

Dr. Jorge Vázquez Lamadrid,<sup>1</sup>  
Dra. Paulina Bezaury Rivas,<sup>1</sup>  
Dra. Josefina Alberú<sup>2</sup>

## Enfermedad linfoproliferativa del injerto renal

### RESUMEN

**Introducción.** El trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, ya que aumenta la sobrevida y en la mayoría de los casos la calidad de vida de los pacientes cuando se compara con la hemodiálisis. El importante desarrollo y evolución de técnicas quirúrgicas, así como de nuevos agentes para inmunosupresión como son: La ciclosporina, el OKT3 y el FK506, son los causantes del incremento en la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, desafortunadamente una de las complicaciones más graves que se presentan en este tipo de pacientes es la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT).

**Objetivos:** Demostrar la utilidad e importancia de los dife-

rentes métodos de imagen para el diagnóstico oportuno de la ELPT.

**Material y métodos:** Se realiza una descripción de los hallazgos de la ELPT con afección primaria al injerto en pacientes con trasplante renal por los diferentes métodos de diagnóstico así como la revisión de la literatura.

**Resultados:** Esta complicación se presenta como una secuela por inmunosupresión crónica y se cree que el virus Epstein Barr induce esta enfermedad en la mayoría de los pacientes. Aproximadamente 1% de los pacientes con trasplante renal pueden presentar esta complicación y la mayoría de las veces es fatal.

**Conclusión:** Las manifestaciones clínicas de la ELPT son inespecíficas o silenciosas, la mayoría de las veces se detectan cuando se estudia al pacien-

te por otras razones. Por lo tanto, es importante que el Radiólogo esté familiarizado con los hallazgos por la imagen de las diferentes manifestaciones de esta enfermedad con la finalidad de realizar un diagnóstico temprano e iniciar el tratamiento adecuado.

**Palabras clave:** Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT), ultrasonido (US), tomografía axial computarizada (TAC), tomografía axial computarizada helicoidal (TACH), tomografía axial computarizada helicoidal multicorte (TACHM), Resonancia Magnética (RM).

*continúa en la pág. 194*

<sup>1</sup> Del Departamento de Radiología e Imagen y del <sup>2</sup> Departamento de Trasplantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Copias (copies): Dr. Jorge Vázquez Lamadrid E-mail: docjvradiologo@yahoo.com

### Introducción

El trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, la sobrevida a un año para los injertos de origen cadavérico es de aproximadamente el 80%. Los injertos de donadores de origen cadavérico, pero compatibles, así como los de donadores vivos no relacionados, la sobrevida es hasta del 90% y del 95% en injertos que comparten antígenos de linfocitos idénticos. La vida media de un injerto de donador vivo relacionado varía

de 13 a 24 años, dependiendo de la histocompatibilidad. Las complicaciones más frecuentes del trasplante incluyen: Colecciones perirrenales, complicaciones vasculares, urológicas, infecciones, rechazo, nefrotoxicidad por tratamiento inmunosupresor, enfermedad recurrente y neoplasias.

La incidencia de neoplasias en este tipo de pacientes es del 6%, las más comunes son: El carcinoma cérvico uterino, piel, recto, sarcoma de Kaposi y linfoma. La ELPT representa el 20% de estos tumores. La frecuencia de la ELPT dependerá del tipo de trasplante: Hepático 2.2%, renal 1%, cardíaco 1.8% y corazón-pulmón del 4.6%.<sup>1</sup> La ELPT es una complicación poco frecuente, se asocia a la terapia inmunosupreso-

## ABSTRACT

**Introduction.** Renal transplant is the replacement treatment of choice, in patients with terminal chronic renal insufficiency, since it increases survival and in most of cases the patients' quality of life, when compared to hemodialysis. The significant development and evolution of surgical techniques, as well as new immunosuppressants such as: cyclosporine, OKT3 and FK506, are the main causes of patients survival increase. However, unfortunately, one of the more serious complications for this type of patients

is the Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD).

