analesdepediatría

www.analesdepediatria.org

ORIGINAL

Estudio nacional retrospectivo del síndrome linfoproliferativo post-trasplante monomorfo pediátrico

Pilar Guerra-García[a,b,c,*], **Jaime Verdú-Amorós**[d], **Berta González-Martínez**[a,b], **Alba Fernández**[e], **Carmen Garrido-Colino**[f], **Eduardo Quiroga**[g] y **Mara Andrés-Moreno**[h]

[a] *Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*
[b] *Investigación Traslacional en Cáncer Infantil, Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España*
[c] *Escuela de Doctorado, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España*
[d] *Oncohematología Infantil, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España*
[e] *Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*
[f] *Sección de Hematología y Oncología Pediátricas y del Adolescente, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*
[g] *Unidad de Oncohematología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*
[h] *Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España*

Recibido el 21 de octubre de 2025; aceptado el 1 de abril de 2026
Disponible en Internet el 22 de mayo de 2026

PALABRAS CLAVE
SLPT monomorfo;
Trasplante;
PET/TC;
Quimioterapia a bajas dosis;
Rituximab;
Guías de consenso

Resumen
Introducción: El diagnóstico y tratamiento del síndrome linfoproliferativo post-trasplante monomorfo (SLPTm) requieren un equipo multidisciplinar. Este estudio describe las características clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución de los casos de SLPTm de órgano sólido en España.
Pacientes y métodos: Estudio observacional retrospectivo, a nivel nacional, de pacientes pediátricos con SLPTm de órgano sólido. Todos los centros con oncología pediátrica y trasplante infantil fueron contactados. Se recogieron datos desde enero de 2000 hasta diciembre de 2023.
Resultados: Treinta y siete pacientes de 8/10 centros con programa de trasplante pediátrico fueron incluidos. El 57% varones, mediana de edad al trasplante 4,3 años (rango 0,3-16,9) y al diagnóstico de SLPTm de 10,9 años (rango 1,7-17,2). El órgano más frecuentemente trasplantado fue el hígado (29,7%). El 88% de los pacientes estaban sintomáticos, siendo el síntoma más frecuente gastrointestinal (37,5%), con afectación nodal y extranodal en el 51,4%. En el 76% de los casos tenían estadios III-IV. La primera prueba de imagen se realizó a los 2,5 días (rango 0-45) de la sospecha. Se utilizó PET/TC en el 59,5%: al diagnóstico (90,9%), re-evaluación (59,1%) o seguimiento (45,5%). Se redujo la inmunosupresión en el 97,2%, se administró rituximab

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pilar.guerra@salud.madrid.org (P. Guerra-García).

https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2026.504262
1695-4033/© 2026 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/).

en monoterapia y quimioterapia a dosis bajas en el 21,6%, respectivamente, y quimioterapia intensa en el 54,1%. Con una mediana de seguimiento de 6,8 años (rango 0,0-16,7), hubo 18,9% muertes y 19,4% fallos de injerto. La SLE y SG fueron del 80,2% y del 82,9% a los 5 años, respectivamente.
Conclusiones: La ausencia de guías de consenso genera diferencias en el diagnóstico y el tratamiento del SLPTm a nivel nacional. El análisis detallado de esta situación objetiva la necesidad de la creación de guías nacionales para el manejo de esta entidad. Estos datos se utilizarán para la redacción de las mismas.
© 2026 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Monomorphic PTLD;
Solid-organ transplant;
PET/CT;
Low-dose chemotherapy;
Rituximab;
Guidelines

Clinicopathological landscape of pediatric monomorphic PTLD: national retrospective study

Abstract
Introduction: Diagnosis and management of monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorder (mPTLD) require a multidisciplinary approach. This study describes clinical characteristics, diagnostic approach, therapeutic strategy and outcome of mPTLD after solid-organ transplant (SOT) in Spain.
Patients and methods: National retrospective observational study on children and adolescents with mPTLD after SOT. All pediatric oncology centers performing SOT were contacted. Data from January 2000 to December 2023 were collected.
Results: Thirty-seven patients from 8 out of the 10 centers with a SOT program were included, 57% were male, the median age at transplant was 4.3 years (range, 0.3-16.9), and the median age at diagnosis was 10.9 years (range, 1.7-17.2). The most commonly transplanted organ was the liver (29.7%). Eighty-eight percent of patients were symptomatic, most common symptom was gastrointestinal (37.5%), with both nodal and extranodal involvement in 51.4% patients. Seventy-six percent of patients had stage III-IV disease. The first imaging was performed 2.5 days (range, 0-45) from clinical suspicion, and PET/CT was used in 59.5% patients: for diagnosis (90.9%), assessment of treatment response (59.1%) or follow-up (45.5%). Immunosuppression was reduced in 97.2%, rituximab in monotherapy and low-dose (immune)chemotherapy was given in 21.6% patients, respectively, and high-intensity chemotherapy in 54.1%. With a median follow-up of 6.8 years (range, 0.0-16.7), 18.9% patients died and 19.4% suffered graft loss. Event-free and overall survival at five years were 80.2% and 82.9%, respectively.
Conclusions: The absence of consensus guidelines to follow conveys differences in the management of mPTLD. Descriptive analysis of this situation acknowledges the need to create consensus protocols on how to suspect, diagnose and treat this rare disease. Data will contribute to the development of common guidelines for the management of mPTLD.
© 2026 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El síndrome linfoproliferativo post-trasplante (SLPT) es una enfermedad heterogénea y una de las principales causas de morbimortalidad tras el trasplante de órgano sólido (TOS) en niños. El SLPT monomorfo (SLPTm) se asemeja a los linfomas en pacientes inmunocompetentes, y se subclasifica como tal. En la última edición (5.ª) de la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1] se han introducido cambios importantes en la clasificación de los trastornos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias. La nueva nomenclatura se basa en un enfoque integrado que combina la histología, la presencia o ausencia de virus oncogénicos y el contexto clínico o de inmunodeficiencia. Dada la complejidad diagnóstica del SLPTm, la atención coordinada es especialmente importante. El diagnóstico y tratamiento de esta entidad infrecuente requieren un enfoque multidisciplinar con la participación de anatomopatólogos, radiólogos y los equipos de trasplante y oncología. Los datos de la Organización Nacional de Trasplantes de España muestran que en 2024 se realizaron un total de 196 TOS en niños[2]. En nuestro país hay diez centros con programas de TOS y 41 con unidades de hematooncología pediátrica que pertenecen a la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Sin embargo, debido a la baja incidencia de esta enfermedad, se han realizado pocos estudios prospectivos sobre el SLPTm pediátrico, y los protocolos consensuados

