

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
'FEDERICO GÓMEZ'

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POST-TRANSPLANTE
ASOCIADA A INFECCIÓN POR EL VIRUS EPSTEIN BARR EN
NIÑOS CON TRANSPLANTE DE ORGANO SÓLIDO

2004

y R Peña



Bdo. Quintos

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA MÉDICA
P R E S E N T A :
DRA. ROSA MARÍA GARCÍA MEJÍA

ASESORES DE TESIS:

- DR. RAÚL CALTENCO SERRANO
DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO
DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL
DR. ALEJANDRO BOLIO SERDAN



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradecimientos

A Dios por permitirme llegar hasta donde estoy y por dejarme llegar aun más lejos.

A mis padres por la educación, confianza y cariño que me ofrecieron, sin ellos no sería quien soy.

A Angel por todo su apoyo.

A mis hermanos por brindarme siempre su apoyo incondicional haciendo que el camino fuera menos difícil.

A los niños, fruto inagotable de conocimiento y admiración, mi fuente de inspiración.

Al doctor Raúl Caltenco por dirigir este trabajo, por el tiempo y conocimiento que me otorgó.

A los doctores Pedro Valencia y Gustavo Varela por el apoyo brindado.

Al licenciado Alfonso Reyes por el apoyo y dedicación brindados.

A todos, muchas gracias....

Índice:

1.- Introducción.....	1
2.- Marco Conceptual.....	3
2.1 Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELP-PT).....	3
2.2 Clasificación de la ELP-PT según la OMS.....	5
2.3 ELP-PT.....	5
2.4 ELP-PT polimorfa.....	5
2.5 ELP-PT monomorfa.....	6
2.6 Enfermedad linfoproliferativa de células T.....	7
2.7 Virus Epstein-Barr (VEB).....	8
2.8 Características del VEB.....	9
2.9 Respuesta inmune a la infección por el VEB.....	10
2.10 Diagnóstico de la infección por el VEB.....	11
2.11 Tratamiento de la infección por el VEB.....	12
2.12 Trasplante de órgano sólido.....	13
3.- Planteamiento del problema.....	18
4.- Justificación.....	18
5.- Objetivo.....	19
6.- Pacientes y métodos.....	19
7.- Resultados.....	20
7.1 Prevalencia de periodo de la ELP-PT.....	21
7.2 Incidencia.....	21
7.3 Manifestaciones clínicas y de laboratorio.....	21
7.4 Estudios de gabinete.....	22
7.5 Extensión de la ELP-PT.....	22
7.6 Serología para el VEB.....	22
7.7 Estudio anatomopatológico.....	23
7.8 Tratamiento.....	23
7.9 Rechazo después de la reducción de la inmunosupresión.....	32
8.- Discusión.....	32
9.- Conclusiones.....	35
10.- Referencias Bibliográficas.....	36

**ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA
POST-TRASPLANTE ASOCIADA A INFECCIÓN POR EL
VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN NIÑOS CON TRASPLANTE
DE ÓRGANO SÓLIDO.**

1. INTRODUCCION.

La enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELP-PT) es un padecimiento más frecuente entre la población infantil que entre la población adulta que recibe un trasplante de órgano sólido¹⁰. Corresponde a un espectro amplio de padecimientos que pueden tener como causa la infección por algunos virus, entre ellos el virus de Epstein-Barr (VEB). En la población infantil, este virus es el más frecuentemente relacionado con su causalidad¹⁰.

La ELP-PT tiene una gama de presentación que morfológicamente corresponde a una variedad polimórfica o monomórfica desde el punto de vista histológico, sin embargo algunas de estas proliferaciones linfoides corresponden en su mayoría a poblaciones de linfocitos B aunque también existen casos con proliferación de células T^{2,17}.

La ELP-PT es más frecuente en aquellos pacientes que sufren una infección primaria post-trasplante por el VEB, concluyéndose que la seronegatividad para el VEB pretrasplante es el mayor riesgo para el desarrollo de ELP-PT¹³.

Se asume que el VEB "conduce" a la proliferación linfoide a través de la expresión de algunos de los genes que están relacionados con el estado latente de la infección, es decir cuando el virus no se replica. Dos de los genes que han sido implicados en la conducción son los genes que codifican para las proteínas de membrana latente (LMP-1, LMP-2) y los genes relacionados con el antígeno nuclear (EBNA-1 y EBNA-2). Se considera que la LMP-1 es una proteína transmembranal que engaña a la célula mediando una señal que en forma normal está dada por la proteína CD40 cuya señal rescata a las células de la apoptosis. EBNA-1 podría ser una proteína involucrada con la proliferación de las células rescatadas de la apoptosis⁵. Aún cuando esta teoría se está construyendo a partir de diferentes trabajos de investigación, lo cierto es que a medida que un centro hospitalario realiza más trasplantes de órgano sólido, se enfrentará con mayor frecuencia a casos de ELP-PT.

Aunque la biología molecular ha tratado de ser un auxiliar para el diagnóstico y la vigilancia de la infección, la enfermedad está definida clínicamente y es confirmada mediante la detección de los productos de expresión de los genes de latencia a través de la inmunohistoquímica. De tal manera que los casos son identificados mediante inmunotinciones que detectan a LMP-1, LMP-2 a través de la detección del ácido ribonucleico (ARN) que codifica el VEB, pero que no está relacionado con la traducción a una proteína específica (al menos conocida hasta ahora). Este ARN se ha llamado EBER por sus siglas en inglés (Epstein-Barr encoded RNA) ^{4,5,17,19}.

La afectación en esta enfermedad puede ser multiorgánica (extraganglionar, extranodal), sin embargo, al igual que muchas infecciones en pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido, la enfermedad tiene tropismo por el órgano trasplantado, de tal manera que la ELP-PT puede tener localización dentro del injerto ^{2,13}.

La respuesta inmunológica que se monta contra las células infectadas por el VEB es mejor cuando el paciente no cursa con inmunosupresión. Desde este punto de vista, se explica porque los pacientes trasplantados que reciben fármacos inmunosupresores no tienen una respuesta adecuada para destruir a las células infectadas ya que fármacos como ciclosporina y tacrolimus disminuyen la inmunidad celular, fundamentalmente afectan a las células citotóxicas CD8+. Pero también es posible que el empleo de esteroides, azatioprina y micofenolato de mofetilo, puedan influir en conjunto para que la ELP-PT se presente en pacientes con infección primaria post-trasplante por el VEB ^{4,14}.

Desafortunadamente no existe un tratamiento específico contra la ELP-PT que funcione en el 100% de los casos. La mayoría de los pacientes responden a la reducción de las dosis de las drogas inmunosupresoras, pero un número de pacientes no lo hacen así y requieren de tratamiento quimioterápico con drogas citotóxicas. Dentro de las modalidades terapéuticas se han incluido esfuerzos como la administración de ganciclovir en forma aditiva a la reducción de la inmunosupresión para tratar de controlar el cuadro agudo. Pero más

recientemente se ha probado el uso de anticuerpos humanizados contra la proteína CD-20 que identifica a los linfocitos B (Rituximab) ³.

De cualquier modo consideramos que es necesario conocer el comportamiento de los niños que han presentado ELP-PT para poder reorientar estrategias que permitan a futuro plantear planes de prevención y el tratamiento de esta enfermedad.

2. MARCO CONCEPTUAL.

2.1 Enfermedad Linfoproliferativa Post-trasplante.

El VEB se relaciona con la ELP-PT en pacientes con inmunodeficiencia asociada a fármacos inmunosupresores usados para inducir tolerancia al injerto, estos pacientes tienen la inmunidad celular disminuida y por lo tanto no controlan la proliferación de células B infectadas por el VEB. El cuadro clínico que se presenta va desde los síntomas asociados a la mononucleosis infecciosa con fiebre hasta una linfoproliferación localizada o generalizada polimórfica o monomórfica que envuelve los nódulos linfáticos, hígado, pulmón, riñón, médula ósea, sistema nervioso central o intestino delgado ^{3,26}.

Es una complicación que pone en riesgo la vida del paciente receptor de trasplante, ya que estos pacientes son especialmente susceptibles de desarrollar procesos neoplásicos; en niños es la neoplasia más frecuente y por lo tanto la que produce mayor morbilidad y mortalidad ¹⁰.

Existe una relación entre la infección por el VEB y el desarrollo de ELP-PT por la inmunodeficiencia que presentan estos enfermos, debido a los fármacos administrados para impedir el rechazo del órgano trasplantado ¹¹. Esta interrelación es la causa más probable de las peculiaridades de estos procesos linfoproliferativos, en cuanto a su incidencia, características morfológicas y evolución. La incidencia varía dependiendo del tipo de órgano

trasplantado, la edad del receptor y el tipo de régimen inmunosupresor. Existe una mayor frecuencia de ELP-PT en pacientes pediátricos, con toda probabilidad debido a que éstos son con mayor frecuencia seronegativos para VEB antes del trasplante, con positivización posterior; en un estudio realizado en la Universidad de Western Ontario se concluye que la seronegatividad para VEB es el mayor riesgo para adquirir la ELP-PT, por lo que se llega a la conclusión de la necesidad de una adecuada evaluación, prevención y desarrollo de estrategias para la monitorización de la infección por el VEB posterior al trasplante ¹³

variaciones en la frecuencia de ELP-PT dependiendo del régimen inmunosupresor, del número de bolos administrados para el tratamiento de rechazo agudo; el riesgo aumenta con terapias agresivas, por ejemplo, tratamientos combinados con globulina antilinfocítica, esteroides y azatioprina con o sin ciclosporina, siempre que se monitoricen sus niveles, se consideran de bajo riesgo en cuanto al desarrollo de ELP-PT. Por el contrario, el tratamiento con FK506 se considera como de muy alto riesgo en la producción de ELP-PT ^{1, 12}.