**Purpose:** To show usefulness and importance of different imaging methods for an appropriate diagnosis of PTLD.

**Material and methods:** A description of PTLD findings with primary affection to grafts in patients with renal transplant for the different diagnosis methods is made, as well as the literature review.

**Results:** This condition is given as chronic immunosuppression after effects; and it is believed that the virus Epstein Barr induces this disease for most of the patients. Approximately, 1% of patients with renal transplant may show this complication and most of the time the results is fatal.

**Conclusion:** Clinic manifestations of PTLD are non specific or silent, most of the times are detected when the patient is studied for other reasons. Consequently, it is important the radiologist is familiar with findings for imaging of different manifestations of this disease in order to have an opportune diagnosis and to begin the appropriate treatment.

**Key words:** Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD), ultrasound (US), computerized axial tomography (CAT scan), helicoidal computerized axial tomography (helicoidal CAT) multislice helicoidal computer axial tomography (MH-CAT), Magnetic Resonance (MR).

ra y se ha reconocido por más de 30 años, cuando esta complicación comenzó a aumentar repentinamente. Esta condición puede mostrar diferentes rangos, desde una simple hiperplasia hasta proliferación linfóide maligna, esto; ocasionado por una proliferación incontrolable y anormal de células B como respuesta inicial o a por reactivación de la infección por virus de Epstein Barr. Esta proliferación ocurre aproximadamente en el 1 al 15% de los pacientes dependiendo del órgano transplantado así como del tipo de terapia inmunosupresora. La máxima incidencia se observa en pacientes receptores de órganos como hígado o corazón, en pacientes que han recibido uno o más tratamientos con anticuerpos monoclonales anti CD3 o en aquellos cuya inmunosupresión primaria fue con tacrolimus. Se ha visto que en algunos casos, esta proliferación se revierte al reducir la inmunosupresión.

Existen otros factores de riesgo además de los anteriormente descritos como la edad y aunque no debe de tomarse como un riesgo independiente, esta alteración se presenta con mayor frecuencia en niños (0-18 años), con una mayor incidencia a los cinco años de edad. Este punto es importante, ya que es necesario realizar el trasplante en niños con sero negatividad al virus de Epstein Barr. La raza parece ser un factor importante, ya que existe un mayor riesgo en niños de raza blanca.

Esta rara alteración se ha convertido en un problema muy serio para el clínico, ya que es muy difícil

predecirla y desafortunadamente tiene un alto rango de morbilidad. La incidencia de la ELPT en el trasplante renal es usualmente del 1%, pero en algunos centros se ha reportado una incidencia hasta del 10%.<sup>2-5</sup>

## Hallazgos clínicos

Los hallazgos clínicos pueden ser múltiples, variados y complejos. En muchos pacientes los síntomas iniciales son inespecíficos, éstos incluyen: Fiebre, malestar general y pérdida de peso. Estos síntomas y signos deben poner alerta al clínico y pensar en la posibilidad de esta enfermedad. Además debemos considerar que la ELPT se puede presentar como fiebre de origen desconocido o puede imitar particularmente al rechazo crónico. Desafortunadamente, no existe una presentación clínica específica por lo que el diagnóstico definitivo se puede realizar en pocos meses, pero en algunos casos puede tardar hasta varios años; por lo tanto, es de gran importancia que clínicos, cirujanos y Radiólogos estén familiarizados con las diferentes manifestaciones que se presentan en esta enfermedad incluyendo los diferentes hallazgos por imagen con la finalidad de realizar lo antes posible un diagnóstico y tratamiento oportuno.<sup>6</sup>

La presentación más común es el aumento de tamaño súbito y doloroso del tejido linfóide que condiciona una lesión que puede ser de localización externa (cadenas cervicales) o localización interna (lesión intraab-

dominal o intracraneal). Los síntomas más importantes se relacionan con el órgano implicado y a los efectos secundarios que ocasiona el tumor tales como dolor abdominal, dificultad respiratoria, estridor y convulsiones. La afección del sistema nervioso central se asocia a un peor pronóstico.