sobre su diagnóstico, tratamiento o seguimiento se basan en una evidencia limitada[3,4]. Recientemente, un grupo de expertos organizado por la Asociación Internacional de Trasplantes Pediátricos (IPTA) publicó recomendaciones basadas en evidencia sobre el virus de Epstein-Barr (VEB) y el SLPT en niños receptores de TOS[4-8]. El manejo en esta población supone un reto particularmente complejo por la mayor toxicidad orgánica y susceptibilidad a infecciones potencialmente mortales, así como la necesidad de preservar el aloinjerto. El tratamiento incluye la reducción o ajuste de la inmunosupresión (IS), rituximab[9-11] y distintas combinaciones de inmunoquimioterapia que van desde la quimioterapia a dosis bajas[12,13], a protocolos intensivos siguiendo los protocolos de tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH) del paciente inmunocompetente. El uso de linfocitos T citotóxicos específicos contra VEB también va en aumento[14].

El objetivo de este estudio retrospectivo a escala nacional fue describir las características clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución del SLPTm pediátrico tras un TOS en España. Los resultados servirán de base para la futura elaboración de guías nacionales para el manejo de esta enfermedad infrecuente.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo a nivel nacional en niños y adolescentes (menores de 18 años) con SLPTm desarrollado tras un TOS. Se invitó a participar a todos los centros con programas de TOS y a todos los centros de hematooncología pediátrica de España. Se revisaron los informes anatomopatológicos de los pacientes con SLPT para identificar los casos diagnosticados por el patólogo local como SLPTm, definido según los criterios de la OMS. Se recogieron datos clínicos, anatomopatológicos, terapéuticos y de evolución de los casos de SLPTm diagnosticados entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de junio de 2020. El seguimiento del estudio se prolongó hasta diciembre de 2023.

Los datos recogidos incluían características demográficas, detalles del trasplante y datos relacionados con el SLPTm: presentación clínica, características histopatológicas, estadificación, asociación con VEB, uso de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) en el diagnóstico inicial y durante el seguimiento, tratamiento administrado, respuesta al tratamiento y supervivencia.

El diagnóstico se realizó a nivel local, con revisión centralizada en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínic de Barcelona en los casos en los que se disponía de una muestra (PI18/00471, Comité de Ética HCB/2018/0365). Datos sobre esta revisión centralizada en 24 pacientes ha sido publicada recientemente por el grupo de investigación[15].

El SLPTm de aparición precoz y el de aparición muy tardía se definieron como aparición de la enfermedad en el primer año post-trasplante o más allá de los diez años post-trasplante, respectivamente.

El SLPT fulminante (SLPT-F) se definió como enfermedad diseminada (confirmada mediante biopsia), fiebre (> 38 °C) y signos de fallo multiorgánico[12].

El estadiaje del SLPTm se determinó mediante la estadificación de Murphy[16].

La respuesta al tratamiento se evaluó según los criterios internacionales de respuesta al LNH pediátrico[17].

La supervivencia global (SG) se calculó como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento del paciente por cualquier causa. La supervivencia libre de eventos (SLE) se calculó como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de un evento, definido como progresión, recaída o fallecimiento tras el diagnóstico de SLPT. La supervivencia libre de fracaso (SLF) añadió el fracaso del injerto como evento. En cada análisis, se censuró a los pacientes tras el último seguimiento.

Se utilizaron estadísticos descriptivos para resumir las características de los pacientes y las variables clínicas. Los datos categóricos se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes, y los continuos, como medianas y rangos. Debido al carácter retrospectivo del estudio, faltaban algunos datos y no se disponía de todas las variables para todos los pacientes. Por lo tanto, el número de pacientes incluidos en cada subanálisis (en caso de datos incompletos) se indica a lo largo de la sección de resultados.

Los resultados de supervivencia, incluyendo la SG, SLE y SLF, se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier, generándose las curvas de supervivencia correspondientes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05. El estudio no tuvo la potencia estadística suficiente para controlar los factores de confusión ni para evaluar los factores de riesgo en un análisis multivariante. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software IBM SPSS Statistics para Windows, versión 27.0 (IBM Corp, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario 12 de Octubre (19/169) y se llevó a cabo respetando los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Se recogieron datos de 37 pacientes tratados en 8 de los 10 centros pediátricos que cuentan tanto con un programa de TOS como con un servicio de hematooncología pediátrica (36 pacientes), además de otro paciente procedente de una unidad de hematooncología pediátrica (sin programa de TOS). Los centros de trasplante que participaron en el estudio representan aproximadamente el 90% de la actividad anual de trasplantes pediátricos en España[18]. Los principales resultados se muestran en la tabla 1.

El 57% de los pacientes eran varones y la mediana de edad en el momento del trasplante era de 4,3 años (rango: 0,3-16,9). El órgano trasplantado con mayor frecuencia fue el hígado (29,7%), seguido del riñón y del corazón (27% cada uno). Dos pacientes desarrollaron SLPTm tras un segundo TOS. El agente inmunosupresor más utilizado antes del desarrollo de SLPTm fue el tacrolimus (91,9%), seguido de los esteroides (62,2%). No obstante, en la mayoría de los pacientes (89,2%) se utilizaron distintas combinaciones de inmunosupresores con diferentes estrategias. Solo 7/36 pacientes (19,4%) habían sufrido algún episodio de rechazo tratado antes de la aparición de SLPTm.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico del SLPTm fue de 10,9 años (rango: 1,7-17,2). El 43,2% de los casos de SLPTm fueron de aparición precoz, y en el 51,4% de estos casos el SLPTm se desarrolló en los primeros dos

