



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Prevalencia de síndrome
linfoproliferativo en pacientes
pediátricos post operado de trasplante
renal realizados en el Hospital Infantil
de México Federico Gómez del 2012 al
2022

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Karla Eugenia Escoto
Martínez

TUTORES:

Dra. Irma Esther Del Moral Espinosa
Dr. José Antonio Orozco Morales



CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

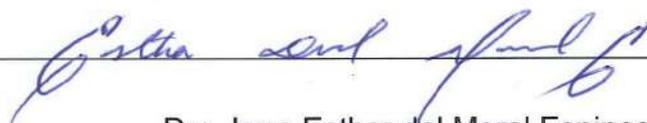
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

Prevalencia de Síndrome Linfoproliferativo en Pacientes Pediátricos
Post operados de Trasplante Renal Realizados en el Hospital Infantil
de México Federico Gómez del 2012 al 2022

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico



Dra. Irma Esther del Moral Espinosa
Asesor Académico



Dr. José Antonio Orozco Morales
Asesor Metodológico

DEDICATORIA

Le agradezco a Dios primeramente por brindarme la oportunidad en mi vida de continuar superándome.

A mis padres que siempre tengo su apoyo incondicional, en todos mis proyectos.

A mis maestros de Nefrología que dedicaron tiempo de su vida en mi formación, especialmente al Dr. Valverde, Dra. Del Moral y Dr. Franco que fueron como mi familia adoptiva durante mi formación.

Le agradezco mucho los consejos y apoyo a Srita. Irinea, mis mejores amigos que hice en nefrología y a mis maestros de Inmunología de El Salvador, Dr. Guidos, Dra. Bermúdez y Dra. Venavides.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	30
HIPÓTESIS.....	30
OBJETIVO.....	30
JUSTIFICACIÓN.....	30
METODOLOGÍA.....	31
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	31
RESULTADOS DEL ESTUDIO.....	33
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIÓN.....	43
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	49

RESUMEN

Introducción: El trasplante renal es el tratamiento de elección en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC). El objetivo de la terapia inmunosupresora después del trasplante es una medida eficaz para la prevención de rechazo agudo y crónico con aceptable tolerabilidad y seguridad, sin embargo, uno de los principales riesgos de la inmunosupresión es desarrollar infección virus de Epstein Barr (EBV) el cual es uno del agente infeccioso más importante entre los receptores de trasplante renal; reportándose la tasa de incidencia 3% de los trasplantados en los primeros 10 años. Por lo que es importante estadificar el riesgo para contraer la infección al momento del trasplante, así como dar un seguimiento para poder brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia de síndrome linfoproliferativo en pacientes pediátricos post operado de trasplante renal realizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 2012 al 2022?

Material y métodos: Se realizó un estudio de forma retrospectiva, descriptiva y observacional efectuando la correlación de datos demográficos de la población de pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica que son sometidos a trasplante renal en una unidad de trasplante renal, con seguimiento según protocolo de trasplante. Incluyó a todos los trasplantados renales del 2012- 2022 con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal, sometidos a trasplante renal, se excluyó a pacientes con expediente incompleto, los cuales no se pueda documentar el seguimiento y mayores de 18 años. Criterios de eliminación: Pacientes que no cuenten con serologías pre-trasplante y PCR para Epstein Barr de seguimiento o con proceso oncológico previo a trasplante.

Resultados: Se realizaron 281 trasplantes de 2012 a 2022, de los cuales se obtuvieron 4 pacientes con los criterios de inclusión completos. Los pacientes receptores a trasplante renal en el tiempo del estudio presentaron serología para Epstein barr IgG positiva 86(86.85%) catalogándose como riesgo bajo y 15 (15.15%) IgG negativa catalogándose como riesgo alto, a los cuales se dio seguimiento con PCR ADN-EBV, para detección de carga Viral, encontrándose 87.86% de los pacientes negativos y 14.14% positivos, con algún número de copias. Se encontró una asociación significativa en los pacientes catalogados como riesgo alto con PCR positivas con un aumento del riesgo de 1.569 veces de presencia de replicación viral y aumentando el riesgo 17.2 veces para el desarrollo de síndrome linfoproliferativo postrasplante renal. Encontrando que el 4.4 % de los pacientes estudiados (4) presentaron un síndrome linfoproliferativo. La principal manifestación encontradas fue alteraciones hematológicas y manifestaciones gastrointestinales acompañados de síntomas constitucionales. Por reporte de biopsia en 2 casos Linfoma de Burkitt y 1 caso con Linfoma B difuso de células grandes asociado a infección por virus de Epstein barr y 4to paciente se desconoce el resultado la clasificación final del tumor por medio de biopsia porque no se cuenta con expediente completo. Posterior a tratamiento para síndrome linfoproliferativo 2 de los pacientes presentaron elevación de creatinina sérica catalogándose como disfunción de injerto por lo cual se realizó biopsia renal se determinó que

presentaron datos de rechazo celular y mixto y 1 caso de Nefropatía por BK y al 1 año 6 meses desarrollaron nefropatía crónica de injerto, el desenlace 2 pacientes finados por otras causas independiente a síndrome linfoproliferativo 1 paciente actualmente en vigilancia y otro fue dado de alta por mayoría de edad.

CONCLUSIONES: Dentro de nuestro grupo de estudio se encontró diferencia significativa en la prevalencia de EBV en pacientes con riesgo alto para EBV vs riesgo bajo para EBV, asociando al aumento del riesgo de síndrome linfoproliferativo postrasplante. En nuestro instituto se cuenta con un seguimiento seriado mediante PCR para EBV de manera protocolizada, en pacientes en el primer año de trasplante, riesgo alto para EBV o posterior a eventos de rechazo o de mayor inmunosupresión, lo que permite disminuir inmunosupresión de forma anticipada, lo que se puede asociar a la baja incidencia que se encuentra en nuestra población.

Antecedentes y Marco Teórico.

La enfermedad renal crónica (ERC) en pediatría se define como anomalías a nivel estructural o función renal presente más de 3 meses causando una disminución de filtrado glomerular de manera progresiva e irreversible; siendo las principales causas en pediatría la uropatía obstructiva, glomerulopatías, enfermedades congénitas del tracto urinario, hereditarias y secundario a nefropatías vasculares.¹

La reducción de tasa de filtración glomerular (TFG) se puede ver afectada por la progresión de la enfermedad de base o agudización de la enfermedad. Para determinar el grado de disfunción renal en la ERC, se evalúa por medio de la medición de TFG, por medio de inulina, sin embargo, por poca disponibilidad en nuestro medio y costo, se utiliza la estimación de la TFG por fórmula de bedside utilizando la creatinina sérica o cistatina C. ^{1,2}.

La TFG estimada se utiliza para establecer y dar seguimiento a la progresión de la enfermedad renal crónica, así como para ajustar la dosis de medicamentos excretados por los riñón e inicio terapia de sustitución renal. Entre las opciones terapéuticas de terapia de sustitución renal son diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal, siendo este último de elección. ^{1,2}

El trasplante renal (TR) es una terapia que ha ido evolucionando en el campo de la inmunología y nefrología, sus raíces inician desde el descubrimiento de los grupos sanguíneos a principios de la década de 1990 y la comprensión de la compatibilidad y rechazo a posterioridad. Se ha registrado que el primer trasplante renal no relacionado se realizó en el año 1959.³

Existen diferentes tipos de trasplante por la diferencia o similitud genética entre el donador y el receptor:

- Autólogo o autoinjerto: la fuente de obtención es el mismo paciente.

- Singénico o isoinjerto: la fuente de obtención es un gemelo idéntico.
- Alogénico o aloinjerto: la fuente de obtención es otro individuo de la misma especie. Teniendo entre las opciones el alogénico relacionado, o el alogénico no relacionado.
- Xenoinjerto. Donador y receptor pertenecen a especies diferentes

Se ha tenido mayor comprensión durante el largo del tiempo de la inmunología de trasplante en los aspectos de pruebas de histocompatibilidad, intervención en el tratamiento de inmunosupresión. Teniendo como objetivo del tratamiento de inmunosupresión como garantizar la vida media del injerto y prevenir un rechazo. ^{4,5}

El primer TR no relacionado exitoso se realizó en un hombre de 24 años en 1959 utilizando la radiación corporal total para la inmunosupresión. Se describe en la década de 1960, las propiedades inmunosupresoras de azatioprina y la prednisona. En 1966 se descubrieron los efectos del suero de los antilinfocitos. Estos primeros descubrimientos transformaron el campo del trasplante de órganos en una realidad prometedora. ³

En 1976 cuando J.F Borel descubrió la ciclosporina, permitiendo así reducir la dosis de esteroides, lo que prometía una mayor calidad de vida, un mejor crecimiento y menos efectos secundarios.

