

ARTÍCULO ORIGINAL**BAJA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE RENAL CON USO PREDOMINANTE DE ALEMTUZUMAB***LOW INCIDENCE OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE POST KIDNEY TRANSPLANTATION WITH PREVALENT USE OF ALEMTUZUMAB.*

John Fredy Nieto-Ríos¹, Arbey Aristizabal-Alzate¹, Catalina Ocampo-Kohn¹, Juan José Vanegas-Ruiz¹, Catalina Velez-Echeverri¹, Lina María Serna-Higuera¹, Daniel Camilo Aguirre², Carlos Yepes-Delgado³, Gustavo Zuluaga-Valencia¹

1-Sección Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

2-Daniel Camilo Aguirre, Instituto de Investigaciones Médicas Universidad de Antioquia, Antioquia, Colombia

3-Carlos Enrique Yépez Delgado, Sección de investigación, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014; 34 (1) Pág. 21- 26

RESUMEN

Introducción: Se conoce que la incidencia de malignidad es significativamente mayor en los pacientes trasplantados que en la población general. La incidencia de enfermedad linfoproliferativa post trasplante (PTLD) es aproximadamente de 1% a 2% en los receptores de trasplante renal. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la incidencia de PTLD en el seguimiento de pacientes trasplantados de riñón entre el 2005 y el 2010. **Material y Métodos:** Se tomaron de forma retrospectiva los datos de pacientes trasplantados de riñón entre los años 2005 a 2010 para determinar el número de casos de PTLD según el esquema inductor usado. **Resultados:** Se trasplantaron 425 pacientes en el periodo 2005 - 2010. Recibieron alemtuzumab 76.2%, daclizumab 10.7%, basiliximab 3.6% y timoglobulina 2.4%. No recibieron inducción con anticuerpos el 7 %. Durante este tiempo se presentaron 2 casos de PTLD: 1 con mieloma múltiple y otro con linfoma. Uno de ellos recibió alemtuzumab y otro timoglobulina. **Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes donde se usó predominantemente

alemtuzumab, la incidencia de PTLD fue más baja que lo reportado en estudios previos.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad linfoproliferativa asociada al trasplante; trasplante renal; alemtuzumab

ABSTRACT

Introduction: It is well known that the incidence of malignancy is significantly higher in transplanted patients than in general population. The incidence of lymphoproliferative disease post-transplantation (PTLD) is approximately of 1% to 2% in kidney transplantation recipients. The main objective of this study was to evaluate the PTLD incidence when monitoring kidney transplanted patients between the years 2005 and 2010. **Material and Methods:** Kidney transplanted patients' data was retrospectively taken between the years 2005 to 2010 in order to determine the number of PTLD cases according to the inductor scheme used. **Results:** 425 patients were transplanted between 2005 and 2010. They received alemtuzumab 76.2%,

daclizumab 10.7%, basiliximab 3.6% and thymoglobulin 2.4%. The 7% did not receive antibody induction. During this period 2 cases of PTLD occurred: One with multiple myeloma and the other with lymphoma. One of them had been treated with alemtuzumab and the other with thymoglobulin. **Conclusions:** The PTLD incidence in our group, where alemtuzumab was used predominantly as inductor, was very low; this might suggest that alemtuzumab is a medication that does not increase the risk of this kind of neoplasia.

KEYWORDS: Lymphoproliferative disease associated to transplantation; kidney transplantation; alemtuzumab

INTRODUCCIÓN

El término enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación no controlada de células linfoides que se presenta posterior al trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas ⁽¹⁾; fue descrita por primera vez en 1968 por Doak y colaboradores ⁽²⁾; de acuerdo a la organización mundial de la salud, la PTLD se divide en cuatro categorías (clasificación basada en criterios moleculares, morfológicos e inmunofenotípicos): 1) lesiones tempranas; 2) lesiones polimórficas ambas asociada al virus del Epstein-Barr, 3) lesiones monomórficas dentro de las cuales se encuentra el mieloma de células plasmáticas 3) y 4) linfoma de Hodgkin clásico. Lesión altamente agresiva similar al linfoma de células B grandes ^(2,4).

La PTLD es de las malignidades más comunes después del trasplante de órganos, siendo responsable del 20% de las lesiones malignas en los pacientes trasplantados ^(5,6), con una incidencia del 1 al 3% en los trasplantes renales ⁽⁷⁾, lo cual es 30 a 50 veces mayor que en la población general ⁽⁸⁻¹²⁾, entre los principales factores de riesgo asociados para presentar PTLD se encuentran el grado de inmunosupresión global, el estado serológico del receptor para el virus del Epstein-Barr (VEB) ¹ La presencia de rechazo agudo y la enfermedad por Citomegalovirus. Aunque el papel de cada agente inmunosupresor es poco claro, el uso de agentes de induc-

ción monoclonales y policlonales se ha relacionado con mayor riesgo de PTLD ⁽¹³⁾; esta asociación ha llevado a considerar que la depleción de la célula T predispone a PTLD.