El desarrollo de la ELP-PT depende de muchos factores pero se asocia a infección por el VEB como se mencionó anteriormente. La enfermedad linfoproliferativa se presenta más frecuentemente después de los primeros meses del trasplante y la posibilidad de presentarla va disminuyendo paulatinamente después del primer año ¹⁰.

Cuando el VEB infecta el genoma de los linfocitos B, el resultado es la transformación de las células B infectadas que adquieren la capacidad para proliferar indefinidamente. *In Vitro* estas células B infectadas expresan solo 10 de los 80 genes codificados por el virus; el estado de infección latente es mantenido por la proteína EBNA-1 ²³.

La ELP-PT se ha subclasificado teniendo en cuenta las peculiaridades histológicas, fenotípicas y moleculares, así como la evolución de las mismas. En la actualidad se utiliza la clasificación de la OMS, que es una evolución de la clasificación de la Sociedad Americana y Canadiense de Hematopatología ².

2.2 Clasificación de la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante según la OMS².

1. Lesión temprana
2. Polimorfa
3. Monomorfa
4. De células T

2.3 Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante.

Incluye una serie de cuadros que tienen en común el ser procesos reactivos y ocurren preferentemente durante los tres primeros meses post-trasplante; en esta etapa se encontraría la hiperplasia folicular reactiva, la hiperplasia de células plasmáticas, algunos casos que han recibido la designación de linfomas policlonales y casos de enfermedad tipo *mononucleosis infecciosa-like*. Suelen afectar a pacientes jóvenes que previamente no presentaban exposición al virus de Epstein Barr¹³, con afectación preferente en adenoides, amígdalas, bazo con menor frecuencia en ganglios linfáticos y raramente pulmones y tubo digestivo. Histológicamente se caracterizan por preservar la arquitectura del órgano afectado, por un infiltrado linfoide polimorfo con un fenotipo tanto B como T y resultan en la mayor parte de los casos policlonales para inmunoglobulinas de superficie, cadenas kappa y lambda, como por reordenamiento molecular (reacción en cadena de polimerasa o Southern-blot), tanto para inmunoglobulinas como para VEB^{17,9}. No presentan mutaciones para *c-myc*, *ras* ni *p53*¹⁷. Estos son los típicos casos descritos en la literatura como ELP-PT que remiten simplemente al disminuir la inmunosupresión, aunque otros autores los han tratado con aciclovir y ganciclovir².

2.4 Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante polimorfa.

Esta denominación incluye términos tan imprecisos como hiperplasia de células B polimorfas y linfomas B polimorfos, suelen aparecer en un periodo más tardío, que varía de entre cuatro

meses a ocho años después del trasplante. Típicamente suelen tener una localización extraganglionar, como en el intestino, hígado o pulmón². Histológicamente se borra la arquitectura del órgano afectado, por un infiltrado de células de diversos aspectos; pueden observarse linfocitos plasmocitoides, células plasmáticas e inmunoblastos que pueden llegar a ser muy atípicos y semejar células de Reed-Sternberg; todas las células son de origen B; el infiltrado se acompaña de grados variables de necrosis². Con frecuencia, los pacientes pueden tener lesiones múltiples, unas con el aspecto morfológico descrito y otras en donde se diagnostica erróneamente un linfoma no-Hodgkin de alto grado. Aunque predominan los linfocitos B, suele existir una proporción considerable de linfocitos T. En muchos casos, resulta difícil de demostrar restricción para cadenas ligeras o pesadas de las inmunoglobulinas mediante inmunohistoquímica y en cambio, es posible demostrar generalmente monoclonalidad, con técnicas moleculares. La reducción de la inmunosupresión hace remitir en algunas ocasiones este tipo de neoplasias, aunque en otros casos la enfermedad progresa².

Estos son los casos más difíciles de interpretar y algunos pueden tratarse de linfomas no-Hodgkin iniciales de difícil diagnóstico o casos limítrofes ("borderline"), que plantean el diagnóstico diferencial entre linfoma o hiperplasia reactiva².

2.5 Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante monomorfa.

En este apartado incluiremos **los linfomas B**, que son los más frecuentes y que corresponden a linfomas B de células grandes difusos de la clasificación REAL (A revised European American classification of lymphoma neoplasm)²; así como el linfoma tipo Burkitt y mieloma múltiple.

Histológicamente, son iguales a los que se presentan en pacientes sin inmunosupresión, la arquitectura ganglionar se pierde, se encuentran amplias zonas de necrosis; citológicamente el aspecto no tiene porque ser necesariamente monomorfo a pesar de su denominación, aunque generalmente las células tienen un aspecto blástico, pudiendo en

algunos casos ser multilobuladas y tener una apariencia más de centroblastos o de inmunoblastos. El fenotipo es B, pudiéndose demostrar generalmente restricción para cadenas ligeras o cadenas pesadas de inmunoglobulinas de superficie con inmunoperoxidasa. Algunos casos presentan además células CD30 (+), sin que esto vaya a cambiar de denominación al subtipo de linfoma. Con técnicas moleculares la mayoría de los casos son monoclonales ².

En estos casos con frecuencia se observan mutaciones para oncogenes ras y P-53. En su evolución excepcionalmente remiten al reducir la inmunosupresión, y es necesario tratarlos con quimioterapia ².

Los linfomas T en pacientes post-trasplantados, constituyen aproximadamente 10% de los linfomas no-Hodgkin de estos enfermos. Se denominarían como en la clasificación REAL ¹; en general, el pronóstico es malo, pues la respuesta al tratamiento es mala ².

2.6 Enfermedad linfoproliferativa de células T

Estas son lesiones particularmente raras y solo se han informado algunos casos en la literatura; se presentan tardíamente, después de cinco años dependiendo del trasplante, la mitad de los casos se han asociado al VEB y en este grupo se incluyen linfomas linfoblásticos, linfoma T periférico y linfomas de células grandes anaplásicas. La existencia de enfermedad de Hodgkin clásica es excepcional en pacientes trasplantados, sin embargo son frecuentes los casos con células parecidas a las de Reed-Sternberg, que presentan fenotipo de células B activadas con positividad para CD30 y LCA, pero negativas para CD15, que característicamente tienen los VEB (EBER y LPM-1) ².

Por ultimo incluiríamos los pacientes con ELP-PT negativos a VEB; son aproximadamente entre 8-14% de los linfomas desarrollados en estos pacientes y se sugiere que forman una entidad diferenciada. Se caracterizan por ocurrir en una fase post-trasplante más tardía, con más frecuencia afectan a ganglios linfáticos, y la reducción de la

inmunosupresión no influye en su progresión ².

2.7 Virus Epstein Barr.

El virus Epstein Barr (VEB) se descubrió hace 36 años en células cultivadas a partir de un linfoma de Burkitt; en 1968 se describió como el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa. El ácido desoxirribonucleico (ADN) del VEB se detectó en 1970 en tejido de pacientes con carcinoma nasofaríngeo. La infección por el virus de Epstein-Barr en pacientes inmunocompetentes ocurre con dos picos de presentación en niños, uno de ellos ocurre durante la edad preescolar y otro durante la adolescencia tardía y al inicio de la edad adulta ³. Afortunadamente, como ocurre con la mayoría de las infecciones por virus de la familia Herpesviridae, después de la primoinfección la infección pasa a un estado latente en el que el virus no se replica y se encuentra alojado cercano o incorporado a nuestro genoma en forma episomal ⁵. Sin embargo, en algunos pacientes ocurre replicación y eliminación intermitente en sitios como los ganglios del anillo de Waldeyer, con presencia del virus en saliva ^{4,5}. Otros pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas variadas que van de la mononucleosis infecciosa hasta el síndrome hemofagocítico y otros síndromes linfoproliferativos que en algunos casos culminan en linfomas ⁴. Los pacientes con trasplante de órgano sólido muestran un comportamiento diferente a la mayoría de los pacientes inmunocompetentes debido en parte a la administración de tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo por parte del paciente que lo recibe ^{3,4}.

En los años 80 se relacionó con el linfoma no Hodgkin y con la leucoplaquia oral en pacientes con SIDA, posteriormente se encontró en tejidos con otros tumores como los linfomas de células T. La infección por este virus se ha asociado particularmente a dos procesos neoplásicos malignos, el linfoma de Burkitt, de alta frecuencia en áreas del África tropical, y el carcinoma nasofaríngeo. De hecho el virus fue descrito inicialmente por Epstein, Achong y Barr en especímenes de biopsias de pacientes con linfoma de Burkitt ³.