Tabla 1 Características principales de los 37 pacientes con SLPTm

	n	%
Sexo		
Varón	21	56,8
Mujer	16	43,2
Edad en el momento del trasplante		
Media	6,3 años	
Rango	0,3-16,9	
Órgano trasplantado		
Riñón	10	27
Corazón	10	27
Hígado	11	29,7
Pulmón	2	5,4
Intestino	1	2,7
Multivisceral	1	2,7
Otros	2	5,4
Serología VEB del donante		
Negativo	2	5,4
Positivo	8	21,6
Desconocido	27	73
Serología VEB del receptor		
Negativo	17	45,9
Positivo	12	32,4
Desconocido	8	21,6
Edad al diagnóstico de SLPTm		
Media	10,1	
Rango	1,7-17,2	
Tiempo desde el trasplante hasta la aparición de SLPTm		
< 1 año	16	43,2
< 2 años	19	51,4
De 2 a < 10 años	15	40,5
≥ 10 años	3	8,1
Estadio		
I	2	5,4
II	4	10,8
III	22	59,5
IV	6	16,2
No evaluable	3	8,1

SLPTm: síndrome linfoproliferativo post-trasplante monomorfo; VEB: virus de Epstein-Barr.

años tras el trasplante. En el 8,1% de los casos el SLPTm fue de aparición muy tardía. Tres pacientes (8,1%) tuvieron SLPT-F.

En cuanto a la presentación clínica inicial, la mayoría de los pacientes (32/36 [88,9%]) se encontraban sintomáticos. Los síntomas más frecuentes fueron gastrointestinales (37,5% de los pacientes), seguidos de la presencia de una masa palpable (34,4% de los pacientes). El SLPTm se sospechó por los resultados de pruebas de imagen rutinarias en solo dos pacientes (5,6%), y por un aumento en la carga de VEB durante la vigilancia en otros dos (5,6%).

Se observaron síntomas B en 15/36 pacientes (41,7%), principalmente fiebre (36,1%), seguida de pérdida de peso (16,7%) y sudoración nocturna (2,8%). Se detectó elevación de los niveles de lactato deshidrogenasa (más del doble del límite superior de la normalidad institucional) en el 28,6% de los casos con valores disponibles (10/35).

De los pacientes de los que se disponía de datos sobre el estado funcional, el 71% (12/17) tenían una puntuación de 80 o superior en la escala de Lansky/Karnofsky en el momento del diagnóstico.

La mediana de tiempo transcurrido desde la sospecha clínica de SLPTm hasta la primera prueba de imagen (ecografía, TC, RM o PET/TC) fue de 2,5 días (rango: 0-45), y la prueba se realizó en los primeros 3 días en más de la mitad de los pacientes (55,6%).

La mediana de tiempo transcurrido desde la sospecha inicial hasta la confirmación anatomopatológica fue de 13 días (rango: 0-60); en un tercio de los pacientes (33,3%) el diagnóstico se confirmó en la primera semana, y el 75% recibió el diagnóstico definitivo en los primeros 15 días.

En un porcentaje reducido de pacientes (5,6%) se inició tratamiento específico ante la sospecha de SLPTm, mientras que en más de la mitad (52,8%) el tratamiento se inició en las dos semanas siguientes al debut.

La mayoría de los pacientes presentaban afectación tanto nodal como extranodal (51,4%), siendo el abdomen la localización más frecuente (86,5%). La médula ósea y el líquido cefalorraquídeo se vieron afectados en el 16,7% (6/36) y el 2,9% (1/34) de los casos, respectivamente. El 76% de los pacientes presentaba enfermedad avanzada (estadios III-IV).

En cuanto al estatus del VEB, en un número considerable de pacientes faltaban datos sobre el estatus serológico del donante o del receptor (27/37 donantes y 8/37 receptores), lo que constituye una limitación importante del registro de datos. En la muestra total, la mediana del tiempo transcurrido entre el trasplante y la infección primaria o la reactivación del VEB fue de 10,9 meses (rango: 0,7-99,2), y la del tiempo transcurrido hasta la aparición del SLPTm, de 0,4 meses (rango: −0,4 a 51,9). Diecisiete (17/29) receptores eran VEB seronegativos en el momento del trasplante, y de ellos, el 41% (7/17) desarrollaron SLPTm en contexto de primoinfección por VEB una mediana de 7,1 meses después del trasplante (rango: 2,3-84,1). La mediana del tiempo transcurrido desde la infección primaria hasta el diagnóstico de SLPTm fue de 0,4 meses (rango: −0,3 a 2,1). En los receptores VEB seropositivos (12/29), la reactivación del VEB se produjo en una mediana de 35,5 meses después del trasplante (rango: 0,9-98,0), y el SLPTm en una mediana de 0,1 meses (rango: −0,4 a 3,4) tras la reactivación del VEB en sangre.

El 83% de los pacientes (29/35) presentaba viremia por VEB (carga viral positiva en sangre) en el momento del diagnóstico de SLPTm. En el 70% de estos casos la enfermedad apareció en menos de un mes desde la positivización de la carga viral para VEB en sangre, y en el 85,7%, la carga viral de VEB se negativizó durante el tratamiento. Cabe destacar que la mediana de tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la aparición del SLPTm en los pacientes con carga viral positiva para el VEB fue de 1,4 años (rango: 0,1-10,3), en comparación con 9,7 años (rango: 0,2-14,2) en los pacientes con carga viral negativa en sangre.

El diagnóstico histopatológico más frecuente fue de linfoma difuso de células B grandes (59,5%), seguido de linfoma de Burkitt (29,7%). El 97,1% de las muestras eran CD20-positivas. Las muestras fueron positivas para *MYC* en 6 de los 14 pacientes en los que se realizó la prueba (42,9%). La mayoría de los tumores (89,7%) fueron positivos para VEB.

Tabla 2 Principales características anatomopatológicas

	Sí n (%)	No n (%)
Diagnóstico mediante citología	4 (10,8)	33 (89,2)
LDCBG	22 (59,5)	
Burkitt	11 (29,7)	
Otro[a]	4 (10,8)	
EBER positivo	26/29 (89,7)	3/29 (10,3)
Monoclonal	15/16 (93,8)	1/16 (6,3)
Realización de estudios genéticos/moleculares (a nivel local)	20 (54)	17 (45,9)
Resultados normales	6/20	
Anormales	14/20	
C-MYC positivo	6/14 (42,9)	8/14 (57,1)
BCL2 positivo	5/14 (35,7)	9/14 (64,3)
BCL6 positivo	6/14 (42,9)	8/14 (57,1)

EBER: ARN codificado por el virus de Epstein-Barr; LDCBG: linfoma difuso de células B grandes.
[a] Linfoma de células B de alto grado (n = 2); linfoma de células T (n = 1), sin especificar (n = 1).