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 que causa una depleción profunda de los linfocitos y ha sido usado como agente de inducción en trasplante, sin embargo, comparado con otros agentes de inducción el número de pacientes tratados es relativamente bajo y con poco tiempo de seguimiento, por tanto no se pueden sacar conclusiones definitivas respecto a su relación con PTLD.

En el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) se usan diferentes agentes de inducción con el propósito de disminuir la incidencia de rechazo agudo en el post trasplante inmediato. El objetivo primario de este estudio fue determinar la incidencia de PTLD según el medicamento de inducción usado. Los objetivos secundarios fueron estimar la sobrevida del injerto, la sobrevida del paciente, eventos de rechazo agudo y la influencia de los otros factores involucrados reportados en la literatura científica para el desarrollo de PTLD.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección y descripción de participantes

El presente estudio se desarrolló en el HPTU de la ciudad de Medellín (Colombia) donde se realizó un análisis retrospectivo de una base de datos construida con información de pacientes trasplantados de riñón entre marzo de 2005 y diciembre de 2010. El grupo analizado se compone de 425 pacientes tanto adultos como pediátricos e incluyó primer trasplante y retrasplante.

Se buscaron variables como el tipo de inducción recibida y otras características importantes que se han asociado con desarrollo de PTLD, entre las cuales estuvieron el tipo de inmunosupresión de mantenimiento, la presencia de rechazo agudo, el estado serológico del receptor (Epstein Bar y Citomegalovirus), el tipo de donante (vivo o fallecido), la edad del receptor tanto pediátrico como adulto. En los pacientes con diagnóstico de PTLD se recolectó información sobre etiología de la enferme-

dad renal crónica, duración de la terapia de reemplazo renal previo al trasplante, tipo de donante, terapia de inducción y protocolo de mantenimiento recibido, episodios previos de rechazo agudo, profilaxis antiviral recibida, tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico de PTLD, tipo de PTLD, diagnóstico histopatológico, terapia recibida y resultados.

El protocolo de inmunosupresión usado en el HPTU incluyó en la mayoría de los casos inducción con Alemtuzumab 30 mg (intravenoso o subcutáneo) previo al trasplante, Metilprednisolona en dosis decreciente por 3 días por vía intravenosa, Prednisolona oral a partir del cuarto día a dosis de 10 mg/día, además un anticalcineurínico oral con dosis individualizada para cada paciente (Ciclosporina en casos de pacientes de riesgo estándar o Tacrolimus para pacientes de alto riesgo de rechazo). Cuando se usó Alemtuzumab, un tercer componente oral de la inmunosupresión de mantenimiento (los antimetabolitos Azatioprina ó Micofenolato) se introducía tardíamente (generalmente luego del tercer mes) o antes según el riesgo del paciente. Cuando no se usó Alemtuzumab el antimetabolito fue introducido más precozmente en el primer mes.

Este estudio contó con la aprobación del comité de ética del Hospital Pablo Tobón Uribe. Se siguieron las normas sobre aspectos éticos de la investigación en seres humanos contenidos en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y se conservó la confidencialidad de los pacientes incluidos en el estudio.

Análisis Estadístico

Inicialmente se caracterizó la población trasplantada según las variables de interés y se realizaron pruebas de normalidad. Para comparar los datos de los grupos estudiados se realizaron pruebas de χ^2 de Pearson al cruzar con variables como sexo, comorbilidades, tipo de inducción y los desenlaces como PTLD. Cuando se buscaron diferencias de variables se realizaron pruebas U de Mann-Whitney. Las tasas de PTLD fueron calculadas usando el método no paramétrico de Kaplan-Meier (KM). Se compararon las curvas de KM con la prueba de log rank. La base de datos se construyó en Ac-

cess y se analizó en el software SPSS 19.

