

RECIBIDO:

26 septiembre 2025

APROBADO:

7 noviembre 2025

Trastorno linfoproliferativo postrasplante. Linfoma pulmonar 20 años post trasplante renal

Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. Lung Lymphoma 20 Years after Renal Transplantation

Yanet M. Villegas¹ , Maira J. Orozco^{1,2,3} , Leandro M. Berenguer^{1,2} ¹ Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad (CIMAC), San Juan, Argentina² Clínica El Castaño, San Juan, Argentina³ Hospital Dr. Marcial V. Quiroga, San Juan, Argentina

Autor correspondal:

Villegas Yanet Marlene

marlenevillegas65@gmail.com

Resumen

El trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT) es una complicación infrecuente, pero potencialmente mortal del trasplante de órganos sólidos. Se presenta en el 1% al 3% de los receptores de trasplante renal y hasta en el 20% de los receptores de aloinjertos no renales. Su presentación suele ser insidiosa y, en etapas tempranas, puede ser asintomática. Su diagnóstico es un desafío, especialmente en las formas tardías debido a su baja frecuencia y presentación clínica inespecífica.

Presentamos el caso de una mujer de 55 años, con antecedentes de trasplante renal de donante vivo realizado 21 años antes, en tratamiento inmunosupresor. Consultó por disnea progresiva y astenia. La tomografía computada (TC) evidenció consolidaciones pulmonares en ambos lóbulos inferiores junto con adenopatías hiliares y mediastinales bilaterales. La biopsia pulmonar percutánea confirmó un linfoma B de alto grado con fenotipo de centro germinal, compatible con una forma monomorfa de TLPT. Se inició un tratamiento basado en la reducción de la inmunosupresión asociado a quimioterapia con buena tolerancia clínica. Este caso resalta la importancia de considerar el TLPT dentro del diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos postrasplante que presentan síntomas inespecíficos, aun siendo de presentación tardía, ya que lo más frecuente es que este trastorno se presente en los primeros 5 años. La integración de los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos resulta fundamental para alcanzar un diagnóstico preciso y establecer un tratamiento adecuado de forma oportuna.

Palabras clave: trasplante de riñón; linfoma; trasplante de órganos

Abstract

Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) is a rare but potentially life-threatening complication of solid organ transplantation. It occurs in 1% to 3% of

kidney transplant recipients and up to 20% of non-kidney allograft recipients. Its onset is usually insidious and asymptomatic in early stages. Diagnosis can be particularly challenging in late-onset forms due to their low frequency and nonspecific clinical presentation.

We present the case of a 55-year-old woman with a history of living-donor renal transplantation performed 21 years earlier, under immunosuppressive therapy. She presented with progressive dyspnea and asthenia. Computed tomography showed pulmonary consolidations in both lower lobes along with bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy. A percutaneous lung biopsy confirmed high-grade B-cell lymphoma with a germinal center phenotype, consistent with a monomorphic form of PTLD. Treatment was initiated by reducing immunosuppression combined with chemotherapy which was well tolerated. This case highlights the importance of considering PTLD in the differential diagnosis of immunosuppressed post-transplant patients with nonspecific symptoms, even if they present late, since this disorder most frequently presents in the first 5 years. The integration of clinical, radiological, and histopathological findings is essential to achieve an accurate diagnosis and to initiate timely and appropriate treatment.

Keywords: kidney transplantation; lymphoma; organ transplantation

Introducción

El trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT) es un trastorno proliferativo de células B que se da como complicación del trasplante de órganos sólidos o el trasplante de células madre hematopoyéticas. Se caracteriza por una proliferación anómala de células B que abarca desde la proliferación policlonal indolente hasta linfomas agresivos poco diferenciados.¹ La frecuencia de la enfermedad varía según el tipo de aloinjerto. Se presenta en el 1% al 3% de los receptores de trasplante renal y hasta en el 20% de los receptores de aloinjertos no renales. Las tasas más altas se observan en los receptores de trasplante de intestino delgado. Estas variaciones en la incidencia se asocian, entre otras, con los distintos grados de inmunosupresión, que varían según el tipo de trasplante.¹ El uso de múltiples agentes inmunosupresores, tanto en terapias de inducción como de mantenimiento, también se asocia con un mayor riesgo.³ Aproximadamente el 95% de los casos son de origen B, siendo menos frecuente la variante de células T o T/NK.² La mayoría de los casos están asociados a infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), aunque la presencia de este virus no es esencial para el diagnóstico.^{2,3} Ante la inmunosupresión, se produce una disminución de la función de las células T, con la consiguiente falta de control de estas sobre la proliferación de células B, lo que conlleva a una proliferación descontrolada de células B transformadas por el VEB.² La Organización Mundial de la Salud identifica cuatro categorías principales: lesiones hiperplásicas o tempranas; lesiones polimórficas, generalmente monoclonales; lesiones monomórficas, es decir, linfomatosas, invariablemente monoclonales; y trastornos linfoproliferativos, incluido el linfoma de Hodgkin.³ La enfermedad presenta un patrón de manifestación bimodal, con un pico temprano durante el primer año después del trasplante y un pico posterior entre 4 y 5 años después. Existe una relación directa entre el VEB y el TLPT de inicio temprano.¹ Se ha reportado que los TLPT negativos para VEB suelen presentarse de forma más tardía.³ La mayoría de los pacientes son asintomáticos en las primeras etapas de la enfermedad. Algunas de las manifestaciones pueden ser síntomas B clásicos como pirexia, sudoración y pérdida de peso o afectación extraganglionar. Sin embargo, suele ser difícil diferenciarla de una infección o el rechazo del

