

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL
DESARROLLO DE ENFERMEDAD
LINFOPROLIFERATIVA EN PACIENTES CON
TRASPLANTE RENAL Y HEPÁTICO EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ DE 1990 A 2004

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
PEDIATRA



PRESENTA:

JR Peña
DR. JUAN MANUEL ALCÁNTAR FIERROS

SUBDIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. EDUARDO BRACHO BLANCHET

ASESORES:

**DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO
DR. BENJAMÍN ROMERO NAVARRO**



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2005

m342507

SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

**"INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA EN PACIENTES CON TRASPLANTE
RENAL Y HEPÁTICO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ DE 1990 AL 2004"**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRA

P R E S E N T A :

Dr. JUAN MANUEL ALCÁNTAR FIERROS

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. EDUARDO BRACHO BLANCHET
Jefe del Departamento de Cirugía General

ASESORES:

Dr. GUSTAVO VARELA FASCINETTO
Jefe del Departamento de Trasplantes

Dr. BENJAMÍN ROMERO NAVARRO
Jefe del Servicio de Nefrología

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2005

DEDICATORIAS

A DIOS

Por ser la luz que me guía en la vida, fuente de amor,
mi amigo inseparable, por colmarme de bendiciones
y permitirme dar un paso más en mi preparación.

A MIS PADRES

Por haberme dado la vida, la educación, el ejemplo, el apoyo
y por confiar en mi y a quien debo lo que tengo y soy ahora.

A MIS HERMANOS

Que siempre han estado conmigo y que con su amor,
cariño y amistad me llenan de felicidad.

A MIS SOBRINOS

Yoli, Joselyn, Andrea, Alfredito, Jacqueline por ser
fuente de amor y ternura y llenarme de inspiración.

A MIRIAM

Por estar a mi lado y brindarme su amor,
apoyo y comprensión.

A MIS AMIGOS

Por los bellos momentos compartidos y por su amistad.

GRACIAS

JUAN MANUEL

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVO.....	13
METODOLOGÍA.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22
ANEXOS.....	26

INTRODUCCIÓN

La enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante (ELPT) es una enfermedad inusual que se caracteriza por una proliferación incontrolada de las células B en pacientes postrasplantados de órgano sólido principalmente, la cual fue reportada muy raramente antes de los ochentas. Esta enfermedad representa un problema significativo en la clínica ya que es difícil predecirle y por lo tanto se tiene una alta morbi-mortalidad.

El trasplante de órgano sólido ha sido exitoso en gran parte debido al desarrollo de medicamentos inmunosupresores que controlan el rechazo del aloinjerto en el receptor. Sin embargo el precio de usar inmunosupresión inespecífica es la susceptibilidad del receptor para desarrollar neoplasias e infecciones oportunistas.

Los pacientes sometidos a trasplante de órganos, son especialmente susceptibles de desarrollar procesos neoplásicos. Si bien el desarrollo de ELPT no es la neoplasia más frecuente en estos pacientes, si es la que produce mayor morbilidad y mortalidad. No está claro si la incidencia de ELPT esta aumentando o si realmente esta siendo más reconocida.

El presente trabajo contiene de una manera versátil y sencilla, pero sin dejar de por ello de estar actualizado, una revisión de la ELPT, además se presenta un estudio retrospectivo, analítico de casos y controles realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez sobre la incidencia y factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad, datos que esperamos sean de utilidad para el lector o consultante.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante, se refiere no sólo a una enfermedad sino a un síndrome que implica una amplia gama de crecimiento hiperplásico y neoplásico anormal de los linfocitos; el 90% de esta proliferación se origina en las células B. [1]

ELPT se describe como un grupo heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas extensas, que incluyen desde una proliferación policlonal de células B como puede verse por ejemplo en la infección aguda por el Virus Epstein Barr (VEB) (mononucleosis infecciosa) hasta una lesión monoclonal linfomatosa maligna; siendo de esta forma el espectro de presentación muy amplio desde la forma localizada hasta un involucro diseminado, con afección ganglionar y extraganglionar que puede abarcar el aloinjerto mismo. [2]

INCIDENCIA

Los primeros datos que se reportan en la literatura sobre ELPT son en 1968 descritos como tumores linfoides en pacientes trasplantados y fueron llamados "sarcomas de células reticulares", un subgrupo de estos fueron los "pseudolinfomas" en reconocimientos de sus propiedades para sufrir regresión después de disminuir la inmunosupresión. [2]

2

Se ha reportado una alta incidencia de ELPT a partir de los 80's con un incremento de 0.7% entre 1965 y 1988 a 1.9% entre 1988 y 1990. La incidencia es diferente para cada órgano trasplantado, los porcentajes mayores reportados son para el intestino con 20%, órganos torácicos (corazón 2% a 10%, pulmón 4% a 8%) e hígado 2% al 8%; en el caso de trasplante de riñón el porcentaje es usualmente menor de 1%, sin embargo en algunos centros se han registrado hasta el 10%. La frecuencia en trasplantes de médula ósea varía enormemente dependiendo de si la médula ósea no se manipula (0.4%) o si se provoca una depleción de linfocitos T (7.5%), siendo excepcionales los casos descritos en trasplantes autólogos previamente depleccionados para linfocitos T. [2,3]

Serie comparadas dentro de una misma institución demuestran una mayor frecuencia de ELPT en pacientes pediátricos, con toda probabilidad debido a que estos son con mayor frecuencia seronegativos para VEB antes del trasplante, con seropositividad posterior.

Con respecto al trasplante renal el reporte de "North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study" (NAPRTCS) de 1997, muestra que 40 casos de ELPT fueron reportados en 3,558 receptores pediátricos que fueron trasplantados entre 1987 y 1993 indicando una incidencia alrededor del 1%. La incidencia de ELPT es generalmente más elevada después del trasplante de corazón, hígado, pulmón e intestino como se mencionó previamente. [4]

En el trasplante hepático un estudio realizado en Pittsburg, Pensilvania, reportó que el tiempo medio para la presentación de ELPT en niños fue de 10 meses, siendo la incidencia en estos tres veces mas alta que los adultos, además se reporta una mayor frecuencia en la época del uso de Tacrolimus como inmunosupresor y en estos casos la característica histológica es la de un tumor polimórfico y localizado; también se reportó una sobrevida para el primer año del 85% en pacientes con trasplante hepático y ELPT, y la sobrevida a 20 años para estos mismos pacientes fue estimada en 45%. [5]

FACTORES DE RIESGO

Factores Demográficos

Con respecto a la edad se ha observado una alta incidencia en el grupo pediátrico principalmente en los menores de 2 años. En la población pediátrica la frecuencia de ELPT en trasplante de riñón llega a ser hasta del 10.1%, en comparación del 1.2% en adultos. La edad puede ser un factor dependiente ya que es probable que se deba a que el receptor es seronegativo para la infección por VEB en el momento del trasplante.

La raza también juega un factor considerable, ya que datos de NAPRTCS registran una elevada incidencia en niños de raza blanca. [2,4]

Factores Relacionados a la Enfermedad Subyacente

Varios informes han sugerido que la patología de base del receptor puede representar un factor de riesgo para ELPT. Por ejemplo, se ha observado que en los pacientes que reciben un trasplante de médula ósea por alguna inmunodeficiencia o por leucemia mielocítica crónica desarrollan con más frecuencia ELPT, que aquellos que son trasplantados por otras patologías. Otros reportes demuestran que los pacientes trasplantados de hígado, por enfermedades autoinmunes como hepatitis autoinmune o cirrosis biliar primaria están predispuestos a desarrollar ELPT, también se ha detectado dicha enfermedad en pacientes trasplantados por Hepatitis C e histiocitosis de Langerhans. [6]

Factores Relacionados al Tipo de Injerto

Con respecto a órganos trasplantados se observa una variabilidad en la frecuencia dependiendo del tipo de órgano, como se refirió en el apartado de Incidencia, siendo más frecuente el de intestino (mayor al 20%). En órganos sólidos, la frecuencia más alta se da en corazón e hígado, teniendo un 10% y 8% respectivamente. Se ha reportado que ELPT es más frecuente en aquellos receptores de donantes cadavéricos probablemente la causa sea que requieren de mayor inmunosupresión. [6,7]

Factores Infecciosos

La infección por el VEB de la cual se ha observado que la condición serológica pretrasplante para el virus, tanto para el donador como para el receptor, es determinante para la infección por el mismo después del trasplante. Esto puede explicar porque esta patología es más común en niños que adultos, debido a que la mayoría de donadores adultos son positivos y si el receptor es negativo se puede favorecer la primoinfección.[8] Se ha observado que este factor de riesgo es el más importante cuando hay falta de exposición previa a este virus en el receptor del trasplante.[9] La incidencia de receptores seronegativos al VEB es del 23% al 50% comparada con el 0.7% al 0.9% para receptores seropositivos.[10,11] Se ha demostrado que la infección por Citomegalovirus (CMV) está asociada con un alto riesgo de ELPT, el cual aumenta si el receptor es seronegativo y recibe un órgano seropositivo para este virus. La infección primaria por VEB en forma concomitante con infección por Citomegalovirus (CMV) puede incrementar el riesgo de ELPT en forma considerable. [9,12]

Factores Relacionados a la Inmunosupresión

La incidencia de ELPT ha ido en incremento con la utilización de nuevos y potentes inmunosupresores.