2.8 Características del virus Epstein Barr.

Es un miembro de la familia Herpesviridae de tipo ADN, de 180 a 200nm de diámetro, el genoma viral se encuentra en una nucleocápside rodeado por una envoltura lipídica. Dentro de la nucleocápside hay un núcleo central que contiene al genoma ADN lineal de doble hebra, con cerca de 170 a 175 000 pares de nucleótidos. Antes de que el virus ingrese a las células B, la glicoproteína de su envoltura, gp 350, se une al receptor viral la molécula CD21. Es un patógeno ubicuo que en forma estratégica, infecta hasta el 95% de la población mundial, sin embargo una mínima parte se enferma clínicamente, persistiendo en forma latente de por vida. Tiene dos picos de incidencia uno antes de los 5 años de edad y el otro entre los 10 y los 15 años. Se transmite por las secreciones orales mediante contactos íntimos como los besos o el intercambio de saliva de niño a niño como sucede en las guarderías. De los contactos no íntimos, los focos ambientales y los fómites no contribuyen a su propagación. La infección puede ser latente y entonces habrá expresión de genes de latencia, como el factor LMP-1 que es una proteína de membrana expresada sobre la superficie de la célula y EBNA que es un complejo de proteínas virales que se encuentran en el núcleo del virus. Cuando se trata de una infección autolimitada el comportamiento determinará la expresión de otros genes como el factor de activación zeta ZEBRA. Otros genes estarán presentes solo cuando la infección activa (replicación) ocurra como VCA (antígeno viral de la cápside) que es un complejo de proteínas virales estructurales^{4,17,20}.

El virus se replica por lo general en las células epiteliales de la orofaringe y las células B se infectan posteriormente al contactarse con estas células. Las células B con memoria latente son el sitio de permanencia del VEB del organismo. Las células supresoras naturales y las células T citotóxicas (CD4+ y CD8+), controlan la proliferación de las células B infectadas, durante la infección primaria. La capacidad del virus de persistir en el organismo, a pesar de la potente respuesta inmune, indica que el virus desarrolla estrategias para eludirlo; alrededor de 100 genes virales se expresan durante la replicación, pero sólo 10 lo hacen dentro del período de latencia⁴. Esta limitada expresión genética de las proteínas

virales impide que sean reconocidas por las células T citotóxicas ⁴.

Produce más del 90% de los casos de mononucleosis infecciosa, alrededor del 5 al 10% de las enfermedades de tipo mononucleosis se deben a infecciones primarias por Citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, adenovirus, virus de la hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana y posiblemente virus de la rubéola ^{21,22}.

El VEB se asocia con la enfermedad linfoproliferativa en pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida (pacientes con trasplantes de órganos y pacientes con VIH). Como se mencionó anteriormente estos pacientes tienen la inmunidad celular disminuida y por lo tanto no controlan la proliferación de las células B infectadas por el VEB. Infecciones parecidas a la mononucleosis pueden ocurrir más de una vez, pero tales acontecimientos no son causados por un resurgimiento de la actividad viral, ya que la enfermedad por reactivación aparece exclusivamente en receptores de trasplante y con alteraciones de la inmunidad celular; no existen casos de reactivación en personas sanas que se expresen clínicamente ^{3,4,7}. Los síntomas que se presentan van desde la mononucleosis infecciosa con fiebre e hiperplasia de células plasmáticas; hasta una proliferación linfoidea localizada o generalizada que envuelve los nódulos linfáticos, hígado, pulmón, riñón, médula ósea, sistema nervioso central o intestino delgado. Se ha detectado un aumento de la carga viral en sangre periférica en pacientes antes del desarrollo de la enfermedad y estos niveles disminuyen con un tratamiento efectivo ^{5,20,22}.

La infección activa por VEB ya sea primaria o por reactivación ocurre más frecuentemente en pacientes que han tenido un episodio de rechazo agudo celular²⁶.

2.9 Respuesta inmune ante la infección por el virus Epstein-Barr.

Esta respuesta es el resultado de una compleja interacción de la inmunidad humoral y celular. Durante el curso de la infección aguda por VEB 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 incierto⁴.

Los anticuerpos pueden limitar la expansión del virus en el huésped, pero la replicación orofaríngea continúa. La producción de interferón alfa y gamma es importante en la respuesta temprana a la infección por virus Epstein-Barr; la respuesta inmune celular es crucial para controlar la proliferación espontánea de linfocitos B infectados por el VEB⁴. A pesar de la excreción orofaríngea prolongada por el VEB, 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 la respuesta de las células asesinas y al desarrollo subsecuente de células T citotóxicas⁵. Los antígenos de virus de Epstein-Barr como la LMP-1 (proteína latente de membrana) se expresan en la superficie celular de las células B infectadas por el VEB y sirven como blanco de las células T citotóxicas restringidas al complejo mayor de histocompatibilidad. Además el número de células B infectadas por el VEB en sangre y tejidos linfoides son controladas 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 a favor del virus, resultando en un incremento en la cantidad de células B infectadas por VEB en la circulación⁸. La respuesta inmune expresada a través de los linfocitos T citotóxicos, es elevada por la presencia de epítopes líticos latentes y que es indicativa de enfermedad asociada con el VEB. Es por ello que los pacientes con enfermedad linfoproliferativa post-transplante requieren un monitoreo y supervisión regular por el alto riesgo que tienen los pacientes con transplante de órgano sólido. Los bajos niveles de linfocitos T citotóxicos además de la presencia de antígenos latentes, se traduce en un aumento de recurrencia de enfermedad asociada con el VEB⁹.

2.10 Diagnóstico de la infección por el Virus Epstein Barr.

El diagnóstico se realiza por demostración del ADN del VEB, o proteínas en el tejido de

biopsia⁴. El VCA se desarrolla rápidamente con la infección, persistiendo durante semanas a meses y no reaparecen por lo que su detección es prueba de infección reciente primaria. Los anticuerpos anti-EBNA están presentes relativamente tarde después del inicio de los síntomas por lo que es un anticuerpo de expresión tardía⁴.

2.11 Tratamiento de la infección por el virus Epstein Barr.

El tratamiento de la ELP-PT es controversial, sin embargo, existe una unificación de criterios sobre el mismo²⁷. Dicha unificación toma en cuenta tres aspectos: Reducción de la inmunosupresión, administración de quimioterapia y uso de biológicos y anticuerpos monoclonales anti-célula B. La primera estrategia consiste en reducir la terapia inmunosupresora, cuando es posible y con esto, se puede lograr una resolución completa de algunas lesiones; hasta en un 23 a 50%. Si el paciente presenta una forma diseminada, se deberán disminuir las dosis de esteroides hasta una administración diaria de 7.5 a 10mg/d con la suspensión del resto de la terapia inmunosupresora²⁷; si con esto no se observa reducción de la neoplasia en un lapso de 10 a 20 días, se deberá considerar el inicio de quimioterapia o alfa-interferón. Con la quimioterapia se ha observado disminución de la lesión en 69% de los casos; no así en los síndromes linfoproliferativos de mal pronóstico, como el de células T en donde la respuesta es nula²⁷. En los pacientes en que no se presenta una forma diseminada, la inmunosupresión deberá tener reducción del 50%, posterior a esto deberá intentarse una reducción adicional del 50%. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de rechazo por lo que se recomienda la monitorización con biopsias cada 14+/-7 días. El interferón alfa resulta efectivo en algunos pacientes. El tratamiento con anticuerpos monoclonales se ha utilizado con un 61% de efectividad. El rituximab es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 de la célula B que se ha usado en los linfomas no Hodking de bajo grado de malignidad y en el tratamiento de la enfermedad linfoproliferativa. La eficacia del anti-CD20 tanto en la edad pediátrica como en la edad adulta no está demostrada²⁷. Se puede realizar resección quirúrgica o radiación de las lesiones localizadas (sobre todo gastrointestinales); es un componente importante del tratamiento de la ELP-PT, sobre todo en lesiones localizadas. El

aciclovir inhibe la replicación del VEB en líneas celulares pero no tiene efecto en episomas de células en la infección latente²⁶.

2.12 Trasplante de órgano sólido.

Recibe el nombre de trasplante al procedimiento por el cual se implanta a un receptor, un órgano o tejido procedente de un donante. Se habla de alotrasplante cuando el órgano procede de otro individuo de la misma especie, autotrasplante cuando el órgano procede del mismo paciente y xenotrasplante cuando procede de un animal de otra especie. Existen dos tipos de trasplantes, los de órganos como riñón, córnea, corazón, pulmones, páncreas, tubo digestivo y los trasplantes de tejidos como médula ósea, células endocrinas y córneas¹⁷.

Uno de los principales problemas que presentan los trasplantes es el control de los mecanismos de rechazo. Conviene resumir los aspectos sobresalientes de la respuesta inmune a los trasplantes de tejidos alogénicos y xenogénicos, en vista de que el nivel de complejidad antigénica de un tejido u órgano trasplantado de un ser humano a otro impone diferencias, no sólo cuantitativas, sino cualitativas con la respuesta inmune a antígenos puros o por lo menos más sencillos. Por definición, los HLA (antígeno leucocitario humano) son los que afectan la supervivencia de los injertos intercambiados entre individuos genéticamente distintos, sean de la misma o de diferentes especies. En todas las especies de vertebrados estudiados hasta hoy, los antígenos vinculados con el rechazo en trasplantes son muchos pero pueden dividirse en dos grupos: los "fuertes", que dependen del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) y los "débiles", que forman varios sistemas. En receptores no inmunizados previamente, los antígenos del CPH son los que determinan la sensibilización del receptor y el rechazo del trasplante, mientras que los otros sistemas son secundarios; en cambio, cuando el receptor ya está inmunizado, los antígenos "débiles" adquieren una importancia igual o hasta mayor a la de los del CPH. Se sabe que el CPH humano, consiste en un grupo de genes ligados íntimamente y situados en el brazo corto del cromosoma 6; los antígenos de histocompatibilidad que codifican estos genes se conocen genéricamente como HLA y sus

principales loci se denominan HLA - A, -B, -C, -DR, -DP, -DQ y -DZ. Estos sitios codifican series alelomorfos de antígenos localizados en la membrana celular de la mayoría de las células nucleadas del organismo. En la especie humana cuya reproducción es abierta y dado que la forma de herencia de los genes del CPH es autosómica dominante, la probabilidad de que dos individuos no gemelos homocigotos compartan los mismos antígenos HLA es casi nula; sin embargo, la dotación de antígenos HLA en un cromosoma paterno (haplotipo) suele heredarse como una unidad completa, lo que asegura que, en general, el producto hereda de sus dos padres una de sólo cuatro combinaciones posibles y cada uno de sus hermanos tiene 1/4 posibilidades de heredar la misma combinación de antígenos HLA ¹⁹.

