

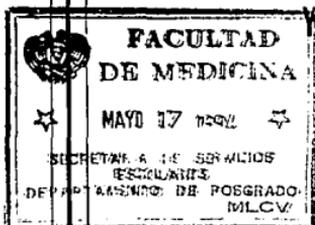
11237
113
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
DR. FEDERICO GOMEZ

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE Y SU ASOCIACION CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR E INFECCION POR EPSTEIN-BARR PRESENTACION DE UN CASO EN TRASPLANTE RENAL REVISION DE LA LITERATURA



T E S
SUPERSECCION DE ESPECIALIDADES
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA
DR. SANTIAGO OKON MARTINEZ
ASESORIA: DRA. REBECA GOMEZCHICO
DR. RICARDO MUÑOZ ARIZPE

MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Chico
[Handwritten signature]



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E .

Introducción.	1
Justificación.	2
Objetivo.	2
Revisión de la literatura	
1. Generalidades	3
2. Factores de riesgo	4
3. Respuesta inmune normal a la infección por EBV	6
4. Evidencia de Asociación de la infección por EBV con la enfermedad linfo proliferativa.	7
5. Incidencia de Enfermedad linfoproliferativa y otras neoplasias en pacientes -- trasplantados.	7
6. Ciclosporina y Enfermedad linfoproliferativa.	9
7. OKT3 y Enfermedad linfoproliferativa.	11
8. Cuadro Clínico	12
9. Diagnóstico.	14
10. Tratamiento	16
Presentación de caso clínico	20
Conclusiones	24
Bibliografía	26

INTRODUCCION.

Las Enfermedades linfoproliferativas que se presentan en el --
posttrasplante de órganos, son una fatal complicación del uso de la
inmunosupresión.

La incidencia de las Enfermedades linfoproliferativas (ELPF) -
después del trasplante, varía de acuerdo al órgano trasplantado; -
la literatura mundial reporta aproximadamente 1.3% en el trasplan-
te renal 1.8% en el de corazón y 2.2% en el de hígado.

El Epstein-Barr virus (EBV) es sin duda uno de los agentes que
juegan un papel importante en la patogénesis de ésta enfermedad.
La evidencia clínica o serológica de una infección por EBV prima--
ria o reactivación de ésta, precede siempre a ésta complicación.
El desarrollo de un problema linfoproliferativo en el paciente --
posttrasplante sometido a inmunosupresión convencional (Azatiopri-
na, Prednisona y/o Ciclosporina) o por el manejo de rechazo del in-
jerto con medicamentos, como Anticuerpos monoclonales (OKT3) da co-
mo resultado un inadecuado control de los Linfocitos T sobre el --
EBV y la proliferación de Linfocitos B.

La Enfermedad por EBV clínicamente puede ir desde una Mononu-
cleosis Infecciosa benigna, hasta una proliferación poli o monoclo-
nal. En suma, no sólo el uso de inmunosupresión agresiva, sino el
tiempo prolongado y acumulativo de ésta, además de la asociación -
con infección por EBV son los factores que poseen mayor riesgo de
desarrollar enfermedades malignas, y esto es gracias a que los --
agentes específicos como Ciclosporina, FK 506 y OKT3 actúan direc-
tamente sobre la adecuada respuesta celular.

JUSTIFICACION.

Una de las complicaciones poco frecuentes, pero con gran mortalidad, reportada en receptores de trasplante renal, es la aparición de ELPF secundaria a inmunosupresión y su asociación con infección por EBV, por lo que la presentación de éste caso en el Hospital Infantil de México es de gran importancia.

OBJETIVO.

Revisión de la literatura sobre la asociación de terapia inmunosupresora, administración de OKT3 e infección por EBV en receptores de trasplante renal y el desarrollo de ELPF, con presentación de primer caso en el servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México.

GENERALIDADES.

Durante los primeros años de 1950, Epstein, Barr y Achong encontraron partículas tipo Herpes virus en células linfocíticas cultivadas de especímenes del tumor de Burkitt; los Doctores Werner y Gertrude Henle demostraron que este virus era diferente de otros Herpes virus humanos, y el nuevo agente se conoció como virus del Epstein-Barr. Poco después se demostró que el EBV tiene capacidad de transformar (inmortalizar) linfocitos B humanos in vitro; esto permite la derivación de líneas celulares linfoblastoides B transformadas por EBV, que pueden propagarse de manera indefinida en cultivo de tejido; esto hizo que se considerara a EBV un posible fago tumoral humano y que hubiese investigación cada vez más intensa respecto al virus.

Por su morfología, el EBV es un Herpes virus característico. Los estudios de microscopía electrónica manifiestan un virión con recubierta y nucleocápside que posee simetría icosaédrica (162 capsómeros). La nucleocápside tiene diámetro de 100 a 110 nm, pero todo virión recubierto mide de 150 a 220 nm. Dentro de la nucleocápside hay un nucleoide central que contiene un genoma DNA lineal de doble hebra, con cerca de 170 a 175 000 pares de nucleótidos (1).