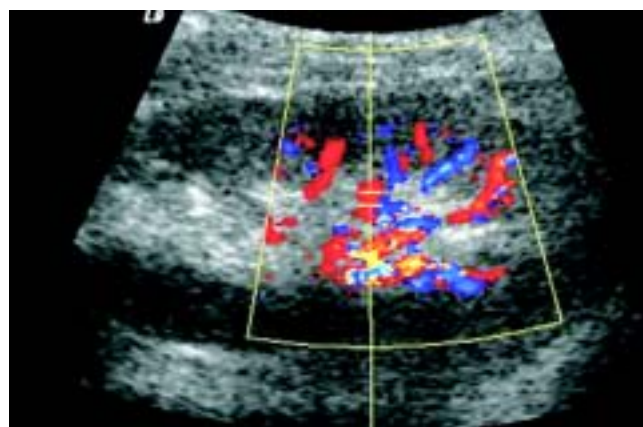
### Diagnóstico por imagen

La enfermedad extranodal es la manifestación más común (81%), la enfermedad nodal se presenta en el 22% de los casos. Característicamente se pueden observar una o múltiples lesiones por los diferentes métodos de imagen. La ELPT puede afectar cualquier órgano, víscera hueca, ganglios linfáticos retroperitoneales o pélvicos, musculatura retroperitoneal o peritoneo. Sin embargo, en múltiples estudios se ha concluido que el sitio de mayor afección por esta enfermedad es el injerto renal (47%).<sup>1</sup>

### Hallazgos normales y manifestaciones por imagen de la ELPT en el injerto renal ultrasonido

El ultrasonido (US) es el método de imagen de elección inicial y de seguimiento para identificar las diferentes complicaciones del trasplante incluyendo las de tipo neoplásico (*Figura 1*).

Los hallazgos por ultrasonido de la ELPT pueden ser múltiples. Desde una lesión focal, hipoeoica o heterogénea en el injerto, hasta la dilatación del sistema colector en los casos donde existe infiltración neoplásica exclusivamente en el hilio renal (*Figura 2*). Sin embargo, lesiones pequeñas o mal definidas pueden pasar desapercibidas por este método de imagen, sobre todo al inicio de la enfermedad. Cuando el ultrasonido no es concluyente, es necesario y relevante utilizar otros



**Figura 1.** Ultrasonido Doppler color del injerto normal. Se identifica el tamaño, la morfología, vascularidad y ecogenidad del trasplante de características normales.



**Figura 2.** Tomografía Computarizada. Posterior a la administración de contraste, se observa el injerto de características normales. Existe adecuada concentración y eliminación del material de contraste por el injerto y no hay evidencia de lesiones focales.

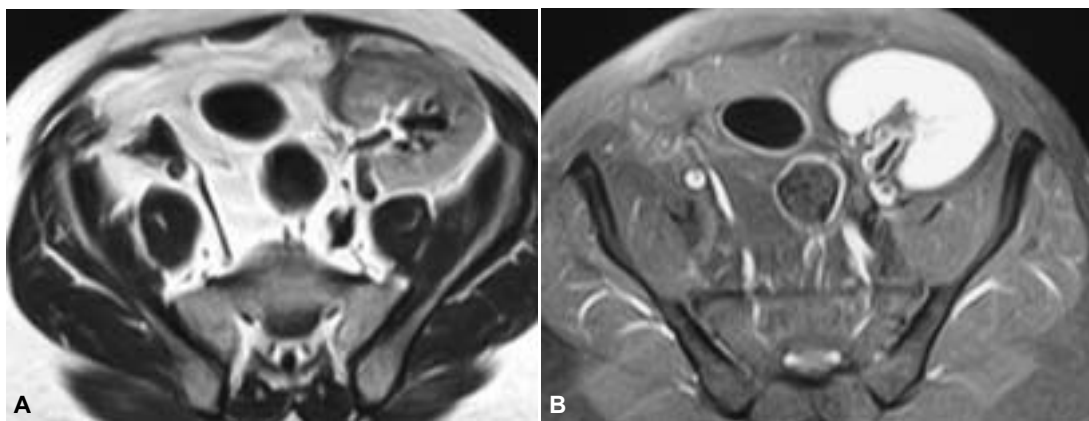
métodos de imagen para poder establecer el diagnóstico definitivo.<sup>8</sup>

