadas por los grupos de trabajo de los casos de PTLT sistémicos (17), se tiende a la reducción de la inmunosupresión (RIS), especialmente en quienes se espera una alta tasa de remisión (mayor de 90% en

presencia de LDH normal, sin compromiso multisistémico ni disfunción orgánica secundaria) (25). Sin embargo, debido a las restricciones que impone la BHE, la alta frecuencia de lesiones monomórficas y el compromiso en el SNC, es infrecuente que los clínicos se limiten a abordar los casos sólo mediante RIS. Adicionalmente, los puntajes pronósticos y predictores pudieran no ser útiles en este contexto, como consecuencia de las características propias de los PTLT-PSNC.

En los casos de PTLT sistémicos se utiliza el puntaje desarrollado por Choquet y colaboradores (11) para determinar la probabilidad de regresión de la lesión con la instauración de la RIS y la monoterapia con rituximab dependiendo de 3 factores que otorgan cada uno un punto: LDH elevada, la edad mayor de 60 años y el estado funcional evaluado con ECOG mayor o igual a 2. La suma de estos factores clasifica al paciente en bajo riesgo (0 puntos), riesgo intermedio (1 punto) o alto (2 ó 3 puntos) y lo correlaciona proporcionalmente con la supervivencia a 1 y 2 años, delimitando subpoblaciones que son candidatas a intervenciones más agresivas (26). No obstante, es necesario tener en cuenta que dentro de la historia natural del PTLT-PSNC hasta el 76% de los casos presentan LDH en rangos normales (20), y el compromiso intra-axial se asocia con una mortalidad de 67% como consecuencia de la progresión de la enfermedad (18).

Se ha observado en múltiples series una gran variabilidad en las estrategias terapéuticas utilizadas. Por ejemplo, el registro de Cincinnati mostró el uso de radioterapia en el 63% (tanto en monoterapia como en combinación). Como reflejo de la experiencia obtenida en los casos de LPSNC, el HID-MTX y la radioterapia de consolidación (RT) electiva se consideran el estándar de primera línea en el tratamiento. Este esquema se implementó a partir de los resultados de un experimento clínico que incluyó pacientes con PTLT-PSNC postrasplante renal (24); el antifolato se administró cada 2 semanas, concomitante con una hidratación agresiva con cristaloides, alcalinización de la orina y rescates con ácido fólico. El esquema propuesto contemplaba las reducciones de las dosis en cada ciclo según la función renal, hasta administrar 8 ciclos; en caso de toxicidad limitante se proponía transición a radioterapia. En los casos donde se evidenciaba una remisión completa, se

iniciaba terapia de mantenimiento con MTX. Tras una aproximación inicial con RIS por un promedio de 8.3 días, 6 pacientes fueron llevados a tratamiento con HID-MTX, cuatro alcanzaron respuesta completa después de un promedio de 8.25 ciclos (rango 2-12). La toxicidad dominante estuvo constituida por náuseas y elevación de los valores de creatinina sérica hasta un máximo de 4 mg/dL. Al término del seguimiento promedio de 29 meses, dos pacientes alcanzaron y mantuvieron la respuesta completa.

Con el fin de disminuir la toxicidad renal, se exploró el uso de inmunoterapia por vía intratecal, intervención que atraviesa la BHE. Es posible implementar un reservorio de Ommaya para tal fin, dispositivo que otorga acceso directo al espacio intratecal (27). Hasta el momento, sólo hay un reporte en un paciente pediátrico postrasplante cardíaco en quien se administró un anticuerpo monoclonal anti-CD21 por esta vía, alcanzando y manteniendo la respuesta completa del PTLD-PSNC tras 7 meses de seguimiento (28).

La experiencia respecto al uso de anticuerpos monoclonales administrados por vía intravenosa es muy limitada, encontrándose en estudios preclínicos una biodisponibilidad intratecal del 0.1% al usar la vía intravenosa (29). Sin embargo, se ha sugerido la posibilidad de encontrar una disrupción local de la BHE en los sitios comprometidos por el fenómeno linfoproliferativo, motivo por el cual se podrían obtener mayores concentraciones de los agentes terapéuticos sobre el lecho tumoral (30). Cuatro reportes que incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de PTLD-PSNC y recibieron rituximab (Anticuerpo monoclonal anti CD20) a dosis estándar o elevadas (mayores de 375mg/m²/semana por 4 semanas o más) por vía intravenosa sustentan esta hipótesis (Tabla 1). Aún se requieren estudios prospectivos que permitan evaluar la eficacia y seguridad de esta estrategia terapéutica en mayor profundidad y a largo plazo.