aloinjerto.^{2,3} El radiólogo cumple un rol esencial en el diagnóstico precoz de las lesiones asociadas a la TLPT, así como en el seguimiento de la respuesta terapéutica. Los trastornos linfoproliferativos pulmonares se caracterizan por la proliferación anormal de líneas celulares autóctonas o la infiltración del parénquima pulmonar por células linfoides. Las neoplasias linfomatosas secundarias del parénquima pulmonar, tanto Hodgkin como no Hodgkin, son más frecuentes que las neoplasias linfoproliferativas primarias.⁵ El linfoma asociado a trastornos linfoproliferativos postrasplante puede afectar predominantemente al parénquima pulmonar, lo cual ha incrementado la necesidad de comprender las manifestaciones radiológicas asociadas a estas entidades.⁵ Estas lesiones suelen presentar bordes bien definidos o irregulares, con una atenuación homogénea de tejidos blandos en las imágenes de TC.^{2,5} En menor proporción, los nódulos pueden mostrar necrosis central o un halo de atenuación en vidrio esmerilado, características que pueden simular una infección como la aspergilosis pulmonar invasiva, un diagnóstico diferencial crítico en pacientes inmunodeprimidos; sin embargo, a diferencia de las infecciones, el TLPT se caracteriza por su distribución aleatoria, sin predilección por áreas específicas del pulmón. Otras manifestaciones intratorácicas incluyen linfadenopatías mediastínicas o hiliares, y con menor frecuencia la presencia de derrame pleural o pericárdico, y compromiso de los tejidos blandos de la pared torácica.^{2,3,5} La presencia de un nódulo pulmonar solitario se ha asociado con un pronóstico más favorable, en comparación con otros patrones radiográficos donde la tasa de supervivencia puede descender. La tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET/TC con FDG) puede incrementar tanto la sensibilidad como la especificidad en la evaluación de lesiones sospechosas. No obstante, la biopsia sigue siendo necesaria para establecer un diagnóstico definitivo.² El pilar del tratamiento es la reducción de la inmunosupresión; sin embargo, las tasas de respuesta son variables y las remisiones duraderas son poco frecuentes.⁴ Los objetivos del tratamiento son el control de la proliferación linfóide y la búsqueda de la preservación funcional del injerto.³ Otras opciones terapéuticas incluyen desde el uso del anticuerpo monoclonal rituximab combinado o en secuencia con quimioterapia, hasta manejo quirúrgico o de radioterapia específicamente en pacientes con disfunción multiorgánica o enfermedad clínica agresiva donde se busca una respuesta terapéutica inmediata. En el caso del uso de quimioterapéuticos, el esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, oncovin, prednisona) es el más común.³ Adicionalmente, durante el tratamiento sistémico, se recomienda implementar cuidados de soporte intensivos, incluyendo factores de crecimiento hematopoyético, antibióticos profilácticos y ajustes individualizados en la inmunosupresión para minimizar el riesgo de rechazo del injerto.⁴ Describimos el caso clínico de un linfoma pulmonar de presentación tardía, 20 años postrasplante renal, para difundir la importancia de considerar el TLPT como diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos, inclusive si este diagnóstico es poco probable.