Muromanab-Cd3 (OKT3)

En algunos reportes, se establece que el uso de anticuerpos antilinfocitos T (OKT3), usados principalmente en el tratamiento del rechazo al injerto, puede incrementar el riesgo sustancialmente para ELPT, con dosis acumulada de 10 mg o más. [13]

Tacrolimus (FK506)

La incidencia con este medicamento para ELTP se ha reportado en 13-20% comparado con los que reciben *ciclosporina* (2-3%). Si se combina FK506 con OKT3 se genera un efecto sinergista elevando la incidencia de 6% hasta 28%. NAPRTCS reporta que esta incidencia se relaciona con los niveles séricos de FK506, manteniéndolos en un rango aceptable de 8 a 12 ng/ml. Si estos niveles llegan a ser de 15 ng/ml o más la incidencia aumenta. [14,15,16]

Con los nuevos inmunosupresores, tales como *Micofenolato*, *Sirolimus* y *anti-CD25* no se ha comprobado aún relación con el desarrollo de ELPT. Por ejemplo el micofenolato se ha asociado con un riesgo aumentado por CMV, pero no para ELPT.[17,18]

FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis de ELPT está íntimamente relacionada al VEB. El VEB es un *Herpes Virus DNA Linfotrópico* que se replica en el las células del epitelio escamoso de la orofaringe cervix uterino y tracto genital. El virus infecta a linfocitos B humanos que muestran receptores C3d de membrana. Así mismo, éste puede encontrarse en la saliva de individuos seropositivos y está implicado en la patogénesis de un espectro de enfermedades linfoproliferativas de las células B en receptores de trasplante de órganos sólidos inmunosuprimidos y en otro tipo de inmunodeficiencias.[19]

El VEB causa dos tipos de infección celular, replicación productiva y no-productiva. En la replicación productiva las partículas de los virus son ensambladas y liberadas, resultando en la muerte celular (ciclo lítico). En la replicación no-productiva el virus es incorporado y replicado con el DNA celular y reside en forma latente en las células-B transformadas y no como un virus activo.[19,20]

La persistencia del genoma del virus VEB en las células b-transformadas ocurre siguiendo a una infección primaria y resulta en un estado de portador permanente en el cual números pequeños de células-B infectadas circulan en individuos seropositivos. La eliminación de estas células es llevada a cabo por el antígeno humano linfocitario (HLA)-restringido y linfocitos T citotóxicos VEB-específicos. Ciertos factores (i.e. inhibición de la inmunidad de células-T anti-VEB, tal como ocurre en la inmunosupresión postrasplante) permite a las células latentes infectadas entrar al ciclo lítico. En receptores de trasplante de órganos sólido, las células-B son usualmente de originadas en el receptor. En contraste, las células-B anormales son usualmente originadas en el donador en receptores trasplantados de médula ósea.[21]

Con respecto a lo anterior, la ELPT debería representar una proliferación de células-B secundaria VEB; sin embargo, las células T y las células *natural killer* (NK) también han sido reportadas. Se estima que el 87% de todas las ELPT se originan en las células-B, 13% en las células-T y 0.5% en células indefinidas. Una proporción de desarrollo de ELTP no se relaciona a las células B o al VEB, de ahí que la patogénesis de esta enfermedad aún no está totalmente comprendida.[19,22,23]

CLASIFICACIÓN [24]

ELPT se ha subclasificado teniendo en cuenta las peculiaridades histológicas, fenotípicas y moleculares, así como la evolución de los pacientes. 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, elaborada en la reunión de trabajo en 1997 y es la siguiente:

Clasificación de la Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante de la OMS

1.- De lesiones iniciales
2.- Polimorfa
3.- Monomorfa
4.- Linfomas T
5.- Otros tipos

Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante de Lesiones iniciales

Incluye una serie de cuadros que tienen en común el ser procesos reactivos y ocurren preferentemente durante los tres primeros meses postrasplante. Bajo esta denominación se encontraría: la hiperplasia folicular reactiva, la hiperplasia de células plasmáticas, linfomas policlonales y casos de enfermedad parecida a Mononucleosis infecciosa. Suele afectar a pacientes jóvenes que previamente no presentaban exposición a virus de Epstein Barr. Presentan afectación preferente en adenoides, amígdalas y bazo, con menor frecuencia en ganglios linfáticos. Histológicamente se caracterizan por preservar la arquitectura del órgano afectado, tener un infiltrado linfoide polimorfo de fenotipo tanto B como T y resultan en la mayor parte de los casos policlonales para inmunoglobulinas de superficie. No presentan mutaciones para c-myc, ras y p53. Estos son los típicos casos descritos en la literatura como ELPT que remiten simplemente al disminuir la inmunosupresión. Otros autores los han tratado con Aciclovir. [1,25]

Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante 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 4 meses a 8 años tras el trasplante. Típicamente suelen tener una localización extraganglionar (intestino, hígado, pulmón). Histológicamente se pierde la arquitectura del órgano afectado, el espectro celular que conforma la lesión es muy variado, con presencia de linfocitos plasmocitoides, células plasmáticas e inmunoblastos que pueden llegar a ser muy atípicos. Con frecuencia, los pacientes pueden tener lesiones múltiples, unas con el aspecto morfológico descrito y otras en donde inequívocamente se diagnostica un linfoma no-Hodgkin de alto grado de malignidad. Suelen predominar los linfocitos B, aunque entremezclados suelen existir una proporción importante de Linfocitos T. No suelen observarse mutación de oncogenes como c-myc, ras y p53.

Estos son los casos más difíciles de interpretar y algunos pueden tratarse de linfomas no-Hodgkin iniciales de difícil diagnóstico o casos "límitrofes" que plantean el diagnóstico diferencial entre linfoma o hiperplasia reactiva. El tratamiento consiste en reducción de la inmunosupresión, la cual en algunas ocasiones hace remitir este tipo de neoplasias, aunque en otros casos la enfermedad progresa pudiendo requerir quimioterapia. [5,26]

Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante Monomorfa

En este apartado se incluyen los linfomas B que son los más frecuentes, y que corresponderían con linfomas B de células grandes difusos, así como algunos casos de linfoma tipo Burkitt. Son frecuentemente extraganglionares e histológicamente suelen tener una clara pérdida de la arquitectura, encontrándose frecuentemente amplias zonas de necrosis. Citológicamente el aspecto no tiene que ser necesariamente monomorfo a pesar de su denominación, aunque generalmente las células tienen un aspecto blástico, pudiendo en casos ser multilobuladas y tener una apariencia más de centroblastos o de inmunoblastos. El fenotipo es B y algunos casos presentan además células CD30 (+) aisladas lo que no hace cambiar de denominación al subtipo de linfoma. Con frecuencia se observan mutaciones para oncogenes ras y p53.