Aunque este paciente presentó una toxicidad renal de carácter leve y tardía (tras completar cinco

TABLA 1. EXPERIENCIA EN LA LITERATURA CON EL USO DE RITUXIMAB INTRAVENOSO EN PTLD-PSNC.

N	Edad al diag.	Tipo de trasplante	Dosis y vía del rituximab	Tipo de PTLD	EBV	Resultado	Ref
1	5 años	TOS: Renal	8 ciclos: 1° 375mg/m ² , 2° 1g/m ² , 6 restantes 1.5 g/m ² . A la recaída 4 ciclos manejado con igual esquema de escalamiento.	P	(+)	RC, luego recaída a los 4.5 meses, luego RC hasta 18 meses	(31)
2	1) 7 meses 2) 12 meses	TACH	1) 4 ciclos de 375mg/m ² 2) 8 ciclos de 375mg/m ²	M	(+)	RP en ambos casos, 1 mortalidad antes de completar el seguimiento	(32)
7	No especificado	TOS	Dosis y ciclos no especificados	M	No especificado	RC en 6 pacientes, RP en 1 paciente	(20)
1	50 años	TOS: Renal	4 ciclos: 1° 375mg/m ² , 2° 1g/m ² , 2 restantes 1.5 g/m ² .	M	(+)	RC mantenido hasta 1 año de seguimiento	(33)

PTLD-PSNC: Desorden linfoproliferativo postrasplante primario de sistema nervioso central; EBV: virus de Epstein-Barr; TOS: Trasplante de órgano sólido; TACH: Trasplante alogénico de células hematopoyéticas; M: Monomórfico; P: Polimórfico; RC: Respuesta Completa; RP: Respuesta Parcial.

ciclos de quimioterapia), se logró prevenir de manera adecuada la mucositis usando el tratamiento de soporte. Consideramos que este caso se suma a los 11 anteriormente comentados, en los que se alcanza respuesta con la adición del monoclonal, hecho que contribuye a la respuesta tumoral y a la mejoría clínica y al mejor desempeño neurocognitivo, observado en este paciente.

CONCLUSIONES

El presente caso ilustró un abordaje diagnóstico y terapéutico integral para el PTLD-PSNC, una complicación postrasplante poco frecuente que se caracteriza por un pronóstico adverso. Mediante un enfoque multidisciplinario, se inició un esquema de tratamiento con la combinación R-HIDMTX alcanzando una muy buena respuesta, con mejoría en los desenlaces clínicos neurocognitivos.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la colaboración de los servicios de Neurocirugía e Imágenes Diagnósticas del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

REFERENCIAS

1. **ROCKVILLE US.** Department of Health and Human Services HRSA, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation. Chapter 1: Trends in Organ Donation and Transplantation in the United States, 1999-2008; 2009. [acceso 08 de noviembre de 2011]. Disponible en: http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009/Chapter_I_AR_CD.htm?cp=2#1.
2. **ACTO.** Cifras. Bogotá: Asociación Colombiana de Trasplantes de Organos (ACTO); 2008. [acceso 30 de enero de 2011]. Disponible en: www.actocol.org.
3. **VEGSO G, HAJDU M, SEBESTYEN A.** Lymphoproliferative Disorders After Solid Organ Transplantation-Classification, Incidence, Risk Factors, Early Detection and Treatment Options. *Pathol Oncol Res.* 2011;17:443-454.
4. **ABERG F, PUKKALA E, HOCKERSTEDT K, SANKILA R, ISONIEMI H.** Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl.* 2008;14:1428-1436.
5. **TAYLOR AL, MARCUS R, BRADLEY JA.** Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56:155-167.