Entre 1985 y 2000, se dieron a conocer varios agentes inmunosupresores más nuevos, incluyendo muromonab-CD3 (OKT3) en 1986, tacrolimus en 1994, micofenolato en 1995, daclizumab en 1997, basiliximab en 1998, timoglobulina en 1999, sirolimus en 1999 y belatacept en 2011. ³

El perfil de riesgo inmunológico de los receptores y la inmunosupresión de mantenimiento planificada desempeñan un papel importante en la elección del régimen de inducción. El 2009 (KDIGO) designa lo siguiente como factores de riesgo inmunológico para el rechazo: edad del receptor, edad de donante mayor, desajuste de HLA alto, raza negra, PRA >0, presencia de anticuerpo anti donador

específico, tiempo de isquemia fría de >24 h, incompatibilidad ABO y función de injerto retardada. 4,9

La inmunosupresión de TR se divide en dos fases: inducción y fase de mantenimiento. 4

La inducción se administra durante el periodo perioperatorio para prevenir un rechazo temprano, por medio del agotamiento o modificación de células T antes de la presentación del antígeno del donante. Entre las terapias actuales recomendadas en pediatría son: globulinas antitimocitos policlonales, anticuerpo monoclonal anti-CD-52, anti-CD-25 y corticoesteroides.4,6,7,8

La inmunosupresión de mantenimiento incluye dos o más agentes inmunosupresores utilizados en combinación para lograr la sinergia y limitar la toxicidad relacionada con el tratamiento para promover la supervivencia del injerto a largo plazo. Entre las terapias utilizadas se encuentran los esteroides, anti metabólicos e inhibidores de calcineurina.4,10

La atención de cuidado de los receptores de TR pediátrico se debe tomar en cuenta atención de su enfermedad primaria, neurodesarrollo, función inmunitaria y riesgo de infecciones virales.11

La función del sistema inmune está asociada con la edad. La trayectoria relacionada con la edad del desarrollo inmunológico y la senescencia refleja la asociación entre la edad del receptor y el riesgo de fracaso del injerto. 11

El sistema inmunológico relativamente inmaduro de los pacientes pediátricos puede permitir una mayor tolerancia de los órganos trasplantados; sin embargo, también los pone en mayor riesgo de infección. Postrasplante renal en pediatría se describen 3 periodos importante para infecciones: periodo precoz, primer mes: asociadas a infecciones nosocomiales; periodo intermedio, 2-6 mes: infecciones oportunistas y

periodo tardío, mayor a 6 meses: secundario a inmunosupresión y del riesgo derivado de infección primaria. ^{10,11, 12}

Los receptores de TR pediátrico tienen menos probabilidades de haber estado expuestos a enfermedades virales importantes como el poliomavirus BK y JC, citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein Barr (EBV) y, por lo tanto, tienen menos probabilidades de tener inmunidad a estos virus. ¹¹

La nefropatía por el virus del BK es una causa importante de disfunción del injerto en los niños. Los riesgos de viremia por CMV y EBV son más altos en los pacientes no enfermos de CMV y EBV que reciben trasplantes de donantes positivos para CMV y EBV; alrededor del 20 % de los receptores pediátricos entran en esta categoría de alto riesgo para el CMV, y el 40 % para el VEB.^{10, 11}

El CMV subclínico y la viremia por EBV también se han asociado con la disfunción del aloinjerto y la pérdida en el trasplante de riñón pediátrico. La vigilancia de rutina para el poliomavirus BK y la viremia del VEB y CMV permite la detección temprana y la intervención con reducción de la inmunosupresión para disminuir el riesgo de complicaciones graves. La viremia por EBV es el principal factor de riesgo asociado de trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante. ^{10,11}

Virus de Epstein Barr (EBV).

El virus de Epstein Barr (EBV), conocido también como herpesvirus humano tipo 4, es miembro de la familia del virus gammaherpes, del género gamma 1 o linfocriptovirus.

Hay dos tipos de aislados de EBV: tipo 1 y tipo 2, que tienen polimorfismos de secuencia en los genes del antígeno nuclear 2 del VEB (EBNA2) y EBNA3. ¹⁴

Fue descubierto por primera vez en 1964 como primer virus tumoral humano en el linfoma de Burkitt y posteriormente se descubrió que estaba asociado a otros tipos de linfoma como linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin en pacientes postrasplantado y paciente VIH, el linfoma de células T y linfoma de Natural killer. También ha tenido asociación con cáncer epiteliales, carcinoma nasofaríngeo y gástrico. ^{14,15}

El VEB está asociado a la mononucleosis infecciosa, que se caracteriza por ser una enfermedad no maligna, así como a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple. ¹⁴

Su reservorio es el ser humano, suele contraerse la infección de manera asintomática antes de los 5 años y presenta otro pico representativo en la edad adulta, se transmite principalmente por explosión a la saliva, sin embargo, se describe también por medio de leche materna, fluidos corporales. En el ámbito del TR, la infección por EBV puede ser transmitidas por el donante (donante seropositivo/ receptor seronegativo) o por medio de transfusiones de productos sanguíneos no leucorreducidos. ^{16,18}

El ciclo de vida del VEB se conforma por el periodo de latencia y la replicación lítica. Durante la fase latente, el virus está presente en el núcleo como un episoma circular atado a la cromatina genómica del huésped utilizando una proteína viral llamada EBNA1. En condiciones latentes, el virus expresa una pequeña fracción de genes virales y ARN no codificantes y, dependiendo del tipo de célula infectada, se han observado distintos programas de expresión génica latente. ^{14,15}

Hay varios tipos de latencia de EBV. La latencia 0 muestra la expresión de ARN codificados por EBV (EBER) y transcripciones codificadas por BamHI (BART) y generalmente ocurre en células B de memoria. La latencia I es un patrón restringido con expresión de EBNA1, EBER y BART. La latencia II

muestra la expresión de EBNA1, proteína de membrana latente 1 (LMP1), LMP2, los EBER y altos niveles de expresión de BART. La más compleja y mejor caracterizada se denomina latencia III. La latencia III muestra la expresión de tres proteínas de membrana latentes integrales (LMP1, 2A, 2B), seis antígenos nucleares (EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C y EBNA-LP) y múltiples ARN no codificantes, los EBER, los micro ARN BHRF1 (miARN) y los BART.¹⁴

Durante la latencia, el virus depende de los procesos normales de división celular, incluida de replicación del ADN del huésped, para replicar pasivamente su genoma viral y transmitirse a las células hijas. La latencia es un sello distintivo del VEB, y el virus establece una latencia de por vida en los seres humanos con solo episodios esporádicos de reactivación y replicación lítica. ¹⁴

Reactivación y replicación de EBV.

La forma lítica de la infección por VEB es necesaria para la producción de viriones infecciosos y, por lo tanto, es esencial para la transmisión del virus de célula a célula y de huésped a huésped. ¹⁸

La replicación del VEB lítico puede ser inhibida por medicamentos aprobados por la FDA, incluidos el ganciclovir, el aciclovir y el foscarnet.

Las mutaciones de la forma lítica de la infección por VEB contribuyen al desarrollo temprano de tumores inducidos por el VEB. Una mutación de EBV lítico defectuoso al que le falta el gen BZLF1 inmediato temprano (IE) es parcialmente defectuoso al inducir linfomas; la infección lítica abortiva puede contribuir a las mutaciones/alteraciones de los genes celulares que impulsan los tumores positivos para el VEB. ¹⁸

Los genes de EBV lítico se clasifican como genes líticos tempranos o tardíos. La infección por el VEB de las células epiteliales orofaríngeas diferenciadas normales da como resultado una infección lítica sin el establecimiento concomitante de

latencia viral. La infección por VEB de las células B inicialmente resulta en latencia viral, aunque el virus puede cambiar posteriormente a la forma lítica de infección cuando las células se activan con receptor de células B o se diferencian en células plasmáticas. La reactivación lítica está mediada por la expresión de las dos proteínas líticas virales tempranas, BZLF1 y BRLF1. Z y R codifican factores de transcripción viral que juntos activan la expresión de cada una de las primeras proteínas EBV líticas necesarias para la forma lítica de la replicación del ADN viral EBV, incluida la ADN polimerasa codificada viralmente (BALF5).^{14, 18}

La transcripción de los genes líticos de EBV tardíos, que codifican las proteínas necesarias para el ensamblaje de los viriones, se produce después de la replicación del genoma viral y requiere tanto un origen de replicación viral de acción cis como el complejo de reiniciación codificado viralmente (vPIC) que recluta ARN polimerasa II. La proteína SM lítica temprana EBV también es necesaria para la transcripción de un subconjunto de genes líticos tardíos, y este efecto puede ser mediado por el reclutamiento del factor de transcripción celular XPB a los promotores tardíos.

La replicación del ADN del VEB lítico da como resultado una reorganización importante del núcleo de la célula huésped, con los compartimentos de replicación viral ocupando cada vez más la mayor parte del espacio nuclear.¹⁴

La actividad de los promotores virales que impulsan la expresión de Z y R (Zp y Rp, respectivamente) está regulada principalmente por los factores de transcripción celular. Los inductores biológicamente importantes de la reactivación lítica del VEB en las células B incluyen la activación de los receptores de células B y la diferenciación de las células plasmáticas.¹⁴

Respuesta inmunitaria innata.

El huésped utiliza dos niveles de defensa para contrarrestar las infecciones con patógenos: el sistema inmunitario innato (reconocimiento inicial del microbio

infectante) y el sistema inmunitario adaptativo (reconocimiento sistémico y memoria inmune a largo plazo del microbio). La respuesta inmune innata activa la respuesta adaptativa, lo que conduce a la eliminación del patógeno. La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra el EBV. Los sensores inmunes innatos, también llamados receptores de reconocimiento de patógenos (PRR), reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), incluidos el ADN, el ARN y los lípidos presentes en virus como el VEB. Los P receptores de reconocimiento de patógenos incluyen receptores tipo Toll (TLR), receptores similares a RIG-I (RLR) y dominio de oligomerización de unión de nucleótidos, receptores de repetición ricos en leucina (NLR) y sensores de ADN, incluidos cGAS y STING.¹⁹

Los receptores de reconocimiento de patógenos son importantes para la detección de EBV incluyen TLR, RLR y sensores de ADN intracelular como cGAS-STING. El TLR2 esta activado por el VEB y la infección de los monocitos humanos primarios con el VEB dio lugar a un aumento de la expresión de MCP-1 que dependía de la expresión de TLR2.¹⁷

IFI16, puede detectar el genoma viral del VEB y está localizado en el genoma del VEB en células B infectadas latentemente. El agotamiento de IFI16 permitió la regulación ascendente de la expresión génica del VEB y la replicación viral en las células B.¹⁴

Las células inmunitarias innatas, incluidas las células NK, las células NK T invariantes (iNKT) y las células T gamma-delta, también reconocen el VEB. La infección por el VEB da como resultado la expansión de las células NK y estas células NK pueden reconocer las células infectadas líticamente. Las células iNKT reconocen las células B recién infectadas por el VEB. ¹⁴

Respuesta inmunitaria adaptativa.