Los mecanismos de sensibilización del receptor a los antígenos HLA del donador dependen de dos factores: 1) la relación genética entre donador y receptor y 2) la naturaleza de la conexión del injerto con la circulación del receptor. En relación con el segundo factor señalado existen tres formas distintas en que esta conexión puede establecerse: a) cuando el aloinjerto es una suspensión celular que se inyecta directamente en el sistema vascular del receptor, como en las transfusiones sanguíneas o de médula ósea, el mecanismo de sensibilización es el transporte circulatorio de los elementos portadores de antígenos HLA del donador a los sitios donde se concentran las células inmunes del receptor; b) otro grupo de trasplantes, como son los de piel o tejido endocrino, establecen conexiones vasculares con el receptor en la medida en que sus propios vasos se anastomosan con los del lecho en donde se encuentran, a través del misterioso proceso conocido como "inoculación" (la unión selectiva de arteriolas y vénulas del receptor con sus homólogas del tejido trasplantado); sin embargo, en estos casos el papel de los vasos linfáticos también podría ser importante; c) en los trasplantes donde las conexiones vasculares entre donador y receptor se establecen quirúrgicamente (riñón, pulmón, corazón, hígado) las células linfoides del receptor se ponen en contacto inmediato con las células nucleadas intravasculares y con las células endoteliales del donador ¹⁹.

Los dos efectores de la respuesta inmune, anticuerpos humorales y células

sensibilizadas, participan en la reacción del receptor en contra de los antígenos del donador aunque la magnitud de su participación relativa en cada caso difiere de acuerdo con distintos factores, siendo los dos más importantes: el tipo de contacto entre los antígenos HLA del donador y el aparato inmune del receptor, y el estado de inmunización previa del receptor a los antígenos del donador. Por ejemplo, un alotrasplante de piel en un individuo no previamente sensibilizado a los antígenos HLA del donador se rechaza primariamente por la acción de linfocitos T citotóxicos, con escasa o nula participación de anticuerpos; en cambio, un segundo trasplante de piel del mismo donador al mismo receptor se rechaza en forma de "injerto blanco", lo que significa que ni siquiera llegan a establecerse anastomosis vasculares entre el aloinjerto y el huésped. En aloinjertos realizados en humanos con fines terapéuticos la situación es habitualmente más compleja, debido a que se usan diversos agentes inmunosupresores (ciclosporina A, esteroides, azatioprina, globulina antitimocítica, radiación y otros más) que cambian en distintos grados y formas (no todas bien conocidas) la actividad de los efectores de la respuesta inmune contra el aloinjerto. Naturalmente, las células sensibilizadas del receptor actúan sobre los elementos portadores de los antígenos alogénicos del donador a través de los mecanismos inmunopatológicos citotóxicos descritos en párrafos anteriores, y lo mismo hacen los anticuerpos humorales dirigidos en contra de los mismos antígenos¹⁷. La inmunopatología del rechazo de los aloinjertos humanos se conoce mejor en el riñón, ya que es el órgano en el que se tiene más experiencia; por esta razón la descripción que sigue se basa en estudios de aloinjertos renales, aunque a juzgar por lo que se sabe del rechazo de aloinjertos de otros órganos humanos sólidos (corazón e hígado) los mismos principios generales son válidos. Se distinguen tres tipos generales de eventos inmunológicos y morfológicos en el rechazo de aloinjertos renales: hiperagudo, agudo y crónico. Difieren fundamentalmente en la velocidad de su instalación y en su histología, más que en su duración; además, no se excluyen mutuamente sino todo lo contrario, con frecuencia coincide en la misma biopsia renal o aloinjerto extirpado¹⁸.

El rechazo hiperagudo es por fortuna un evento muy raro; la catástrofe se observa sobre todo en mujeres múltiparas y en individuos que reciben un segundo aloinjerto, o bien en

caso de incompatibilidad entre el receptor y el aloinjerto en el sistema ABO sanguíneo ¹⁸. El fracaso del trasplante se hace evidente minutos después de la perfusión vascular: el aloinjerto aparece tumefacto, hinchado, moteado y blando, desde luego sin pulsaciones. El proceso es irreversible y si el órgano se deja in situ varios días, cuando finalmente se extirpa muestra trombosis venosa generalizada y necrosis extensa del parénquima. El aspecto microscópico varía según el momento de la evolución en que se obtenga la muestra: en las etapas iniciales hay hemorragia masiva y necrosis isquémica, o bien leucostasis intensa en capilares glomerulares e intertubulares, con tumefacción y descamación de células endoteliales y necrosis ocasional de células musculares lisas en la media de los vasos de mayor calibre; posteriormente se observa trombosis generalizada y necrosis tubular con extensos depósitos de fibrina ¹⁷. El rechazo hiperagudo es causado por anticuerpos preformados en la circulación del receptor dirigidos en contra de los antígenos del CPH del donador; al reestablecerse quirúrgicamente la circulación en el aloinjerto, los mencionados anticuerpos se combinan con los antígenos del CPH presentes en las células endoteliales de los vasos renales, fijan y dañan a las células exponiendo la membrana basal subyacente y permitiendo la agregación y degranulación de las plaquetas, lo que activa el sistema de coagulación, con el depósito local de fibrina y la formación de trombos ¹⁹.

El rechazo agudo generalmente se observa durante los primeros meses después del trasplante, pero puede ocurrir desde unos cuantos días después de la operación. El episodio se caracteriza clínicamente por fiebre, leucocitosis, hipertensión arterial, proteinuria y disminución progresiva del volumen urinario, acompañada de insuficiencia renal ¹⁸. Histológicamente consta de dos componentes, vascular y celular, que participan en grado variable en distintos casos pero ambos siempre están presentes. El componente vascular es semejante al del rechazo hiperagudo pero mucho menos intenso; hay daño endotelial en arteriolas, capilares glomerulares e intertubulares y vénulas, y como consecuencia se observan arteriolitis y glomerulitis necrosante, con infiltración por leucocitos polimorfonucleares y por fibrina, hemorragia intersticial y trombosis. El componente celular es una nefritis túbulo-intersticial de gravedad variable, desde áreas focales de infiltración perivascular por células

mononucleares hasta infiltración intertubular masiva con obliteración completa de la estructura tubular, de modo que el riñón semeja un órgano linfoide. Las células son linfocitos pequeños y medianos, macrófagos, inmunoblastos, células plasmáticas y otros elementos mononucleares. Estas células no están confinadas al espacio intertubular sino que penetran la membrana basal de los túbulos y desplazan a las células de éstos o se introducen en su citoplasma. Los glomérulos son poco afectados por la infiltración celular. El componente vascular se explica igual que en el rechazo hiperagudo, o sea, anticuerpos circulantes en el receptor dirigidos en contra de los antígenos del CPH del donador, pero se desconoce la razón de la diferencia en intensidad de las lesiones y tamaño de los vasos afectados. El componente celular es la expresión de la inmunidad celular en contra del aloinjerto, pero la aparente preferencia por los túbulos de las células linfoides sensibilizadas es difícil de explicar ¹⁷.

Clínicamente, el rechazo crónico se caracteriza por el deterioro lentamente progresivo de la función del aloinjerto, sin datos de rechazo agudo y generalmente a pesar de tratamiento inmunosupresor vigoroso. Es la forma de rechazo que menos se comprende ¹⁸. Histológicamente se observan alteraciones en vasos, glomérulos y túbulos de naturaleza muy distinta a las descritas en el rechazo agudo, aunque si ocurre un episodio de este último durante la evolución de un rechazo crónico, se observará una superposición de lesiones. Los cambios vasculares obliterativos característicos del rechazo crónico se encuentran en el 50% de los aloinjertos que sobreviven más de tres meses: inicialmente son focales pero con el tiempo se generalizan, de modo que constituyen la causa principal del fracaso del aloinjerto en los que duran más tiempo. Las lesiones ocurren en arterias interlobares principalmente, pero los vasos intrarenales de todos los calibres pueden estar afectados: se trata de una hiperplasia fibroproliferativa del tejido conjuntivo subíntimo que produce obstrucción parcial o total de la luz, ruptura focal y pérdida de la lámina elástica interna (que también puede mostrar reduplicación en otros sitios), atrofia y fibrosis de la media y engrosamiento fibroso de la adventicia ¹⁷. Como consecuencia de esta vasculopatía obstructiva, los túbulos renales sufren atrofia isquémica, lo que resulta en aproximación de los glomérulos entre sí y aumento aparente del tejido conjuntivo intertubular. Los glomérulos muestran cambios atribuibles al

rechazo crónico desde seis meses hasta varios años después del trasplante, pero sólo se observan en el 30% de los casos, la lesión se denomina glomerulopatía del trasplante y consiste en ligera atrofia de las asas capilares con lobulación prominente, aumento en la matriz mesangial sin proliferación celular y depósito de material semejante al de la membrana basal en la pared de los capilares. La patogenia de estas alteraciones es desconocida.⁵

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los pacientes pediátricos con trasplante de órgano sólido muestran una labilidad especial al desarrollo de enfermedad linfoproliferativa post-trasplante; el comportamiento de la enfermedad va desde la hiperplasia linfoidea simple hasta el desarrollo de linfomas; así mismo, el espectro de presentación clínica es muy amplio. Y, debido a que el manejo de la enfermedad es muy diferente al de las enfermedades neoplásicas usuales, puesto que la mayoría de estos pacientes son capaces de controlar la enfermedad al reducir la inmunosupresión y solo en un porcentaje pequeño se requiere la administración de quimioterapia. Es necesario sistematizar la información de nuestros pacientes para generar la experiencia que pueda ser útil en el estudio de otros pacientes que puedan desarrollar infección activa por EBV.