La tabla 2 ofrece más detalles sobre las muestras tumorales. Se enviaron las muestras de 24 pacientes (64,9%) para revisión centralizada, con confirmación de SLPTm.

En cuanto al tratamiento, el 27% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, en 9/10 casos al diagnóstico. En un caso, la cirugía fue el único tratamiento. En el 38,2% de los casos se modificó la IS precozmente al sospecharse SLPTm. En casi todos los pacientes (97,2%) se llevó a cabo algún tipo de reducción de la IS: retirada de la IS en el 22,9% de los casos, mantenimiento exclusivo de los esteroides en el 25,7% y reducción de dosis en el 51,4%. En un 27,8% de los casos se cambió el agente inmunosupresor.

El rituximab (R) se utilizó como tratamiento de primera línea en 16/37 casos (43,2%), y en cuatro de ellos (25%) se administró tras la sospecha clínica de SLPT. Sin embargo, solo ocho pacientes (21,6%) recibieron rituximab en monoterapia. Otros ocho pacientes (21,6%) recibieron quimioterapia/quimioinmunoterapia a dosis bajas: cuatro con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (COP) (en dos pacientes, tras una y cuatro dosis de rituximab, respectivamente) y otros cuatro con R-CP (en un paciente, tras una dosis de rituximab). En 20/37 pacientes (54,1%) se administró quimioterapia de alta intensidad, generalmente siguiendo las recomendaciones de tratamiento de primera línea para el LNH-B en el paciente inmunocompetente (basadas en protocolos LMB). En la mitad de estos pacientes se utilizaron protocolos que incluían rituximab (Inter B-NHL Ritux 2010). En cinco casos, la quimioterapia intensiva se instauró tras iniciarse el tratamiento con rituximab (cuatro dosis en un caso y una en el resto); por lo tanto, en la mayoría de los casos tratados con quimioinmunoterapia a dosis altas, esta estrategia se utilizó como tratamiento de primera línea. Todos los pacientes con histología de linfoma Burkitt recibieron quimioterapia a dosis altas. En total, 8/37 pacientes (21,6%) fueron tratados inicialmente con rituximab y requirieron intensificación con quimioinmunoterapia a dosis bajas o altas.

Otros tratamientos incluyeron la profilaxis o tratamiento con quimioterapia intratecal (51,4%) y los antivirales (51,4%). Sin embargo, no se disponía de información sobre el momento en el que se inició el tratamiento antiviral (es decir, no se pudo determinar si se utilizó como parte del tratamiento del SLPTm o como profilaxis viral previa en contexto de inmunosupresión).

Se objetivó una respuesta completa en el 89,2% de los casos, mientras que en el 10,8% restante hubo fracaso terapéutico o progresión. La mediana de tiempo hasta la mejor respuesta fue de 72 días (rango: 0-813).

Por lo que respecta a las pruebas de imagen, la PET/TC se utilizó en 22/37 pacientes (59,5%), en la mayoría de los casos en la evaluación diagnóstica inicial (20/22 [90,9%]), pero también para valorar la respuesta al tratamiento (13/22 [59,1%]) e incluso en el seguimiento tras completar el tratamiento en 10/22 pacientes (45,5%).

En cuanto a la toxicidad, la mitad de los pacientes requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en algún momento del tratamiento. En el último seguimiento, el 41,9% presentaba algún tipo de secuela o toxicidad a largo plazo. No obstante, no se clasificó la gravedad de estos resultados adversos, y muchos podrían estar en relación con el trasplante y no con el tratamiento del SLPTm.

Cuatro pacientes (10,8%) fallecieron durante el tratamiento activo: dos por SLPT-F y dos por toxicidad del tratamiento (uno de ellos también con SLPT-F). Solo un paciente tuvo un rechazo del injerto.

La duración mediana del seguimiento fue de 6,8 años (rango: 0,0-16,7), y se produjo pérdida de seguimiento en ocho pacientes. En total, 13 pacientes (35,1%) experimentaron al menos un evento. Hubo siete fallecimientos (18,9%): dos por SLPTm en contexto de SLPT-F, dos por toxicidad aguda (uno de ellos también presentaba SLPT-F), uno por fallo de injerto y dos por causas no relacionadas con el SPLTm. Un total de tres pacientes (8,1%) experimentaron progresión o recaída, todos en los dos primeros meses (dos de ellos con SLPT-F), y dos de ellos murieron. A fecha del último seguimiento, 7/36 pacientes (19,4%) tuvieron un fallo de injerto, todos los cuales requirieron un nuevo trasplante (uno falleció).

La tabla 3 presenta los factores asociados a la supervivencia. Para el conjunto de la cohorte, la supervivencia global

Tabla 3 Factores asociados a la supervivencia global, libre de eventos y libre de fracaso

Supervivencia global			
Fiebre	Sí	61,5%	p = 0,007
	No	95,7%	
Localización	Nodal	100%	p = 0,008
	Extranodal	100%	
	Ambas	63,2%	
Localización	Ganglios linfáticos periféricos		p = 0,021
	Sí	66,7%	p = 0,036
	No	90,9%	
	Cabeza y cuello		
	Sí	57,1%	
	No	86,7%	
SLPT-F	Sí	0%	p < 0,001
	No	88,2%	
Infección primaria por VEB	Sí	50,1%	p = 0,015
	No	89,3%	
Recaída/progresión	Sí	33,3%	p = 0,001
	No	85,3%	
Secuelas cardíacas	Sí	60%	p = 0,027
	No	100%	
Supervivencia libre de eventos			
Fiebre	Sí	61,5%	p = 0,008
	No	95,7%	
SLPT-F	Sí	0%	p < 0,001
	No	88,2%	
Localización	Ganglios linfáticos periféricos		p = 0,007
	Sí	60%	
	No	95,5%	
Infección primaria por VEB	Sí	57,1%	p = 0,043
	No	89,3%	
Supervivencia libre de fracaso			
SLPT-F	Sí	0%	p < 0,001
	No	73,5%	
Secuelas renales	Sí	20%	p = 0,010
	No	83%	

SLPT-F: síndrome linfoproliferativo post-trasplante fulminante; VEB: virus de Epstein-Barr.