En su evolución excepcionalmente remiten al reducir la inmunosupresión, siendo necesario tratarlos con quimioterapia. Un pequeño número de casos de este apartado se trata de mielomas múltiples. [25,26]

Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante – Linfomas T

Los Linfomas T en pacientes trasplantados constituyen aproximadamente el 10% de los linfomas no-Hodgkin de estos enfermos. En general el pronóstico es malo ya que no responden al tratamiento. [26]

Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante – Otros tipos

En este apartado se incluyen la enfermedad "parecida a Hodgkin" y los plasmocitomas. La existencia de enfermedad de Hodgkin clásico es excepcional en pacientes trasplantados, sin embargo son frecuentes casos con células parecidas a Steenberg, que presentan fenotipo de células B activadas con positividad para CD30, pero negativas para CD15, que característicamente tienen VEB. También se incluyen los linfomas VEB negativos, son aproximadamente un 8 a 14% de los linfomas desarrollados en estos pacientes y se sugiere que forman una entidad diferenciada; se caracterizan por ocurrir en una fase más tardía postrasplante, con mayor frecuencia afectan a ganglios linfáticos y la reducción de la inmunosupresión no influye en su progresión. [1,5,25]

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de ELPT es extremadamente variable y complejo, en muchos pacientes los síntomas iniciales son inespecíficos presentando fiebre, ataque al estado general, pérdida de peso, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para realizar el diagnóstico en estos casos; la manifestación más común es con crecimiento del tejido linfoide asintomáticos lo cual puede ser intraganglionar con adenomegalias y extraganglionar con presencia de masas en cualquier sitio (intra-abdominal, intracraneal, intra-torácica), ocasionalmente la presencia de masas puede ocurrir en el injerto y esto ocurre principalmente en hígado y riñón, en estos casos el cuadro clínico estará en relación con el sitio afectado, por ejemplo puede haber dolor abdominal, dificultad respiratoria, crisis convulsivas, cuando hay afección de sistema nervioso central se relaciona con peor pronóstico; ELPT puede también ser una causa de fiebre de origen desconocido en el paciente trasplantado o puede manifestarse como disfunción o rechazo del injerto, particularmente rechazo tardío, lo cual se puede detectar con apoyo de exámenes paraclínicos tanto de laboratorio como de gabinete. [1,2,27]

El tiempo de presentación de ELPT es muy variable y puede ir desde unos cuantos meses hasta varios años, en la mayoría de las series, el tiempo medio es de 20 a 35 meses y el tiempo medio mas corto que se ha observado es de 4 a 5 meses, datos recientes de NAPRTCS reportan una reducción en el tiempo de aparición de ELPT. [4]

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de ELPT es complicado; inicialmente los estudios paraclínicos estarán enfocados de acuerdo a la presentación de los síntomas.

Laboratorio

Los estudios de laboratorio, son de apoyo para determinar la presencia de rechazo al injerto, como por ejemplo con pruebas de funcionamiento hepático y renal puede determinarse disfunción de injerto en trasplante de hígado y riñón respectivamente. Los estudios serológicos como determinación de inmunoglobulinas IgG e IgM, son de poca utilidad ya que solo determinan la infección primaria o secundaria de VEB y CMV, también se puede determinar el antígeno viral de cápside para VEB (EB-VCA). [28,29,30]

Otros estudios para determinar la presencia de infección por VEB son los ensayos inmunológicos se pueden utilizar para detectar el ARN (Ácido Ribonucleico) del VEB en las células anormales así también se puede determinar la presencia de proteínas latentes de membrana para VEB con este mismo método. Así mismo, se puede realizar Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR) para detectar el Ácido Desoxiribonucleico (DNA) del VEB en los linfocitos de sangre periférica. [8,10,11]

Gabinete

Con respecto a los estudios de gabinete, que se utilizan como estudios de expansión, se encuentran: el ultrasonido (USG), la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética (RNM) serán usados de acuerdo al sitio de interés; para abdomen, tórax y afección de sistema nervioso central se prefiere la TAC y RNM, estos estudios de gabinete también se realizan para valorar la evolución y respuesta al tratamiento. [31]

Histopatología

El estudio histopatológico con biopsia tisular es el criterio estándar para el diagnóstico de ELPT, se puede determinar infiltrado de células mononucleares monomórficos o polimórficos y dependiendo del grado de proliferación y diferenciación se determina el tipo de ELPT. [24,32,33] Así mismo, se usan marcadores celulares para células-B CD19, CD20, CD21 o CD22 aunque no siempre se puede realizar; los estudios citogenéticos detallados se utilizan cuando se observan cambios nucleares sugestivos de franca malignidad. La Inmunohistoquímica se utiliza en la determinación de LPM1 (proteína latente de membrana-1) para VEB. El aspirado y biopsia de médula ósea se realiza para descartar infiltrado a este nivel. [34,35]

TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano y el uso de terapias apropiadas son esenciales para el tratamiento y manejo acertado de la ELPT. No existe un consenso uniforme con respecto al tratamiento óptimo de ELPT, y este será enfocado de acuerdo al subtipo histológico encontrado como se mencionó previamente.

Reducción de la Inmunosupresión

La reducción de la inmunosupresión es la primera intervención recomendada y esta puede llevarse a cabo en todos los pacientes, en la mayoría de los centros especializados se reduce la dosis de inhibidores de calcineurina (Tacrolimus) o puede suspenderse éste en los casos severos; en otros centros se disminuye o suspende la dosis de Micofenolato y Azatioprina ; usualmente los corticosteroides son continuados sin modificación en la dosis; en muchos casos esta puede ser la única intervención requerida; con esta medida el rechazo al injerto es un riesgo que se corre pero sorpresivamente este no se presenta en todos los pacientes. [2,36]

Terapia Celular y Citosinas

Anticuerpos monoclonales *anti-CD20* recientemente han sido utilizados para neutralizar la expresión de *CD-20* en las células-B con resultados promisorios. *Interferón Alfa*, la citosina más usada, ha sido reportada como eficaz en el tratamiento de ELPT cuando no hay respuesta a la disminución de la inmunosupresión; sin embargo, cuando se utiliza este medicamento es mayor el riesgo de rechazo. En algunos centros se utiliza la combinación con inmunoglobulina IV o inmunoglobulina específica para CMV. [34, 35, 37, 38,39]

Terapia Antiviral

El papel de los medicamentos antivirales en el tratamiento de ELPT es controversial, el Aciclovir y Ganciclovir son efectivos para prevenir la replicación viral pero no son de utilidad cuando la enfermedad esta latente la cual es la forma predominante en ELPT. [40]

Quimioterapia y Radioterapia

La quimioterapia es reservada para los pacientes con manifestaciones definitivas de malignidad, aunque la toxicidad y el rechazo al trasplante limitan la sobrevida. Los medicamentos que se utilizan en mayor medida son: Vincristina, Ciclofosfamida, Prednisona y Doxorrubicina (Adriamicina), estos son utilizados principalmente ante la presencia de linfomas. [26] Así mismo existen diferentes esquemas, que varían dependiendo del centro que lo aplique (i.e. Prednisona, Ciclofosfomida y Metotrexate Intratecal). Con resultados poco favorables, la radioterapia también se ha utilizado y puede tener cierta ventaja en el tratamiento de los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) y para el control de procesos localizados aunque no existe un consenso actual al respecto. [41]

Retrasplante

El retrasplante se utiliza cuando se presenta rechazo o pérdida del injerto sin respuesta a las medidas previas. En Dinamarca se realizó un estudio en 12 pacientes con ELPT, 5 de ellos requirieron de retrasplante, se les dio un seguimiento de 3 años sin reportar recurrencia de ELPT. [37]

JUSTIFICACIÓN

1. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez no se cuenta con un estudio que determine la incidencia y relacione los factores de riesgo asociados al desarrollo de Enfermedad Linfoproliferativa en pacientes con trasplante hepático y renal.
2. El desarrollo de ELPT es causa de morbi-mortalidad importante en los pacientes trasplantados.
3. El presente estudio puede permitir implementar medidas dirigidas a prevenir el desarrollo de ELPT y así disminuir la morbi-mortalidad en pacientes trasplantados.

OBJETIVO

1. Determinar la incidencia de Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante renal y hepático en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1990 al 2004.
2. Determinar los factores de riesgo relacionados al desarrollo de ELPT en los pacientes trasplantados de riñón e hígado de 1990 al 2004.

METODOLOGÍA

- El presente estudio es de tipo retrospectivo, analítico del tipo de Casos y Controles.
- Se revisarán los expedientes de pacientes con trasplante renal y hepático en el periodo comprendido de 1990 al 2004.
- Se obtendrán datos demográficos y terapéuticos de acuerdo a la hoja de recolección de datos anexa (ANEXO 1) que incluya los posibles factores de riesgo para Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante.
- Para efectos del análisis se tomará como Caso al paciente que hubiera desarrollado ELPT y se escogerán 2 controles por cada caso en base al año en que se realizó el trasplante y la edad del paciente.
- Se analizarán y comparan los datos de ambos grupos, obteniendo mediante razón de momios los posibles riesgos estimados.