4. JUSTIFICACION.

El presente protocolo de investigación pretende conocer las características clínicas e histológicas de la ELP-PT asociado al VEB y la evolución relacionada con su tratamiento. No se conoce en forma clara, ni existe un estudio que permita conocer en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", las características de la evolución clínica, tratamiento, pronóstico y perspectiva de vida de este tipo de pacientes. La sistematización de la información generada a partir de enfermedades poco frecuentes, permite el estudio organizado para llevar a cabo medidas encaminadas a su detección, manejo y seguimiento de estos padecimientos; de tal manera que se pueda tener un mejor plan de tratamiento, perspectiva y calidad de vida de los

pacientes en edad pediátrica. Es necesario comparar el comportamiento clínico de nuestros pacientes con lo descrito en la literatura para determinar si su historia natural es semejante o, en su caso, analizar y describir estas diferencias. En el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” se realizan trasplantes de hígado, riñón y corazón.

5. OBJETIVO.

Conocer las características clínicas e histológicas de la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante asociada al virus de Epstein-Barr y la evolución relacionada a su manejo.

6. PACIENTES Y METODOS.

Se realizó una búsqueda retrospectiva de los casos de enfermedad linfoproliferativa post-trasplante asociada a la infección activa por el virus de Epstein-Barr en niños sometidos a trasplante de hígado, riñón y corazón; durante el período comprendido del primero de febrero de 1997 al primero de agosto del 2004. Se estudiaron todos los pacientes menores de 18 años que hallan sido sometidos a trasplante durante ese tiempo y se incluyeron en el estudio a los pacientes con fiebre (persistente por al menos una semana sin causa aparente), odinofagia y adenopatías, y también alteraciones de laboratorio y gabinete sugestivas de ELP-PT. En los pacientes que mostraron los datos antes mencionados, se buscó si tenían estudios histopatológicos que demostraran la expresión de proteínas de latencia de membrana (LMP-1) o RNA codificado por EBV que no se traduce (EBER) en tejido de biopsia mediante hibridación in situ. Se recabaron datos demográficos y de la sintomatología mostrada a su ingreso, el tiempo de presentación; además se registraron las complicaciones asociadas, la duración de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y el tiempo que tardan en mostrar dicha respuesta, definida como la desaparición de la fiebre, involución de adenopatías, y reporte de normalidad de exámenes de laboratorio y gabinete.

7. RESULTADOS.

Se encontraron 14 pacientes con ELP-PT (en 12 pacientes se demostró asociación a VEB mediante la determinación de LMP-1); de un total de 270 pacientes con trasplante de hígado, riñón y corazón. De éstos 214 (79.2%), fueron de trasplante renal; 38 (14%), de trasplante hepático y 18 (6.6%), trasplante cardíaco. Dos pacientes que desarrollaron ELP-PT recibieron un trasplante hepático y el restante correspondió a trasplante renal. No hubo ningún paciente con trasplante cardíaco que desarrollará ELP-PT durante el periodo de estudio. Hubieron 3 defunciones, todas ellas ocurrieron dentro del grupo de pacientes con trasplante renal.

En la muestra se tuvo el doble de niños que de niñas (Figura 1), la mediana de edad al momento del trasplante fue 4.6 años, con valores mínimo y máximo de 2.1 meses y 13.6 años, respectivamente (Gráfica 1); por otro lado, la mediana de la edad al momento del diagnóstico fue 7.4 años, con valores mínimo y máximo de 6 meses a 15.9 años respectivamente (Gráfica 2).

Los diagnósticos más frecuentes de los pacientes que desarrollaron ELP-PT que motivaron el trasplante hepático fue la tirosinemia; en el trasplante renal, la esclerosis focal y segmentaria, uropatía obstructiva, riñones poliquísticos y riñones pequeños; en 3 pacientes nefrópatas no se conoció la causa (Gráfica 3).

7.1 Prevalencia de periodo de la ELP-PT.

<i>Población mediana de niños según órgano trasplantado</i>	<i>Casos de ELP-PT</i>	<i>Prevalencia de periodo</i>
<i>Riñón = 32.5</i>	12	36.9 %
<i>Hígado = 6</i>	2	33.3 %

Tabla 1. Prevalencia de periodo de la ELP-PT.

La prevalencia de periodo encontrada en trasplante renal fue del 36.9% y la prevalencia de periodo encontrada en trasplante hepático fue del 33.3%.

7.2 Incidencia encontrada en la ELP-PT.

Durante el periodo de estudio, 270 pacientes recibieron trasplante de riñón, hígado y corazón; de los cuales 14 (5.1%) desarrollaron ELP-PT. De 214 pacientes que recibieron trasplante renal, 12 desarrollaron ELP-PT; lo que nos da una incidencia del 5.6%. Y por último, de 38 pacientes que recibieron trasplante hepático, 2 pacientes desarrollaron ELP-PT; lo que nos da una incidencia del 5.2%.

7.3 Manifestaciones clínicas y de laboratorio.

Dentro de las manifestaciones clínicas y de laboratorio, el síntoma predominante fue la fiebre que se observó en 7/14 pacientes (50%). La presencia de rechazo agudo antes de la aparición de la ELP-PT se observó en 8/14 pacientes (57.1%); en 2/14 pacientes (14.2%), se presentó rechazo al mismo tiempo que la aparición de ELP-PT. En 2/14 (14.2%) presentaron rechazo secundario a la disminución de la inmunosupresión. Dentro de los datos de laboratorio los que se presentaron más frecuentemente fueron la anemia y trombocitopenia en un 60 y 46.6% respectivamente. Las adenopatías y esplenomegalia se presentaron en un 40% de los casos, la

hepatomegalia en un 33%. Solo un paciente presentó crisis convulsivas secundarias a infiltración a sistema nervioso central (Gráfica 4).

7.4 Estudios de gabinete.

Todos los pacientes que desarrollaron ELP-PT tuvieron control con estudios de gabinete por medio de ultrasonido y tomografía. En los estudios por ultrasonido en un paciente se encontraron alteraciones: esplenomegalia en el paciente número 13. En los estudios tomográficos en tres se reportaron alteraciones: en la tomografía de abdomen de el paciente número 12 se encontró esplenomegalia e infiltración total de la glándula hepática sin aparente lesión de malignidad; en la tomografía de tórax y abdomen de el paciente número 13 se reportaron crecimientos ganglionares en mediastino superior, con aumento del tamaño del timo, el hígado se reporta con aumento de tamaño e infiltración difusa y muy extensa que sugiere la presencia de neoplasia aunque no se descartaron cambios por tirosinemia; y por último en la tomografía de cráneo de el paciente número 14 se reporta zona frontal izquierda lenticular hiperdensa en fase simple lo que sugiere infiltración a sistema nervioso central.

7.5 Extensión de la ELP-PT.

La extensión de la enfermedad fue localizada más allá del órgano trasplantado en 3/14 pacientes. Uno de los casos se localizó en tejido ganglionar aparte del órgano trasplantado (paciente 12); en un caso más se localizó en tejido intestinal y paladar duro (paciente 13); y solo uno fue diseminado con afectación a pulmón, sistema nervioso central, hígado, bazo e intestino (este paciente falleció; paciente número 14)

7.6 Serología para el VEB.

Todos los pacientes tuvieron estudios serológicos pretrasplante, lo mismo que sus respectivos donadores (D). La serología consistió de anticuerpos IgG e IgM contra los antígenos de

cápside, temprano y nuclear del VEB. En 7/14 pacientes no había evidencia de contacto previo con el VEB (serología negativa; IgG-); es decir receptores negativos (R-). De éstos tres pacientes tuvieron la combinación D-/R-, lo que sugiere que sufrieron una infección primaria postrasplante. La combinación D+/R- se observó en cuatro pacientes. En 7/14 pacientes había el antecedente de contacto con el VEB previo al trasplante. De éstos, tres tuvieron la combinación D-/R+ y cuatro pacientes la combinación D+/R+ (Tabla 2).

