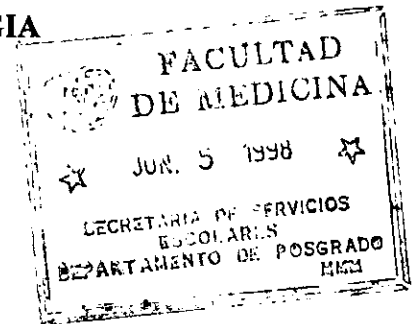


11201
23
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES,
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA**



**ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA
POSTRASPLANTE RENAL**

**ESTUDIO DE UN CASO CLINICO CON CORRELACION
HISTOPATOLOGICA Y CORROBORACION DE LA PRESENCIA
DEL VIRUS DE EPSTEIN-BARR MEDIANTE HIBRIDACION IN SITU**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA
QUE PRESENTA**

DR. GUILLERMO RAMON GARCIA

REVISOR: DRA. MARIA DE LOURDES CABRERA MUÑOZ

262076
1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

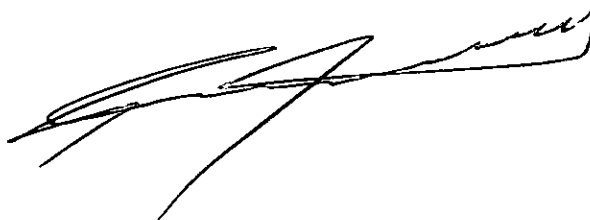
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

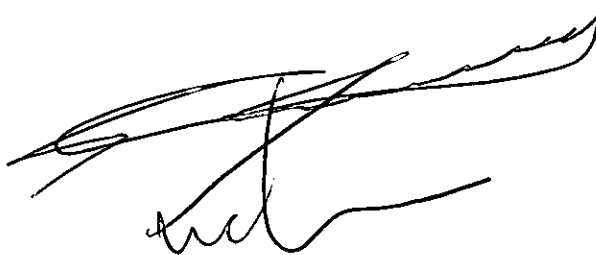
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA
POSTRASPLANTE RENAL**

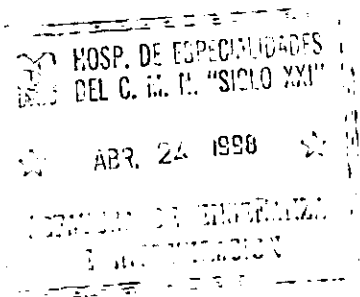
REVISOR DE TESIS: DRA. MARIA DE LOURDES CABRERA MUÑOZ



TITULAR DEL CURSO: DRA. MARIA DE LOURDES CABRERA MUÑOZ



JEFE DE ENSEÑANZA: DR. NIELS WACHER RODARTE



ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA

POSTRASPLANTE RENAL

**ESTUDIO DE UN CASO CLINICO
CON CORRELACION HISTOPATOLOGICA
Y CORROBORACION DE LA PRESENCIA DE VIRUS
EPSTEIN-BARR MEDIANTE HIBRIDACION IN SITU**

DR. GUILLERMO RAMON GARCIA

INDICE

INTRODUCCION.....	1
RESUMEN CLINICO.....	4
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS.....	6
COMENTARIO Y DISCUSION.....	8
BIBLIOGRAFIA.....	11
FIGURAS.....	14

INTRODUCCION:

En el año de 1969 fueron informados los primeros casos de neoplasia malignas en pacientes trasplantados (1, 2). Desde entonces quedó bien establecido que existía incidencia mayor de cancer especialmente carcinomas de piel y linfomas en este tipo de pacientes (3).

La frecuencia de linfoma y otras lesiones linfo proliferativas varía de acuerdo al tipo de inmunosupresión empleada y al órgano trasplantado así se ha informado que para pacientes con trasplante renal la frecuencia es de 1% (4). Esta frecuencia es mayor para otro tipo de órganos trasplantados como el hígado (2%), corazón (de 1.8 a 8%), médula ósea (4.6 a 0.5%) (5-8). También se ha visto que la frecuencia es mayor cuando se emplean regímenes de inmunosupresión más intensos como son la terapia triple o anticuerpos monoclonales como OKT3 (9,10).