El genotipo de las cepas de EBV aisladas pudo determinarse en pacientes infectados pero que no desarrollaron ELPF y se encontró que 79% tuvieron EBV tipo I, 11.8% tuvieron EBV tipo II y 8.8%

tuvieron ambos. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron - ELPF se ha detectado EBV tipo I. El EBV se asocia también con ELPF en pacientes que tienen inmunodeficiencia congénita o adquirida. La ELPF por EBV ha sido reportada en pacientes con inmunodeficiencias congénitas como serían Síndrome linfoproliferativo ligado al X, Ataxia teleangiectasia, inmunodeficiencia combinada grave, Síndrome de Wiskott Aldrich entre otras; la ELPF ha sido descrita en pacientes que no tienen un desorden inmunológico definido, como serían: Linfoma de SNC o casos esporádicos de Linfoma fatal después de Mononucleosis infecciosa, finalmente, el EBV es asociado con ELPF en pacientes con inmunodeficiencia adquirida, incluyendo receptores de trasplante de órganos. (2-8).

Los desórdenes linfoproliferativos postrasplante están definidos como una proliferación anormal de células linfoides. Estas lesiones varían desde una forma limitada benigna de linfoproliferación clonal a verdaderas malignidades que contienen clonas anormales. El término linfoproliferativo es preferible que linfoma para incluir las lesiones en las cuales faltan criterios patológicos necesarios para el diagnóstico de Linfoma maligno (9).

FACTORES DE RIESGO.

Se reportan varios factores de riesgo para el desarrollo de - ELPF:

1. Tipo de órgano trasplantado.
2. Estimulación antigénica crónica
3. Protocolos de inmunosupresión.
4. Infección por EBV.

Hablando del tipo de órgano trasplantado, esto puede estar relacionado con los protocolos de inmunosupresión usados en diferentes trasplantes. Por ejemplo, los receptores de corazón-pulmón reciben más inmunosupresión que los receptores de trasplante renal.

Las diferencias antigénicas entre el donador y el receptor -- pueden inducir una proliferación policlonal de células B y predisponer al desarrollo de ELPF.

Sobre el punto número 3 podemos decir que la ELPF es una complicación reconocida de ciertas inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Purtilo postula que la interferencia con células T mediadoras de la destrucción de células B infectadas con EBV predispone al desarrollo de una viremia incontrolable dando linfoproliferación. Dada la importancia de EBV en la patogénesis de ELPF, no es sorprendente que el mayor factor de riesgo para el desarrollo de ELPF es la inmunosupresión particularmente con agentes cuyo blanco son las células T (9).

El trasplante y la inmunosupresión concomitante permiten la reactivación de EBV en pacientes seropositivos y la exposición de seronegativos por medio de productos sanguíneos o del órgano del donador. La infección con este virus produce una activación policlonal de células B, que es controlada en individuos inmunocompetentes por las células T, estando ésta capacidad de control suprimida en el paciente inmunocomprometido, ésta proliferación de células B puede por sí misma causar ELPF; o debido a la rapidez de proliferación, una o más de las clonas pueden sufrir translocación cromosómica provocando malignidad (clonas autónomas). (3,6, 10).

El desarrollo de ELPF postrasplante en pacientes inmunosuprimidos se cree que resulta de un inadecuado control de células T sobre el EBV y proliferación de células B; la proliferación mono y policlonal ha sido identificada en base al fenotipo de inmunoglobulinas en la superficie celular. (5).

RESPUESTA INMUNE NORMAL A LA INFECCION POR EBV.

Esta respuesta es el resultado de una compleja interacción de la inmunidad humoral y celular. Durante el curso de la infección aguda por EBV algunos anticuerpos son producidos, aunque muchos de los anticuerpos específicos persisten a través del tiempo en el huésped, su rol en el control de la infección es incierto.

Los anticuerpos pueden limitar la expansión del virus en el huésped, pero la replicación orofaríngea continúa. La producción de Interferón alfa y gamma parece ser importante en la respuesta temprana a la infección por EBV. La respuesta inmune celular es crucial para controlar la proliferación espontánea de linfocitos B infectados por EBV. A pesar de la excreción orofaríngea prolongada de EBV, la formación espontánea de colonias transformadas no se ha observado después de las primeras semanas en adultos seropositivos enfermos o asintomáticos. Esta regresión de la inmortalización parece deberse a las respuestas de las células asesinas y el desarrollo subsecuente de células T citotóxicas. Los antígenos de EBV como el LMP (Presentador de membrana linfocitaria) se expresan en la superficie celular de las células B infectadas por -

EBV y sirven como blanco de las células T citotóxicas restringidas al Complejo mayor de Histocompatibilidad. El número de células B infectadas por EBV en sangre y tejidos linfoides parece ser controlado en parte, por la persistencia de células T de memoria. Las drogas inmunosupresoras, particularmente aquellas que tienen como blanco a las células T, alteran el equilibrio virus-huésped en favor del virus, resultando en un incremento de la excreción orofaríngea de EBV y un incremento en la cantidad de células B infectadas por EBV en la circulación (9).

EVIDENCIA DE ASOCIACION DE LA INFECCION POR EBV CON LA ELPF.

La mayoría de los casos de ELPF se asocia con EBV; ésta asociación se basa en el hallazgo del DNA del EBV en el tejido afectado por hibridación in situ, y por el hallazgo de proteínas específicas de EBV por pruebas inmunohistoquímicas. Hay importantes implicaciones de la eficacia potencial de los agentes antivirales que se dirigen contra el ciclo de replicación viral, ya que la mayor patología de los desórdenes linfoproliferativos es la falta de control de la replicación de células B infectadas latentes (9).