### Tomografía Computarizada

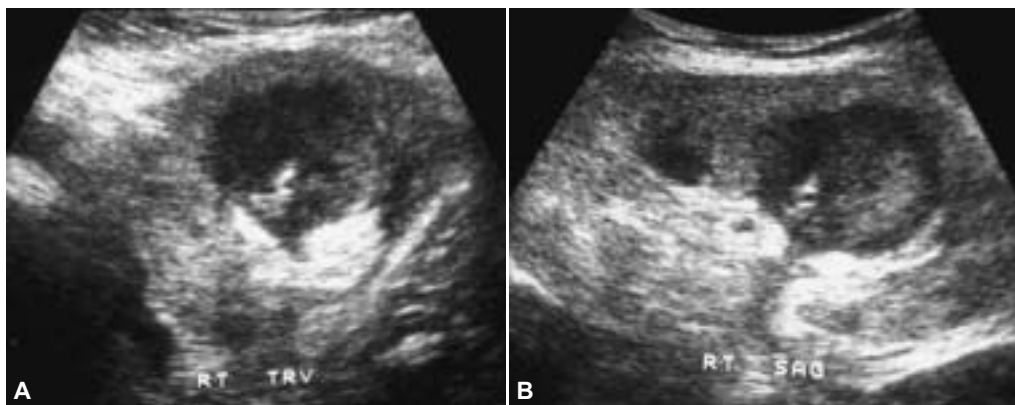
La TAC es el segundo método de elección para evaluar la morfología del injerto y además en la actualidad gracias al nuevo desarrollo de las modalidades como son la TAC helicoidal (TACH) y helicoidal multicorte (TACHM) es posible evaluar con gran precisión complicaciones urológicas y vasculares sin la necesidad de realizar métodos invasivos (*Figura 3*). Los hallazgos por TAC de esta rara complicación incluyendo las modalidades antes descritas, tampoco son específicas, pueden incluir una neoplasia hipodensa que se origina en el riñón trasplantado, sin reforzamiento posterior a la administración de material de contraste o una lesión hipodensa que refuerza únicamente en la periferia. La presencia de calcificaciones en la neoplasia representa necrosis tumoral o cambios posteriores al tratamiento.

Cuando el tumor crece en la pelvis renal puede causar obstrucción y dilatación de los sistemas colectores, por lo que será necesaria la colocación de un catéter de drenaje. Cuando la ELPT se localiza en el hilio renal, en la mayoría de los casos habrá encajonamiento de las estructuras vasculares del hilio. Esta predilección por la pelvis renal puede indicar predisposición en el desarrollo de la ELPT en la anastomosis.

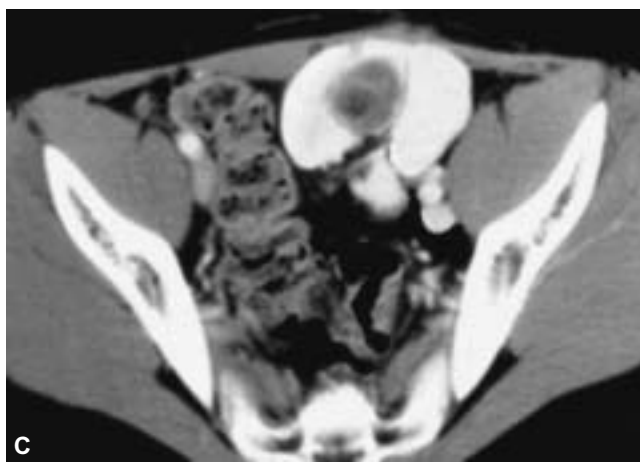
Este método de estudio también ha demostrado ser de gran utilidad para definir si la enfermedad se encuentra confinada al hilio renal o si existe ya afección a los ganglios linfáticos intraabdominales o pélvicos. El pronóstico es muy desfavorable ante una



**Figura 3.** Resonancia Magnética. **A)** Secuencia T1, **B)** Secuencia T2. Ambas secuencias de eco gradiente demuestran al injerto de características normales.