RESULTADOS

Se revisaron para el estudio los expedientes de pacientes trasplantados de riñón y de hígado de 1990 al 2004 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), se encontró que en este periodo se han realizado 293 trasplantes renales y 40 hepáticos estos últimos desde 1998. De los 318 pacientes trasplantados 15 desarrollaron Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante (ELPT) lo que da una prevalencia de 4.5%, y de estos, 13 fueron en pacientes con trasplante renal (4.4%) y 2 con trasplante hepático (5.0%), como se muestra en el cuadro 1. (Gráficas 1,2)

Cuadro 1. Relación de trasplantes de riñón e hígado y prevalencia de ELPT en el HIMFG

ORGANO TRASPLANTADO	PACIENTES TRASPLANTADOS	PACIENTES CON ELPT	PACIENTES SIN ELPT	PREVALENCIA
RIÑÓN	293	13	280	4.4%
HÍGADO	40	2	38	5.0%
TOTAL	333	15	318	4.5%

Epidemiología de los pacientes con ELPT:

De los pacientes que desarrollaron ELPT 10 fueron del sexo masculino y 5 del femenino con una relación 2:1. El rango de edad fue de 2 años 9 meses como mínimo hasta 13 años 1 mes como máximo con una media de 6 años 5 meses. De acuerdo al tipo de donador se observó que 12 (80%) fue de donador vivo relacionado y 3 (20%) de donador cadavérico; esto en relación a que la mayoría de trasplantes renales que se realizan en nuestro Hospital son de donador vivo (Gráfica 3). El diagnóstico primario de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en los trasplantados de riñón fue de etiología desconocida en 5 casos (33.3%), uropatía obstructiva 3 (20%), Glomerulonefritis por síndrome nefrótico 3 (20%) además de hipoplasia y displasia renal en un caso; y los dos pacientes trasplantados de hígado tenían como causa tirosinemia (13.3%) (Gráfica 4). Respecto al estado de nutrición 12 pacientes (86.6%) presentaban algún grado de desnutrición (DNT) al momento del trasplante, siendo en 8 casos de grado I y en 5 grado II (Gráfica 5). El cuadro clínico que presentaron los pacientes de trasplante renal que desarrollaron ELPT fue afección al injerto en 12 casos (80%) manifestándose como elevación de la creatinina sérica y en un caso se presentó con afección ganglionar.

De los 2 pacientes con trasplante hepático, en uno se presentó como una úlcera en el paladar a la cual se le realizó biopsia que reportó ELPT posteriormente presentó dolor abdominal agudo ameritando exploración quirúrgica en la que se encontró una perforación duodenal y adenomegalia mesentérica, se biopsió el ganglio y la pared duodenal reportándose ELPT en estos sitios; el otro paciente se presentó con adenomegalia submandibular que se extirpó reportándose por patología ELPT ;con respecto al tiempo posterior al trasplante en desarrollar ELPT el menor fue de 1 mes y el mayor de 2 años 3 meses, con media de 4 meses. En cuanto al tipo histopatológico de ELPT predominó el monomórfico en 8 casos (53.3%), seguido del polimórfico en 4 casos (26.6%) y 3 pacientes con linfoma (20.1%) (Gráfica 7). En la revisión de la inmunohistoquímica para LMP1 se observó que fue positiva en 12 casos (80%) y en 3 se reportó como no disponible. Con respecto a la extensión de la ELPT en 12 pacientes (80%) estuvo localizada al injerto al momento del diagnóstico, y en 3 pacientes (20%) existía enfermedad fuera del injerto (Gráfica 8). A los 15 casos se les realizó aspirado de médula ósea (AMO) y solo en un paciente (6.7%) se presentó infiltrado a este nivel. Se observó que 14 pacientes (93.3%) presentaron rechazo agudo previo a la presentación de la ELPT con un rango de 1 a 4 rechazos y una media de 1.6, y el tratamiento que recibieron para el rechazo fue con bolos de metilprednisolona (MTP) a los 14 pacientes; en 7 hubo necesidad de emplear OKT3 y en 4 de ellos se cambió la ciclosporina por tacrolimus; el número de dosis en bolos de MTP fue de 3 en 11 pacientes de trasplante renal y de 6 en los 2 restantes, a los pacientes con trasplante hepático el manejo fue con pulsos de MPT, solamente un paciente (6.6%) no tenía el antecedente de rechazo (Gráfica 9). El tratamiento que recibieron para la ELPT fue de la siguiente manera: disminución de la inmunosupresión 7 pacientes (46.6%), suspensión de la inmunosupresión en 4 (26.6%), cambio de la inmunosupresión en 2 casos y tratamiento quirúrgico en 2 pacientes uno con nefrectomía y el otro con extirpación de ganglio submandibular (Gráfica 10); también se encontró que 3 pacientes tuvieron pérdida funcional del injerto posterior al diagnóstico de ELPT ya que al disminuir y suspender la inmunosupresión persistieron con disfunción del injerto. En el seguimiento se presentaron 2 defunciones: un paciente de trasplante renal con Linfoma de células B falleció por diseminación de la ELPT a sistema nervioso central e hígado 4 años y 8 meses posterior al diagnóstico aunque en programa de diálisis, y el otro paciente también de trasplante renal, falleció por hemorragia subdural y choque séptico 2 meses después del diagnóstico con injerto no funcional y en diálisis (Gráfica 11); los 13 pacientes restantes están vivos con seguimiento posterior al diagnóstico de ELPT de uno a 4 años y 8 meses con una media de 3 años; su condición actual es: once (73.3%), dentro de los que están ambos trasplantados de hígado, tienen injerto funcional y esquema de inmunosupresión a dosis bajas, y dos tienen disfunción del injerto y se encuentran en programa de diálisis.

Análisis de homogeneidad entre el grupo de casos y el de controles:

Para analizar si el grupo escogido como controles es homogéneo con el de los casos que presentaron ELPT se analizaron diversas variables para buscar diferencias. El resultado es que no había diferencias significativas entre ambos grupos como se muestra en el cuadro 2:

Cuadro 2. Variables analizadas para determinar la homogeneidad de la muestra.

VARIABLE	CASOS n=15	CONTROLES n=30	p
Edad promedio en años	7 años	8 años 4m	0.736
Sexo	M = 10 F = 5	M = 13 F = 17	0.140
Origen del injerto	VR=12 C = 3	VR = 24 C = 6	1.000
Estado de nutrición	Eu = 2 DNT=13	Eu =10 DNT = 20	0.153
Complicaciones postoperatorias	Si = 10 No = 5	Si = 22 No =	0.642

M: masculino; F: femenino; VR: vivo relacionado; C: cadavérico; Eu: eutrófico; DNT: desnutrición

Análisis de los factores de riesgo para presentar ELPT:

En las diferentes variables analizadas como factores de riesgo se encontró que la infección por VEB posterior al trasplante reportó una razón de momios (OR) de 4.333 y aunque el intervalo de confianza del 95% mínimo es de 0.992 consideramos que si la muestra hubiera sido un poco mayor alcanzaría a estar por arriba de la unidad por lo que consideramos a esta variable como significativa de riesgo para presentar ELPT. En cuanto a la inmunosupresión encontramos que la utilización de OKT3 es un factor de riesgo importante para ELPT con OR de 6.00 (IC de 1.2-29) y si además de OKT3 se utiliza Tacrolimus el riesgo es significativo; y si se utilizaron bolos de MTPN además de Tacrolimus y OKT3 el riesgo de presentar ELPT es 14 veces mayor respecto a los que no utilizaron esta combinación siendo la razón de momios de 14.5.

Este análisis también reveló que la ELPT da un riesgo 10 veces mayor para la pérdida funcional del injerto en comparación con los pacientes que no desarrollaron esta. El resto de las variables consideradas como potencialmente de riesgo no mostraron diferencias entre el grupo de casos y controles como se muestra en el cuadro 3.

Cuadro 3. Resultado del análisis de las variables consideradas como probables factores de riesgo.

VARIABLES CON RIESGO	OR	IC	P
Utilización de bolos de MTPN + OKT3 + Tacrolimus	14.500	1.507-139.532	0.012
Utilización de OKT3	6.000	1.238 – 29.069	0.042
Infección postrasplante por VEB	4.333	0.992 – 18.938	0.062
Utilización de Tacrolimus y OKT3	5.091	0.813 – 31.898	0.063
Perdida funcional del injerto	10.545	1.054 – 105.03	0.019

VARIABLES SIN RIESGO			
Serología + para CMV donador	3.273	0.627 – 17.092	0.649
Serología + para VEB donador	1.375	0.348 – 5.429	0.146
Serología para CVM receptor	0.643	0.061 – 5.429	0.475
Serología para VEB receptor	0.837	0.202 – 3.474	0.711
Serología VEB: donador positivo/receptor negativo	3.152	0.602 – 16.40	0.166
Serología VEB: donador positivo/receptor positivo	0.318	0.206 – 0.490	0.153
Serología VEB: donador negativo/receptor positivo	0.643	0.513 – 0.805	0.205
Serología VEB: donador negativo/receptor negativo	0.500	0.124 – 2.022	0.327
Infección postrasplante por CMV	0.357	0.038 – 3.370	0.352
Presentación de rechazo agudo previo	3.500	0.381 – 32.137	0.119
Ciclosporina+Prednisona+Sirolimus	1.333	0.370 – 4.805	0.194
Ciclosporina+Prednisona+Azatioprina	0.875	0.253 – 3.028	0.444
Ciclosporina+Prednisona+Micofenolato	0.967	0.905 – 1.033	0.511
Tacrolimus+Prednisona	1.000	0.161 – 6.192	0.153
Utilización de Tacrolimus	1.333	0.370 – 4.805	0.158

OR = Razón de momios
 IC = Intervalo de confianza

DISCUSIÓN

La Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante (ELPT) es una importante complicación de este procedimiento, tiene una evolución impredecible, y se asocia con una alta incidencia de pérdida del injerto y muerte para el paciente; estudios de la literatura han asociado como factores de riesgo para la ELPT la edad, reportándose mas frecuente en edad pediátrica, la infección por Virus Epstein Barr (VEB) y Citomegalovirus (CMV), así como la utilización de tacrolimus y OKT3 [2,3,4].