INCIDENCIA DE ELPF Y OTRAS NEOPLASIAS EN PACIENTES TRASPLANTADOS.

Dentro de los principales cánceres que ocurren secundarios a la inmunosupresión, el cáncer de piel se ha reportado en un 18%, según reportes de Shil y colaboradores, los cuáles estudiaron 5879 pacientes trasplantados durante 24 años, de éste 18% --

(1035), el carcinoma de células escamosas es la forma más común, ocurriendo en aproximadamente 75% de los casos, el carcinoma de células basales ocurre en el 24% y el Melanoma maligno en el 3%; el promedio del tiempo del diagnóstico de cáncer de piel es de 6.4 años postrasplante, muchos pacientes presentaron lesiones múltiples, las metástasis ocurren en el 7% de los pacientes con carcinoma de células escamosas y en 31% de casos de Melanoma maligno, la muerte ocurre en 4% de casos de carcinoma de células escamosas y en 22% de casos de melanoma, la malignidad fuera de piel ocurre en 6% de casos (344 casos), el cáncer genitourinario es la forma más común, presentándose en el 36% de los casos: el cáncer de tubo digestivo se representa en 22% de casos, reportándose: Cáncer de colon en 24%, ano y recto 13%, cavidad oral 10%, faringe y esófago 9%, estómago 5%, el cáncer de aparato respiratorio se encuentra en el 10% de los casos, principalmente afectando pulmón, el promedio de presentación de cáncer fuera de piel es de 6.7 años postrasplante, las metástasis ocurren en 40% de pacientes, y el cáncer como causa de muerte es de 45%. (11). Los desórdenes linfoproliferativos postrasplante representan una categoría de neoplasias que ocurre en aproximadamente 2 a 2.5% de la población de trasplantes, algunas series reportan hasta 5%. (4,11,15). La enfermedad ha sido reportada en pacientes que reciben todo tipo de injertos de órganos sólidos, dependiendo de las series se reportan las siguientes incidencias: Hanto reporta 1.2% para trasplante renal, para trasplante cardíaco Nalesnik reporta 1.8% y -

Weintraub reporta 4.9%, para trasplante hepático Starzl reporta 2.0% y Nalesnik reporta 2.2%, para trasplante de corazón-pulmón - Nalesnik reporta 4.6% y Yousem reporta 9.3%. (2,5).

CICLOSPORINA Y ELPF.

El desarrollo de la ELPF ha sido descrito en receptores de -- trasplante renal e inmunosupresión, especialmente cuando la Ciclosporina (CyA) fué combinada con otros agentes inmunosupresores. (9, 10,12). La ciclosporina inhibe la acción de Interleucina 2 (factor necesario para la maduración de células T). Una parte del efecto inmunosupresor de este agente resulta por tanto en su habilidad para inhibir la generación de células T citotóxicas. Ya que las células T citotóxicas específicas para EBV son críticas para limitar la -- proliferación de células B infectadas por EBV, no es de sorprender que éste agente facilite el crecimiento de células linfoblastoides transformadas por EBV. Este efecto es reversible y dosis dependiente (9).

Se ha observado que los cánceres relacionados con CyA más frecuentes siguen siendo los linfomas (41% contra 12% de desarrollo de Linfomas en pacientes que no han recibido CyA como parte de su inmunosupresión; el Sarcoma de Kaposi se ha encontrado en 8% de casos en pacientes con CyA, contra 3% de pacientes que no han recibido CyA; el cáncer de piel en 40% sin CyA y 15% con CyA, los Linfomas aparecen aproximadamente en un período corto postrasplante con CyA reportándose un promedio de 11 a 15 meses, en comparación con 42-48 meses en tratamiento sin CyA; los Linfomas del gru

po de pacientes que han recibido CyA han tenido involucro a nódulos linfáticos, hígado, bazo, médula ósea, pulmon, intestino delgado y aloinjerto renal, la afectación a SNC es más frecuente en el grupo de pacientes que no han recibido CyA (2,13). Aproximadamente 60% de los pacientes tenían involucro de por lo menos dos órganos y un tercio tenían involucro de 3 o más órganos. (2).

Existen otros reportes en la literatura que presentan una incidencia del 7% de desarrollo de Linfomas en pacientes que recibieron CyA; una de las diferencias significativas con el desarrollo de linfomas según reportes de otras series, es la presencia de Diabetes Mellitus asociada con inmunosupresión, especialmente CyA, se observa mayor incidencia de Linfoma en pacientes no diabéticos que en pacientes diabéticos. (14). Sobre la incidencia de ELPF, ha reportado ser significativamente más alta (4%) en la población adulta (0.8%), el EBV tiene un porcentaje de 90% en adultos y 49% en niños de exposición en el momento del trasplante. Renard y cols sugieren realizar serología viral pretrasplante específicamente contra EBV, reportándose de la siguiente manera: negativo cuando Anticuerpos contra antígenos de cápside viral (ACV) IgG son menores o iguales a 1:40, e IgM son menores o iguales a 1:10; exposición previa (EBV crónico) cuando Anti-ACV IgG resulta mayor o igual a 1:80, Anti-ACV IgM menor de 1:10; Infección activa cuando Anti-ACV IgM resulta mayor de 1:40, algunas series reportan que antes de la ELPF un tercio de los pacientes tenían infección primaria por EBV, un tercio evidencia de reactivación y un tercio eran negativos. (5,12).