RESULTADOS

Durante el periodo 2005-2010 se realizaron 425 trasplantes renales, 60.5% eran hombres, la edad promedio fue de 43 años (DE 14,6); la causa de la insuficiencia renal crónica terminal fue diabetes mellitus en el 14,6%, glomerulopatías 12,2%, hipertensión arterial 11,5%, poliquistosis renal 7,1%, desconocida 30% y otros 24,6% (lupus, malformaciones urinarias, reflujo vesico-ureteral, enfermedad de Alport, vejiga neurogénica e infecciosa, nefritis túbulo intersticial, etc). En el 91,1% fue el primer trasplante renal, 8,7% segundo y 0,2% tercer trasplante; el tiempo de isquemia fría promedio fue de 15,6 horas. El tiempo de seguimiento evaluado tuvo una media de 21,1 meses (DE 16,7). La supervivencia del paciente y del injerto a tres años fue de 94,1% y 89,2% respectivamente.

Al evaluar la terapia de inducción recibida encontramos que el 76,2% recibieron alemtuzumab, 10,7% daclizumab, 3,6% basiliximab y 2,4% timoglobulina; el 7% de los pacientes no recibieron inducción con anticuerpos.

La serología IgG para Citomegalovirus previo al trasplante era positiva para el 91,5% de los pacientes y para VEB 90%. La terapia de mantenimiento utilizada fue esteroides en el 100%, ciclosporina 86,7%, tacrolimus 10,3%, azatioprina 21,8%, micofenolato 17% e inhibidores de proliferación M-TOR 13%. La proporción de rechazos agudos en el primer año fue del 10,8 % y la incidencia de infección por CMV fue 10%.

Durante el tiempo de seguimiento la incidencia de PTLD fue del 0,47%; en total se presentaron dos casos de PTLD: un mieloma múltiple y un linfoma de sistema nervioso central (incidencia de PTLD del 0,47%). Uno de ellos recibió alemtuzumab (incidencia del 0,3 % (1/321 pacientes) y otro timoglobulina (incidencia 10% 1/10). No hubo casos de PTLD en los pacientes sin inducción ni en los que recibieron basiliximab o daclizumab, las características de ambos pacientes se encuentran en la **Tabla 1**.

Tabla 1

características generales de los pacientes que desarrollaron PTLD.

| Variable | Paciente No. 1 | Paciente No. 2 |
|---|---|---|
| Edad (años) | 10 | 58 |
| Sexo | Femenino | Femenino |
| Primer trasplante | No | Si |
| Donante | Fallecido | Fallecido |
| Inductor | Timoglobulina | Alemtuzumab |
| Serología Epstein Barr | IgG positivo | IgG positivo |
| Serología CMV | IgG positivo | IgG positivo |
| Anticuerpos para Hepatitis C | Negativo | Negativo |
| Rechazo agudo previo | No | No |
| Inmunosupresión mantenimiento | Tacrolimus – micofenolato – prednisolona | Ciclosporina – prednisolona |
| Tiempo entre el trasplante y el diagnóstico de PTLD | 11 meses | 8 meses |
| Tipo de PTLD | Linfoma cerebral | Mieloma de células plasmáticas |
| Presencia de Epstein Barr | Positivo para Epstein Barr | Negativo para Epstein Barr |
| Terapia recibida | Rituximab, radioterapia y disminución de la inmunosupresión y cambio a sirolimus-micofenolato como terapia de mantenimiento | Disminución de la inmunosupresión, quimioterapia y trasplante de medula ósea autólogo |
| Perdida del injerto | No | No |
| Muerte del paciente | No | No |

DISCUSIÓN

La PTLD es una complicación potencialmente fatal en los pacientes trasplantados renales con una mortalidad reportada entre el 50-70%^(2,7); en nuestro estudio la incidencia de PTLD encontrada fue del 0,47%, mucha más baja que la reportada en estudios previos como el registro NAPRTC donde la incidencia documentada fue de 2,3%⁽¹⁾. Como hallazgo interesante los dos casos reportados se presentaron en periodos extremos de la vida (58 años y 10 años), similar a lo reportado en estudios previos como el de Opelz⁽²⁾. Lo anterior pudiera sugerir que este tipo de población tiene

mayor riesgo de desarrollar esta complicación lo cual debe ser tenido en cuenta a la hora de elegir la inmunosupresión.