**Figura 4. (A y B)** Ultrasonido. Corte transversal y longitudinal del injerto renal en el cual se identifica claramente una neoplasia compleja, sólida, predominantemente hipoeoica, localizada en la región central cuyas dimensiones fueron de 4.1 x 3.3 x 3.1 cm en los ejes mayores. La biopsia guiada por US demostró linfoma no Hodgkin.



**Figura 4. C)** Tomografía helicoidal contrastada. En la región central del injerto se identifica con gran precisión, por el intenso reforzamiento del parénquima renal, la lesión ya antes descrita en el US. Dicha neoplasia es heterogénea por este método de estudio, aunque de predominio hipodensa debido a su naturaleza hipovascular.

es importante descartar la posibilidad de infiltración incipiente al hilio renal y es aquí donde la Resonancia Magnética juega un papel muy importante.

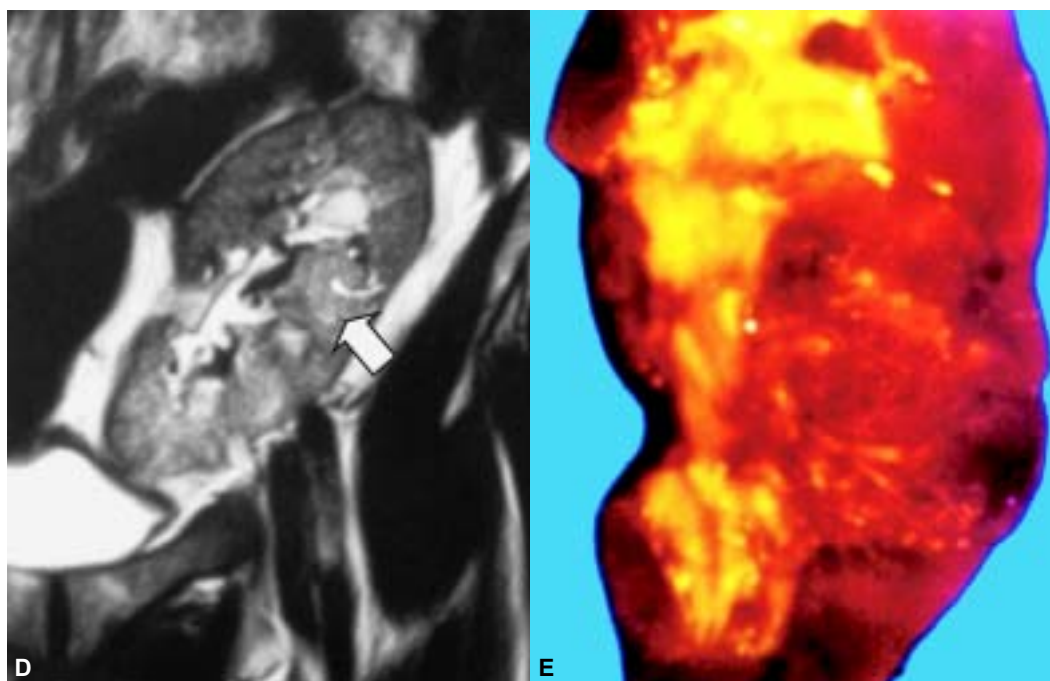
### Resonancia Magnética

Es una excelente modalidad para evaluar al paciente trasplantado. En la actualidad, las aplicaciones más importantes de este método para la diversa patología del injerto renal, es en aquellos pacientes con falla renal, en lesiones complejas o en aquellos pacientes con antecedente de reacción alérgica severa al material de contraste iodado. En cuanto al papel de la RM en el injerto renal, gracias a su impresionante facultad para caracterizar tejidos, tiene un gran potencial sobre la diferenciación las diferentes lesiones del injerto, lo que ha producido un sustancial efecto en el tratamiento (*Figuras 4a y 4b*).