En el análisis uni-variado de nuestro estudio se encontró que la prevalencia de ELPT en nuestro hospital es de 4.5%, y la prevalencia por órgano trasplantado es de 5% para hígado y 4.4% para riñón, no se cuenta con datos previos para hablar sobre un aumento o disminución en la incidencia, en la literatura se reporta una incidencia de ELPT de 1.9% con variación en trasplante hepático del 2 al 8% y renal del 1 al 10% [2]. Es interesante la observación que de los 15 pacientes que desarrollaron ELPT, 12 casos han sido diagnosticados en los 2 últimos años, siendo el primer caso el 21 de julio del 2000 en un paciente con trasplante renal, por lo que se puede interpretar de dos maneras: está aumentando cada día la incidencia de ELPT en nuestro hospital, o se está detectando la enfermedad con más precisión y con la ayuda de mejor tecnología de inmunohistoquímica en los últimos años, pero por otra parte el número de trasplantes tanto renales como hepáticos se ha incrementado importantemente en los últimos años.

Con respecto al sexo se observó que predominó la presentación de ELPT en el sexo masculino con una relación 2:1 sin embargo al diferenciar por órgano en los de trasplante renal predominan mas hombres porque se trasplantan mas del este sexo, mientras en que pacientes con trasplante hepático se trasplantan mas del sexo femenino y los 2 pacientes con ELPT fueron masculinos. En cuanto a la edad de presentación de la ELPT observamos que predominaron los preescolares y los escolares con 6 y 5 casos respectivamente, aunque al realizar la diferencia por órgano trasplantado en riñón la edad en la que se realizan mas trasplantes es en escolares y adolescentes mientras que para hígado predominan lactantes mayores y preescolares.

En 12/15 pacientes con ELPT se encontró algún grado de desnutrición, sin embargo la proporción de desnutridos en el grupo control es similar y no hubo diferencia estadística; dicha cifra esta influenciada por las patologías de base de estos pacientes que suelen ser crónicas y emaciantes.

De las 15 biopsias realizadas a los pacientes con ELPT solo en 12 se buscó la proteína LMP1, sin embargo en el 100% de ellos se reportó positiva, este dato relaciona la ELPT con el VEB de acuerdo con lo encontrado en estudios previos [9,10,11,12].

En el análisis univariado para determinar los factores de riesgo para ELPT se encontró que:

De los factores infecciosos encontramos que la serología pretrasplante para VEB entre donador y receptor en cualquiera de sus combinaciones, no tuvo significancia estadística como factor para producir ELPT, pero si la tuvo como lo reportado en la literatura [8,9,10,11,12], la infección documentada por VEB en el receptor después del trasplante, cabe mencionar que de los 15 pacientes con ELPT, 6 presentaron infección postrasplante por este virus y 4 de ellos tenían serología pretrasplante de donador positivo con receptor negativo, sin embargo, como mencionamos previamente no alcanzó diferencia estadísticamente significativa; es probable que con un mayor tamaño de la muestra se alcance diferencia estadística.

En cuanto a la inmunosupresión encontramos que la utilización de Ciclosporina, Azatioprina, Sirolimus, Micofenolato y Prednisona, en diferentes combinaciones no resultaron ser un factor de riesgo. Si se obtuvo valor estadístico para riesgo la utilización de OKT3, el cual se utilizó en 6 de los 15 pacientes con ELPT como tratamiento de las manifestaciones de rechazo agudo, coincidiendo con reportes de estudios en los cuales la utilización de OKT3 se ha relacionado con la ELPT [13]. Con respecto a la utilización de Tacrolimus que se reporta como factor de riesgo para ELPT [14, 15], encontramos que la utilización de Tacrolimus aislado así como combinado con Metilprednisolona (MTPN) en nuestra serie no resultó con significado estadístico como factores de riesgo, pero el utilizar MTPN, OKT3 y Tacrolimus en conjunto, sí conlleva un riesgo 14 veces mayor de presentar ELPT con respecto a aquéllos pacientes en los que no se usa dicha combinación, esto nos puede hacer pensar en algún efecto acumulativo de los medicamentos inmunosupresores cuando se agrega al paciente OKT3.

Se realizó un análisis respecto a los niveles de ciclosporina en diferentes tiempos, así como de los niveles de Tacrolimus, sin encontrar asociación de alguno de ellos como factor de riesgo para ELPT.

Finalmente se analizó si el presentar ELPT es un factor de riesgo para perder funcionalmente el injerto y se obtuvo un riesgo 10 veces mayor en relación a los pacientes trasplantados que no presentan esta enfermedad, dado que en la bibliografía revisada no se reporta alguna cifra de referencia, este dato es importante ya que nos habla de la importancia que tiene la ELPT como factor de morbilidad en estos pacientes.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se pudo observar que el diagnóstico de ELPT en el HIMFG es reciente y que hay un marcado aumento en el diagnóstico de esta enfermedad en los últimos dos años, estos datos se pueden tomar como referencia para posteriormente comparar la frecuencia en el futuro tanto en nuestro hospital como con otros centros.

En los pacientes con trasplante de riñón, la ELPT se manifiesta mayormente con alteración en las pruebas de funcionamiento renal, pero también puede dar manifestaciones atípicas como crecimiento ganglionar o afección extranodal lo que nos obliga a ser minuciosos en la exploración física y en el seguimiento de los pacientes trasplantados para sospechar y tratar a tiempo esta enfermedad.

Los datos observados sobre la serología pretrasplante del donador negativo y receptor positivo para VEB así como la infección postrasplante por VEB apoyan lo reportado en otras series como un probable factor de riesgo, esto puede ser considerado para la realización de estudios prospectivos en busca de medidas preventivas.

Lo observado con respecto a la inmunosupresión también coincide con lo reportado en otros estudios respecto a la utilización de OKT3 así como la combinación de este medicamento con Metilprednisolona y Tacrolimus son factores de riesgo para desarrollar ELPT, esto es importante para dar seguimiento por parte de los expertos en el uso de estos fármacos y también es campo de estudio para confirmar o descartar un probable efecto acumulativo y/o sinérgico de los medicamentos mencionados.

Los datos recabados en este estudio podrían servir como una opción para un estudio en el que se incluya una muestra mayor e incluso se considere y compare a los pacientes de otros centros, así también se pueden realizar estudios prospectivos con las diferentes variables consideradas hasta el momento como probables factores de riesgo, todo esto encaminado a disminuir la morbi-mortalidad de esta patología, ya que en esta serie revisada se demostró que la ELPT es un factor de riesgo para pérdida funcional del injerto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Srivastava T, Zwick D, Rothberg P. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric renal transplantation. *Pediatric Nephrology* 1999; 13; 748-754.
2. Collins M.H., Montone K.T., Leahey A.M. Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Children. *Pediatric Transplantation* 2001; 5; 250-257.
3. Reams B, Diane, McAdams H.P., Howell D.N. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: Incidence, Presentation, and Response to Treatment in Lung Transplant Recipients. *Clinical Investigations* 2003; 124; 1242-1249
4. Vikas R.D., Sullivan E.K., Stablein D.M. Risk Factors for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) in pediatric Kidney Transplantation: A report of The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001; 71; 1065-1068.
5. Ashok J., Mike N, Reyes J. Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Liver Transplantation. *Annals of Surgery* 2002; 236; 429-437
6. Duvoux CH, Pageaux G.P., Vanlemens C. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. *Transplantation* 2002; 74; 1103-1109.
7. Boyle G.J., Michaels M.G., Webber S.A. Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Pediatric Thoracic Organ Recipients. *The Journal of Pediatrics* 1997; 131; 309-313
8. Shahinian Vahakn, Muirhead Norman, Jevnikar A.M. Epstein - Barr virus Seronegativity is a Risk Factor for Late-Onset Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Adult Renal Allograft Recipients. *Transplantation* 2003; 75; 851-856
9. Guthery S.L., Heubi J.E., Bucuvals J.C. Determination of Risk Factors for Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder in Pediatric Liver Transplant Recipients using Objective Case Ascertainment. *Transplantation* 2003; 75; 987-993
10. Holmes Ronald. Epstein - Barr virus and Posttransplant Lymphoproliferative Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001; 33; 442-444