(SG) a los 5 y 10 años fue del 82,9% (fig. 1), la supervivencia libre de eventos (SLE) a los 5 y 10 años, del 80,2%, y la supervivencia libre de fracaso (SLF) a los 5 y 10 años, del 68,5% (fig. 2).

Discusión

Se presenta un estudio retrospectivo y descriptivo sobre el SLPTm pediátrico en el que se describen sus características y su tratamiento a nivel nacional. La ausencia de guías de consenso da lugar a diferencias en el manejo de ciertas enfermedades, incluso cuando se tratan en los principales centros de referencia. El análisis descriptivo de la situación actual evidencia la necesidad de elaborar protocolos consensuados sobre cómo sospechar, diagnosticar y tratar esta enfermedad infrecuente.

En esta serie de casos, la sospecha de SLPTm se basó principalmente en la presencia de síntomas (88,9% de los casos). La detección del SLPTm mediante pruebas de imagen rutinarias o el aumento de la carga viral del VEB solo se produjeron en el 5,6% de los casos, respectivamente. Esto podría llevar a replantearse la necesidad y el coste-efectividad de las pruebas de imagen rutinarias y/o la monitorización de la carga viral del VEB. No obstante, en una encuesta realizada por el Grupo de Trabajo sobre Atención Sanitaria de la Red Europea de Referencia sobre Trasplante Pediátrico (*ERN TransplantChild*), todos los programas de TOS informaron que realizaban seguimiento de la carga viral del VEB en todos los receptores de TOS, aplicando estrategias proactivas según se considerase necesario en caso de viremia positiva (reducción de la IS [86%], tratamiento antiviral [15%] o rituximab [38%])[3]. Las guías de consenso sobre el control de la carga del VEB publicadas recientemente recomiendan realizar un seguimiento cuantitativo de la ADNemia del VEB para identificar a pacientes con riesgo de SLPT y orientar el tratamiento proactivo en pacientes VEB seronegativos antes del trasplante. Por el contrario, a excepción de los receptores de trasplantes intestinales o

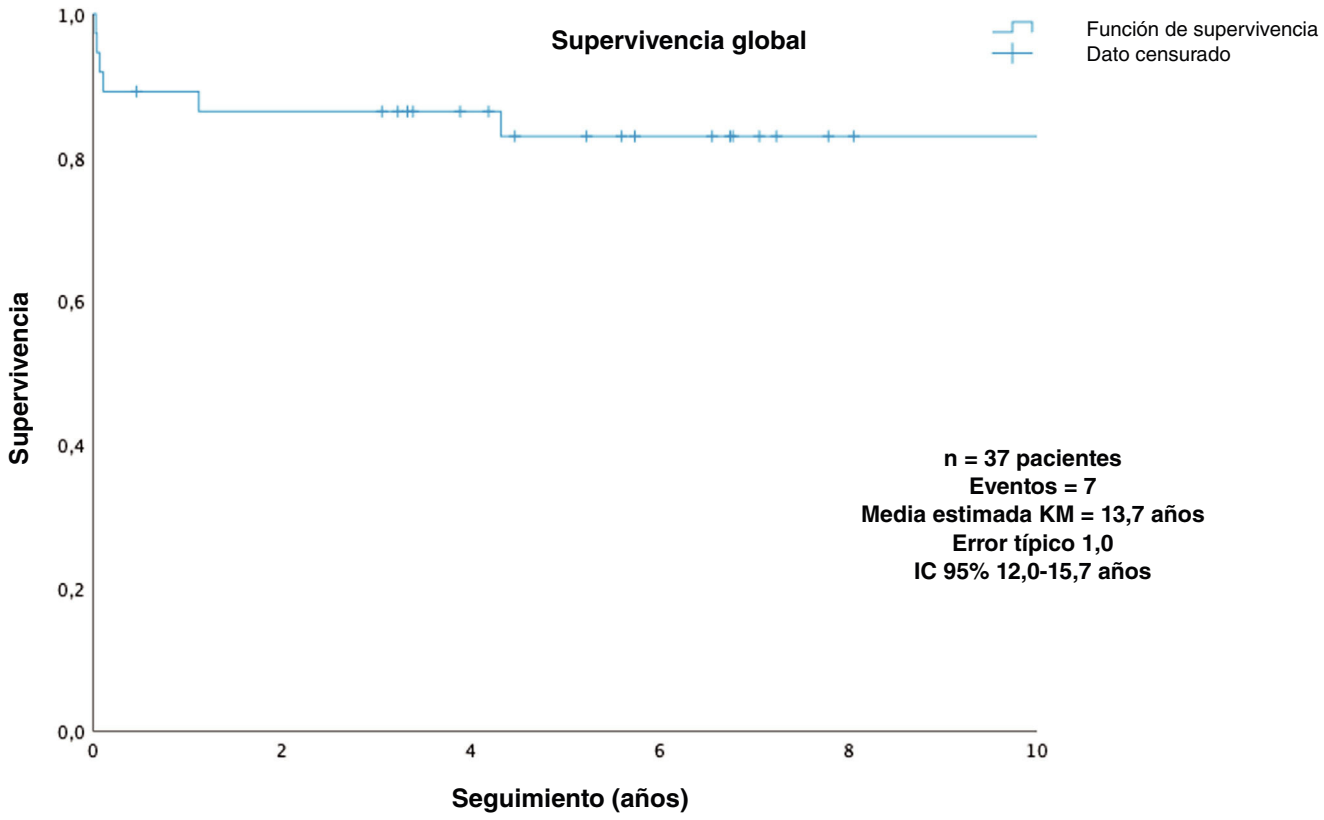

Figura 1 Supervivencia global en la cohorte total.
KM: Kaplan-Meier; SG: supervivencia global.

de aquellos con datos de infección primaria reciente por el VEB previa al TOS, no se recomienda la monitorización en receptores pediátricos TOS que fueran VEB seropositivos antes del trasplante[7]. Los datos sobre los posibles beneficios de un diagnóstico tan precoz son escasos y, debido al reducido tamaño de la muestra, no se pueden extrapolar conclusiones a partir de nuestro estudio.