Las respuestas inmunitarias adaptativas reconocen los antígenos virales y generan respuestas inmunitarias específicas del virus que ayudan a eliminar el virus del huésped infectado. La inmunidad adaptativa implica la formación de memoria inmunológica para que se pueda frenar la futura infección con el mismo virus. Tanto las células B como las T forman parte de la respuesta inmunitaria adaptativa al VEB. La infección por EBV induce la activación de las células B, lo que resulta en un aumento de la producción de IgM, IgG e IgA. ^{14,15}

Las células T CD8⁺ son importantes tanto durante la infección aguda como persistente por el VEB. Las células T CD8⁺ reconocen las células infectadas por el VEB porque los péptidos virales son presentados por moléculas principales del complejo de histocompatibilidad de clase I (MHC I) en la superficie de las células infectadas. ^{14,15}

Evasión de la inmunidad innata

El EBV regula la activación de varios receptores de reconocimiento de patógenos. Por ejemplo, EBV BPLF1 es una deubiquitinasa viral que se dirige a las proteínas adaptadoras TRIF y MyD88, así como a TRAF6 para reducir la activación de TLR dependiente de TRIF y MyD88 y la activación de NF- κ B. ^{19,20}

El BPLF1 reduce las respuestas de citocinas proinflamatorias al VEB. Durante la infección por el VEB, se encontró que la expresión de TLR9 disminuida significativamente tanto en los niveles de ARN como en los de proteínas a través de la función de EBV BGLF5, que degrada el transcritto de ARN de TLR9. Además, también se encontró que EBV LMP-1 reduce la transcripción de TLR9 a través de la represión del promotor de TLR9. Asimismo, se ha visto que utiliza TLR7 para la replicación. Se ha demostrado que algunas variantes de EBV EBEB2 inducen la reactivación lítica del EBV a través de la vía de señalización TLR7.²⁰

El VEB también se dirige a las vías de detección del ADN. La infección por el VEB activa TRIM29, una proteína que ubiquitina y degrada el sensor de ADN, STING, lo que resulta en una disminución de las respuestas de interferón en las células infectadas por el EBV.²⁰

El EBV también se dirige a múltiples componentes posteriores de las vías de señalización del interferón, incluidos los factores reguladores del interferón (IRF), el transductor de señal de Janus quinasa (JAK) y el activador de la vía de señalización de transcripción (STAT).²⁰

Evasión de la inmunidad adaptativa

El EBV también es un maestro en evadiendo las respuestas inmunitarias adaptativas. El VEB BDLF3 inhibe la presentación de MHC clase I y II mediante la internalización inducida por la ubiquitinación, mientras que el VEB BILF1 promueve la degradación de HLA-A y HLA-B. Además, el EBV BZLF2/gp42 funciona para prevenir la presentación del antígeno MHC de clase II en las células T. Además, el VEB BNLF2A inhibe el transportador asociado con el procesamiento de antígenos (TAP), lo que dificulta la translocación de péptidos del citoplasma al retículo endoplasmático. Por último, el VEB BPLF1 inhibe la degradación proteosómica de las proteínas citosólicas a través de su actividad desubiquinante.²¹ Las repeticiones de EBV EBNA1 Gly-Ala dificultan la síntesis de proteínas de EBNA1, evitando así que los péptidos EBNA1 se presenten a las células T. En una línea similar, la auto agregación LMP1 puede prevenir la degradación y presentación de los proteasomas a las células T, mientras que la proteína BCRF1 del VEB protege a las células B infectadas de la muerte mediada por células NK. EBNA1 regula a la baja la expresión de los ligandos NKG2D, ULBP1 y ULBP5, y c-Myc para evitar que las células NK maten las células B infectadas por el VEB.²¹

Los micro ARN codificados por EBV también inhiben el reconocimiento de células T CD8 de las células B infectadas por el EBV mediante la regulación a la expresión a la baja de la subunidad transportadora de péptidos TAP2 y la citocina IL-12.

Oncogénesis del VEB

Los cánceres asociados al VEB se pueden estratificar en función de sus programas de expresión génica latente.²²

Cánceres asociados al VEB, tipo de latencia y expresión génica viral

Enfermedad asociada al VEB	Tipo de latencia	Expresión genética viral del VEB
Individuos sanos	0	EBERs, BARTs
Linfoma de Burkitt (BL)	I	EBERs, BARTs, EBNA1
Carcinoma gástrico	I o II	EBERs, BARTs, EBNA1
Linfoma de Hodgkin (HL)	II	EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2
Linfoma de células NK/T (NKTL)	II	EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2
Carcinoma nasofaríngeo (NPC)	II	EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2
Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)	II o III	EBERs, BARTs, EBNA1, EBNA2, EBNA3A,B,C, EBNA-LP, BHRF1 miRNAs
Linfomas asociados al VIH	III	EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2, EBNA2, EBNA3A,B,C, EBNA-LP, BHRF1 miRNAs
Enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante (PTLD)	III	EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2, EBNA2, EBNA3A,B,C, EBNA-LP, BHRF1 miRNAs

La latencia I se identificó por primera vez en Linfoma de Burkitt y posteriormente se descubrió que también estaba presente en el carcinoma gástrico.

Un segundo subconjunto de cánceres positivos para el VEB tiene una expresión génica viral moderada del VEB y expresa el programa de latencia tipo II. Los ejemplos de estas neoplasias malignas positivas para el EBV incluyen carcinoma nasofaríngeo y Linfoma de Hodgkin. Un tercer subconjunto de cánceres positivos para el VEB se produce en individuos inmunodeprimidos o inmunodeprimidos. ²²

Los cánceres muestran latencia de tipo III incluyen linfomas asociados al VIH, síndrome linfoproliferativo postrasplante y linfomas que surgen en individuos con inmunodeficiencias genéticas. ²²

En todos los cánceres asociados al VEB, el VEB está presente en todas las células tumorales, el genoma viral es típicamente clonal u oligoclonal, y al menos uno o más genes virales latentes del VEB se expresan en la célula neoplásica. Los tumores asociados al VEB expresan múltiples genes latentes y se cree que la expresión génica latente impulsa la oncogénesis de las neoplasias malignas positivas para el VEB. ²²

Síndrome linfoproliferativo postrasplante renal.

Es una enfermedad inducida principalmente por el VEB se produce cuando las células B infectadas por el VEB contienen la forma totalmente transformadora de la infección latente por el VEB (latencia "tipo III"), en la que se expresan los nueve genes latentes del VEB. La latencia de tipo III es suficiente para transformar las células B in vitro, pero también es altamente inmunogénica y, por lo tanto, la enfermedad linfoproliferativa solo ocurre en pacientes altamente inmunodeprimidos, como los pacientes trasplantados o los pacientes con otros trastornos, como el SIDA y las mutaciones genéticas hereditarias. ¹⁴

Los pacientes pediátricos inmunodeprimidos tienen infección primaria por el VEB, se presenta una respuesta inmune inadecuada que puede resultar en una infección

masiva de las células B. La infección primaria por VEB aumenta la probabilidad de desarrollar síndrome linfoproliferativo 6-76 veces. ¹³

El síndrome linfoproliferativo postrasplante renal es una complicación maligna que puede ocurrir después de un trasplante renal pediátrico. La tasa de incidencia acumulada en los primeros 10 años después del trasplante es del 3% en niños; sin embargo, la nueva evidencia sugiere que la tasa de incidencia de enfermedad linfoproliferativa puede estar disminuyendo con el tiempo. ^{13,23}

Los factores de riesgo se pueden clasificar como:

- Inicio temprano (que ocurre < 1 año después del trasplante)
- Infección primaria por EBV (seromismatch (receptor-/donante+))
- Uso de timoglobulina, OKT3
- Edad del receptor
- Trasplante renal

Factores de riesgo de inicio tardío (que ocurre \geq 1 año después del trasplante)

- Duración de inmunosupresión
- Tipo de inmunosupresión

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la mononucleosis infecciosa no síndrome linfoproliferativo (fiebre, malestar, faringitis exudativa, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y linfocitosis atípica), enfermedades específicas de órganos como la hepatitis, la neumonitis, los síntomas gastrointestinales y manifestaciones hematológicas como la leucopenia, la trombocitopenia. ^{4, 13}

Las manifestaciones clínicas para un síndrome linfoproliferativo suelen ser bastante inespecíficas dada la predilección del sistema, se podría manifestar como linfadenopatía, hipertrofia adenoamigdalina, hepatoesplenomegalia, nódulos

subcutáneos. Entre otros síntomas como pérdida de peso, fiebre, odinofagia, malestar generalizado, letargo, congestión de seno paranasales; entre las manifestaciones gastrointestinales puede manifestarse como dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, sangrado gastrointestinal, ulcera mucocutánea, síntomas de perforación intestinal; signos neurológicos focales; hematológicas anemias, leucopenia, trombocitopenia.^{4,13}

Pruebas diagnósticas

Entre las pruebas iniciales son biimetría hemática completa; la linfopenia podría sugerir una menor actividad general de linfocitos T, que es esencial para contener la linfoproliferación impulsada por el VEB. En algunos pacientes puede haber evidencia de anemia, que suele ser normocrómica, normocítica, pero puede ser hemolítica. Trombocitopenia en la enfermedad por EBV.