Las lesiones derivadas de tejido linfoide comprenden un grupo de proliferaciones celulares que varían desde lesiones reactivas a neoplásicas (11,12). Las lesiones que más frecuentemente se observan en estos pacientes son hiperplasia polimórfica de células B, Linfoma no Hodgkin polimorfo de células B, linfoma inmunoblástico y menos frecuentes son los linfomas no Hodgkin de células T, linfoma linfoblástico, enfermedad de Hodgkin y plasmocitomas o mielomas (5,12-15).

En relación a su etiopatogenia son muy heterogeneos, la mayoría son lesiones proliferativas de células B y relacionados a infección con el virus de Epstein-Barr (VEB) (4,7,8,11,15) en cambio las lesiones de células T no tiene clara relación con el VEB y probablemente están más relacionados con una reacción de hipersensibilidad a la inmunosupresión (17). En niños solo en forma ocasional han sido informados casos de esta entidad (19,20)

En pacientes receptores de riñón se han descrito dos sindromes clínicos (14) uno está constituido por pacientes jóvenes con edad promedio de 21 años, con un intervalo corto entre el trasplante y el tipo de aparición de los síntomas (9 meses) y que se manifiesta por un síndrome semejante a la mononucleosis infecciosa. Esta forma en la mitad de los pacientes que tiene un curso corto con diseminación rápida y letal, en la otra mitad es autolimitado. El otro grupo está constituido por pacientes de mayor edad (47 años) con tiempo mayor entre el trasplante y el desarrollo de la lesión (5.3 años promedio), generalmente tienen afección extraganglionar y son letales aunque la evolución es mas prolongada.

En pacientes con inmunosupresión a base de ciclosporina A existe al parecer disminución en el intervalo entre la fecha del trasplante con el desarrollo del proceso linfoproliferativo (5) y con aquellos que han recibido OKT3 se ha observado además de la reducción en el tiempo de aparición de las lesiones linfoproliferativas una frecuencia mayor (10)

Macroscópicamente la enfermedad linfoproliferativa (ELPPT) puede manifestarse como un tumor bien delimitado o como un proceso infiltrativo difuso y puede afectar cualquier órgano (5,7,12). Es frecuente encontrar múltiples lesiones en un paciente y en un órgano. Los sitios más afectados son los ganglios linfáticos especialmente los de cabeza y cuello, pulmones, SNC y en el aparato digestivo.

En pacientes con trasplante renal se ha encontrado mayor afección al SNC en comparación con receptores de otros órganos, en tanto la afección al injerto está en posición intermedia entre los de pulmón (60%) y la de los de hígado (8.6%) siendo alrededor del 17% en los renales (15,18).

Histológicamente las lesiones que podemos encontrar son variables, así en un extremo del espectro tenemos lesiones reactivas benignas, polimórficas y en otro son lesiones monomórficas frecuentemente malignas habiendo una gama de lesiones intermedias (12). En relación a su clonalidad las lesiones polimórficas en su mayoría son policlonales (4,5,11,16).

RESUMEN CLINICO

Paciente masculino de 11 años de edad con nefrouropatía obstructiva secundaria a valvas ureterales que le llevaron a insuficiencia renal crónica. Se realizó trasplante renal el 13 de julio de 1993 de donador vivo relacionado (madre). Posterior a éste se le instituyó tratamiento inmunosupresor con prednisona, azatropina y ciclosporina. La serología para citomegalovirus y virus de Epstein Barr (VEB) previos al trasplante fueron negativos. En el postoperatorio inmediato cursó con infección urinaria por pseudomonas 10 días después del implante cursó con fiebre y debido a contacto con sarampión se le administró gamaglobulina.

El 6 de agosto de 1993 le apareció una lesión ulcerada en el labio y cursó con rinusinusitis. El 25 inició con fiebre, elevación de creatinina y dolor en el sito del implante. El 26 de agosto de 1993 se le realizó biopsia renal que confirmó rechazo agudo. Se le trató con OKT3 por 11 días.