En el momento en que se sospechó el SLPT, el 83% de los pacientes de la serie presentaba una carga viral positiva de VEB que en la mayoría (85,7%) se negativizó durante el tratamiento; por lo tanto, la monitorización de la carga viral de VEB en este contexto puede ayudar a interpretar la respuesta al tratamiento. No obstante, puede dar lugar a confusión si se utiliza de forma aislada[7].

No todos los centros llevan a cabo un estudio de extensión completo, siguiendo las guías de LNH pediátrico[16], concretamente incluyendo punción lumbar y aspirado y biopsia de médula ósea (en el 8% de los pacientes de nuestro estudio no se pudo completar la estadificación). En la presente serie, el 17,6% de los pacientes (6/34) tenían enfermedad en estadio IV, lo que subraya la importancia de realizar todas las pruebas de estadificación para poder orientar adecuadamente el tratamiento.

Es fundamental utilizar las técnicas de imagen más adecuadas para determinar correctamente el estadio de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento, ya que tanto el tratamiento como el pronóstico dependen de estos factores. Las técnicas de imagen clásicas incluyen la ecografía, la radiografía simple, la TC y/o la RM. En los últimos años ha aumentado el uso de la PET/TC, ya que permite añadir valoraciones funcionales a la información morfológica. Estudios previos han demostrado que la PET/TC desempeña un papel importante en el diagnóstico, la estadificación y la evaluación de la respuesta al tratamiento del SLPT pediátrico[19-21]. Un análisis combinado que incluyó 11 estudios sobre el uso de la PET/TC en el SLPT tanto adulto como pediátrico concluyó que, en comparación con la TC, la PET/TC al diagnóstico identificó focos metabólicos adicionales en el 27,8% de los casos, determinó un estadio más avanzado en el 15,3% de los pacientes y se utilizó para aclarar lesiones dudosas en el 29,1% de los casos[19]. Sin embargo, la PET/TC no detectó lesiones de SLPT confirmadas histológicamente en el 11,5% de los pacientes, especialmente en casos de afectación cerebral, renal o cardíaca (debido a la elevada captación fisiológica en estas regiones) y en el SLPT subtipo lesiones tempranas[19]. En consecuencia, las decisiones deben seguir basándose en la confirmación histológica del SLPTm y no únicamente en los hallazgos de la PET/TC hasta que estudios prospectivos de mayor alcance aclaren estas controversias. En la evaluación de la respuesta al tratamiento, en comparación con la TC, la PET/TC detectó lesiones adicionales en el 15,0% de los pacientes, lo que llevó a intensificar o continuar el tratamiento. Además, al finalizar el tratamiento, el 32,1% de las lesiones detectadas en la TC no mostraban actividad metabólica en la PET/TC. En la mitad de los casos se interrumpió el tratamiento y los pacientes permanecieron en remisión completa hasta el final del período de seguimiento del estudio[19]. También se

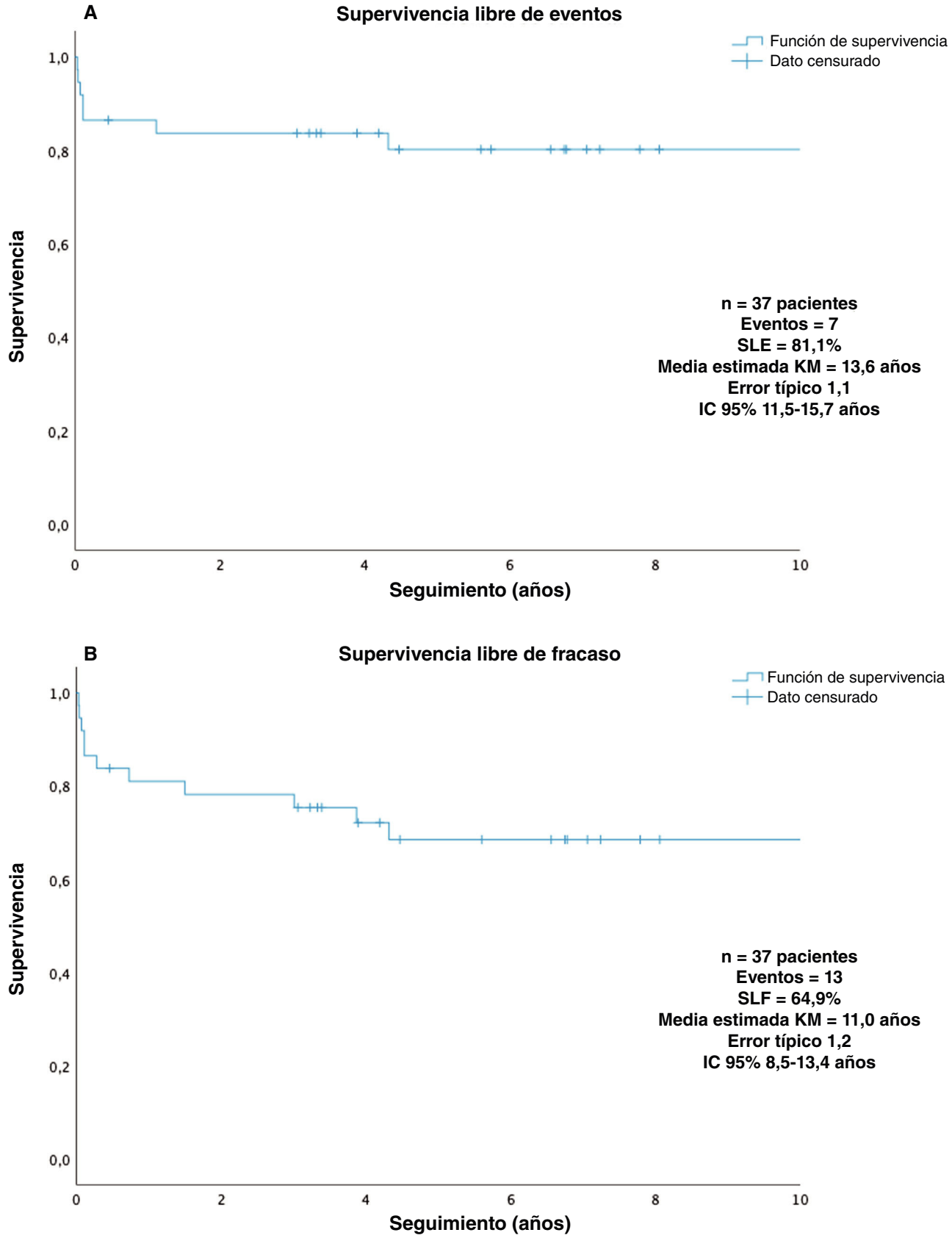

Figura 2 A) Supervivencia libre de eventos en la cohorte total. B) Supervivencia libre de fracaso en la cohorte total. KM: Kaplan-Meier; SLE, supervivencia libre de eventos; SLF: supervivencia libre de fracaso.