En pacientes con afectación del tracto gastrointestinal puede presentar sangrado oculto durante un período prolongado de tiempo. ¹³

Dependiendo de la ubicación de las lesiones de síndrome linfoproliferativo postrasplante, puede haber evidencia de alteraciones en los electrolitos séricos y las pruebas de función renal y hepáticas. Pueden producirse elevaciones en el ácido úrico sérico y lactato deshidrogenasa. Los niveles séricos de inmunoglobulina pueden ser elevados como parte de una reacción en fase aguda. ¹³

Puede existir la presencia de una infección concomitante por CMV debe determinarse utilizando pruebas cuantitativas de ácido nucleico en plasma o sangre completa para el ADN del CMV, así como el examen del tejido de la biopsia en busca de evidencia de CMV. ¹³

Serología para Epstein Barr

La determinación del estado serológico de la VEB del receptor y del donante mediante ensayos serológicos es importante para la estratificación de riesgos para informar las estrategias de prevención. La IgG anti-VCA y la IgG anti-EBNA-1 son pruebas serológicas que se utilizan con mayor frecuencia para la asignación del sero-estado de EBV; algunos paneles de pruebas incluyen anti-antígeno temprano (EA) y anti-VCA IgM, más comúnmente utilizados para diagnosticar una infección primaria en huéspedes inmunocompetentes. ^{13, 30}

IgM anti ACV- antígeno de cápside viral, Ig G anti ACV- antígeno de cápside viral: Ambas suelen estar presentes desde el inicio de la enfermedad debido a su largo periodo de incubación. La Ig M desciende a partir de las 4-6 semanas del inicio de la clínica y desaparece alrededor del tercer mes. Por tanto, es un buen marcador de infección aguda. IgM es poco específica a las infecciones por otros virus del grupo herpes pueden inducir la aparición de este anticuerpo. Así mismo las enfermedades con gran activación inmune también pueden producir su aparición. Por tanto, es importante la correlación con la clínica. ³⁰

La IgM anti ACV aparece en el 60% de los niños menores de 2 años, en comparación con el 90% de los niños mayores y adultos, siendo su pico máximo de menor magnitud. ³⁰

La IgG anti ACV aparece en el 100% de los casos y se mantiene de por vida. Es un marcador de haber padecido infección por Epstein Barr. ³⁰

IgG anti EBNA- antígeno nuclear de Epstein Barr: Aparece entre las 6-12 semanas del inicio de los síntomas y generalmente persiste de por vida. Si aparece en una serología inicial indica que los síntomas no se pueden atribuir a una infección aguda por VEB: ³⁰

(a)-IgM anti ACV positivo aislado: indica un estadio muy inicial de infección reciente. Hay que descartar un falso positivo por la presencia de factor reumatoide u otros autoanticuerpos. También hay que descartar la reacción cruzada con la IgM anti CMV y anti-Parvovirus B19. ³⁰

(b)-Ig G anti ACV positivo aislado: Podría ocurrir en la fase aguda de la infección en la que ya no se detecte la IgM, porque el pico alcanzado es bajo o por que ya ha descendido a niveles no detectables. A veces la IgM aparece 2 semanas tras la aparición de la IgG también podría encontrarse en un caso de infección pasada, sin producción de IgG anti AN, lo que ocurre en un 5% de los pacientes, o con pérdida del nivel de este último anticuerpo, lo que ocurre frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos, aunque también puede ocurrir en inmunocompetentes. ³⁰

(c)- Presencia simultanea de Ig M-Ig G anti ACV e Ig G anti AN: Puede indicar una infección reciente, esto es en los últimos 3 meses. También puede indicar la reactivación de la infección, este supuesto es raro, de corta duración y con poca relevancia clínica en sujetos inmunocompetentes, no así en los inmunodeprimidos. Habría que descartar la elevación inespecífica de la IgM por otras infecciones o enfermedades autoinmunes. ³⁰

(d): presencia aislada de IgG anti AN: En principio es un patrón que no se puede dar, aunque un 1.7% de las positividades para IG G anti AN son aisladas. Completar con otros estudios valorar si es una infección pasada o es un falso positivo, en cuyo caso el paciente sigue siendo susceptible a la infección por VEB.

El historial de exposición al VEB es difícil de determinar en menores de 12 meses debido a la presencia de anticuerpos maternos. Los resultados de la serología del VEB antes y después del trasplante también son difíciles de interpretar en presencia de anticuerpos pasivos de sangre transfundida y después de recibir productos de inmunoglobulina. ³⁰

La medición directa del ADN del VEB en la sangre periférica ha reemplazado a la seroconversión para el diagnóstico de la infección primaria por el VEB. ³⁰

Interpretación de serología

IGM ACV	IgG ACV	IgG EBNA	Interpretación
Negativo	Negativo	Negativo	No infección
Positivo	Positivo	Negativo	Infección aguda
Negativo	Positivo	Positivo	Infección pasada
Positivo	Negativo	Negativo	Infección aguda o no específica (a)
Negativo	Positivo	Negativo	Infección aguda o pasada (b)
Positivo	Positivo	Positivo	Infección reciente o reactivación (c)
Negativo	Negativo	Positivo	No específico (d)

Detección de ácidos nucleicos o proteínas del VEB en los tejidos

Documentar la presencia de ácidos nucleicos específicos del VEB en los tejidos es esencial para el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo post trasplante asociada al VEB. La hibridación in situ de ARN dirigida al pequeño ARN nuclear codificado por EBV (EBER); es el enfoque preferido. Los antígenos latentes o líticos del VEB también se pueden detectar en tejidos fijos mediante inmunohistoquímica utilizando anticuerpos dirigidos contra EBNA-1, EBNA-2 y LMP-1 o BZLF1, respectivamente y se utilizan para documentar la presencia de EBV, aunque estas técnicas son menos sensibles que la hibridación in situ. La amplificación directa del ADN del VEB a partir del tejido es menos útil, ya que no permite la localización celular o la diferenciación del VEB en las lesiones de las presentes en los linfocitos pasajeros. 13

Determinación de la carga viral

La forma óptima de realizar, interpretar y utilizar ensayos cuantitativos de carga viral de VEB para fines de vigilancia, diagnóstico y monitoreo de enfermedades. En octubre de 2011, la Organización Mundial de la Salud aprobó la primera Norma Internacional (EI) para el ADN del VEB para la calibración de ensayos. El objetivo del IS era reducir la variabilidad histórica extrema (generalmente en el rango de 2-4 log₁₀) en los resultados de medición reportados en muestras. ¹³

La carga viral de VEB en sangre entera y linfocitos parece comparable, y la normalización de las unidades que informan al ADN celular no cambia la tendencia dinámica en pacientes individuales (el informe de IU/ml de sangre total es adecuada). La carga viral de EBV de sangre entera o el ADN del VEB se vuelve detectable en el plasma a medida que aumenta la carga viral del VEB en muestras de sangre entera emparejadas, la correlación cuantitativa entre la carga viral del VEB medida en sangre entera o en los linfocitos frente al plasma es subóptima.

Los estudios de la sensibilidad y la especificidad de la carga viral cuantitativa del VEB para el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo postrasplante de manera temprana y la infección sintomática por el VEB son limitados. El uso de la carga viral de EBV como prueba de diagnóstico tiene una buena sensibilidad para EBV positivo, pero no para el síndrome linfoproliferativo postrasplante EBV negativo.

Los datos con respecto a las pruebas de carga viral de VEB en muestras que no son de sangre periférica, como el líquido de lavado bronco alveolar o el LCR, son limitados. ¹³

La guía de práctica clínica de Kidney Disease Improving Global Outcomes para el cuidado de los receptores de trasplante de riñón recomendó el siguiente régimen de monitoreo para el monitoreo de la carga viral de EBV en pacientes con VIH seronegativos que recibieron un aloinjerto de un donante seropositivo: cada 1 semana en los primeros 3 meses después del trasplante, al menos mensualmente una vez que se observa la infección y/o reactivación por el VEB, reducción la

inmunosupresión. Sin embargo, la infección por el VEB a menudo persiste y progresa a pesar de la reducción del régimen de medicamentos inmunosupresores, y no hay un agente antiviral con eficacia probada contra el VEB. ^{13,27}

Estudios de imagen.

La mayoría de los centros emplean estrategias similares a las utilizadas para la estadificación del linfoma en pacientes inmunocompetentes como para pacientes con síndrome linfoproliferativo postrasplante, que incluyen tomografías computarizadas del tórax, el abdomen y la pelvis. ¹³

Más allá de esto, la elección de las pruebas depende en gran medida de la ubicación de las lesiones sospechosas y de la secuencia de las pruebas radiográficas previas. La utilidad de las imágenes cerebrales de rutina en ausencia de síntomas es incierta, pero muchos expertos recomiendan esto como parte del examen inicial, ya que la presencia de lesiones del SNC influirá significativamente en el tratamiento y el resultado; la resonancia magnética puede ser preferida a la tomografía computarizada debido a una delineación más precisa de la lesión con la resonancia magnética. ¹³

Las lesiones pulmonares que son visibles en las radiografías de tórax pueden requerir una tomografía computarizada de alta resolución para una mejor delineación antes de la biopsia. Además, la tomografía computarizada del tórax puede revelar adenopatía mediastínica y pequeños nódulos pulmonares que no son visibles en la radiografía de tórax simple. ¹³

Las sospechas de lesiones intraabdominales se pueden evaluar con ecografía y tomografía computarizada. Esto se suma a otras modalidades de evaluación, incluida la endoscopia gastrointestinal en caso de hemorragia intestinal, diarrea persistente y pérdida de peso inexplicable, cuando sea necesario. Debido a las preocupaciones con respecto a la exposición acumulativa a la radiación ionizante

en los niños, la RMN podría considerarse como una alternativa a la TC en la evaluación de los sitios de enfermedades no pulmonares. ¹³

La tomografía computarizada por tomografía por emisión de positrones (PET-CT) ha surgido como una prueba potencialmente útil como un complemento para el diagnóstico, la estadificación y la evaluación de la respuesta al tratamiento de síndrome linfoproliferativo. PET-CT tiene una sensibilidad y especificidad estimadas para identificar lesiones de síndrome linfoproliferativo de ~90% y puede identificar sitios lesiones. Una desventaja importante, es la cantidad de exposición a la radiación es significativamente mayor que la asociada con las tomografías computarizadas regulares. ¹³

Histopatología.