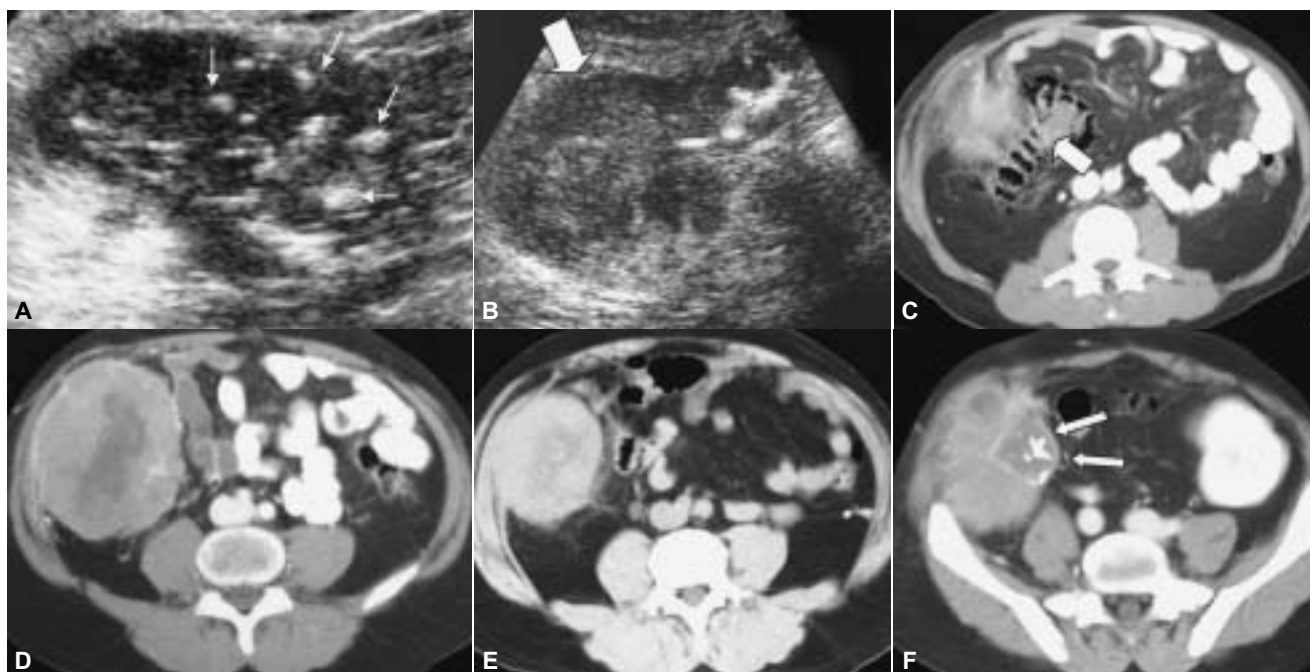
Los hallazgos más importantes por RM de la ELPT puede ser el de una lesión focal única, hipointensa en las secuencias T1 y T2, con moderado reforzamiento posterior a la administración de Gadolinio. Cuando la lesión se localiza en el hilio renal, se va a comportar como una lesión hipointensa en ambas secuencias (T1 y T2) y similar a los hallazgos por TAC las estructuras vasculares van a atravesar hacia el hilio rodeadas por el tejido neoplásico, puede o no acompañarse de hi-

enfermedad diseminada. Debido al deterioro de la función renal en este tipo de pacientes, en muchas ocasiones es necesaria la realización de estudios únicamente en fase simple; sin embargo, en otros casos





**Figura 4. D)** Resonancia Magnética. Secuencia T1 con gadolinio. Se observa discreto reforzamiento de la neoplasia posterior a la administración de material de contraste (gadolinio), **E)** Pieza macroscópica del injerto renal y de la neoplasia por linfoma.