En septiembre continuaba con fiebre y le aparecieron adenomegalias cuyo estudio histopatológico mostró hiperplasia atípica. Se le inició ganciclovir que tuvo que ser suspendido al 8º día debido a alteración en las pruebas de función hepática. El paciente continuó con persistencia de la fiebre y se le agregó al cuadro pancitopenia. Un aspirado de

médula ósea fue normal. El estudio serológico mostró positividad para VEB IgG 1:320 e IgM 1:160.

El 19 de octubre de 1993 se le agregaron trastornos de la conducta, el examen de LCR de ese día era turbio con glucosa 17, proteínas 60, leucocitos 108 con 90% de mononucleares. El 21 de octubre de 1993 se le suspendió la ciclosporina y el 23 se le retiró el injerto. El paciente continuó con deterioro neurológico, desarrolló sepsis por enterococo, Coagulación Intravascular Diseminada y falleció el 5 de noviembre de 1993.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS:

No se realizó estudio postmortem. La biopsia de ganglio linfático mostró alteración en la arquitectura, existía sustitución completa de los elementos normales por una mezcla de células de diferente morfología y tamaños que incluían inmunoblastos, linfocitos con diferenciación plasmóide y otras semejantes a células centrofoliculares, todas ellas con marcadores para células B (CD20+).

El estudio del injerto renal mostró palidez difusa del órgano, no había lesiones en los vasos y presentaba una lesión nodular más pálida que el resto del órgano situado en el polo superior, de 2cm de diámetro. Histológicamente se encontró que la lesión descrita estaba constituida por un infiltrado de linfocitos atípicos con núcleos irregulares e hiper cromáticos que se extendían entre los túbulos separándolos (fig 1), dichas células fueron positivas intensamente para CD45 Y CD20, (fig 2) en numerosas células también se encontró positividad para CD43 que es un marcador pan T lo que fue interpretado como aberración inmunológica de los linfomas B lo que confirmó la naturaleza neoplásica de la lesión.

También se demostró la presencia del virus de Epstein-Barr en algunas de las células neoplásicas mediante hibridación in situ e inmunohistoquímica con expresión de la proteína latente de membrana del virus (fig 3). El examen del LCR mostró que la mayoría de la celularidad del líquido estaba dado por células mononucleares atípicas.

Con todo lo anterior se consideró que el paciente cursó con enfermedad linfoproliferativa postrasplante con afección al injerto, ganglios linfáticos e infiltración al sistema nervioso central y por las características citológicas se clasificó como una proliferación neoplásica .

Con todo lo anterior se consideró que el paciente cursó con enfermedad linfoproliferativa postrasplante con afección al injerto, ganglios linfáticos e infiltración al sistema nervioso central y por las características citológicas se clasificó como una proliferación neoplásica .

DISCUSION

La ELPPT es una complicación seria en pacientes inmunosuprimidos (1-4,6-13, 16-17). No solo se presenta en pacientes receptores de órganos sino también con otros estados de inmunodeficiencia tales como inmunodeficiencias primarias, enfermedades autoinmunes, postquimioterapia y postradioterapia e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. (13,19)

Su frecuencia absoluta en pacientes con injertos de órganos sólidos ha permanecido constante alrededor de 1.7% (22) sin embargo en relación con otras neoplasias su frecuencia ha aumentado debido a disminución marcada en la frecuencia de cancer de piel (16,17,22).

Existen diferencias en cuanto al tipo de injerto se refiere, por ejemplo es más frecuente en corazón, médula ósea e hígado (5-8,18,22). Si se toma en consideración además al tipo de inmunosupresión empleada, la ELPPT es más frecuente en regímenes de inmunosupresión más intensos tales como la triple terapia que incluye CyA, AZT y Prednisona o anticuerpos monoclonales como OKT3 (9,10). En el presente caso se empleo la terapia triple y se recurrió al OKT3.

Existen además otros factores importantes para el desarrollo de la ELPPT entre los cuales destaca la infección primaria activa por el VEB como se observó en el presente caso que era negativo previo al trasplante y se manifestó por la fiebre y adenomegalias en las primeras semanas postransplante.