La patología es el estándar de oro para el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo postrasplante. Los casos de síndrome linfoproliferativo postrasplante deben clasificarse utilizando el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2017 para tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides. Este sistema subdivide el síndrome linfoproliferativo postrasplante en cuatro categorías: ²⁴

1. Síndrome linfoproliferativo no destructivos (hiperplasia plasmocítica, mononucleosis infecciosa, hiperplasia folicular)
2. Síndrome linfoproliferativo polimórfico
3. Síndrome linfoproliferativo monomórfico
Neoplasia de células B (Linfoma B de células grandes difusa, Linfoma de Burkitt, Mieloma de células plasmáticas, Plasmacitoma, Otros)
Neoplasias de células T (Linfoma periférico de células T, NOS, Linfoma de células T hepatoesplénica, Otros)
4. Linfoma de Hodgkin clásico asociado a Síndrome linfoproliferativo postrasplante

El síndrome linfoproliferativo postrasplante recurrente puede representar recurrencias verdaderas (morfológica y clonalmente idénticas al tumor original), en una forma más agresiva o la aparición de un segundo tumor primario, como un tumor de músculo liso después del trasplante asociado al VEB (EBV-SMT). Por esta razón, se fomenta la biopsia de tales recurrencias. ¹³

Una vez que se confirma el diagnóstico patológico la estadificación que documenta la presencia o ausencia de síntomas, la ubicación precisa de las lesiones presuntas o probadas, la afectación del aloinjerto y la presencia o no de afectación del SNC se llevan a cabo antes del tratamiento en la mayoría de los centros.

No se ha validado ningún sistema de estadificación para síndrome linfoproliferativo postrasplante renal que altere el enfoque de tratamiento o sea pronóstico con respecto a la supervivencia. La mayoría de los centros utilizan sistemas que se han desarrollado para la estadificación del linfoma en huéspedes inmunocompetentes y el sistema internacional de estadificación del linfoma no Hodgkin pediátrico (IPNHLSS) en niños, utilizando la estadificación de Murphy. ²⁸

Estadificación de Murphy

Estadio I	Tumor único ganglionar o extra ganglionar, excepto masas torácicas, abdominales o invasión del canal raquídeo
Estadio II	Tumores múltiples ganglionares o extra ganglionares en un mismo lado del diafragma Tumor abdominal completamente resecado (incluso con ganglios afectados)
Estadio III	Tumores a ambos lados del diafragma Todas las localizaciones intratorácicas (mediastino, pleura, timo), abdominales extensas y epidurales o paraespinales, con/sin afectación ganglionar regional
Estadio IV	Afectación del SNC y/o la MO (> 25% de blastos)

Prevención

Aunque algunos centros emplean quimioprofilaxis y/o estrategias preventivas que utilizan la carga viral del VEB como herramienta de vigilancia, para la prevención de esta complicación, los datos publicados en forma de ensayos controlados prospectivos en apoyo de estos protocolos son actualmente limitados y el papel de los agentes antivirales es controvertido.

La identificación de los pacientes que también están en riesgo de infección primaria por VEB seleccionaría un subgrupo particularmente vulnerable de receptores, ya que ser seronegativo se ha identificado como el mayor factor de riesgo de síndrome linfoproliferativo postrasplante EBV positivo. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar síntomas/signos clínicos (fiebre, diarrea, linfadenopatía, disfunción de los aloinjertos, etc.) e investigados agresivamente.¹³

Con frecuencia presenta una disfunción de aloinjerto y el rechazo agudo está en el diagnóstico diferencial, es importante hacer un diagnóstico patológico del rechazo utilizando criterios estandarizados, incluidos estudios que detectan el VEB en los tejidos para distinguir claramente el síndrome linfoproliferativo postrasplante temprano del rechazo antes del uso de una terapia anti-rechazo más potente.¹³

Uso de antivirales

Los medicamentos antivirales aciclovir y ganciclovir inhiben la replicación lítica del VEB, pero no tienen ningún efecto sobre la infección latente.¹³

Inmunoprofilaxis

El beneficio profiláctico de IVIG en síndrome linfoproliferativo postrasplante también sigue siendo incierto. “Dos ensayos prospectivos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con EBV-seronegativos que evaluaron CMV-IVIG solo¹¹⁷ o IVIG en receptores que ya recibían antivirales¹¹⁸ no observaron un efecto sobre la enfermedad por el VEB, las tasas de síndrome linfoproliferativo postrasplante o la cinética de la carga viral del VEB. Por el contrario, el análisis de los datos del registro encontró una reducción significativa en la incidencia de síndrome

linfoproliferativo postrasplante en los receptores de trasplante de riñón que recibieron IVIG, aunque este efecto protector no se extendió más allá del primer año posterior al trasplante.”¹³

Entre las estrategias preventivas de prevención combinan el monitoreo cuantitativo en serie del ADN del VEB en sangre periférica con intervenciones que podrían reducir el riesgo, desencadenadas por los niveles de ADN del VEB predictivos del desarrollo del síndrome linfoproliferativo postrasplante que ocurren antes del inicio de la enfermedad clínica.¹³

La evidencia para el uso de este enfoque es mayor en pacientes de alto riesgo, incluye receptores de EBV-seronegativos, particularmente aquellos que reciben órganos de donantes¹³

Además de los problemas relacionados con la estandarización del ensayo EBV y el tipo de muestra descritos en la sección de diagnóstico anterior, no se han definido los algoritmos de monitoreo preventivo óptimos. El monitoreo es más rentable cuando se utiliza durante el período posterior al trasplante más alto para el riesgo de EBV + PTLN, que es el primer año después del trasplante.¹³

La reducción de la inmunosupresión es la intervención inicial más utilizada para la terapia preventiva. Esto se basa en una reducción en la incidencia temprana en poblaciones de alto riesgo.¹³

El enfoque general de la terapia implica una estrategia gradual que comienza con una reducción de la inmunosupresión, con una escalada del tratamiento basada en gran medida en la respuesta clínica y las características histopatológicas del síndrome linfoproliferativo. Las infecciones oportunistas, en particular la neumonía por pneumocystis jirovecii y C. difficile, son eventos adversos comunes durante el tratamiento cuando se utiliza quimioterapia citotóxica.

13

Tratamiento

Reducción de la inmunosupresión

La estrategia óptima para la reducción de la inmunosupresión es incierta y puede ser específica del aloinjerto, dependiendo de la experticia de los médicos para arriesgarse a los eventos de rechazo agudo. Las sugerencias para reducir la inmunosupresión basadas en la opinión de los expertos se describen en las directrices de manejo de PTLD de la Sociedad Británica de Trasplantes. En un reciente ensayo de tratamiento multicéntrico, enfoques comunes utilizados incluyeron la reducción de los inhibidores de la calcineurina en un 30-50% y la interrupción de los agentes antiproliferativos (Cambiar los inhibidores de la calcineurina a inhibidores de mTOR es una estrategia que a veces se ha utilizado, ya sea cuando la enfermedad todavía está activa o para la terapia de mantenimiento continua; falta evidencia de un impacto beneficioso de este enfoque.

El período de tiempo que uno debe esperar antes de proceder a intervenciones terapéuticas alternativas también es incierto. Se espera que la mayoría de los pacientes muestren evidencia de una respuesta clínica a la reducción de la inmunosupresión dentro de las 2-4 semanas.¹³

El fracaso a la disminución de inmunosupresión se definió como enfermedad estable a las 2-4 semanas o enfermedad progresiva en cualquier momento.

Resección/irradiación quirúrgica (local y sistémica)¹³

La resección quirúrgica completa o parcial, así como la radioterapia local, se ha utilizado como terapia complementaria junto con la reducción de la inmunosupresión. Cuando se ha utilizado la escisión quirúrgica o la radioterapia para la enfermedad localizada, se ha observado una remisión a largo plazo en ausencia de terapia adicional.¹³

Agentes antivirales, inmunoglobulina y anticuerpos monoclonales

El aciclovir y el ganciclovir se han utilizado en el manejo temprano, solo o en combinación con inmunoglobulina. Actualmente, cuando se emplean agentes antivirales, el agente de elección es el ganciclovir, ya que in vitro es 10 veces más activo contra el VEB en comparación con el aciclovir. Aunque la infección viral latente predomina en las lesiones de síndrome linfoproliferativo, el gen del virus lítico y la expresión de proteínas también se observan en una proporción significativa de los casos, particularmente aquellos con un fenotipo IgM+. La contribución de los

antivirales a la respuesta del tratamiento es incierta; no hay evidencia que apoye el uso de agentes antivirales en ausencia El butirato de arginina, un inhibidor de la histona deacetilasa, induce el ciclo lítico del VEB, lo que hace que las células infectadas por el VEB sean sensibles al ganciclovir. ¹³

Terapia con anticuerpos monoclonales de células B

Aunque el rituximab de un solo agente (anti-CD20) es un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado, rara vez es efectivo en el tratamiento de linfomas de células B de alto grado en el paciente inmunocompetente, se han observado respuestas completas y sostenidas utilizando este enfoque de tratamiento en síndrome linfoproliferativo, después de reducción de la inmunosupresión. ²⁴

Los datos sobre la monoterapia con rituximab en poblaciones pediátricas de síndrome linfoproliferativo son más limitados en forma de informes de casos y series de casos retrospectivos. Los estudios más grandes incluyen un estudio de 40 pacientes síndrome linfoproliferativo en trasplante de órgano sólido en los EE. UU el 69 % de los niños lograron la remisión completa, el 16 % la remisión parcial.