OKT3 Y ELPF.

El OKT3 es usado para el tratamiento de rechazo de Aloiinjerto en una variedad de trasplantes de órganos, éste ha sido asociado con un incremento de infecciones típicamente vistas con depresión de la inmunidad mediada por células T: (EBV, CMV, Herpes virus, Hongos). El desarrollo de ELPF después de la administración de ELPF después del OKT3 fué del 60% con EBV activo, del 7% con EBV crónico, 6% con EBV negativo; se refiere que cuando hay una infección activa de EBV en el momento de la administración de OKT3, hay un incremento significativo en la incidencia de ELPF. Otras series reportan una incidencia de ELPF en pacientes que sólo recibieron inmunosupresión convencional (Azatioprina, Prednisona y Ciclosporina), sin OKT3 de 1.3%, en comparación de los que recibieron OKT3 como inmunosupresión a base o como terapia de rechazo, la incidencia fué de 11.4%. Según reportes de Swinnen y cols el efecto de la dosis total de 75 mg, ya sea como profilaxis o como manejo de rechazo, sólo se reportó ELPF en 6.2% de los casos, contra pacientes que recibieron más de un curso de OKT3, dosis mayor total mayor de 75 mg, en donde se reporta una incidencia de 27.5%; el intervalo entre el trasplante y la aparición de ELPF en aquéllos pacientes que recibieron dosis de OKT3, mayores de 75 mg, fué muy corto, reportándose en promedio de 1 a 2 meses, 68% de las lesiones aparecen en los primeros 4 meses postrasplante, en resumen, se reporta un incremento en el riesgo de ELPF con altas dosis acumuladas de OKT3 (3,5,9,12).

PRESENTACION CLINICA.

El virus del EB es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa, la forma clásica se manifiesta por la triada de fiebre, dolor faríngeo y linfadenopatía; la mononucleosis infecciosa puede también complicarse con anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, hepatitis, ruptura esplénica, encefalitis, meningitis, síndrome de Guillián Barré y obstrucción de vías aéreas superiores. El EBV se asocia epidermiológicamente con linfoma de burkitt y carcinoma nasofaríngeo; el genoma del EBV ha sido detectado en una variedad de neoplasias linfoides incluyendo ciertos casos de granuloma letal, linfoma de células T, enfermedad de Hodgkin, carcinoma tímico y en lesiones cutáneas por leucemia linfocíticas crónicas - (2,8,18).

La ELPP se define histológicamente como una hiperplasia polimorfa de células T que ocurre en una de las 4 presentaciones clínicas siguientes:

- 1.- Como síndrome semejante a mononucleosis infecciosa
- 2.- Enfermedad infiltrativa multisistémica
- 3.- Involucro de un órgano aislado.
- 4.- Masas tumorales solitarias (linfoma no Hodgkin).

El grupo 1 se presenta dentro del primer año postrasplante, en pacientes jóvenes, y se manifiesta con fiebre, inflamación faríngea, mialgias y linfadenopatías. La adenopatías, cervicales y la hipertrofia amigdalina son prominentes y ocasionalmente comprometen las vías aéreas requiriendo intervenciones urgentes.

Frecuentemente se observa una infección primaria por EBV o reactivación; el diagnóstico se sospecha por el cuadro clínico, y serología viral y se confirma por evaluación histológica, desafortunadamente siempre ocurre diseminación y el curso es progresivo y fatal en más del 75% de los casos.

El segundo grupo de pacientes son mayores y desarrollan el cuadro varios años después del trasplante, hay mayor tendencia a desarrollar lesiones en SNC, cabeza, cuello e intestino; la enfermedad es primariamente extranodal y los hallazgos patológicos son más característicos, la evidencia de infección activa por EBV generalmente está ausente. La enfermedad es fatal en 90% de los casos, es inusual que los pacientes respondan a una reducción de la inmunosupresión o a agentes antivirales. La predisposición a los Linfomas del SNC en éste grupo es apoyada por el hecho de encontrar una afectación del 28% en pacientes trasplantados contra el 2% de la población general; más del 50% de las lesiones al SNC son multicéntricas e involucran comúnmente leptomeninges, los pacientes generalmente se presentan con alteraciones de conducta y hallazgos neurológicos focales. El involucro gastrointestinal ocurre en 25% en la era de CyA y tiende a ser agresivo, con rápido crecimiento de múltiples tumores. Las invasiones locales resultan en necrosis tisular y perforación, estos pacientes se presentan con cuadros de dolor abdominal y sangrado (9).

Se sugiere una incidencia del 18% de afectación al aloinjerto. Las biopsias renales son hechas más por un deterioro de la --

función renal que pensando en un proceso linfoproliferativo, por lo tanto, los patólogos pueden tener dificultad para distinguir - la lesión linfoproliferativa del infiltrado intersticial visto en rechazo agudo; ciertos injertos pueden tener una predisposición - particular para el desarrollo de Enfermedad Linfoproliferativa. La presentación primaria en el aloinjerto ha sido reportada en -- 17% de casos en receptores de injerto renal, 8.6% en receptores - de aloinjerto hepático y un 60% de receptores de injerto pulmonar.