En la mayoría de los pacientes los estudios serológicos han mostrado evidencia ya sea de infección primaria o reactivación de la infección por el VEB, en niños se sabe que la infección primaria es más frecuente (5). Sin embargo la sola detección serológica del VEB no es en sí diagnóstica de ELPPT ya que hasta 30% de los trasplantados en países industrializados son positivos y no muestran la lesión (22). En los tejidos también ha sido demostrado el virus mediante métodos inmunohistoquímicos, así se ha visto al antígeno nuclear (6,22), otros han demostrado la expresión de la proteína latente de membrana que caracterizan a la infección latente por el VEB (23-24) y que en el presente caso fue demostrada mediante inmunohistoquímica.

El VEB también ha sido detectado en ELPPT mediante técnicas de biología molecular como hibridación in situ (4,6,22,24-26), southern blot y PCR (4,22,26,28). En el presente caso se vió que algunas de las células neoplásicas eran positivas para el VEB mediante hibridación in situ.

La historia natural de la ELPPT es variable, son muy importantes las condiciones clínicas del paciente así por ejemplo en trasplante de médula ósea la mortalidad es del 90% y en

trasplantados con órganos sólidos es alrededor del 50% (30,31). Los grupos reportados con alta mortalidad son pacientes con edad mayor, con tumores sólidos localizados, pacientes con disfunción orgánica, aquellos con enfermedad diseminada o con presencia de linfoma (4, 5,30,32) como sucedió en el presente caso.

En el tratamiento de estos pacientes es importante suprimir o disminuir la inmunosupresión. El retiro del injerto con los medicamentos inmunosupresores se consideran medidas extremas ya que en ocasiones la sola reducción en la dosis es suficiente y evita la pérdida del injerto (30,33).

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- McKhann C.F. Primary malignancies in patients undergoing immunosuppression for renal transplantation. *Transplantation* 1969;8:209-212
- 2.- Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplan Proc* 1969;1:106-112
- 3.- Penn I, Cancer is a complication of severe immunosuppression. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:603-610
- 4.- Hanto DW, Gajl-Peczalska KS, Frizzera G, Arthur DC, Balfour HH, McClain K, Simmons RL, Najarian JS. Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantations. *Ann Surg* 1983;198:356-368
- 5.- Nalesnick MA, Jaffe R, Starzl TE, Demetris AJ, Porter K, Burnham JA, Makowka L, Ho M, Locker J. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988;133:173-192
- 6.- Ferry J A, Jacobson JO, Conti D, Delmonico F, Harris NL. Lymphoproliferative disorders and hematologic malignancies following organ transplantation. *Mod Pathol* 1989;2:583-592
- 7.- Randhawa PS, Yousem S.A, Paradis IL, Dauber JA, Griffith BP, Locker J. The clinical spectrum, pathology and clonal analysis of Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorder in heart-lung transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 1989;92:177-185
- 8.- Davey DD, Kamat D, Laszewski M y cols. Epstein Barr virus related lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation: an immunologic and genotypic analysis. *Mod Pathol* 1989;2:27-34 9
- 9.- Wilkinson AH, Smith JL, Hunsicker LG y cols. Increased frequency of posttransplant lymphomas in patients treated with cyclosporine azathioprine and prednisone. *Transplantation* 1989;47:293-296
- 10.- Swinnen LJ, Constanzo Nordin MR, Fisher SG y cols. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients *N Eng J Med* 1990;323:1723-1728