En un estudio más pequeño de 17 pacientes con trastornos linfoproliferativos en el Reino Unido, (incluye trasplante hepático, trasplante de órgano sólido y pacientes con inmunodeficiencia) se observaron respuestas completas y parciales en el 46,7 %. Aunque se desconoce la necesidad de la terapia de consolidación con rituximab, en el estudio alemán de 2005, 64 % de los pacientes lograron una remisión completa o parcial después de tres dosis de rituximab y el 84 % permaneció en remisión después de tres dosis adicionales. ¹³

Hay un creciente cuerpo de evidencia que apoya el uso de rituximab como el siguiente paso en el tratamiento de la mayoría de los síndromes linfoproliferativo de células B CD-20+ cuando la reducción de inmunosupresión no da lugar a una remisión completa. ¹³

Los posibles eventos adversos asociados con el rituximab incluyen un síndrome similar a la lisis tumoral, el agotamiento prolongado de las células B con hipogammaglobulinemia prolongada, la perforación intestinal, la reactivación del CMV y la leucoencefalopatía multifocal progresiva. ¹³

Quimioterapia citotóxica

En las poblaciones pediátricas se han utilizado regímenes de quimioterapia que son empleados para tratar el linfoma en niños inmunocompetentes. La cual va dirigida dependiente de su tumor primario y la estadificación de Murphy.

Se han notificado estudios prospectivos multicéntricos que utilizan seis ciclos de ciclofosfamida de dosis bajas y prednisona con y sin rituximab después del fracaso de la terapia inicial, la mayoría de las veces con reducción de la inmunosupresión. Las tasas de respuesta sin y con rituximab, (67 %, 69 %) y tasas de recaída (19%, 8%) respectivamente. ¹³

La adición de la terapia con rituximab pareció agregar eficacia al manejo de la enfermedad fulminante que no respondía solo a la quimioterapia de dosis bajas. El uso de la quimioterapia de dosis convencional pediátrica generalmente está reservado para aquellos que no superan la terapia de ciclofosfamida en dosis bajas. Uso de la carga viral para controlar la respuesta a la terapia síndrome linfoproliferativo y predecir la recaída¹³

Aunque los datos son limitados, los pacientes con EBV + síndrome linfoproliferativo, así como aquellos que reciben terapia preventiva, las cargas virales altas a menudo caen y a veces son claras en la sangre periférica a corto plazo, coincidiendo con la regresión clínica e histológica en respuesta a intervenciones que incluyen la reducción de la inmunosupresión y la inmunoterapia adoptiva.

En los pacientes pediátricos, particularmente aquellos que experimentan una infección primaria después del trasplante, el rebote asintomático intermitente o persistente de la carga viral se produce con frecuencia sin consecuencias a corto plazo. ¹³

La prevención actual del síndrome linfoproliferativo en niños trasplantados se basa principalmente en la identificación de pacientes en riesgo y el tratamiento temprano

para prevenir el desarrollo de la enfermedad, realizando monitoreo de la carga viral del VEB en la sangre periférica, reducción de la inmunosupresión, con el objetivo de restaurar la inmunidad mediada por células T específica del EBV. El uso de rituximab, que se ha recomendado como tratamiento de segunda línea en pacientes refractarios a la reducción de la inmunosupresión.¹³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la enfermedad renal crónica pediátrica el tratamiento de elección es el trasplante renal. Para lo cual es necesario el inicio de terapia inmunosupresora posterior a trasplante, siendo esta una medida eficaz para la prevención de rechazo agudo y crónico con aceptable tolerabilidad y seguridad, sin embargo, uno de los principales riesgos de la inmunosupresión es el desarrollar infección primaria por el virus de Epstein Barr aumentando la probabilidad de desarrollar síndrome linfoproliferativo postrasplante. Por lo que es importante estadificar el riesgo para contraer la infección al momento del trasplante, así como dar un seguimiento para poder obtener un diagnóstico y tratamiento oportuno.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de síndrome linfoproliferativo en pacientes pediátricos post operado de trasplante renal realizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 2012 al 2022?

HIPÓTESIS

Hay una mayor prevalencia de infección primaria EBV en pacientes trasplantados renales considerados de alto riesgo (D+/R-). El control seriado por PCR para EBV es un método útil de diagnóstico precoz de la infección.

OBJETIVO

El objetivo de esta investigación es describir la frecuencia, la epidemiología y manifestaciones clínicas del síndrome linfoproliferativo en los pacientes post operado de trasplante renal en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido de 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2022.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente se cuenta con poca información sobre síndrome linfoproliferativo post trasplante a nivel pediátrico, ultima investigación sobre síndrome linfoproliferativo en órgano solido fue en 2004 por lo que es importante describir la epidemiología y

las características clínicas de los casos de pacientes con síndrome linfoproliferativo post trasplante renal para iniciar un detección y tratamiento oportuno.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Se llevó a cabo un estudio de forma retrospectiva, descriptiva y observacional efectuado la corrección de datos de la población de pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica que son sometidos a trasplante renal en una unidad de nefrología durante el periodo de los años 2012 a 2022 en el Hospital Infantil de México.

POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Incluirán todos los pacientes operados de trasplante renal del 2012-2022 con diagnóstico de enfermedad renal crónica sometidos a trasplante renal realizados en Hospital Infantil de México.

Paciente que cuenten con serología pre-trasplante y PCR postrasplante para Epstein bar.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Se excluyeron a pacientes con expediente incompleto, los cuales no se pueda documentar el seguimiento, mayores de 18 años.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: Pacientes que no cuenten con serología pre-trasplante y PCR para Epstein Barr de seguimiento y con proceso oncológico previo a trasplante.

VARIABLES:

- Edad: variable cuantitativa continua expresada en meses.
- Sexo: variable cualitativa, dicotómica (masculino y femenino).
- Tipo de trasplante renal: variable cualitativa, dicotómica (donador vivo relacionado y donador cadavérico).

- Serología de receptor: Presencia de anticuerpos IgG, IgM y EBNA para EBV en el paciente receptor
- Reacción de cadena de polimerasa para búsqueda de ADN para EBV
- La presencia de datos clínicos y en los estudios de gabinete que apoyen a enfermedad linfoproliferativa.
- Riesgo para EBV: variables cualitativas dicotómicas
- Tiempo post trasplante en que se diagnosticó en Síndrome linfoproliferativo: variable cuantitativa expresada en meses.
- Número de eventos de Rechazo: veces en que fue diagnosticado el rechazo Síndrome linfoproliferativo

METODOLOGÍA

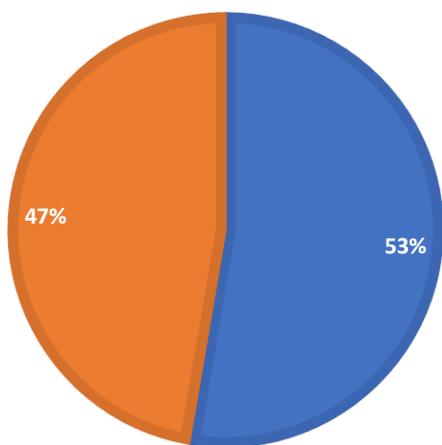
Se realizara revisión y recolección de datos del seguimiento de acuerdo al protocolo de seguimiento del paciente con trasplante renal, con visita cada semana durante los primeros tres meses, cada 2 semanas del cuarto al sexto mes y cada mes del séptimo mes al año, con llenado de hoja de recolección en programa Microsoft Excel, y posteriormente se extrapolo la información para valorar correlación de riesgos de Epstein barr con la presencia de DNA presente en sangre y posterior desarrollo de síndrome linfoproliferativo utilizando software SPSS para el análisis estadístico.

RESULTADOS.

Durante el periodo de 2012 al 2022 se realizaron 281 trasplante renal, de los cuales 148 (53%) fueron de donador vivo relacionado y 133 (47%) donación cadavérica. Se recolectaron datos de 101 pacientes de los cuales 58 (57%) fueron hombres y 43 (43%) fueron mujeres.