7.7 Estudio anatomopatológico.

En todos los pacientes se realizó el diagnóstico de ELP-PT mediante el estudio anatomopatológico de las biopsias realizadas al órgano trasplantado, y a las lesiones sospechosas de desarrollo de enfermedad linfoproliferativa (crecimientos ganglionares, procesos obstructivos a nivel intestinal; por ejemplo).

En 12/14 pacientes la ELP-PT se asoció al VEB por la presencia de LMP-1 (proteína latente de membrana del VEB). En 1/14 pacientes el LMP-1 se reportó como indeterminado y en uno más se presentó un cuadro de obstrucción intestinal, motivo por el cual se realizó laparotomía exploradora y el resultado de histopatología reveló enfermedad linfoproliferativa postrasplante monomórfica (linfoma no Hodgkin de alto grado).

En 3/14 pacientes la ELP-PT fue de tipo monoclonal y el resto fue policlonal, dependiendo de la presencia de cadenas kappa o lambda y del predominio de alguna de ellas; esto es importante ya que el tipo monoclonal tienen en general un mal pronóstico ^{2,6}. Cuando se trata de casos de lesiones hiperplásicas policlonales la mayoría de éstas remiten espontáneamente o con la reducción de la inmunosupresión ^{2,6} (Gráfica 5).

7.8 Tratamiento de la ELP-PT.

De los 11 pacientes sobrevivientes todos respondieron a la disminución de las dosis de

inmunosupresores. En los 3 pacientes que fallecieron no se redujo inmunosupresión o se hizo tardíamente y desarrollaron enfermedad diseminada ya sea porque no se detectó la enfermedad (escasos datos clínicos; paciente 14) o los padres no aceptaron la disminución de la inmunosupresión (paciente 3).

Uno de los pacientes estudiados ameritó administración de quimioterapia ya que desarrollo linfoma de Hodgkin estadio 4 de células B de alto grado de malignidad con infiltración a sistema nervioso central, hígado, intestino, riñón y bazo por lo que se inició quimioterapia con daunorrubicina, vincristina, asparaginasa y dexametasona para inducción a la remisión, y reducción de la inmunosupresión, sin embargo a pesar de todas las medidas este paciente falleció (paciente 14).

Cinco pacientes recibieron tratamiento antiviral con ganciclovir, 3 pacientes la combinación de aciclovir con ganciclovir, 1 paciente recibió profilaxis con aciclovir a altas dosis por vía oral durante 1 año, y los restantes no recibieron tratamiento antiviral (Gráfica 6).

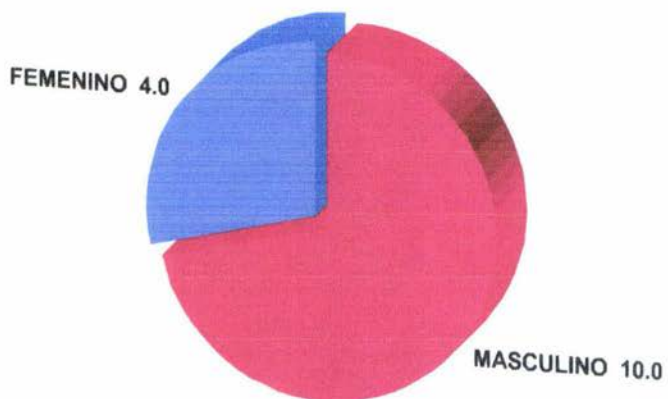
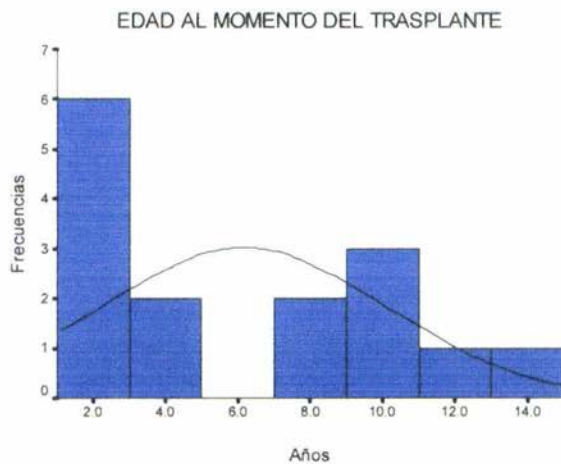
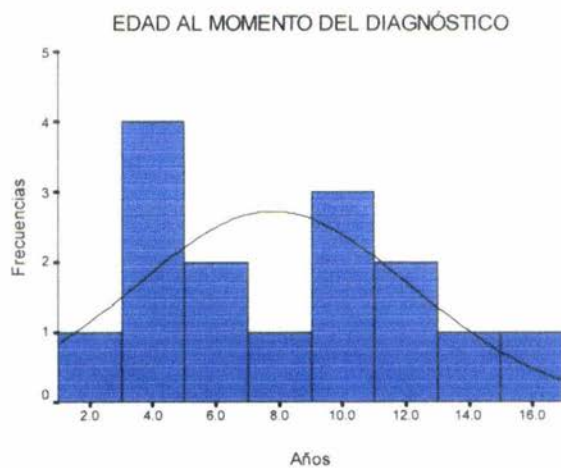


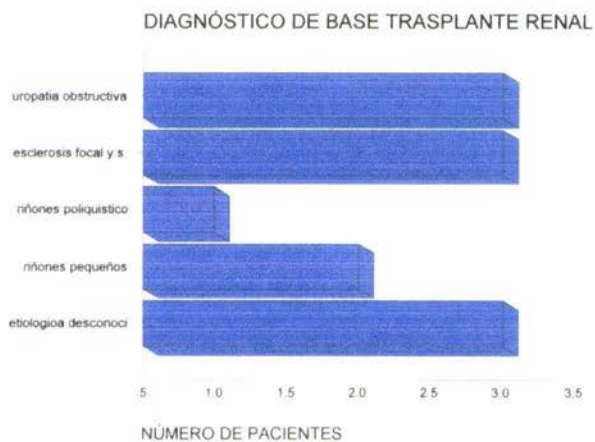
Figura 1. Número de casos de acuerdo a sexo de ELP-PT.



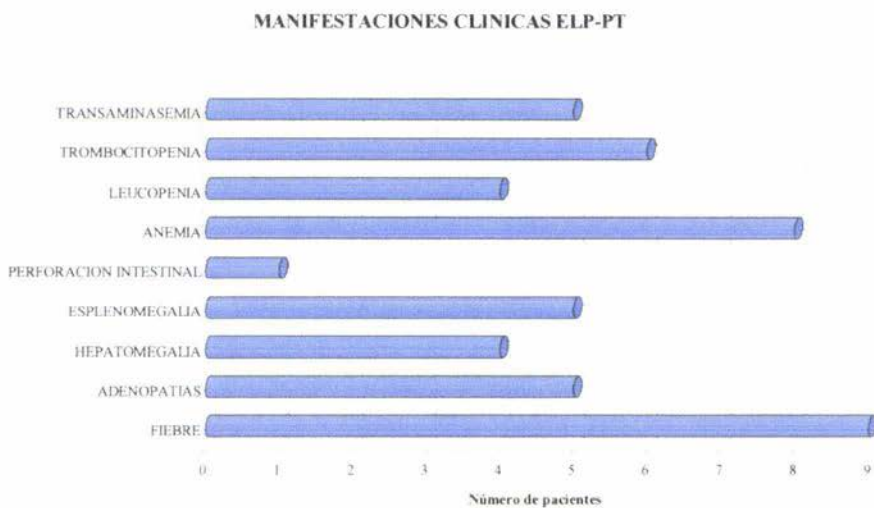
Gráfica 1. Distribución por edad de 14 pacientes al momento de la realización del trasplante.



Gráfica 2. Distribución por edad de 14 pacientes al momento de la realización del diagnóstico de ELP-PT.



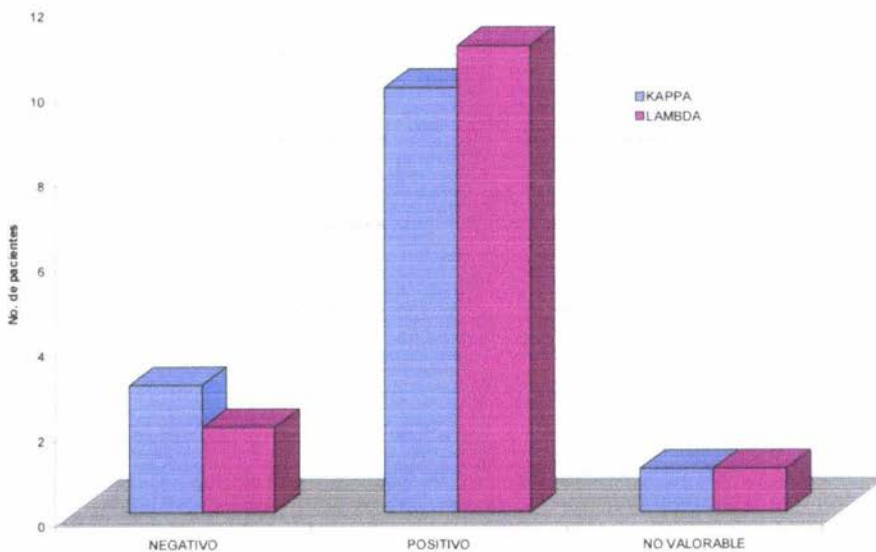
Gráfica 3. Distribución de enfermedades que motivaron el trasplante renal.