Por la tendencia a un rápido involucro del aloinjerto por ELPF, un alto índice de sospecha debe existir para pacientes que preseñ tan disfunción del aloinjerto, particularmente en factores de ries go conocido; la ELPF debe ser excluida antes de tratar la disfun ción del injerto como rechazo (9).

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de ELPF requiere la presencia de proliferación linfoide anormal, la cual puede ser de naturaleza poli o monomórfi ca. La gran mayoría de lesiones de ELPF son de células B en su -- origen, aunque las células T y lesiones nulas han sido reportadas. Se refiere que el 86% de todos los Linfomas registrados son deriva dos de células B, 14% de células T, y menos de 1% son de células - nulas. Las lesiones encontradas en la ELPF frecuentemente contie nen células B y todos sus estadios de maduración, resultando en -- una apariencia extremadamente polimórfica, variando en la propor ción de linfocitos pequeños, células fragmentadas y no fragmenta das, inmunoblastos, células plasmocitoides y células de naturale-

za plasmática. El cuadro plasmocitoide incluye: un núcleo excéntrico redondo u oval, con cromatina en la periferia; los inmunoblastos atípicos aparecen como grandes células mononucleares abundante citoplasma eosinofílico y núcleo irregular el cual puede ser bi o multilobulado y contener cromatina y un núcleo central prominente. El involucro de parénquima renal frecuentemente resulta en un infiltrado peritubular y expansión al espacio intersticial.

En el hígado el proceso linfoproliferativo consiste en un infiltrado mononuclear periportal prominente, compuesto primariamente de células plasmáticas e inmunoblastos, áreas focales de necrosis hepática son comunes. Estos hallazgos son similares a aquellos reportados en Hepatitis por EBV, pero el grado y polimorfismo del infiltrado portal y sinusoidal, y la presencia de inmunoblastos atípicos, sugiere el diagnóstico de ELPF. (9).

CLASIFICACION DE LESIONES HISTOLOGICAS ENCONTRADAS EN ELPF:

TIPO DE LESION	D.P.	C.L.G.	I.A.	I.N.	NEC.
Hiperplasia reactiva no esp.	++	+ / ++	-	-	-
Hiperplasia polimorfa difusa de células B.	++	++ / +++	-	+	-
Linfoma polimórfico difuso de células B.	+	++ / +++	+ / +++	+	+++
Sarcoma inmunoblástico.	+	+++	+ / +++	+	+

D.P. Diferenciación plasmática; C.L.G. Células linfoides grandes; I.A. Inmunoblastos atípicos; I.N. Invasivas; NEC. Necrosis.

TRATAMIENTO.

De las series reportadas por Hanto y colaboradores, 50% de los pacientes con ELPF sobrevivieron, algunos sólo con reducción de la inmunosupresión, otros sólo con la administración de aciclovir, y otros con doble tratamiento, incluyendo disminución de la inmunosupresión y resección del tumor. Comparando los sobrevivientes -- con los que murieron, los primeros tuvieron un período más corto entre el trasplante renal y la ELPF (promedio 9 meses contra 54 meses); tenían menor involucro visceral (los sobrevivientes usualmente tenían enfermedad confinada a nódulos linfáticos, riñón -- trasplantado, amígdalas o paladar); tenían mayor hiperplasia de células B (33% de sobrevivientes contra 8% de defunciones); y tenían más lesiones policlonales (42% de sobrevivientes contra 15% de muertos). (2).

Se sugiere que una terapia antiviral profiláctica iniciada al momento del trasplante puede prevenir los incrementos iniciales en la actividad de EBV y ser por tanto más efectiva que cuando se utiliza posterior a un tratamiento de rechazo, aunque esto sigue siendo controversial (3).

Las intervenciones quirúrgicas en pacientes trasplantados que desarrollan ELPF son hechas con propósitos diagnósticos y terapéuticos. El tratamiento aceptado en la ELPF es una reducción o suspensión temporal de la inmunosupresión combinada con una quimioterapia con aciclovir. El tumor visceral aislado puede comportarse como un Linfoma gastrointestinal ordinario, y la resección local

puede ser curativa en muchos pacientes; pacientes con éste tipo de tumor tienen beneficio si la resección quirúrgica es exitosa, 50% de pacientes tratados sólo médicamente sobrevivieron, contra 91.7% de tratados médica y quirúrgicamente; esta cirugía emerge como un poderoso instrumento en el tratamiento de la ELPF. Se ha visto una mayor mortalidad en receptores de trasplante de hígado con ELPF que en receptores de trasplante renal. (15).

Hay varias complicaciones que resultan de la presencia de ELPF y su tratamiento, ahora sabemos que esta entidad es el resultado final de las modificaciones causadas por la terapia inmunosupresora sobre el sistema inmune del huésped, y la gran mayoría de drogas inmunosupresoras han sido implicadas. En términos generales, dos factores pueden complicar el manejo:

1. Como la enfermedad linfoproliferativa es el resultado de una sobreinmunosupresión, el tratamiento con terapia antineoplásica convencional podría acelerar el proceso.
2. La reducción o suspensión de la inmunosupresión con el propósito de restablecer las defensas del huésped puede resultar en rechazo del injerto (15).