11. Wagle Dennis, Chaparro Cecilia, Humar Atul. Epstein - Barr virus Serology and Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Lung Transplantation. *Transplantation* 2001; 72; 1783-1786
12. Pirsch J.D. Cytomegalovirus Infection and Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Renal Transplant Recipients: Results of the US Multicenter FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1999; 68; 1203-1205
13. Younes B.S., McDiarmid S.V., Martin M.G. The effect of immunosuppression on Posttransplant Lymphoproliferative Disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 2000; 70; 94-99
14. Cacciarelli T.V., Reyes J, Jaffe R, Mazariegos G. Primary Tacrolimus (FK 506) therapy and the long-term risk of Posttransplant Lymphoproliferative Disease in pediatric Liver Transplant recipients. *Pediatric Transplantation* 2001; 5, 359-364
15. Vikas R.D., Ping-Leung H., Stablein D.M., Mycophenolate, Tacrolimus and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: A report of North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatric Transplantation* 2002; 6; 396-399
16. Sindhi Rakesh, Webber Steven, Venkataramann Raman. Sirolimus for Rescue and Primary Immunosuppression in Transplanted Children Receiving Tacrolimus. *Transplantation* 2001; 72; 851-855
17. Chardot C., Nicoluzzi J.E., Janssen M. Use of Mycophenolate Mofetil as Rescue Therapy after Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation* 2001; 71; 224-229
18. Wida S.C., Kauffman H.M., McBride M.A. Association of the type of induction immunosuppression with Posttransplant Lymphoproliferative Disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 76; 1289-1293
19. Gustafsson Asa, Levitsky Vicor, Zou Jie-Zhi. Epstein - Barr virus (EBV) Load in Bone Marrow Transplant Recipients at Risk to Develop Posttransplant Lymphoproliferative Disease: Prophylactic infusion of EBV-Specific Cytotoxic T Cells. *Blood* 2000; 95; 807-813
20. Upton A., Hebert D., Moore D. Epstein-Barr virus-related Posttransplant Lymphoproliferative Disease in solid organ transplant recipients, 1988-97: A Canadian multi-centre experience. *Pediatric Transplantation* 2001; 5; 198-203

21. Chadburn Amy, Chen J.M., Hsu D.T. The Morphologic and Molecular Genetic Categories of Posttransplant Lymphoproliferative Disorders are Clinically Relevant. *Cancer* 1998; 82; 1978-1987
22. Knowles D.M., Cesarmann Ethel, Chadburn Amy. Correlative Morphologic and Molecular Genetic Analysis Demonstrates Three Distinct Categories of Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. *Blood* 1995; 85; 552-565
23. Licht Christoph, Hell Karen, Eifinger Frank. Posttransplant Lymphoproliferative Disease in a Child: Clinical and Molecular Characterizations. *IPNA* 2002; 17; 79-84
24. Álvarez García A. Patología Hematopoyética extranodal y en Inmunodeficiencias. Curso corto de Hematopatología, XXI Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). Madrid; 2003; 1-8
25. Hayansi R.J., Kraus M.D., Patel A.L. Posttransplant lymphoproliferative disease in children: correlation of histology to clinical behavior. *J Pediatric Hematology Oncology* 2001; 23; 14-18
26. Dotti Gianpietro, Fiocchi Roberto, Motta Teresio. Lymphomas Occurring Late After Solid-Organ Transplantation: Influence of Treatment on the Clinical Outcome. *Transplantation* 2002; 74; 1095-1102
27. Bunnapradist Suphamai, Vo Ashley, Toyoda Mieko. Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder Presenting as a Unilateral Leg Mass 10 Years after Kidney Transplantation. *Transplantation* 2002; 74; 1648-1650
28. Borges Elizabeth, Ferry J.A., Friedman A.M. Epstein-Barr Virus-Negative Precursor B cell Lymphoblastic Lymphoma after Liver Transplantation: A Unique Form of Posttransplant Lymphoproliferative Disease. *Transplantation* 2002; 73; 541-543
29. Smets F., Latinne D., Bazin H. Relation Between Epstein-Barr viral load and anti-Epstein-Barr virus specific T-Cell response as a predictive marker of Posttransplant Lymphoproliferative Disease. *Transplantation* 2002; 73; 1603-1610.
30. Wagner H.J., Wessel M., Jabs W. Patients at risk for development of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral Load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 2001; 72; 1012-1019

31. Pickhardt P. J., Siegel M.J., Hayashi R.J., Kelly Michael. Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder in Children: Clinical, Histopathologic, and Imaging Features. *Radiology* 2000; 217; 16-24
32. Randhawa Parmjeet, Blakolmer K., kashyap Randeep. *The American Journal of Surgery Pathology* 2001; 25; 324-330
33. Petit Barbara, Meur Yann Le, Jaccard Arnaud. Influence of Host-Recipient Origin on Clinical Aspects of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorders in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2002; 73; 265-271
34. Oertel S.H.K., Anagnostopoulos Ioannis, Bechstein W.O. Treatment of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder with the Anti-CD20 Monoclonal Antibody Rituximab alone in an Adult after Liver Transplantation. *Transplantation* 2000; 69; 430-431
35. Gulley M.L., Swinnen L.J., Plaisance Jr. K. Tumor origin and CD20 expression in Posttransplant Lymphoproliferative Disorder occurring in solid organ transplant recipients; implications for immune-based therapy. *Transplantation* 2003; 6; 959-964
36. Tsai D.E., Hardy C.L., Tomaszewski J.E. Reduction in immunosuppression as Initial Therapy for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: Analysis of Prognostic Variables and Long-Term Follow-Up of 42 Adult Patients. *Transplantation* 2001;71; 1076-1088
37. Birkeland S.A., Hamilton-Dutoit S., Bendtzen K. Long-term follow-up kidney transplant patients with Posttransplant Lymphoproliferative Disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 2003; 76; 153-158
38. Haque Tanzina, Taylor Clare, Wilkie G.M. Complete Regression of Posttransplant Lymphoproliferative Disease using Partially HLA-Matched Epstein Barr Virus-Specific Cytotoxic T Cells. *Transplantation* 2001; 72; 1399-1402
39. Verschuren E.A., Stevens S.J., Van Imhoff G.W. Treatment of Posttransplant Lymphoproliferative Disease with Rituximab: The Remission, the Relapse, and the Complication. *Transplantation* 2002; 73; 100-104
40. Alvarez Fernando. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders: Making Sense of the Proliferation of Potential Therapies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; 34; 359-361
41. Watts R.G., Lee M. Tailored chemotherapy for malignant lymphoma arising in the setting of Posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *J Pediatric Hematology Oncology* 2002; 24, 622-626

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Registro: _____
Sexo: _____ Diagnóstico primario _____
Edad al momento del trasplante: _____ Indicación del Trasplante _____

DATOS DEL DONADOR E INJERTO:

VARIABLE	
Órgano Trasplantado (Riñón = 1, Hígado = 2)	
Origen del injerto (Cadavérico = 1, DVR = 2)	
Sexo del donador (Masculino = 1, Femenino = 2)	
Tipo de trasplante renal (Intraperitoneal = 1, Extraperitoneal = 2)	
Tipo de trasplante hepático (Segmentario = 1, Total = 2)	
Serología para VEB (Positiva = 1, Negativa = 0)	
Serología para CMV (Positiva = 1, Negativa = 0)	

DVR = Donador vivo relacionado

DATOS DEL RECEPTOR PRETRASPLANTE:

VARIABLE	
Serología para VEB (Positiva = 1, Negativa = 0)	
Serología para CMV (Positiva = 1, Negativa = 0)	
Estado de nutrición (DNT-I = 1, DNT-II = 2, DNT-3 = 3)	

DNT = Desnutrición

DATOS POST-TRASPLANTE:

VARIABLE	
Complicaciones postrasplante (Sí = 1, No = 0)	
Tipo de complicación (Infecciosa = 1, Quirúrgica = 2) Especificar	

DATOS DEL RECHAZO AL INJERTO:

VARIABLE	
Presentó rechazo agudo (Sí = 1, No = 2)	
Tiempo postrasplante en que presentó el rechazo	
Número de rechazos	
Presentación clínica (Alteración en las PFH o PFR = 1 Otras = 2)	
Método Diagnóstico (Laboratorio = 1, Gabinete = 2 Biopsia = 3)	
Tratamiento (Disminución de la inmunosupresión = 1, Suspensión de la inmunosupresión = 2 , Cambio de inmunosupresión = 3, Otras=4)	
Utilización de OKT3 (Sí = 1, No = 0)	