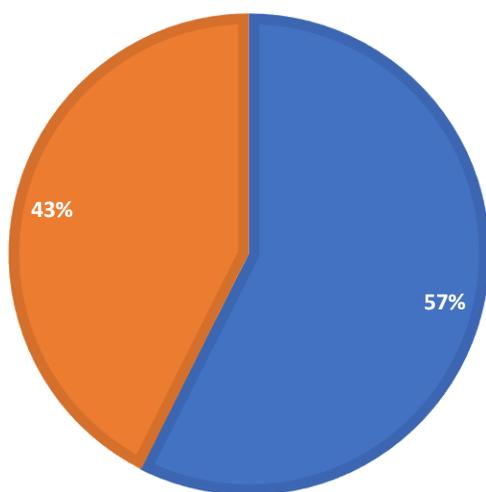
TRASPLANTE RENAL REALIZADOS EN EL PERIODO DE 2012-2022

■ Donador vivo relacionado ■ Donador cadaverico

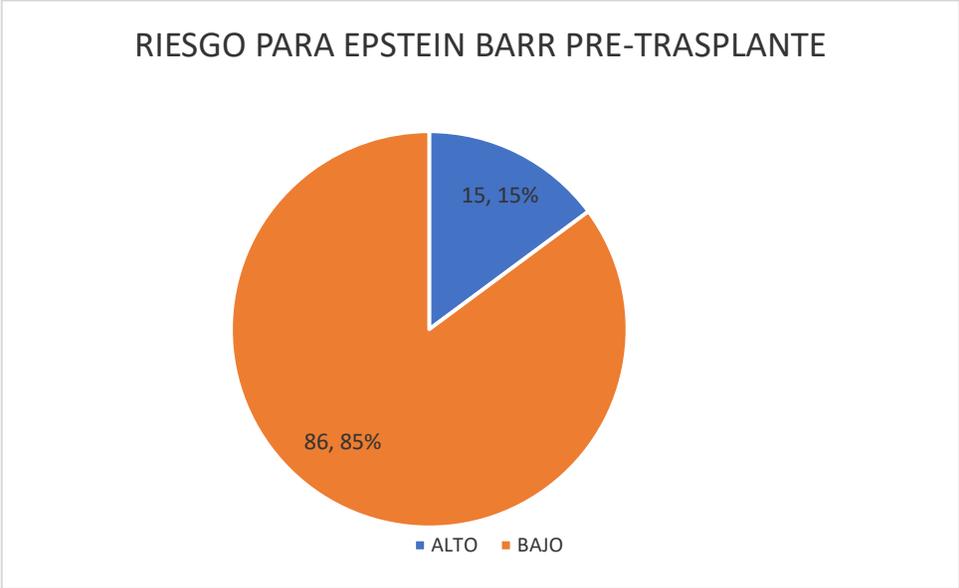


SEXO DE RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

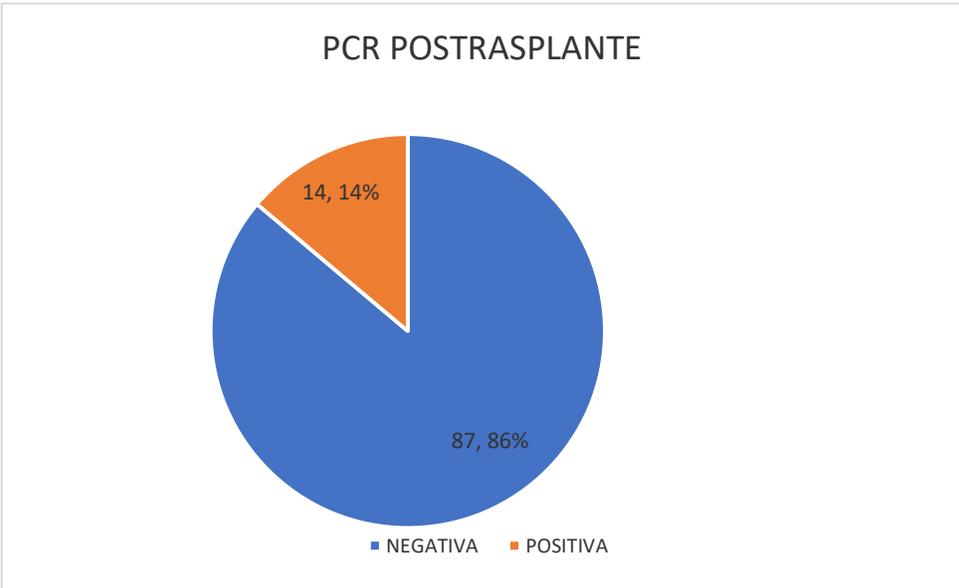
■ Masculino ■ Femenino



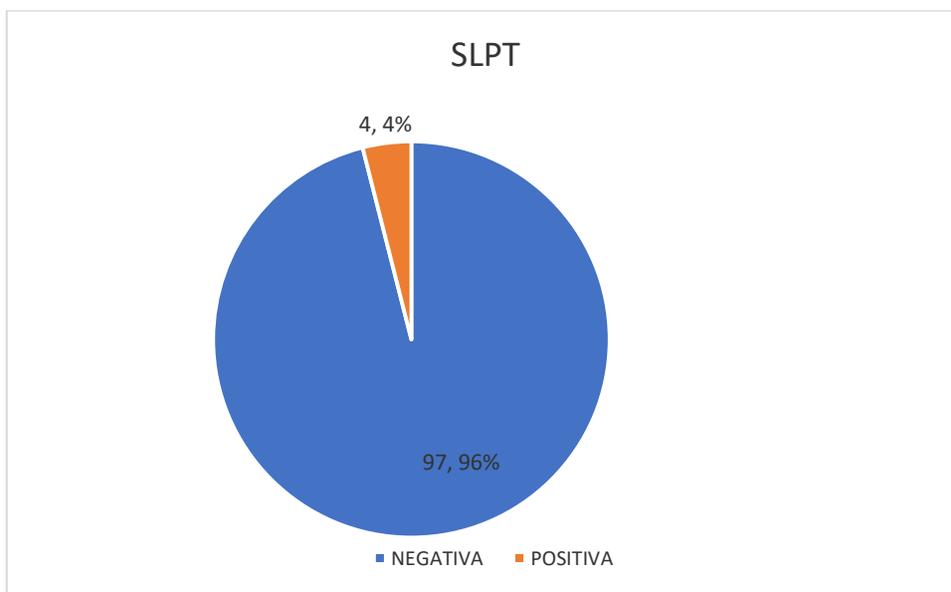
Se clasifico el riesgo para Enfermedad de EBV de acuerdo con las serologías previas al trasplante, considerando riesgo alto a receptores negativos con donadores positivos y riesgo bajo a Receptores positivos y Receptores negativos con Donadores negativos. Los cuales fueron 15 (15.15%) de pacientes con riesgo alto y 86(86.85%) con riesgo bajo.



Se Realizo seguimiento de los pacientes según protocolo de seguimiento postrasplante, donde se realizaron pruebas para búsqueda de ADN-EBV, para detección de carga Viral, encontrándose 87.86% de los pacientes negativos y 14.14% positivos, con algún número de copias.



Se compararon a los pacientes que habían estado en contacto previamente con el virus Epstein barr, con la presencia de ADN-EBV por reacción de cadena de polimerasa. Y se encontró que el 4.4 % de los pacientes estudiados (4) presentaron un síndrome linfoproliferativo, con un 97.96% (97) no presentaron la afección



La principal afección encontrada en los pacientes con síndrome linfoproliferativo postrasplantes fue alteraciones hematológicas (Leucopenia con linfopenia, anemia y trombocitopenia) con manifestaciones gastrointestinales (distensión abdominal, dolor, vómitos y evacuaciones disminuida de consistencia) acompañada de síntomas constitucionales como pérdida de peso, astenia, adinamia y palidez.

N° Caso	Síntomas
1	Alteraciones hematológicas: Neutropenia, anemia y trombocitopenia Síntomas gastrointestinales: distensión y masa abdominal Síntomas constitucionales: fiebre, palidez, pérdida de peso, astenia y adinamia
2	Alteraciones hematológicas: Linfopenia, anemia Síntomas gastrointestinales: distensión abdominal, dolor, evacuaciones disminuidas en consistencia, vomito, oclusión intestinal Síntomas constitucionales: astenia, hiporexia, adinamia palidez
3	Alteraciones hematológicas: Leucopenia, linfopenia y anemia Adenopatías cervicales Rinorrea y odinofagia

Se tomaron muestra de tejido de tumor abdominal, medula ósea y liquido peritoneal reportando en 2 casos Linfoma de Burkitt y 1 caso con Linfoma B difuso de células grandes asociado a infección por virus de Epstein barr. Se desconoce el resultado de biopsia del 4to paciente.

Resultado de Biopsia

N° Caso	Tipo de Muestra	Resultado de Biopsia
1	Medula ósea/tumor abdominal	Linfoma de Burkitt
2	Tumor abdominal/liquido peritoneal	Linfoma de Burkitt
3	Ganglio cervical	Linfoma B difuso de células grandes asociado a infección por EBV
4	Se desconoce resultado	

Se encontró una asociación significativa en los pacientes catalogados como riesgo alto con PCR positivas, a comparación de los de riesgo bajo con P= 0.006, con un aumento del riesgo de 1.569 veces de presencia de replicación viral.