Caso clínico

Mujer de 55 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependiente y glomerulonefritis membranoproliferativa que se realizó trasplante renal con donante vivo relacionado hace 21 años atrás. Consultó por disnea a grandes esfuerzos de varias semanas de evolución, acompañada de astenia. El examen físico inicial no reveló hallazgos significativos y no se reportaron síntomas B. Bajo tratamiento inmunosupresor por su trasplante con tacrolimus y azatioprina. Se le realizó radiografía de tórax, (Figura 1) visualizando en base pulmonar derecha una opacidad mal definida con signo de la silueta negativa, lo que confirmó su localización en el lóbulo inferior derecho. Se complementó estudio con TC de tórax (Figura 2) que mostró masa central hipodensa en el lóbulo inferior derecho con angiograma, y nódulo cavitado subpleural en el segmento postero-medial del lóbulo inferior izquierdo, junto con adenomegalias mediastinales e hiliares bilaterales. (Figura 3) Se realizó biopsia pulmonar percutánea con

aguja gruesa guiada por TC con diagnóstico histopatológico de linfoma B de alto grado con fenotipo de centro germinal. Dado que la paciente presentaba carga viral positiva para el VEB, se decidió minimizar el esquema de inmunosupresión. En este contexto, se cambió el uso de la azatioprina al uso de everolimus. Posteriormente, la paciente fue sometida a tratamiento quimioterápico con el esquema R-CHOP, con lo cual se logró una remisión completa de la enfermedad.

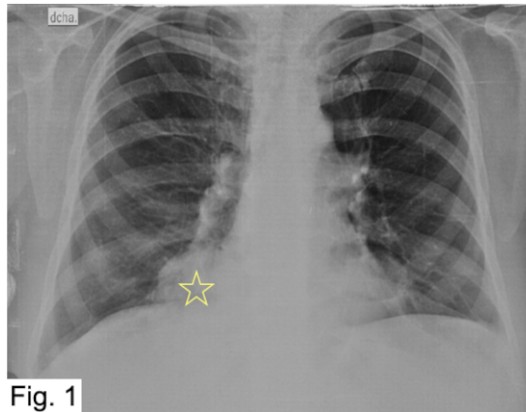


Fig. 1

Figura 1. Radiografía de tórax frente. Opacidad de aspecto nodular retrocardíaca derecha, en lóbulo inferior derecho (estrella).

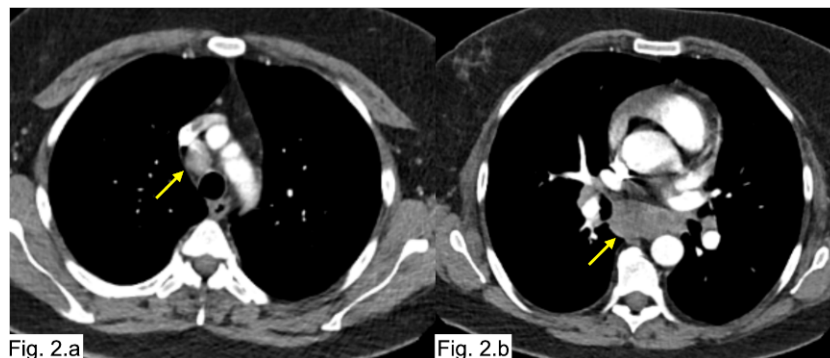


Fig. 2.a

Fig. 2.b

Figura 2. TC de tórax corte axial, ventana mediastinal. a. Adenomegalia mediastinal nivel 4R. b. Adenomegalia infracarinal.

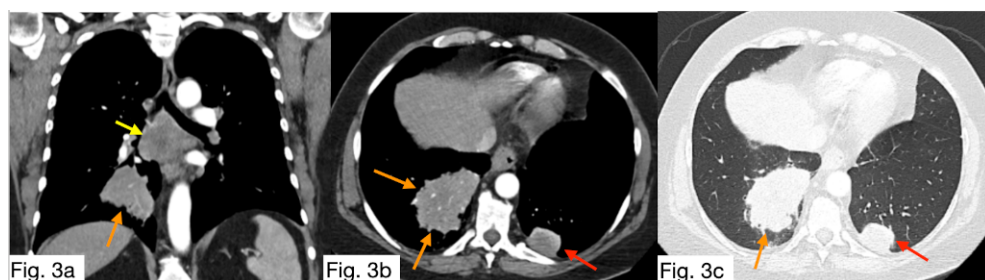


Fig. 3a

Fig. 3b

Fig. 3c

Figura 3. TC de tórax: a. Corte coronal, ventana mediastinal. b. Corte axial, ventana mediastinal. c. Corte axial, ventana pulmonar. Consolidación hipodensa sin broncograma aéreo, con angiograma en el lóbulo inferior derecho (flecha naranja). Adenomegalia infracarinal (flecha amarilla). Nódulo cavitado en el lóbulo inferior izquierdo (flecha roja).