El tratamiento de la ELPF consiste en reducción de la inmunosupresión, excisión quirúrgica de enfermedad extranodal y administración de aciclovir IV (45 mg/kg/día por 10 a 14 días), siguiendo aciclovir VO 200 mg 5 veces al día; el linfoma responde al tratamiento más rápido en el grupo de CyA en comparación con el que no la recibe. (4,5). Sin embargo, una porción significativa

de los Linfomas no responde a la reducción inmunosupresora, y el uso de otro tratamiento como la quimioterapia y la terapia de radiación es controversial en estas situaciones. De los pacientes -- tratados tuvieron menos respuesta y más defunciones aquellos que tenían proliferación monoclonal o Linfoma indeterminado (10).

El Ganciclovir es un potente inhibidor de la virosis incluyen Herpes simple, CMV, Varicela-Zoster y EBV. Los ensayos in vitro han demostrado que el ganciclovir es más potente que el aciclovir en la inhibición del EBV y puede ser más efectivo en el -- tratamiento de ésta infección. El uso de ganciclovir en pacientes con ELPF no ha sido reportado, sin embargo, en un estudio de Pirsch se encontró completa remisión de la enfermedad en un paciente. Se reporta que la rápida aplicación de terapia antiviral y pronta reducción de la inmunosupresión ha sido exitosa en el tratamiento de enfermedad policlonal, y en algunos casos, el aloinjerto ha -- continuado su función después del tratamiento exitoso. El tipo de infección por EBV puede también ser determinante en el éxito del tratamiento con aciclovir o ganciclovir (6,9,16).

En algunas ocasiones, los pacientes inmunocomprometidos con ELPF, los cuales son frecuentemente asociados con EBV, a veces -- evolucionan fatalmente y son resistentes a la terapia convencional con irradiación, quimioterapia y reducción de la inmunosupresión; Shapiro y colaboradores sugieren el uso de Interferón alfa IM, -- 2×10^6 U.I./m²SC/dosis cada 24 horas por una semana; y después -- 3 veces por semana y Gammaglobulina 400-500 mg/kg/dosis cada 24 -

horas por 3 días y después 1 vez por semana por 3 semanas para -
ELPF. Los efectos secundarios reportados incluyen náuseas y neu-
tropenia moderada. El mecanismo de acción del Interferón alfa es -
incierto, pero éste puede incluir un efecto antiviral y antiprolif-
erativo directo a células B infectadas por EBV, o modulación de
la respuesta inmune del huésped; el rol de Gamma globulina es tam-
bien incierto, pero ésta puede aumentar la citotoxicidad dependien-
te de Anticuerpos. Shapiro sugiere que la terapia es buena, bien -
tolerada y efectiva como tratamiento de primera línea para proce-
sos policlonales y monoclonales en pacientes con inmunodeficien-
cias (9,16,17).

Otras series indican la posible eficacia de los Anticuerpos -
anti-células B para controlar la ELPF no monoclonal de células B,
en base a criterios clínicos e inmunológicos, el tratamiento no -
es efectivo en pacientes con involucro al SNC; se ha visto una res-
puesta adecuada a la administración de Anticuerpos anti-células B
entre 15 y 45 días después del inicio del tratamiento, pero reinci-
de al suspender la terapia con los mismos y el reinicio del trata-
miento resulta exitoso en la mayoría de los casos.(16).

RESUMEN CLINICO.

Paciente: J.L.M.T.
Edad: 10 años 6 meses
Sexo: Masculino.

Se trata de paciente que evoluciona a Insuficiencia renal - crónica terminal secundaria a uropatía obstructiva. Las pruebas - de funcionamiento renal a su ingreso se reportan con BUN de 112, Urea 230, Creatinina 7.9 mg/dl, Cloro 111 mEq/l, Na 141 mEq/l, -- K 6 mEq/l; Biometría hemática con Hb de 8.7 g y Ht de 26%.

Se decide colocación de catéter de Tenckhoff e ingresa a -- programa de diálisis peritoneal crónica ambulatoria.

Se realizó gamagrama renal mostrando hipoperfusión bilate-- teral de predominio derecho, filtración glomerular de riñón iz-- quierdo de 18.2 ml/min, riñón derecho 4.3 ml/min.

Ocho meses después, se efectúa trasplante renal de donador vivo relacionado (madre) y nefrectomía bilateral de riñones origi-- nales. La terapia inmunosupresora consistió en bolos de metilpred-- nisolona a 10 mg/kg/dosis por tres días, continuando con predniso-- na vía oral 2 mg/kg/día de inicio disminuyendo posteriormente has-- ta llegar a 0.25 mg/kg/día; Azatioprina con dosis de inicio de -- 5 mg/kg/día disminuyendo hasta 1.5 mg/kg/día; Ciclosporina la cual se inicio cuando la Creatinina sérica disminuyó a 2 mg/dl, inicián-- dose a 5 mg/kg/día y aumentándose de acuerdo a niveles séricos -- hasta llegar a niveles terapéuticos (10 mg/kg/día). La serología - viral pretrasplante se reportó negativa para CMV, Herpes y EBV --