PFR = Pruebas de Función Renal PFH = Pruebas de Función Hepático OKT3 = Anticuerpos antilinfocitos T

DATOS DE LA ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE:

VARIABLE	
Presentó ELPT (Sí = 1, No = 0)	
Tiempo postrasplante en que presentó ELPT	
Presentó Rechazo agudo previo (Sí = 1, No = 2) Cuantos	
Presentación clínica (Afección: Ganglionar = 1, Extraganglionar = 2, Injerto = 3, Otra = 4)	
Tipo de biopsia (Percutánea = 1, Abierta = 2, Laparoscópica = 3)	
Sitio de la biopsia (Ganglio = 1, Injerto = 2, Otra = 3)	
Diagnóstico de extensión (USG = 1, TAC = 2, RNM = 3,)	
Tipo Histológico (De lesiones iniciales = 1, Polimorfa = 2, Monomorfa = 3, Linfomas T = 4, Otros tipos = 5)	
Tratamiento (Disminución de la inmunosupresión = 1, Suspensión de la inmunosupresión = 2 , Cambio de inmunosupresión = 3 Quimioterapia = 4, Qx= 5) otros	
Presentó infiltrado a Médula ósea (Sí = 1, No = 2) Fecha	
Perdida del injerto (Sí = 1, No = 2)	
Causa de pérdida del injerto	
Se realizó trasplante (Sí = 1, No = 2)	
Estado clínico actual del paciente	

USG: Ultrasonido TAC: Tomografía Axial Computada RNM: Resonancia Magnética

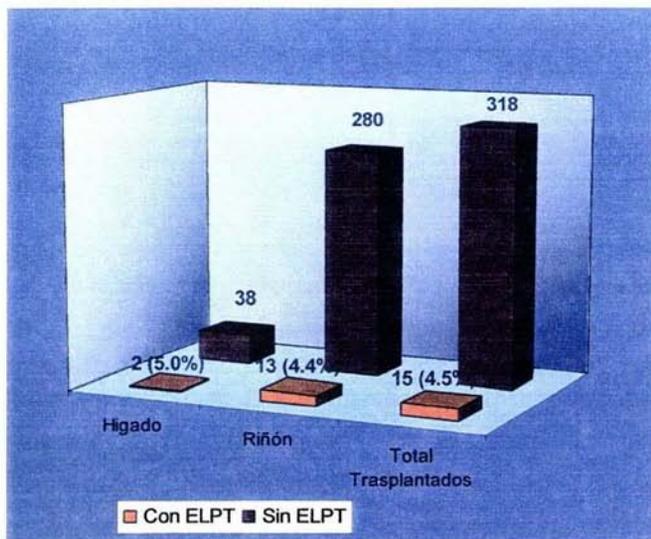
INMUNOSUPRESION:

VARIABLE	
*Medicamentos utilizados inicialmente: (Ciclosporina = 1, Tacrolimus = 2, Cirolimus = 3, Azatioprina = 4, Prednisona = 5)	
Dosis (mg/kg/día)	
*Duración de la inmunosupresión	
*Niveles séricos de inhibidor de calcineurina: Bajos = 0, Normal = 1, Altos = 2	1 mes:
	3 meses:
	6 meses:
	1 año:
	Actuales:
*Cambios en la dosis (Sí = 1, No = 0) Fecha	
Causa: (Niveles bajos = 0, Niveles altos = 1, Rechazo = 3, ELPT = 4)	
Tipo de cambio (Aumentar dosis = 1, Disminuir dosis = 2)	
Dosis (mg/kg/día)	
*Cambios en el medicamento (Sí = 1, No = 0), Fecha	
Causa: (Rechazo = 1, ELPT = 2, Otra = 3)	
Tipo de cambio (Ciclosporina = 1, Tacrolimus = 2, Cirolimus = 3)	
Dosis (mg/kg/día)	
*Suspensión de la inmunosupresión (Sí = 1, No = 2) Fecha	
Causa: (Rechazo = 1, ELPT = 2, Otra = 3)	
Se utilizó OKT3 (Sí = 1, No = 0)	

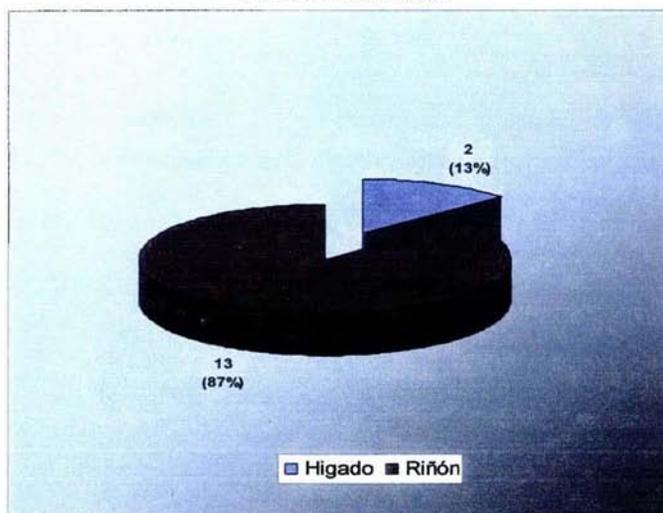
ANEXO 2

GRAFICAS

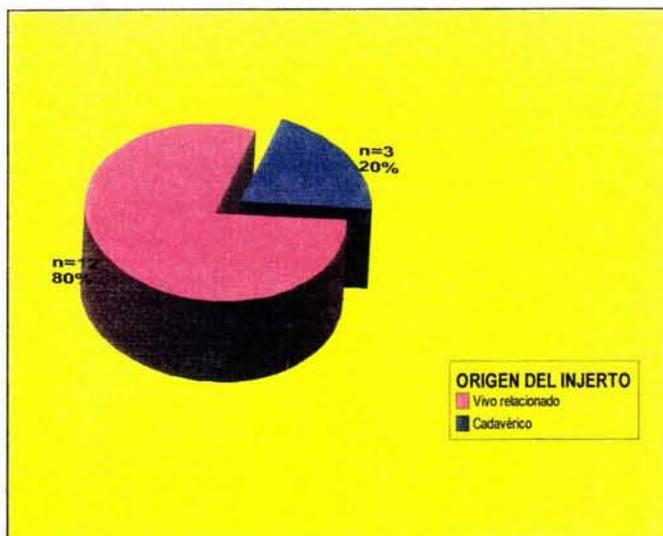
Gráfica1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL Y HEPÁTICO CON Y SIN ELPT.



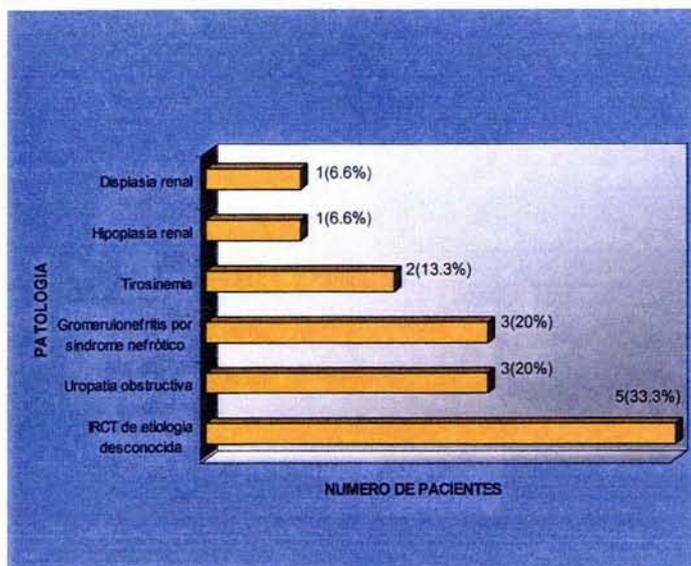
Gráfica 2. DISTRIBUCIÓN DE ELPT DE ACUERDO A EL ÓRGANO TRASPLANTADO