6. **HARRIS N, SWERDLOW S, FRIZZERA G, KNOWLES D.** Post-transplant lymphoproliferative disorders. En: Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, eds. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001:264-269.
7. **GULLEY ML, TANG W.** Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:350-366.
8. **LEBLOND V, DAVI F, CHARLOTTE F, DORENT R, BITKER MO, SUTTON L, ET AL.** Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity?. *J Clin Oncol.* 1998;16:2052-2059.
9. **MORTON LM, LANDGREN O, CHATTERJEE N, CASTENSON D, PARSONS R, HOOVER RN, ET AL.** Hepatitis C virus infection and risk of posttransplantation lymphoproliferative disorder among solid organ transplant recipients. *Blood.* 2007;110:4599-4605.
10. **AMBINDER RF, MANN RB.** Detection and characterization of Epstein-Barr virus in clinical specimens. *Am J Pathol.* 1994;145:239-252.
11. **CHOQUET S, LEBLOND V, HERBRECHT R, SOCIE G, STOPPA AM, VANDENBERGHE P, ET AL.** Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2006;107:3053-3057.
12. **SCHNECK SA, PENN I.** Cerebral neoplasms associated with renal transplantation. *Arch Neurol.* 1970;22:226-233.
13. **EICHLER AF, BATCHELOR TT.** Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. *Neurosurg Focus.* 2006;21:e15.
14. **BATCHELOR T, LOEFFLER JS.** Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1281-1288.
15. **BATCHELOR T, CARSON K, O'NEILL A, GROSSMAN SA, ALAVI J, NEW P, ET AL.** Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol.* 2003;21:1044-1049.
16. **SCHNECK S, PENN I.** De-Novo brain tumours in renal-transplant recipients. *The Lancet.* 1971;297:983-986.
17. **PARKER A, BOWLES K, BRADLEY JA, EMERY V, FEATHERSTONE C, GUPTE G, ET AL.** Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol.* 2010;149:675-692.
18. **PENN I, PORAT G.** Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. *Transplantation.* 1995;59:240-244.
19. **EVENS AM, DAVID KA, HELENOWSKI I, NELSON B, KAUFMAN D, KIRCHER SM, ET AL.** Multi-center analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol.* 2010;28:1038-1046.

-
20. CAVALIERE R, PETRONI G, LOPES MB, SCHIFF D. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Cancer*. 2010;116:863-870.
21. TANG YZ, BOOTH TC, BHOGAL P, MALHOTRA A, WILHELM T. Imaging of primary central nervous system lymphoma. *Clin Radiol*. 2011;66:768-777.
22. ABREY LE, BATCHELOR TT, FERRERI AJ, GOSPODAROWICZ M, PULCZYNSKI EJ, ZUCCA E, ET AL. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:5034-5043.
23. CASTELLANO-SANCHEZ AA, LI S, QIAN J, LAGOO A, WEIR E, BRAT DJ. Primary central nervous system posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2004;121:246-253.
24. NABORS LB, PALMER CA, JULIAN BA, PRZEKWA AM, KEW CE. Isolated central nervous system posttransplant lymphoproliferative disorder treated with high-dose intravenous methotrexate. *Am J Transplant*. 2009;9:1243-1248.
25. TSAI DE, HARDY CL, TOMASZEWSKI JE, KOTLOFF RM, OLTOFF KM, SOMER BG, ET AL. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation*. 2001;71:1076-1088.
26. CHOQUET S, LEBLOND V, HERBRECHT R, SOCIE G, STOPPA A-M, VANDENBERGHE P, ET AL. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2006;107:3053-3057.
27. ELDER JB, CHEN TC. Surgical interventions for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus*. 2006;21:e13.
28. STEPHAN JL, LE DEIST F, BLANCHE S, LE BIDOIS J, PEUCHMAUR M, LELLOUCH-TUBIANA A, ET AL. Treatment of central nervous system B lymphoproliferative syndrome by local infusion of a B cell-specific monoclonal antibody. *Transplantation*. 1992;54:246-249.
29. RUBENSTEIN JL, COMBS D, ROSENBERG J, LEVY A, MCDERMOTT M, DAMON L, ET AL. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood*. 2003;101:466-468.
30. WONG ET, TISHLER R, BARRON L, WU JK. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer*. 2004;101:139-145.
31. TRAUM AZ, RODIG NM, PILICHOWSKA ME, SOMERS MJ. Central nervous system lymphoproliferative disorder in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2006;10:505-512.
32. KORDELAS L, TRENSCHEL R, KOLDEHOFF M, ELMAAGACLI A, BEELEN DW. Successful treatment of EBV PTLD with CNS lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Onkologie*. 2008;31:691-693.
33. PATRICK A, WEE A, HEDDERMAN A, WILSON D, WEISS J, GOVANI M. High-dose intravenous rituximab for multifocal, monomorphic primary central nervous system posttransplant lymphoproliferative disorder. *J Neurooncol*. 2011;103:739-743.