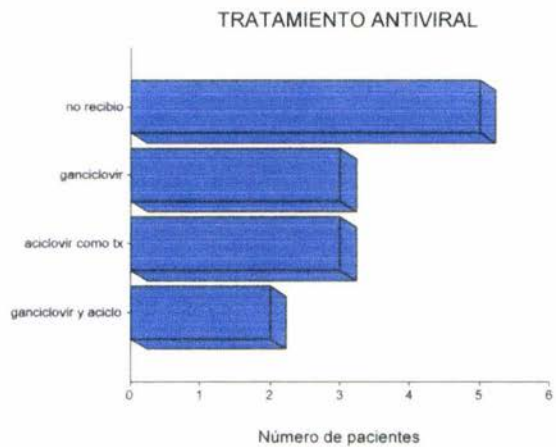
Gráfica 4. Manifestaciones clínicas y de laboratorio en pacientes con ELP-PT.

Serología del donador para	Serología del receptor para VEB negativa	Serología del receptor para VEB positiva	Total
	3 D' / R'	3 D' / R'	
Serología del donador para	4 D' / R'	4 D' / R'	8
Total	7	7	14

Tabla 2. Serología pretrasplante en donadores y receptores de trasplante de órgano sólido que desarrollaron ELP-PT. Se realizó la prueba exacta de Fisher y no fue significativa, el valor de p fue de .62.



Gráfica 5. Representación de inmunohistoquímica en pacientes con ELP-PT.



Gráfica 6. Tipo de tratamiento antiviral que recibieron los pacientes con ELP-PT.

NOMBRE	REGISTRO	SEXO	EDAD AL MOMENTO DEL TRASPLANTE	EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	FECHA DEL TRASPLANTE	TIPO DE TRASPLANTE	SEROLOGIA DEL DONADOR	SEROLOGIA DEL RECEPTOR	SEROLOGIA POST-TRASPLANTE
PSM	746597	FEMENINO	32 meses	62 meses	25.08.00	RENAL	NEGATIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
MMC	748333	FEMENINO	36 meses	38 meses	10.06.03	RENAL	POSITIVA	NEGATIVA	POSITIVA
ERS	714456	MASCULINO	34 meses	89 meses	05.09.97	RENAL	POSITIVA	POSITIVA	NEGATIVA
JRAC	734471	MASCULINO	87 meses	121 meses	16.07.00	RENAL	NEGATIVA	POSITIVA	NEGATIVA
CGDS	728620	MASCULINO	56 meses	69 meses	11.07.00	RENAL	NEGATIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
OEGM	741690	MASCULINO	112 meses	168 meses	14.07.98	RENAL	POSITIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
NSE	753018	FEMENINO	164 meses	191 meses	04.04.00	RENAL	POSITIVA	POSITIVA	NO REALIZADA
AMR	770977	MASCULINO	113 meses	115 meses	01.10.02	RENAL	NEGATIVA	NEGATIVA	NO REALIZADA
JGLA	770193	MASCULINO	149 meses	152 meses	29.05.02	RENAL	NEGATIVA	POSITIVA	NO REALIZADA
FHB	758773	MASCULINO	116 meses	135 meses	30.01.01	RENAL	POSITIVA	POSITIVA	POSITIVA
ACJ	734471	MASCULINO	87 meses	110 meses	16.07.00	RENAL	NEGATIVA	POSITIVA	NO REALIZADA
GPAD	754600	MASCULINO	33 meses	41 meses	08.02.01	HEPATICO	POSITIVA	POSITIVA	POSITIVA
PHJR	754880	MASCULINO	35 meses	41 meses	01.08.01	HEPATICO	POSITIVA	NEGATIVA	POSITIVA
CST	752358	FEMENINO	28 meses	6 meses	15.01.00	RENAL	POSITIVA	NEGATIVA	NO REALIZADA

Tabla 3. Resumen esquemático de los datos encontrados en pacientes con trasplante hepático o renal que desarrollaron ELP-PT

INMUNOHISTOQUIMICA					
LMP1	CD3	CD20	KAPPA	LAMBDA	LOCALIZACION DE LA ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	EN EL ORGANO TRASPLANTADO
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	EN EL ORGANO TRASPLANTADO
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	EN EL ORGANO TRASPLANTADO
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	EN EL ORGANO TRASPLANTADO
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	EN EL ORGANO TRASPLANTADO
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	NO VALORABLE	EN EL ORGANO TRASPLANTADO
NO VALORABLE	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	EN EL ORGANO TRASPLANTADO
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	EN EL ORGANO TRASPLANTADO
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	EN EL ORGANO TRASPLANTADO
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	EN EL ORGANO TRASPLANTADO
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	EN EL ORGANO TRASPLANTADO
POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NODAL
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	INTESTINAL
NO REALIZADO.	NO REALIZADO.	NO REALIZADO.	NO REALIZADO.	NO REALIZADO.	DISEMINADA

Tabla 4. Resumen esquemático de los datos encontrados en pacientes con trasplante hepático o renal que desarrollaron ELP-PT.

7.9 Rechazo después de la reducción de la inmunosupresión como tratamiento.

En este estudio se encontraron a 12 pacientes con desarrollo de ELP-PT; 2/12 desarrollaron rechazo posterior a la disminución de la inmunosupresión para el tratamiento de la ELP-PT. En 8/12 el rechazo al órgano trasplantado se presentó antes del diagnóstico de la ELP-PT; y 2/12 lo presentó al tiempo que se hizo el diagnóstico de ELP-PT.

8. DISCUSION.

Los factores de riesgo de la ELP-PT están determinados por el tipo de órgano trasplantado, el régimen inmunosupresor usado y la presencia de infección por Virus Epstein-Barr ²⁸. En el 90% de los pacientes mayores de 35 años de edad ya se ha presentado una infección por VEB por lo tanto la mayoría de las infecciones son a consecuencia de una reactivación del virus latente, lo que sucede cuando existe afectación de la inmunidad mediada por células; no así en los niños que frecuentemente son seronegativos para VEB antes del trasplante por lo tanto tienen mayor riesgo de desarrollo de ELP-PT ^{2,8,13,17}. Como se mencionó antes, existe un mayor riesgo de ELP-PT en pacientes seronegativos para el VEB antes del trasplante por lo que se recomienda monitoreo periódico mediante PCR para detección de la infección activa por el VEB en los pacientes postrasplantados, en algunos centros la seronegatividad para el VEB pre-trasplante se considera una contraindicación para trasplante ^{11,13}. La incidencia de ELP-PT en el paciente pediátrico desciende significativamente con el tiempo, de 24.1% en los primeros 3.5 años a 4.5% en los 5 años subsecuentes, la razón de esto se explica por la disminución paulatina de la dosis de inmunosupresores ²⁵.

Los receptores de trasplante renal tienen riesgo de presentar ELP-TP con una incidencia de aproximadamente el 10.1%, siendo menor a medida que se ajustan las dosis de los inmunosupresores a lo mínimo necesario ^{25,29}. En receptores de trasplante hepático, de 221 pacientes estudiados se reporta una proporción del 10.4% ¹². Existen series que reportan

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

que del 5 al 10% de trasplantes de corazón o de corazón-pulmón han desarrollado ELP-PT ¹¹, lo que nos sugiere que existen diferencias en la frecuencia con la que se presenta la ELP-PT explicada por los niveles y el tipo de inmunosupresión. En nuestro trabajo encontramos que en 214 pacientes con trasplante renal 12 (5.6%) desarrollaron ELP-PT lo que nos da una incidencia similar a la reportada en la literatura. En cuanto al trasplante hepático, de 36 trasplantes realizados 2 (5.2%) desarrollaron ELP-PT lo que se acerca a lo reportado también en otros estudios. En este estudio no se encontró ningún caso en los niños que recibieron trasplante cardiaco.

En un estudio realizado por Birkeland, en donde se comparó un grupo de transplantados previo a la introducción de la profilaxis con aciclovir (en 1992), con aquellos posterior a la profilaxis; se encontró una protección significativa contra el desarrollo de ELP-PT, tanto en aquellos que tuvieron infección primaria ($p=0.02$), como para aquellos en los que se asoció la ELP-PT con reactivación de la infección ($p=0.002$). Se ha observado que el uso de micofenolato de mofetilo como inmunosupresor asociado con profilaxis con aciclovir reduce significativamente la incidencia de rechazo agudo de trasplante y lleva a una caída consecutiva significativa en el número de casos de ELP-PT en pacientes con trasplante renal. Estos hallazgos implican que la profilaxis con aciclovir puede reducir la incidencia de la ELP-PT aun con inmunosupresión alta ²⁶. En nuestra serie, solo dos pacientes recibieron aciclovir a altas dosis como prevención para recaída pero no antes del diagnóstico de ELP-PT.

La confirmación del diagnóstico de la ELP-PT se realiza mediante estudio anatomopatológico de las biopsias de los órganos afectados. Desafortunadamente no todos los órganos están accesibles al diagnóstico histológico (por ejemplo el sistema nervioso central). Sin embargo, la vigilancia de la infección activa por el VEB se realiza mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), aunque ésta puede tener fallas debidas a los métodos de detección empleados. A este respecto se han publicado casos donde la PCR falla para detectar la ELP-PT ⁵. Esto sugiere que es necesario mantener una vigilancia no solo con estudios paraclínicos, sino también clínicamente. En nuestro estudio el diagnóstico se realizó mediante

la presencia de manifestaciones clínicas, de laboratorio, gabinete y por medio de estudio anatomopatológico.