tanto en receptor como en donador, la serología viral postrasplante inmediato reporta CMV 1: 32, Herpes 1: 64 y EBV 1: 80 (IgG). Un mes después del trasplante reingresa por cuadro de fiebre y exantema pruriginoso en cara anterior de extremidades superiores y tronco e hipertensión arterial (130/90), su serología viral reporta CMV negativo, Herpes negativo, Rubeola 1: 32, Serapión 1: 16 y EBV 1: 320; se egresa a los 4 días en buenas condiciones generales y bajo vigilancia médica. Reingresa a los 18 días con incremento de creatinina sérica de 0.8 a 1.5 mg/dl, e hipertensión arterial, se realiza biopsia renal a cielo abierto con reporte de: corteza renal con numerosos glomérulos, sólo uno con esclerosis global, existencia de infiltrado linfocitario intersticial focal leve; algunos túbulos con cilindros celulares en su luz y degeneración focal de células epiteliales, datos de isquemia mínima en un extremo del fragmento con retracción del penacho glomerular y engrosamiento focal de asas capilares. Vasos sanguíneos sin alteraciones. Se concluye rechazo agudo leve túbulointersticial y se decide manejo con OKT3 a 5 mg/día conjuntamente con ganciclovir por once días. Posteriormente se inicia aciclovir por persistencia de fiebre y se considera que cursa con Enfermedad por EBV. Presenta además adenopatías cervicales y axilares; se reporta biometría hemáticas con linfocitos atípicos; se realiza biopsia de ganglios cervicales reportándose: arquitectura ganglionar parcialmente perdida por proliferación difusa de linfocitos, algunos activados con núcleos prominentes y aumento en el número de mitosis,

la imagen histológica no patognomónica, pudiendo corresponder a infección viral incluso EBV, así como a tratamiento inmunomodulador. Se concluye hiperplasia linfoide atípica.

La evolución de la función renal es hacia el deterioro con elevación progresiva de la creatinina sérica, cursa además con deterioro de las pruebas de funcionamiento hepático, con aumento de las transaminasas y bilirrubinas, por lo cual se considera que cursa con una Hepatitis viral secundaria a EBV, que es confirmada con biopsia hepática que reporta: Tejido hepático con acúmulo de infiltrado linfocitario y cambios displásicos de los hepatocitos. Se concluye que existen datos compatibles con infección por EBV.

El paciente presenta trastornos del SNC caracterizados por alteración de la conducta, realizándose Tomografía axial computarizada que reporta edema cerebral; la punción lumbar con aspecto turbio, líquido xantocrómico, proteínas 60 mg%, glucosa 17 mg/dl (dextrostix 90), leucocitos 108 células/mm³, PMN 20%, Mononucleares 80%, considerándose la presencia de una Encefalitis viral secundaria a EBV. Su evolución es tórpida, por lo que se decide realizar nefrectomía del riñón trasplantado y disminuir inmunosupresión para tratar de controlar la enfermedad de base. Se agrega al diagnóstico una Neumonitis probablemente secundaria a EBV. El paciente muere por complicaciones atribuidas a su proceso infeccioso.

La biopsia del riñón trasplantado reporta: descripción macroscópica: riñón con peso de 165 g, medidas de 10 X 6.7 X 4 cm; superficie café-grisácea con áreas hemorrágicas, algunas arriba de la

cápsula, otras subcapsulares. Al corte se identifican corteza y médula, ambas se observan pálidas, en la médula hay un foco de hemorragia en el polo inferior, los cálices se encuentran levemente dilatados con tejido adiposo supracalicial, en el polo inferior hacia la periferia de la corteza, se observa una zona levemente circular que mide 1.2 cm de diámetro mayor, sus bordes son café oscuro y café claro.

Los cortes histológicos muestran un vaso arterial de mediano calibre con trombosis reciente; se observan focos de infiltrado linfocitario en el intersticio con dos zonas amplias donde concluye el infiltrado; en éstas áreas dicho infiltrado es polimorfo y muestra linfocitos, algunos histiocitos y células con atipia moderada. Se observan zonas con tubulitis. Existen algunos túbulos dilatados con material eosinófilo en su luz y focos escasos de nefrocalcinosis. En una zona el infiltrado involucra una rama principal de la vena renal, se observan zonas con congestión capilar. Hay una zona de hemorragia subcapsular y un área con material de sutura e infiltrado inflamatorio. En este caso existen zonas con atipia que sugieren ya un proceso linfomatoso. Se concluye como: Rechazo agudo túbulointersticial con trombosis reciente de rama de arteria renal y Enfermedad linfoproliferativa polimorfa.

CONCLUSIONES

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante es relativamente infrecuente pero al presentarse se consideran como una complicación seria y casi siempre fatal.

El síndrome proliferativo es comunmente asociado a proliferación de células B y esto se ve relacionado con la presencia del virus Epstein Barr el cual induce una incontrolada proliferación de las células B en los paciente con inmunodeficiencia adquirida por estar sometidos a drogas inmunosupresoras (PDN, AZA, CYA, OKT3) para evitar o tratar el rechazo del injerto.

Existen factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación como es la reactivación del EBV en pacientes seropositivos previos al trasplante; La exposición al virus por productos sanguíneos o por el mismo órgano transplantado y el uso prolongado y acumulativo de los inmunosupresores que tienen como blanco de acción los linfocitos T que se encargan de regular la proliferación celular.

La ELFT puede manifestarse como síntomas generales de un síndrome parecido a la mononucleosis, deterioro de la función renal o aparición del tumor.

Al sospecharse la presencia de enfermedad por EBV en pacientes postrasplante debe disminuirse la inmunosupresión al 50% o incluso suspenderse con el riesgo de que sobrevenga el rechazo.

El tratamiento con radiación y/o quimioterapia no solo es inefectivo sino que tiene el riesgo de mayor inmunosupresión.