**Figura 5. A)** Ultrasonido. Corte longitudinal de injerto afuncional (primer transplante efectuado al paciente descrito como caso 3), en el cual se observa un riñón con importante disminución de su tamaño, pérdida de la relación córtico caliceal, así como presencia de múltiples calcificaciones parenquimatosas (flechas), **B)** Ultrasonido. Corte longitudinal de injerto afuncional tres años posterior al estudio descrito anteriormente. Se identifica la presencia de una extensa neoplasia dependiente del polo superior de este injerto (flecha) **(C, D, E, F)** TAC de abdomen con contraste intravenoso. La extensa neoplasia descrita por ultrasonido, abarcaba la totalidad del cuadrante inferior derecho. Nótese la compresión y desplazamiento del colon ascendente (flecha) el importante reforzamiento de la neoplasia de predominio periférico por una extensa área de necrosis central, así como las múltiples calcificaciones en la porción inferior del injerto (flechas). El segundo injerto, localizado en la fosa iliaca izquierda muestra una concentración homogénea posterior a la administración de material de contraste, lo que indica una adecuada función del mismo.

dronefrosis. Es posible observar discreto reforzamiento posterior a la administración de material de contraste y con menor frecuencia se puede identificar la presencia de múltiples lesiones focales diseminadas en todo el parénquima renal con las mismas características anteriormente descritas en las secuencias T1 y T2<sup>9,10</sup> (*Figuras 5a y 5b*).

## Conclusiones

La ELPT que afecta exclusivamente injerto renal es una manifestación frecuente de esta enfermedad. El ultrasonido y la TAC son los métodos de imagen iniciales de elección, aunque la RM ha demostrado en los últimos años ser un método de imagen asombroso de-

bido a su capacidad de realizar cortes multiplanares directos, una resolución superior sobre los diferentes contrastes de los tejidos blandos, con el gran beneficio de no producir efectos nefrotóxicos o radiación ionizante.

Los hallazgos de la ELPT no son específicos; sin embargo, se ha observado una predilección por la pelvis renal. Es necesaria la combinación de los diferentes métodos de diagnóstico en este tipo de pacientes, así como la realización de biopsia para confirmar el diagnóstico. El papel de los diferentes métodos de imagen es crucial para el diagnóstico temprano de cualquier alteración morfológica lo que aumenta la oportunidad de curación al reducir las dosis de medicamentos inmunodepresores.

## Referencias

1. Vrachliotis TG, Vaswani KK, et al. CT Findings in posttransplantation lymphoproliferative disorder of renal transplants. *AJR* 2000; 175: 183-8.
2. Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, et al. Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2000; 70(4): 617-25.
3. Ciancio G, Siquijor AP, Burke GW, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in kidney transplant patients in the new immunosuppressive era. *Clin Transplant* 1997; 11(3): 243-9[Medline].
4. Cockfield SM, Prieksaitis JK, Jewell LD, Parfrey NA. Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 56: 88-96.
5. Dodd GD III, Greenler DP, Confer SR. Thoracic and abdominal manifestations of lymphoma occurring in the immunocompromised patient. *Radiol Clin North Am* 1992; 30: 597-610.
6. 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: 365-9.
7. Lopez-Ben, Smith JK, Kew CE II, Kenney PJ, Julian BA, Robbin ML. Focal posttransplantation lymphoproliferative. Disorder at the renal allograft hilum. *AJR* 2000; 175: 1417-22. *AJR* 2000; 175: 183-8.
8. Claudon M, Kessler M, Champigneulle J, Lefevre F, Hestin D, Renoult E. Lymphoproliferative disorders after renal transplantation: Role of medical imaging. *Eur Radiol* 1998; 8: 1686-93.
9. Ali MG, Coakley FV, Hricak H, Bretan PN. Complex posttransplantation abnormalities of renal allografts: Evaluation with MR imaging. *Radiology* 1999; 211: 95-100.
10. Vrachliotis TG, Vaswani KK, Davies EA, et al. CT findings in posttransplantation lymphoproliferative disorder of renal transplants. *AJR* 2000; 175: 183-8.