

Comportamiento, curso y manejo de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante con compromiso ocular

Atilio A. Lombardi¹, Manuel J. Olivella A.¹, Jorge E. Massanisso¹,
Hernán García Rivello J.³, J. Oscar Croxatto^{1, 2, 3}

Resumen

Se presenta un niño de 10 años al que se le realizó un trasplante hepático y que desarrolló una enfermedad linfoproliferativa postrasplante con compromiso de segmento anterior 9 años más tarde. El diagnóstico fue realizado por citología de humor acuoso y confirmado con biopsia de iris y biología molecular. El tratamiento consistió en reducción de la inmunosupresión y radioterapia. El curso posterior fue de recidivas y regresiones de acuerdo con el régimen de inmunosupresión. A lo largo de una evolución de 8 años las manifestaciones clínicas siempre fueron localizadas al segmento anterior.

Palabras clave: enfermedad linfoproliferativa, trasplante hepático, iris

Behavior and management of post-transplant lymphoproliferative disease with ocular involvement

Abstract

A lymphoproliferative disorder involving the eye developed in a 10-year-old-boy nine years after liver transplantation. The diagnosis was made by fine needle aspiration cytology of the aqueous humor and confirmed by an iris biopsy and gene rearrangement studies. The iris lesions were managed initially by reducing immunosuppression followed by radiotherapy. The following years, the iris masses had a waxed and waned course along with the immunosuppressive regimen. Intraocular involvement remained the only manifestation of the disease five years after presentation.

Key words: post-transplant lymphoproliferative disease, liver transplantation, iris.

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2010; 4(1): 35-38

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPPT) es una complicación severa aunque rara, de los trasplantes de órganos sólidos¹. ELPPT representa un espectro de lesiones linfoproliferativas relacionadas con el virus de Epstein-Barr caracterizadas por una proliferación policlonal de linfocitos B infectados por VEB y que en algunos pacientes puede progresar a linfomas²⁻³. La mayoría de los casos publicados de ELPPT con compromiso ocular tienen escasa información sobre la evolución de estas lesiones a lo largo del tiempo. Se presenta un paciente con ELPPT desarrollado 9 años después de un trasplante hepático con un seguimiento evolutivo de 7 años.

Caso clínico

Niño de 10 años de edad, derivado al servicio de oftalmología en el año 2001 de la unidad de trasplantes por haber notado cambios de coloración del iris. El paciente había sido sujeto a un trasplante hepático al año de edad por esta-

dío terminal de enfermedad hepática originada en atresia biliar primaria y se mantenía en un régimen de inmunosupresión de 75 mg de ciclosporina-A dos veces por día.

En el momento de la consulta la agudeza visual era de 20/20 en ojo derecho (OD) y 20/50 en ojo izquierdo (OI). El ojo derecho no presentaba anormalidades. En el ojo izquierdo presentaba múltiples lesiones nodulares blanquecinas que se extendían a cámara anterior. El humor acuoso mostraba células y flare con múltiples precipitados queráticos en el tercio inferior de la córnea (fig. 1). La presión intraocular era de 12 mmHg en OD y 34 mmHg en OI. El examen del segmento posterior no reveló anormalidades. La hipertensión intraocular se trató con dorzolamida.

Se decidió realizar una punción aspiración por aguja fina y aspiración de humor acuoso. La muestra de 0,2 ml de humor acuoso aspirado mostró un infiltrado linfocitario constituido por linfocitos de tamaño intermedio, algunos con diferenciación plasmocitoide vinculable

Servicio de Oftalmología,
Hospital Italiano de
Buenos Aires.

²Fundación Oftalmológica
Argentina Jorge Malbran,
Buenos Aires.

³Servicio de Patología,
Hospital Italiano de
Buenos Aires.

Autor responsable:
Dr. Atilio Lombardi
Servicio de Oftalmología,
Hospital Italiano de
Buenos Aires,
Gascón 460, Buenos Aires,
atilio.lombardi@
hospitalitaliano.org

Nota:
presentado en Eastern
Ophthalmic Pathology Society,
Boston, MA, octubre 2005.