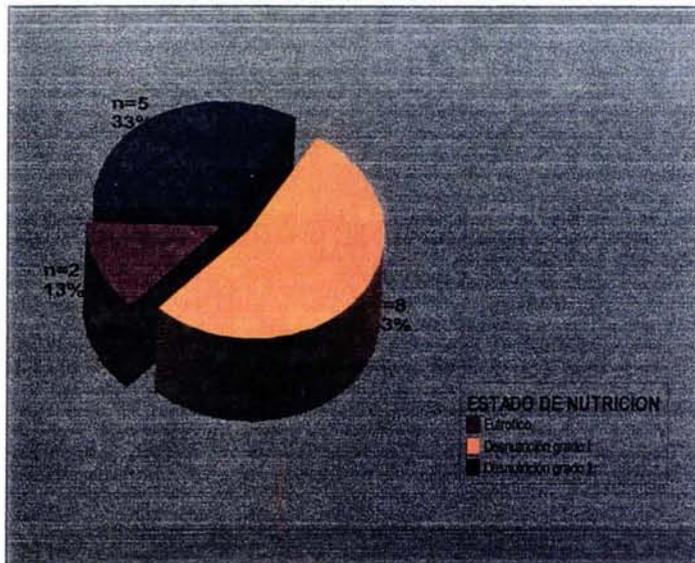
Gráfica 3. DISTRIBUCIÓN DE ELPT DE ACUERDO AL ORIGEN DEL INJERTO



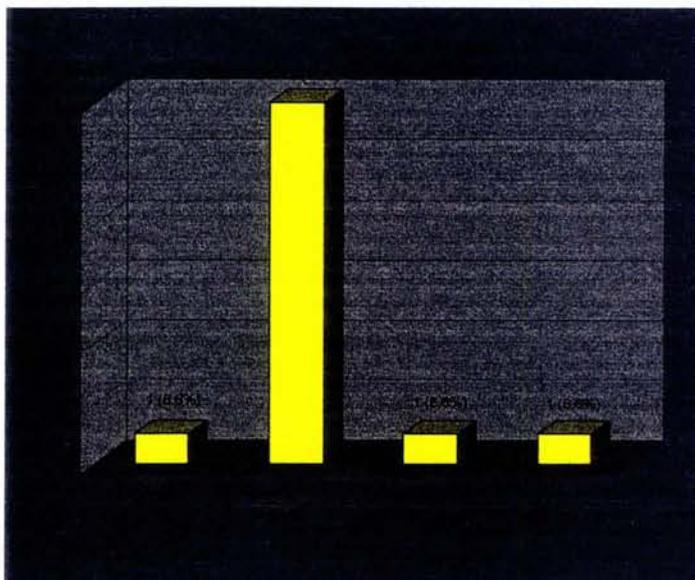
Gráfica 4. PATOLOGÍAS PRIMARIAS DE LOS PACIENTES CON ELPT



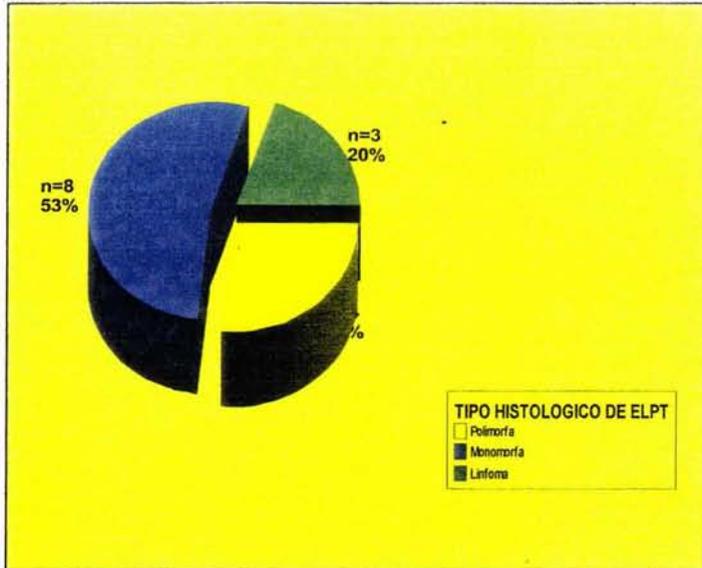
Gráfica 5. ESTADO DE NUTRICIÓN DE LOS PACIENTES CON ELPT AL MOMENTO DEL TRASPLANTE



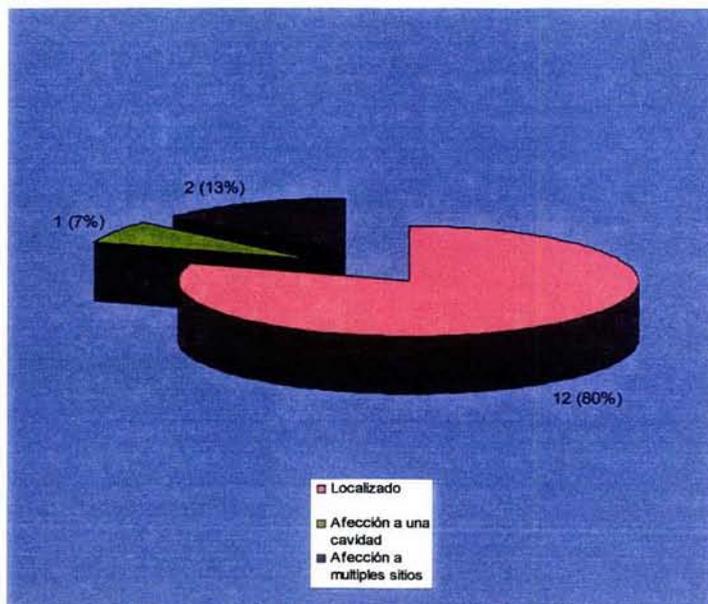
Gráfica 6. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON ELPT



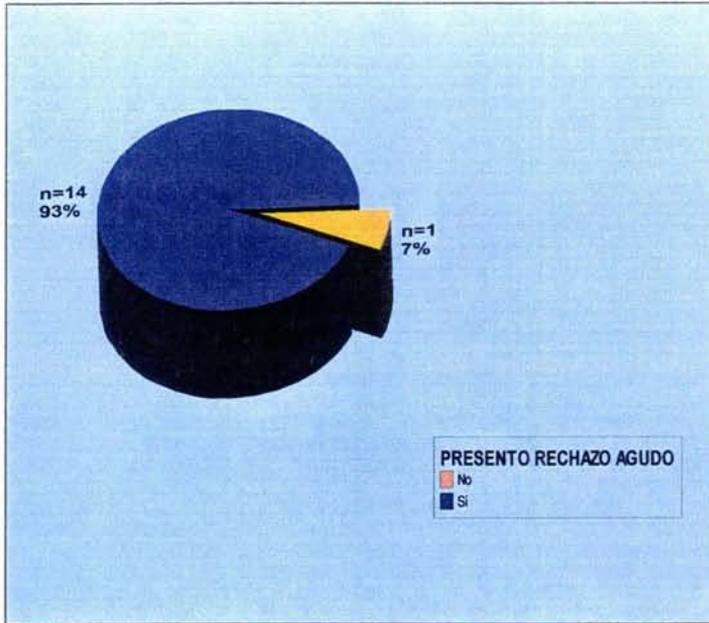
Gráfica 7. DISTRIBUCIÓN DEL TIPO HISTOLÓGICO DE ELPT



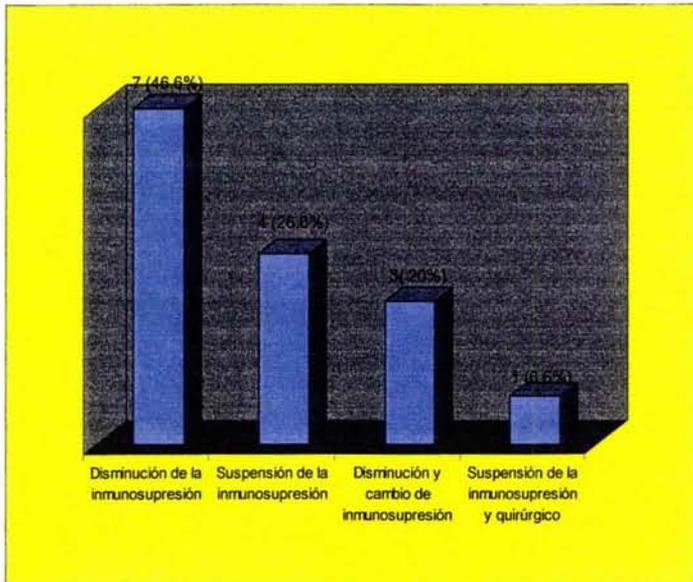
Gráfica 8. DIAGNOSTICO DE EXTENSIÓN DE LA ELPT AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO



Gráfica 9. ANTECEDENTE DE RECHAZO AGUDO EN PACIENTES CON ELPT



Gráfica 10. TRATAMIENTO ADMINISTRADO A LOS PACIENTES CON ELPT



Gráfica 11. ESTADO CLÍNICO ACTUAL DE LOS PACIENTES CON ELPT