Discusión

El TLPT representa una complicación conocida y potencialmente mortal del trasplante de órganos sólidos. Suele presentarse de manera insidiosa y, en etapas tempranas, puede ser asintomática. Cuando se manifiestan síntomas, estos son inespecíficos y pueden simular

procesos infecciosos o rechazo del injerto, lo que a menudo retrasa el diagnóstico. Nuestro caso resultó especialmente atípico por presentarse en un receptor de trasplante renal, siendo la incidencia en estos casos entre el 1% y el 3%,¹ y por su aparición tardía a más de 20 años del trasplante con VEB positivo, ya que el TLPT es más frecuente dentro de los primeros 5 años, y si es de aparición tardía comúnmente la serología del VEB es negativa. La paciente presentó síntomas inespecíficos, como tos seca y astenia. Esto motivó la realización de estudios por imágenes que mostraron consolidaciones pulmonares bilaterales. Posteriormente, se realizó una biopsia pulmonar percutánea que confirmó el diagnóstico de linfoma B de alto grado con fenotipo de centro germinal, correspondiente a una forma monomorfa de TLPT, considerada la categoría más agresiva dentro del espectro de esta entidad. Cabe destacar que, en las formas monomorfas, el compromiso del VEB no siempre está presente, a diferencia de las formas tempranas e hiperplásicas. Inicialmente, el tratamiento de estos pacientes se centra en disminuir la inmunosupresión a fin de optimizar la respuesta inmune ante el linfoma. En este caso, se redujo la dosis de anticalcineúricos, con el objetivo de alcanzar concentraciones plasmáticas menores a 6 ng/ml, y se sustituyó azatioprina por everolimus. Este último es un inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) que bloquea las vías de señalización mediadas por esta ruta, interfiere en la acción de citocinas y factores de crecimiento, con detención del ciclo celular y una disminución de la síntesis proteica, lo que adiciona así propiedades antiproliferativas y antitumorales.⁶ El uso de inhibidores de mTOR en este contexto no solo ofrece propiedades antitumorales, sino que también induce una menor carga inmunosupresora, lo que facilita la respuesta inmunológica frente al TLPT.^{6,7} La paciente recibió tratamiento quimioterapéutico basado en esquemas tipo R-CHOP, habitualmente empleados en linfomas agresivos.^{3,4} Tras un año de seguimiento, logró una respuesta completa. No obstante, el pronóstico de los pacientes con TLPT monomorfo continúa siendo reservado, con tasas de supervivencia a 5 y 10 años del 53% y 45%, respectivamente.⁸ Resaltamos así la importancia de la inclusión del TLPT en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos postrasplante con clínica inespecífica.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Declaración de cumplimiento ético: el paciente proporcionó su consentimiento informado por escrito para la publicación de este caso clínico y de las imágenes asociadas.

Contribuciones de los autores: MYV, MJO, LMB: escritura, revisión y edición. MYV, MJO: redacción y borrador original. MJO, LMB: supervisión y validación.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep* 2013;8(3):173–83. <https://doi.org/10.1007/s11899-013-0162-5>
2. Borhani AA, Hosseinzadeh K, Almusa O, Furlan A, Nalesnik M. Imaging of posttransplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Radiographics* 2009;29(4):981–1000;discussion 1000–2. <https://doi.org/10.1148/rg.294095020>
3. Camacho JC, Moreno CC, Harri PA, Aguirre DA, Torres WE, Mittal PK. Posttransplantation lymphoproliferative disease: proposed imaging classification. *Radiographics* 2014;34(7):2025–38. <https://doi.org/10.1148/rg.347130130>

4. Zimmermann H, Trappe RU. EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease: what to do? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:95–102. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.95>
5. Hare SS, Souza CA, Bain G, Seely JM, Frcpc, Gomes MM, Quigley M. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. Br J Radiol 2012;85(1015):848-64. <https://doi.org/10.1259/bjr/16420165>
6. Murugan AK. mTOR: Role in cancer, metastasis and drug resistance. Semin Cancer Biol 2019;59:92–111. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.07.003>
7. Hellström VC, Enström Y, von Zur-Mühlen B, Hagberg H, Laurell A, Nyberg F et al. Malignancies in transplanted patients: Multidisciplinary evaluation and switch to mTOR inhibitors after kidney transplantation – experiences from a prospective, clinical, observational study. Acta Oncol 2016;55(6):774–81. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1130855>
8. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. Am J Transplant 2004;4(2):222–30. <https://doi.org/10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x>