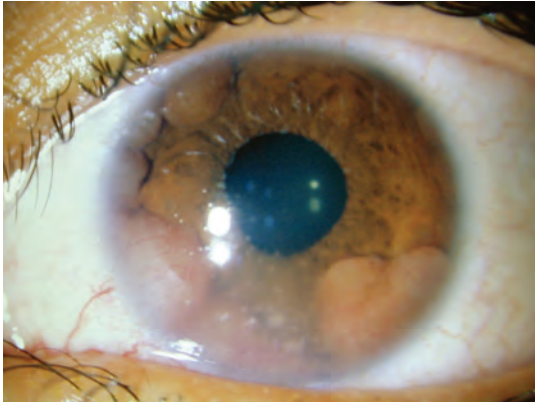


Figura 1. Nódulos rosados en el iris y precipitados queráticos en el momento de presentación.

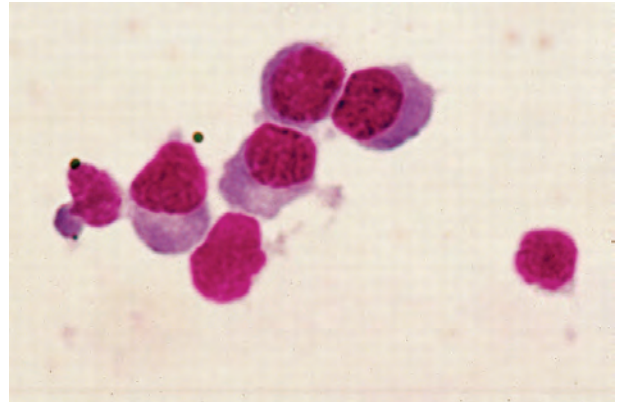


Figura 2. Células linfoides con diferenciación plasmocitoide en el humor acuoso (Diff-Quick, X400).

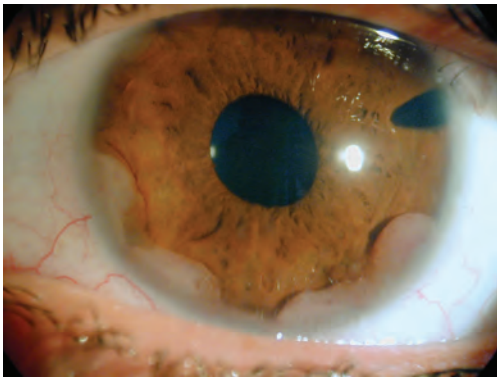


Figura 3. Recurrencia de los nodules luego de la regresión inicial.



Figura 4. Regresión de las lesiones en iris después de la radioterapia.

con enfermedad linfoproliferativa postrasplante (fig. 2).

Los resultados de tomografía computada de cabeza y cuello, tórax, abdomen y pelvis y resonancia nuclear magnética de sistema nervioso central no revelaron anomalías. La punción aspiración de médula ósea no mostró evidencias de compromiso extraocular. Se realizó serología para VEB que mostró infección activa ((VCA IgG > 1:1120, VCA IgM < 1:129, VCA IgA > 1:224). Con estos resultados, se redujo la dosis de ciclosporina y se comenzó tratamiento con aciclovir oral.

Durante el siguiente mes, las masas en el iris se fueron reduciendo de tamaño. Para determinar clonalidad se realizó la biopsia de un nódulo localizado en el iris. Los exámenes con inmunohistoquímica y biología molecular indicaron la presencia de una proliferación clonal de linfocitos B.

Dos meses más tarde, y debido al aumento de tamaño de los nódulos (fig. 3), se suspendió la ciclosporina y se estableció un tratamiento con aciclovir oral (800 mg qpd) y micofenolato mofetil 750 mg/d. La agudeza visual era 20/20 en ambos ojos y presentaba células en cámara anterior ++ y flare + con precipitados queráticos finos. Además, se realizó radioterapia con aplicador de Estroncio 90 y una dosis total de 3000 cGy. Las masas fueron desapareciendo

en los meses siguientes (fig. 4). Durante este período el paciente desarrolló rechazo del trasplante hepático requiriendo un aumento de la inmunosupresión.