El caso de PTLD reportado en el grupo de timoglobulina fue una paciente pediátrica que recibió un segundo trasplante y una inmunosupresión de mantenimiento potente para evitar rechazo (esteroides, tacrolimus y micofenolato). En este caso los factores predisponentes considerados como riesgo para desarrollar PTLD fueron: edad pediátrica, ser segundo trasplante y requerimiento de mayor inmunosupresión. En el caso de PTLD que ocurrió en el grupo de Alemtuzumab, el úni-

co factor de riesgo para el desarrollo de PTLD fue la edad avanzada al momento del trasplante; esta paciente tenía una electroforesis de proteínas en sangre normal, previa al trasplante, sin embargo existe la posibilidad de que el mieloma múltiple estuviera presente de forma subclínica desde antes del trasplante. A diferencia de otros estudios ^(14,15), en ninguno de los dos casos de nuestro estudio hubo asociación con episodios de rechazo agudo, infección por Citomegalovirus o por virus Epstein Barr.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de PTLD se relacionan con una respuesta inmunológica inadecuada para el control del crecimiento de las células tumorales ⁽⁷⁾, y entre ellos se ha implicado el uso de terapia inductora, al igual que la utilización de tacrolimus y ciclosporina ⁽²⁾; en el presente estudio donde en la mayoría de pacientes utilizamos alemtuzumab como inductor, la tasa de rechazo fue baja y sólo encontramos un caso de PTLD con el uso de este inductor. En el estudio de Kirk et al ⁽¹⁵⁾, donde se comparó la incidencia de PTLD con diversas estrategias de inducción, se encontró que la tasa de incidencia de PTLD con alemtuzumab fue similar al grupo sin inducción y al grupo de anticuerpos contra IL-2, y más baja que el grupo con timoglobulina; en un estudio retrospectivo de más de 100.000 trasplantes renales, la tasa de incidencia estandarizada de PTLD comparada con la población no trasplantada fue 21.5 (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 15.7-28.8, $p < 0.001$) para el OKT3; 4.9 (IC 95%: 1.6-11.5, $p = 0.008$) para la ATG (globulina antilinfocito de Fresenius); 29.0 (IC 95%: 12.5-57.1, $p < 0.001$) para el ATGAM (globulina antitimocito equina); 21.6 (IC 95%, 14.3-31.2; $p < 0.001$) para la Timoglobulina y 7.8 (IC95%: 4.4-12.9, $p < 0.001$) para los antagonistas de los receptores de la interleukina-2 ⁽¹⁶⁾.

Una de las posibles explicaciones propuestas por la cual el alemtuzumab no aumentaría la incidencia de PTLD es su efecto depletor en células T y B lo que evitaría la proliferación de clones de linfocitos anormales que son los causantes de este tipo de neoplasia; además el alemtuzumab es un inductor potente que permite utilizar regímenes de mantenimiento inmunosupresor menos agresivos por lo cual la menor inmunosupresión tendría un impacto positivo en cuanto al desarrollo de neoplasias ⁽¹⁴⁾.

En conclusión en esta cohorte de pacientes

trasplantados renales donde se usó predominantemente alemtuzumab como inductor, la incidencia de PTLD fue más baja que lo reportado en estudios previos; sin embargo se necesitan estudios comparativos con otras terapias inductoras y con tiempos de seguimiento prolongados para confirmar los hallazgos de nuestro estudio y de tal manera evaluar la seguridad en cuanto a incidencia de PTLD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cleper R, Ben Shalom E, Landau D et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric kidney-transplant recipients - a national study. *Pediatr Transplant* 2012; 16: 619-26.
2. Jagadeesh D, Woda BA, Draper J, Evens AM. Post transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 122-36.
3. Ninan MJ, Datta YH. Post-transplant lymphoproliferative disorder presenting as multiple myeloma. *Am J Hematol* 2010; 85: 635-7.
4. Franco A, Jiménez L, Sillero C et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in renal transplantation: two decades of experience. *Nefrología* 2010; 30: 669-75.
5. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1767-9.
6. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89: 1221-7.
7. Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, Moll MZ, Chadburn A, Gordon LI. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 383-94.
8. Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1997-2004.
9. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant* 2006; 6: 2735-42.
10. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514-6.
11. Cockfield SM, Preiksaitis JK, Jewell LD, Parfrey NA. Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allograft recipients. Clinical experience and risk factor analysis in a single center. *Transplantation*

1993; 56: 88–96.

12. Faull RJ, Hollett P, McDonald SP. Lymphoproliferative disease after renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2005; 80: 193–7.

13. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transpl* 2004; 4: 87–93.

14. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M et al. Dissociation of depletion induction and posttransplant lympho-

proliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am J Transplant* 2007; 7: 2619–25.

15. Martín-Gómez MA, Peña M, Cabello M et al. Posttransplant lymphoproliferative disease: a series of 23 cases. *Transpl Proc* 2006; 38: 2448–50.

16. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 1227–33.

Recibido en su forma original: 2 de diciembre de 2013

En su forma corregida: 14 de febrero de 2014

Aceptación final: 21 de marzo de 2014

John Fredy Nieto-Ríos

Sección de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Pablo Tobon Uribe, Medellín, Colombia

e-mail: johnfredynieto@gmail.com