- 11.- Hanto DW, Frizzera G, Purtilo DT y cols. Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Res* 1981;41:4253-4261
- 12.- Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KS, Rosa J, McKenna RW, Sibley RK, Holahan KP, Lindquist LL. Polymorphic diffuse B cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients *Cancer Res* 1981;41:4262-4279
- 13.-Pen I. Malignancies associated with immunosuppressive or cytotoxic therapy. *Surg* 1978;83:492-502
- 14.- Kaplan MA, Jacobson JO, Ferry JA n Harris N; T cell lymphoma of the vulva in a renal allograft recipient with associated hemophagocytosis *Am J Surg Pathol* 1993;17(8) 842-849
- 15.- Kumar S, Kumer D, Kengima D, Jaffe E. Epstein Barr virus-associated T cell lymphoma in a renal transplant patient. *Am J Surg Pathol* 1993;17(10): 1046-1053
- 16.- Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, Simmons RL. Epstein Barr virus immunodeficiency and B cell lymphoproliferation. *Transplantation* 1985;39:461-472
- 17.- Canioni D, Mackelvie P, Debure A, Nezelof C. Lymphadenopathy in renal transplant patients treated with immunosuppressive antibodies (OKT3 and antithymocyte globulin) A report of nine cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:87-96
- 18.- Flinner RL. Neoplasms occurring in solid organs transplant recipients, en Hammond EH, Solid organ transplantation pathology. Vol 30 de la serie Major Problems in Pathology, WB Saunders Co. Philadelphia 1994 cap 13 pag 262-273
- 19.- Spector BD, Perry GS III, Kersey JH. Genetically determined immunodeficiency (GDID) and malignancy: report from the immunodeficiency cancer registry. *Clin Immunol Immunopathol* 1978,11:12-29
- 20.- Ho M Jaffe. R. Miller G, The frequency of Epstein Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestation in children. *Transplantation* 1988;45:719-727
- 21.- Ritter SH, Wick MR, Dehner LP, Posttransplant lymphoproliferative disorders Acomparision of pediatic o adults cases. *Lab Invest* 1994;70(1): 8p (abs.)
- 22.- Ho M, Miller G, Atchinson RW, Breinig MK, Dummer JS,Andiman W,Starzl TE, Eastman R,Griffith BP,Hardesty RL,Bahnson HT, Hakala TR, Rosenthal JT. Epstein-Barr virus infections and DNA hybridization studies in posttransplantation lymphoma and

lymphoproliferative lesions: the role of the primary infection. *S Infect Dis* 1985;152:876-886

23.- Thomas JA, Hotchin NA, Alliday MS y cols. Immunohistology of Epstein Barr virus associated antigens in B cell disorders from immunocompromised individuals. *Transplantation* 1990;49:944-953

24.- Young L, Alfieri C, Hennessy K y cols. Expression of Epstein Barr virus transformation associated zones in tissues of patients with EBV lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 1989;321:1080-1085

25.- Weiss LM, Movahed L A. In situ demonstration of Epstein Barr viral genomes in viral associated B cell lymphoproliferations *Am J Pathol* 1989;134:651-659

26.- Randhawa PS, Jaffe R, Demetris AJ y Cols. The systemic distribution of Epstein Bar virus genomes in fatal posttransplantation lymphoproliferative disorders. An in situ hybridization studio. *Am J Pathol.* 1991; 138:1027-1033.

27.- Kats BZ, Raab-Traub N, Miller G. Latent and replicating forms of Epstein Barr virus DNA in lymphomas and lymphoproliferative diseases. *J. Infect Dis.* 1989; 160:589-598.

28.- Lager D, Slagel DD, Burgort LJ. Detection of Epstein Barr virus DNA in sequential renal transplant biopsy specimens using the Polymerase chain reaction. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:308-312.

29.- Masih A, Weisenburger D, Duggan M y Cols. Epstein Barr viral genome in lymph nodes from patients with Hodgkin's desias may not be specific to Reed -Sternberg cells. *Am J Pathol* 1991;139:37-43.

30.- Cohen JL. Epstein Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency. *Medicine* 1991; 70: 137-160.

31.- Fischer A, Blanche S, Le Bidois J y Cols. Anti-B cell monoclonal antibodies in the treatment of severe B-cell lymphoproliferative syndrome following bone marrow and organ transplantation. *N Engl J Med* 1991;324:1451-1456.

32.- Malatack JJ, Gartner JC, Urbach AH, Zitelli BJ. Orthotopic liver transplantation, Epstein Barr virus, cyclosporine and lymphoproliferative disease: A growing concern. *J Pediatr* 1991;118:667-675.

33.- Lones MA, Mishalani S, Shintaku IP, Weiss LM, Nichols WS, Said JW. Changes in tonsils and adenoids in children with posttransplant lymphoproliferative disorder. *Hum Pathol* 1995, 26:525-530