Catorce meses después del diagnóstico inicial aparecieron nuevos nódulos a nivel inferior del iris en el mismo ojo afectado. La AV era 20/20 en ambos ojos y la PIO en el ojo afectado se elevó a 22 mmHg. Se indicó otra dosis de radioterapia de 1900 cGy. En el mes siguiente las masas había desaparecido dejando sinequias anteriores aisladas.

Durante los años siguientes no se observaron signos de recidiva ocular u otras localizaciones. En el año 2005, cuatro años después de la primera manifestación, nuevamente se observó la aparición de masas localizadas en iris que redujeron al reducir la inmunosupresión.

Comentarios

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante ha sido un entidad clínica por más de 20 años, con una prevalencia de 1% a 15% en pacientes trasplantados dependiendo de terapia inmunosupresora usada¹. Los factores de riesgo incluyen grupo de edad pediátrica, ausencia de exposición previa a virus de Epstein-Barr e inmunosupresión con tacrolimus o anticuerpos monoclonales anti-CD3¹.

Esta enfermedad puede presentar un rango de lesiones linfoproliferativas que van desde proliferaciones linfoides policlonales hasta linfoma no-Hodgkin agresivos con esquemas de clasificación específicos². La Organización Mundial de la Salud recomienda clasificarlos en tres categorías: a) lesiones precoces, b) ELPPPT polimórfico y c) linfomas monomórficos. A su vez, la última categoría es clasificada siguiendo las usadas en linfomas. La mayoría de los linfomas poseen alto grado de malignidad⁴. Otras variantes observadas incluyen linfoma de Burkitt y simil Burkitt, mieloma y linfomas de linfocitos T. La diferenciación entre las formas polimórficas y monomórficas suelen ser difíciles debido a que ambas pueden estar presentes en la misma muestra de tejido estudiado. A pesar de estas clasificaciones, tanto la histología como la clonalidad no permiten predecir el comportamiento biológico en todos los casos¹.

El tratamiento de esta enfermedad se realiza mediante regulación de la inmunosupresión y el agregado de aciclovir¹. En casos de linfomas se utiliza quimioterapia. El uso de radioterapia está indicado en localizaciones extraganglionares. El pronóstico depende de la edad del paciente y de la extensión de la enfermedad. Los niños con enfermedad localizada y proliferación policlonal tienen una supervivencia mejor que aquellos con lesiones monoclonales¹.

Las características clínicas de 17 casos publicados y el presentado aquí con manifestaciones oculares figuran en la tabla⁵⁻¹⁸. La edad de los pacientes en el momento de la consulta varía entre 18 meses y 67 años (media 17 años), el 81% de los casos ocurre en pacientes menores de 14 años. El sesenta y dos por ciento de los casos ocurrió luego de un trasplante hepático. El tiempo transcurrido entre el trasplante y la manifestación de la enfermedad varía entre 6 meses y 9 años (media 47 meses). Todos los pacientes presentaron serología positiva para infección activa por virus Epstein-Barr. En 7 casos se observó compromiso unilateral y bilateral en 10 casos.

El segmento anterior es la localización más frecuente (14 de 18, 82,3%). El segmento posterior estaba comprometido en 6 casos y la órbita en un caso. En 52,9% (9/17) de los casos había compromiso de otros órganos. Los diagnósticos histopatológicos fueron hiperplasia de células plasmáticas (5), polimórficos de linfocitos B (6), linfoma B de células grandes (3) y ELPPPT sin otra información (3). El tratamiento utilizado fue reducción del régimen de inmunosupresión en 12 de 13 casos con el agregado de aciclovir en la mayoría de los casos; y radioterapia en 6 de 13 casos con manifestaciones intraoculares. Tres pacientes con linfoma recibieron quimioterapia. De los 10 casos con información sobre el seguimiento (rango 1 a 48 meses), se observó regresión de las oculares en 10/10 pacientes, recidivas en 2/10 y regresión total en 6/10.