Nosotros proponemos realizar un seguimiento clínico y paraclínico de los pacientes con mayor riesgo, es decir aquellos con la combinación D+/R-. El seguimiento clínico implica detectar signos tales como crecimiento visceral (de hígado y bazo), detección de trastornos obstructivos del tránsito intestinal así como en aquellos que tienen fiebre sin causa aparente. El seguimiento paraclínico consistiría en la vigilancia de la infección activa del VEB mediante PCR. A este respecto conviene utilizar detección de material genético viral del VEB que se relacione con la replicación y no con la latencia. Aunque estas observaciones no parten del estudio que presentamos, los datos de nuestros pacientes y lo reportado en la literatura nos orientan a realizar una vigilancia con alto índice de sospecha en la población infantil que recibe un trasplante de órgano sólido. La realización de la PCR para el VEB, podría realizarse en forma mensual y al tener el primer resultado positivo, realizarla cada semana a fin de determinar si la viremia se incrementa. Lo anterior obligaría a realizar una reducción gradual del 50% en las dosis de los fármacos inmunosupresores cada semana, monitoreando la posibilidad de rechazo mediante la determinación de creatinina en el trasplante renal o de transaminasas en el trasplante hepático; en el caso del paciente con trasplante cardíaco mediante la evaluación de la fracción de eyección y la contractilidad miocárdica²⁷.

De esta manera la reducción de la inmunosupresión en pacientes con trasplante de órgano sólido que presentan infección activa por VEB, constituiría la modalidad de tratamiento anticipado (*preemptive therapy* en inglés), ya que se reduciría la inmunosupresión a fin de evitar la presentación de ELP-PT⁶.

La administración de aciclovir como profilaxis, al menos en nuestro medio resultaría poco accesible a la población de escasos recursos que se atiende en nuestro hospital, sobre todo si consideramos el costo de los medicamentos inmunosupresores, se considera que la sobrevida fue mayor 10/12 (contra 1/12) que no recibieron aciclovir.

9. CONCLUSIONES

1. Estos resultados nos dan una idea del comportamiento epidemiológico de la ELP-PT asociada al VEB en la población infantil.
2. Este estudio concluye una asociación importante entre el VEB y la ELP-PT, pues de 14 pacientes que desarrollaron ELP-PT; 12 (85.7) tuvieron asociación con el VEB.
3. Considero importante realizar un seguimiento clínico y paraclínico de los pacientes con mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad para tener un diagnóstico y tratamiento oportuno, y así disminuir la morbimortalidad de la ELP-PT.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1) Lundell R, Elenitoba-Johnson K, Lim M S. T-cell Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Occurring in a Pediatric Solid-organ Transplant Patient. *Am J Surg Pathol* 2004; 28 (7): 967-973.
- 2) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia November 1997. *Histopathology* 2000; 36 (1): 69-86.
- 3) Cohen J.I. Infección por el virus de Epstein Barr (VEB). *N Engl J Med* 2000; 343: 481-492.
- 4) Stephen E. Straus, MD; Jeffrey I. Cohen, MD; Giovanna Tosato. Epstein-Barr Virus Infections: Biology, Pathogenesis, and Management. *Ann Intern Med* 1993; 118(1): 45-58.
- 5) Thorley-Lawson David A. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Immunology* 2001; 1: 75-82.
- 6) Caltenco SR, Gómez BD, Rodríguez SRS. Infecciones en trasplante en pediatría. Parte 11. Infecciones virales, parasitarias e infecciones en trasplante de médula ósea y xenotrasplante. *Bol Med Infant Mex.* 2001, 58: 641-656.
- 7) Pirsch JD, Sarta 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* 1989; 86: 241-44.
- 8) Cockfield SM, Solez K, and Prisksaitis JK. Post-transplant Lymphoproliferative Disorders.

The Canadian Transplant Society, 1993.

9) Sherritt M.A., Bharadwaj M, Jacqueline M, et al. Reconstitution of the latent T-Lymphocyte response to Epstein-Barr virus is coincident with long-term recovery from posttransplant Lymphoma after adoptive immunotherapy. *Transplantation* 2003; 75 (7): 987-993.

10) Holmes Ronald. Epstein- Barr Virus and Posttransplant Lymphoproliferative Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 445-449.

11) Wigle D.A, Chaparro C, Humar A, et al. Epstein-Barr virus serology and posttransplant Lymphoproliferative disease in lung Transplantation. *Transplantation* 2001; 72 (11): 1783-1786.

12) Guthery S.L, Heubi J.E, Bucuvalas J.C, Gross T.G, et al. Determination of risk factors for Epstein-Barr virus-associated posttransplant Lymphoproliferative disorder in pediatric Liver transplant recipients using objective case ascertainment. *Transplantation* 2003; 75 (7): 987-993.

13) Shahinian V.B, Muirhead N, Jevnikar A.M, Leckie S.H, et al. Epstein-Barr virus seronegativity is a risk factor for late-onset posttransplant lymphoproliferative disorder in adult renal allograft recipients. *Transplantation* 2003; 75 (6): 851-856.

14) Humar A, Ramcharan T, Denny R, Kristen J, et al. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001; 72 (12): 1920-1923.

15) Smets F, Latinne D, Bazin H, Reding R, Otte J.B, et al. Ratio Between Epstein-Barr viral load and anti-Epstein-Barr virus specific T-cell response as a predictive marker of

postransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2002; 73 (10): 1603-1610.

16) Parry-Jones N, Haque T, Ismail M, Jones L, Hale G, et al. Epstein-Barr virus (EBV) associated B-cell lymphoproliferative disease following HLA identical sibling marrow transplantation for aplastic anemia in a patient with an EBV seronegative donor. *Transplantation* 1999; 67 (10): 1373-1375.

17) Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Transtornos del sistema inmunológico en: Patología Estructural y Funcional*. Ed. McGraw-Hill, 6a edición, 2002, pp. 104-108

18) Suthanthiram M, Strom TB. Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331-365.

19) Theofilopoulos AN. The basis of autoimmunity. Part 1: Mechanisms of aberrant self-recognition. *Immunol Today*; 1995, 16(90): 225-231.

20) Fegin. *Infecciones Virales (Virus Epstein-Barr) En: Tratado de Infecciones en Pediatría*. Interamericana, 6ta Edición. 2004: 1462-69.

21) Filatow NJ. *Lectures on acute infectious diseases of children*. Moscow: U Deitel; 1885.

22) Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitts tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 59: 94-101.

23) Purtilo DT, DeFlorio D Jr. Huff LM, Bhawan J; et al. Variable phenotypic expression of an X-linked linfoproliferative syndrome. *N Engl J Med* 1977; 297: 1077-81.

24) Hanto DW, Gaji-Peczalska KJ, Frizzera G, et al. Epstein-Barr virus induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantation: clinical, pathologic and virologic findings and implications for therapy. *Ann Surg* 1983; 198: 356.

postransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2002; 73 (10): 1603-1610.

16) Parry-Jones N, Haque T, Ismail M, Jones L, Hale G, et al. Epstein-Barr virus (EBV) associated B-cell lymphoproliferative disease following HLA identical sibling marrow transplantation for aplastic anemia in a patient with an EBV seronegative donor. *Transplantation* 1999; 67 (10): 1373-1375.

17) Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Transtornos del sistema inmunológico en: Patología Estructural y Funcional*. Ed. McGraw-Hill, 6a edición, 2002, pp. 104-108

18) Suthanthiram M, Strom TB. Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331-365.

19) Theofilopoulos AN. The basis of autoimmunity. Part 1: Mechanisms of aberrant self-recognition. *Immunol Today*; 1995, 16(90): 225-231.

20) Fegin. *Infecciones Virales (Virus Epstein-Barr) En: Tratado de Infecciones en Pediatría*. Interamericana, 6ta Edición. 2004: 1462-69.

21) Filatow NJ. *Lectures on acute infectious diseases of children*. Moscow: U Deitel; 1885.

22) Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitts tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 59: 94-101.

23) Purtilo DT, DeFlorio D Jr. Huff LM, Bhawan J; et al. Variable phenotypic expression of an X-linked linfoproliferative syndrome. *N Engl J Med* 1977; 297: 1077-81.

24) Hanto DW, Gaji-Peczalska KJ, Frizzera G, et al. Epstein-Barr virus induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantation: clinical, pathologic and virologic findings and implications for therapy. *Ann Surg* 1983; 198: 356.

- 25) Shapiro R, Nalesnik M, McCauley J, et al. Posttransplant Lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 1999; 68(12): 1851-1854.
- 26) Birkeland S.A, Andersen H.K, Hamilton-Dutoit S.J. Preventing acute rejection, Epstein-Barr virus infection, and postransplant lymphoproliferative disorders after kidney transplantation: use of acyclovir and mycophenolate mofetil in a steroid-free immunosuppressive protocol. *Transplantation* 1999; 67 (9): 1209-1214.
- 27) Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, Kieff E, Green M, Gores G, et al. Epstein-Barr virus-induced post-transplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 1999; 68: 1517-25.
- 28) Morath C, Mueller M, Hartmut G, et al. Malignancy in Renal Transplantation. *Clinical Science* 2004; 15 (6): 826-831.
- 29) Macsween KF, Crawford DH. Epstein Barr virus recent advances. *Lancet* 2003; 3(3): 221-29.