han realizado dos estudios en adultos en los que se observó que una PET/TC negativa al final del tratamiento era un predictor de una supervivencia libre de progresión y un tiempo hasta la progresión más prolongados[22,23]. A pesar de todos estos hallazgos, la PET/TC aún no se utiliza de forma rutinaria en el SLPT pediátrico; en nuestro estudio, la estadificación se basó en la PET/TC en tan solo el 54,1% de los casos, por lo que destacamos la importancia de incorporar esta modalidad de imagen en la práctica clínica general de nuestro país. No obstante, siguen siendo necesarios estudios prospectivos de mayor envergadura sobre el uso de la PET/TC en el SLPT pediátrico.

En relación con los parámetros de calidad del diagnóstico y de iniciación del tratamiento en nuestra serie, la mediana de tiempo transcurrido desde la sospecha clínica inicial hasta la primera prueba de imagen fue de 2,5 días (rango: 0-45), la del tiempo transcurrido hasta la confirmación del diagnóstico fue de 13 días (rango: 0-60) y la del tiempo hasta el inicio del tratamiento fue de 14 días (rango: 0-65). No encontramos estudios previos que permitan verificar si estos plazos son adecuados, aunque parecen razonables en este contexto.

El SLPTm en niños se ha tratado tradicionalmente con protocolos similares a los utilizados en el LNH-B del paciente inmunocompetente. Sin embargo, la tasa de SG a dos años puede llegar al 83% con la quimioinmunoterapia a dosis bajas (R-CP)[12], y datos recientes muestran una SG a cinco años del 83,1% con R-COP[24]. En nuestro estudio, la SG a cinco años fue del 82,9%, incluyendo todos los grupos de tratamiento, lo que concuerda con los resultados de experiencias anteriores. Más de la mitad de los pacientes en nuestro estudio (54,1%) recibieron quimioterapia a dosis altas basada en los protocolos LMB, mientras que el 45,9% recibió solo rituximab, COP/R-COP o R-CP. En un caso, el SLPTm se trató únicamente con cirugía. Aunque la comparación indirecta entre estudios puede dar lugar a sesgos inevitables debido a diferencias en el diseño de los estudios, las características de la población y el abordaje terapéutico, esto subraya la necesidad de plantearse si la quimioterapia a dosis altas es realmente necesaria en todos los casos. La heterogeneidad en el abordaje terapéutico observada en esta serie nacional puede deberse a cambios en la práctica a lo largo de los años o a la resistencia a modificar una estrategia conocida que ofrece buenos resultados. En cualquier caso, las prácticas varían según el centro en el que se lleva a cabo el tratamiento. Los pacientes con SLPTm son especialmente vulnerables debido a la presencia del órgano trasplantado y suelen ser necesarias reducciones de la dosis de quimioterapia para preservar el injerto. Además, casi la mitad de los pacientes de nuestra serie necesitaron ingreso en la UCI durante el tratamiento, de los cuales el 61% había recibido quimioterapia a dosis altas (asimismo, más de la mitad de los pacientes que recibieron quimioterapia a dosis altas requirieron ingreso en UCI). Por lo tanto, se deben identificar los factores pronósticos para seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de los distintos tratamientos disponibles, recurriendo a la quimioterapia de alta intensidad solo en casos de SLPTm con factores pronósticos desfavorables. El tratamiento del SLPTm requiere un enfoque personalizado y escalonado que puede comenzar con la reducción de la IS seguida de rituximab, e intensificarse a quimioterapia a dosis bajas o altas en función de la estadificación, la histología y los criterios de respuesta. Los estudios futuros deberán aclarar qué factores hay que tener en cuenta para iniciar un tratamiento de alta intensidad desde el diagnóstico. También deben tenerse en cuenta los linfocitos T citotóxicos contra el VEB, especialmente en pacientes que no responden bien al tratamiento previo o en caso de toxicidad significativa o fracaso del trasplante[14,25].

El diseño retrospectivo del estudio es una limitación, ya que introduce un sesgo inevitable en el proceso de recogida de datos. Además, aunque se contactó con todos los principales centros de trasplantes y de hematooncología, puede que haya errores en la identificación de casos. No obstante, desde el año 2024 se ha creado un registro prospectivo nacional que será útil para futuros estudios.

En definitiva, lo que se puede concluir a partir de este estudio es que el SLPTm es una enfermedad rara con tratamiento heterogéneo que ha de homogeneizarse. Se deben publicar e implementar guías nacionales de práctica clínica; la consulta al grupo LNH-SEHOP es fundamental para obtener asesoramiento especializado, y se necesitan estudios prospectivos internacionales y multicéntricos para aclarar aspectos clave de esta enfermedad infrecuente. Mediante la caracterización de la situación actual del SLPTm en España, este estudio pretende sentar las bases para la elaboración de guías nacionales para el manejo estandarizado del SLPTm pediátrico en nuestro país.

Conflicto de intereses

PGG y MA han colaborado como consultores en Advisory Board sobre los LTC-VEB de Pierre-Fabre. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con la elaboración o publicación del presente trabajo.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras compañeras Vanesa Pérez, Itziar Astigarraga, Ana Belén Alas Barbeito y Graciela Gómez Silva por haber participado en la recogida de datos de sus pacientes para incluirlos en el estudio. También a Jesús Díez-Sebastián, por su inestimable ayuda en el análisis de la cohorte. Por último, a Beatriz Mahillo Durán, de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) de España, que facilitó los datos sobre trasplantes de órgano sólido en España.

Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022:1720–48, http://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2. PMID: 35732829.
2. https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/03/ACTIVIDAD-DE-DONACION-Y-TRASPLANTE-ESPANA-2023.pdf.
3. Baker A, Remacha EF, Canizales JT, Bravo-Gallego LY, Fitzpatrick E, Melgar AA, et al. Current practices on diagnosis, prevention and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients after solid organ transplantation: results of ERN transplantchild healthcareworking group survey. Children. 2021;8:661, http://dx.doi.org/10.3390/children8080661.

4. Yamada M, l'Huillier AG, Green M. A focused review of Epstein-Barr Virus infections and PTLD in pediatric transplant recipients: guidance from the IPTA and ECIL guidelines. J Pediatric Infect Dis Soc. 2024;13 Suppl 1:S31–8, http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piad097. PMID: 38417085.
5. Wilkinson JD, Allen U, Green M, Dipchand AI, Dharnidharka VR, Esquivel CO, et al. The IPTA Nashville consensus conference on post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in children: I—Methodology for the development of consensus practice guidelines. Pediatr Transplant. 2024;28:e14333, http://dx.doi.org/10.1111/petr.14333. PMID: 36369733.
6. Green M, Squires JE, Chinnock RE, Comoli P, Danziger-Isakov L, Dulek DE, et al. The IPTA Nashville consensus conference on Post-Transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in children: II—Consensus guidelines for prevention. Pediatr Transplant. 2024;28:e14350, http://dx.doi.org/10.1111/petr.14350. PMID: 36369745.
7. Preiksaitis J, Allen U, Bollard CM, Dharnidharka VR, Dulek DE, Green M, et al. The IPTA Nashville Consensus Conference on Post-Transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in children: III – Consensus guidelines for Epstein-Barr virus load and other biomarker monitoring. Pediatr Transplant. 2024;28:e14471, http://dx.doi.org/10.1111/PETR.14471. PMID: 37294621.
8. Allen UD, l'Huillier AG, Bollard CM, Gross TG, Hayashi RJ, Höcker B, et al. The IPTA Nashville consensus conference on post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in children: IV-consensus guidelines for the management of post-transplant lymphoproliferative disorders in children and adolescents. Pediatr Transplant. 2024;28:e14781, http://dx.doi.org/10.1111/petr.14781. PMID: 38808744.
9. Messahel B, Taj MM, Hobson R, Hadzic N, Ramsay A, Hann I, et al. Single agent efficacy of rituximab in childhood immunosuppression related lymphoproliferative disease: A United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) retrospective review. Leuk Lymphoma. 2006;47:2584–9, http://dx.doi.org/10.1080/10428190600908349.
10. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socié 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;107:3053–7, http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-01-0377. PMID: 16254143.
11. Giulino LB, Bussel JB, Neufeld EJ. Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. J Pediatr. 2007;150:338–44.e1, http://dx.doi.org/10.1016/J.JPEDS.2006.12.038. PMID: 17382107.
12. Gross TG, Orjuela MA, Perkins SL, Park JR, Lynch JC, Cairo MS, et al. Low-dose chemotherapy and rituximab for post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): a children's oncology group report. Am J Transplant. 2012;12:3069–75, http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04206.x. PMID: 22883417.
13. Gross TG, Bucuvalas JC, Park JR, Greiner TC, Hinrich SH, Kaufman SS, et al. Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. J Clin Oncol. 2005;23:6481–8, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.08.074.
14. Chiou FK, Beath SV, Wilkie GM, Vickers MA, Morland B, Gupte GL. Cytotoxic T-lymphocyte therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in children. Pediatr Transplant. 2018;22:1–7, http://dx.doi.org/10.1111/petr.13133.
15. Salmerón-Villalobos J, Castrejon-de-Anta N, Guerra-Garcia P, Ramis-Zaldivar JE, López-Guerra M, Mato S, et al. Decoding the molecular heterogeneity of pediatric monomorphic post-solid organ transplant lymphoproliferative disorders. Blood. 2023;142:434–45, http://dx.doi.org/10.1182/blood.2022019543. PMID: 37053555.
16. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, et al. Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. J Clin Oncol. 2015;33:2112–8, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7203.
17. Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, Pinkerton CR, Rosolen A, Patte C, et al. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria. J Clin Oncol. 2015;33:2106–11, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.59.0745. PMID: 25940725.
18. https://www.ont.es/https-www-ont-es-informacion-a-los-profesionales-4-actividad-de-donacion-y-trasplante-4-5/.
19. Montes de Jesus FM, Kwee TC, Nijland M, Kahle XU, Huls G, Dierckx RAJO, et al. Performance of advanced imaging modalities at diagnosis and treatment response evaluation of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;132:27–38, http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.007. PMID: 30447925.
20. Xu YF, Yang JG. Roles of F-18-fluoro-2-deoxy-glucose PET/computed tomography scans in the management of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric patient. PET Clin. 2020;15:309–19, http://dx.doi.org/10.1016/j.cpet.2020.03.006. PMID: 32498987.
21. Guerra-García P, Hirsch S, Levine DS, Taj MM. Preliminary experience on the use of PET/CT in the management of pediatric post-transplant lymphoproliferative disorder. Pediatr Blood Cancer. 2017;64, http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26685.
22. Zimmermann H, Denecke T, Dreyling MH, Franzius C, Reinke P, Subklewe M, et al. End-of-treatment positron emission tomography after uniform first-line therapy of B-cell posttransplant lymphoproliferative disorder identifies patients at low risk of relapse in the prospective German PTLD Registry. Transplantation. 2018;102:868–75, http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002006. PubMed PMID: 29189632.
23. Bakker NA, Pruim J, de Graaf W, van Son WJ, van Der Jagt EJ, van Imhoff GW. PTLD visualization by FDG-PET: improved detection of extranodal localizations. Am J Transplant. 2006;6:1984–5, http://dx.doi.org/10.1111/J.1600-6143.2006.01459.X. PMID: 16889556.
24. Guerra-García P, Bomken S, Ling R, Lazareva A, Gupte G, Amrolia P, et al. Management of paediatric monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorders with low-intensity treatment: a multicentre international experience. Pediatr Blood Cancer. 2024;71:e31053, http://dx.doi.org/10.1002/pbc.31053. PMID: 38757407.
25. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, Higgins CD, Urquhart G, Wingate P, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. Blood. 2007;110:1123–31, http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-12-063008.