El uso de agentes antivirales del tipo de aciclovir o galciclovir son usados

frecuentemente junto con la disminución de la inmunosupresión con el afán de controlar la replicación viral pero su efectividad aún es controversial.

En resumen debemos sospechar el diagnóstico de ELFT² tempranamente en todo paciente que presente los siguientes datos clínicos:

- 1.- Síndrome viral con fiebre mialgias linfadenopatias
- 2.- Enfermedad multiorganica: como fiebre leucopenia daño hepatico y encefalopatía
- 3.- Disfunción de algún órgano específico, frecuentemente del injerto o del tracto gastrointestinal
- 4.- Aparición de masa tumoral
- 5.- al hacer el diagnóstico clínico la confirmación histopatológica es obligada

BIBLIOGRAFIA.

1. Brown NA: Infecciones virales (virus de Epstein-Barr). En: Feigin, Tratado de Infecciones en Pediatría. 2a. Edición. Interamericana, 1462-69; 1992
2. Cohen JI: Epstein-Barr virus Lymphoproliferative Disease Associated with Acquired Immunodeficiency. *Medicine* 70(2): 137-60, 1991.
3. Preiksaitis JK, Dfaz MF, Mirzayans F, Roberts S: And Tyrrell DLJ.: Quantitative Oropharyngeal Epstein-Barr Virus Shedding in renal and cardiac Transplant recipients: Relationship to immunosuppressive therapy, Serologic Responses, and the Risk of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *J Infect Dis* 166: 986-94, 1992
4. Cockfield SM, Preiksaitis J, Harvey E, Jones C: And Hebert D.: Is Sequential use of ALG and OKT3 in Renal transplants Associated with an increased Incidence of Fulminant Posttransplant Lymphoproliferative Disorder? *Transplantation Proc* 23(1): 1106-07, 1991.
5. Swinnen LJ, Costanzo NMR, Fisher SG, O'Sullivan EJ. And Johnson MR.: Increased Incidence of Lymphoproliferative Disorder after Immunosuppression with the Monoclonal Antibody OKT3 in Cardiac Transplant Recipients. *N Engl J Med* 323 (25): 1723-28, 1990.

6. Pirsch JD, Sratka RJ, Sollinger HW, Hafez GR, and D'Alessandro AM.: Treatment of Severe Epstein-Barr Virus Induced Lymphoproliferative Syndrome with Ganciclovir: Two cases after Solid Organ Transplantation. Am J Med 86: 241-44, 1989
7. Chachap P, Filho EC, Porta G, Miura I, Gayotto LC, and Zerbini MC.: Posttransplant Lymphoproliferative Disease of the Liver - Successfully Treated by Retransplantation. Transplantation 52 (4): 736-37, 1991
8. Femand JP, Gozlan J, Bendelac A, Delauche Cavallier MC and -- Brouet JC.: Detection of Epstein-Barr Virus in Epidermal Skin lesions of an immunocompromised Patient. Ann Intern Med 112: - 511-15, 1990
9. Cockfield SM, Solez K, and Priksaitis JK.: Post-transplant Lymphoproliferative Disorders. The Canadian Transplant Society, 1993.
10. Lien YHH, Schröter GPJ, Weil R, and Robinson W.A.: Complete remission and possible immune tolerance after multidrug combination chemotherapy for cyclosporine-related lymphoma in a renal transplan recipient with acute pancreatitis. Transplantation - 52(4): 739-42, 1991
11. Sheil AGR, Disney APS, Matew TH, Amiss N, and Excell L.: Development in Cadaveric Donor Renal Allograft Recipients treated with Azathioprine (AZA) or Cyclosporine (CyA) or AZA/CyA. Transplantation Proc 23(1): 1111-12, 1991.

12. Renard TH, Andrews WS, and Foster ME.: Relationship between - OKT3 administration, EBV Seroconversion, and the Lymphoproliferative Syndrome in Pediatric Liver Transplant Recipients. Transplantation Proc 23(1): 1473-76, 1991
13. Penn I.: Cancers Following Cyclosporine Therapy. Transplantation 43(1): 32-35, 1987
14. Gruber SA, Skjei KL, Shotern RB, Robison L, and Tzardis P.: Cancer Development in Renal Allograft Recipients Treated with Conventional and Cyclosporine Immunosuppression. Transplantation Proc 23(1): 1104-05, 1991.
15. Stieber AC, Boillot O, Scotti-Foglieni C, Nalesnik MA, and -- Gordon RD.: The surgical Implications of the Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. Transplantation Proc 23(1): 1477-79, 1991.
16. Fischer A, Blanche S, Le Bidois J, Bordigoni P, and Garnier - JL.: Anti B-Cell Monoclonal Antibodies in The treatment of severe B-Cell Lymphoproliferative Syndrome Following Bone marrow and Organ Transplantation. N-Eng J Med 324(21): 1451-56, 1991
17. Shapiro RS, Chauvenet A, McGuire W, Pearson A, and McGlave P. Treatment of B-Cell Lymphoproliferative Disorders with Interferon alfa and intravenous Gammaglobulin. N Engl J Med 19: -- 1334, 1988.

18. Marker S., Ascher NL, Kalis JM, Simmons RL, and Najarian JS. Epstein-Barr Virus antibody responses and clinical illness - in renal transplant recipients. Surgery 85(4): 433-440, 1979

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**