Todo paciente con antecedente de trasplante e infección activa por virus Epstein-Barr debe ser examinado por el oftalmólogo debido al riesgo de desarrollar ELPPPT con compromiso ocular. Cho y col. encontraron dos casos de compromiso ocular luego de examinar a 22 pacientes con ELPPPT¹⁴. Un estudio estadístico basado en este último trabajo consideró que el riesgo de compromiso ocular es 23% a los 3 años del inicio de ELPPPT¹⁵. Además, debido a que puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad, los oftalmólogos deben saber reconocer las formas oculares de presentación. El tratamiento, teniendo en cuenta la supervivencia del paciente con el trasplante, requiere para su manejo a lo largo del tiempo de la cooperación de un grupo interdisciplinario de trabajo.

Referencias

1. Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Ann Rev Med* 2005; 56: 29-44.
2. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995; 85: 552-65.
3. Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, Frizzera G et al. Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantation. *Ann Surg* 1983; 198: 356-69.
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink K, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield C. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
5. Brodsky MC, Casteel H, Barber LD, Kletzl M, Roloson GJ. Bilateral iris tumors in an immunosuppressed child. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 217-222.
6. Johnson B. Intraocular and central nervous system lymphoma in a cardiac transplant recipient. *Ophthalmology* 1992; 99: 987-92.
7. Kheterpal S, Kirkby Gr, Nueberger JM, Rosehtal Ar, Murray PI. Intraocular lymphoma after liver transplantation. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 507-8.
8. Robinson R, Murray P, Willshaw HE, Raafat F, Kelly D. Primary ocular posttransplant lymphoproliferative disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995; 32: 393-4.
9. Pomeranz HD, McEvoy LT, Lueder GT. Orbital tumor in a child with posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1422-3.
10. Clark WL, Scott IU, Murray TG, Rosa RH, Jr, et al. Primary intraocular posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1667-9.

11. Chan SM, Hutnik CM, Heathcote JG, Orton RB, Banerjee D. Iris lymphoma in a pediatric cardiac transplant recipient. *Ophthalmology* 2000; 107: 1479-82.
12. Demols PF, Cochaux PM, Velu T, Caspers-Velu L. Chorioretinal post-transplant lymphoproliferative disorder induced by the Epstein-Barr virus. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 93-5.
13. O'Hara M, Loyd III WC, Scribbick Fw, Gulley ML. Latent intracellular Epstein-Barr virus DNA demonstrated in ocular posttransplant lymphoproliferative disorder mimicking granulomatous uveitis with iris nodules in a child. *J AAPOS* 2001; 5: 62-3.
14. Cho AS, Holland GN, Glasgow BJ, Isenberg SJ, George BL, McDiarmid SV. Ocular involvement in patients with posttransplant lymphoproliferative disorder. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 183-9.
15. Cook T, Grostern Rj, Barney NP, Mills MD, Judd R, Albert DM. Posttransplantation lymphoproliferative disorder initially seen as iris mmas and uveitis. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 768-70.
16. Rohrbach JM, Krober SM, Teufel T, Kortmann RD, Zierhut M. EBV-induced polymorphic lymphoproliferative disorder of the iris after heart transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 44-50.
17. Attar L, Berrocal A, Warman R, Dubovy S, Paredes A, Chan Chi-Chao, Davis J. Diagnosis by polymerase chain reaction of ocular posttransplant lymphoproliferative disorder after pediatric renal transplantation. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 569-71.
18. Laurencio L, Aragón A, Erice E, Valle L, Sanchez Olguin D. Presentación intraocular de enfermedad linfoproliferativa postransplante. *Oftalmol Clin Exp* 2009; 3: 80-2.