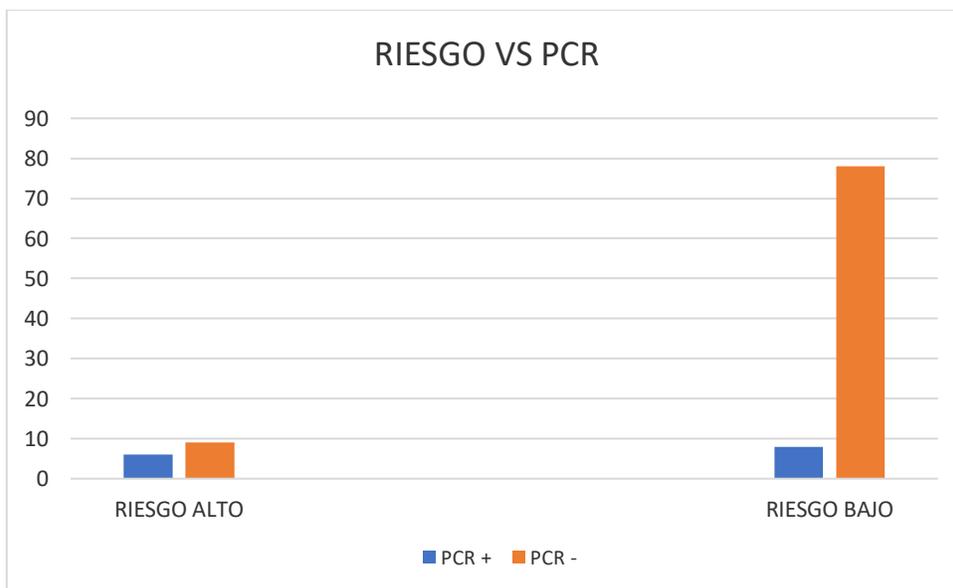


Tabla cruzada PCR EB*riesgo EB

Recuento

		riesgo EB		Total
		alto	bajo	
PCR EB	N	9	78	87
	P	6	8	14
Total		15	86	101

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10.080 ^a	1	.001		
Corrección de continuidad ^b	7.673	1	.006		
Razón de verosimilitud	7.872	1	.005		
Prueba exacta de Fisher				.006	.006
N de casos válidos	101				

a. 1 casillas (25.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.08.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para PCR EB (N / P)	.154	.043	.544
Para cohorte riesgo EB = alto	.241	.102	.573
Para cohorte riesgo EB = bajo	1.569	.991	2.483
N de casos válidos	101		

Se encontró que los pacientes catalogados como riesgo alto de EBV presentaron 17.2 veces el riesgo de presentar un síndrome linfoproliferativo post trasplante, con $p= 0.10$

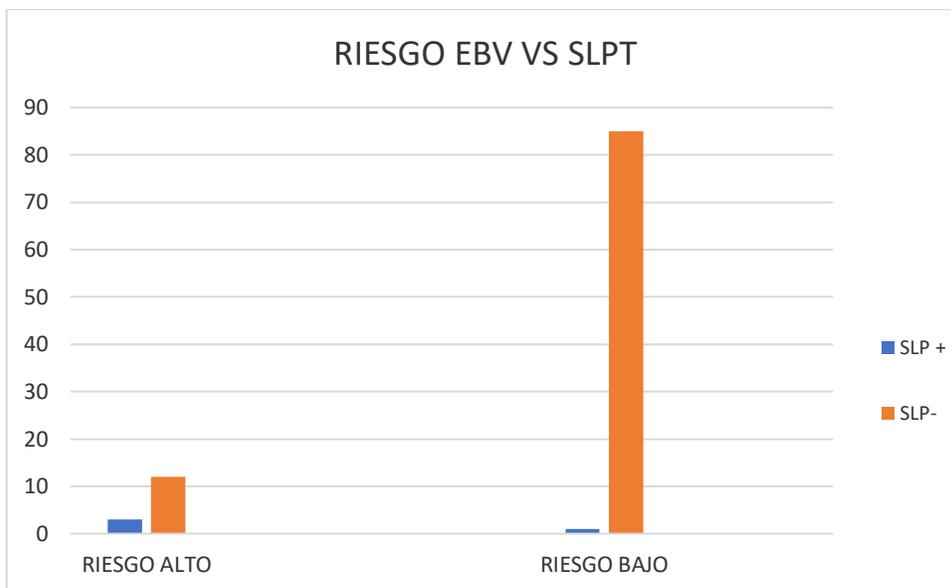


Tabla cruzada riesgo EB*SLPT

Recuento

		SLPT		Total
		NO	SI	
riesgo EB	alto	12	3	15
	bajo	85	1	86
Total		97	4	101

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11.916 ^a	1	<.001		
Corrección de continuidad ^b	7.478	1	.006		
Razón de verosimilitud	7.761	1	.005		
Prueba exacta de Fisher				.010	.010
N de casos válidos	101				

a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .59.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para riesgo EB (alto / bajo)	.047	.005	.490
Para cohorte SLPT = NO	.809	.628	1.044
Para cohorte SLPT = SI	17.200	1.914	154.567
N de casos válidos	101		

Se vio que en todo paciente con síndrome linfoproliferativo post trasplante, tuvo PCR virales positivas, presentando una asociación significativa con $P = <0.001$.

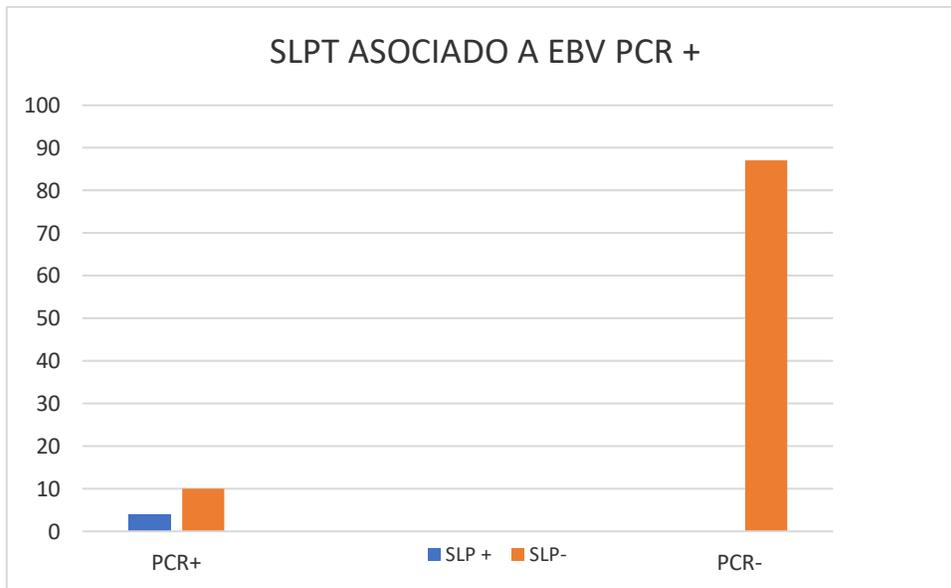


Tabla cruzada PCR EB*SLPT

Recuento

		SLPT		Total
		NO	SI	
PCR EB	N	87	0	87
	P	10	4	14
Total		97	4	101

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	25.882 ^a	1	<.001		
Corrección de continuidad ^b	18.915	1	<.001		
Razón de verosimilitud	16.919	1	<.001		
Prueba exacta de Fisher				<.001	<.001
N de casos válidos	101				

a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .55.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Posterior a tratamiento para síndrome linfoproliferativo 2 pacientes presentaron elevación de creatinina, por lo cual se realizó abordaje de disfunción de injerto requiriendo toma de biopsia renal encontrando 1 paciente a los 4 meses post tratamiento había desarrollado rechazo mixto, al año rechazo celular IA Banff y al 1 año 6 meses pérdida de injerto con nefropatía crónica de injerto como en el caso del paciente 3. El caso 2 al momento se ha mantenido con creatinina dentro de su basal cursando con viruria por BK.

Disfunción de injerto post tratamiento de síndrome linfoproliferativo postrasplante renal en relación con creatinina

Nº Caso	Cr Basal previa	Cr al diagnostico	Cr durante tratamiento	Cr al finalizar tratamiento	Ultima Cr
1	0.9	0.57- 0.7	0.49	0.65	4.49
2	0.9	1	0.75	0.93	0.98
3	1.5	0.9	0.76-1	1.32	2.57

Toma de Biopsia post tratamiento

NºCaso		Tiempo
1	Rechazo Mixto Rechazo celular IA Nefropatía crónica injerto	4 meses 1 año 1 año 6 meses
2	Sin Biopsia Viruria por Bk	2 meses
3	Nefropatía crónica injerto	1 año
4	Se desconoce resultado	

La evolución de los 4 pacientes que se le realizó diagnóstico de síndrome linfoproliferativo actualmente 2 pacientes finados por causas independientes a síndrome linfoproliferativo (uno se encontraba en vigilancia y la causa de fallecimiento fue por infección por herpes), En el caso 2 se encuentra actualmente estable sin datos de rechazo en vigilancia desde abril del presente año y el paciente de caso 3 fue dado de alta por mayoría de edad en vigilancia desde febrero de 2021.

Desenlace /seguimiento	
N° Caso	
1	Finado 06.12.22
2	Vigilancia 04/2023
3	Alta por mayoría de edad
4	Finado

DISCUSIÓN

El TR constituye el tratamiento de elección en el paciente pediátrico con enfermedad renal crónico terminal, sin embargo, el tratamiento inmunosupresor para el manejo del rechazo supone un riesgo para la adquisición de infecciones oportunistas como el EBV.

Los pacientes receptores a TR en el tiempo del estudio presentaron serología para Epstein barr IgG positiva 86(86.85%) catalogándose como riesgo bajo y 15 (15.15%) IgG negativa catalogándose como riesgo alto, a los cuales se dio seguimiento con PCR ADN-EBV, para detección de carga Viral, encontrándose 87.86% de los pacientes negativos y 14.14% positivos, con algún número de copias.

Se encontró una asociación significativa en los pacientes catalogados como riesgo alto con PCR positivas con un aumento del riesgo de 1.569 veces de presencia de replicación viral y aumentando el riesgo 17.2 veces para el desarrollo de síndrome linfoproliferativo postrasplante renal.

Encontrando que el 4.4 % de los pacientes estudiados (4) presentaron un síndrome linfoproliferativo.

La principal manifestación encontradas fue alteraciones hematológicas (Leucopenia con linfopenia, anemia y trombocitopenia) y manifestaciones gastrointestinales (distensión abdominal, dolor, vómitos y evacuaciones disminuida de consistencia) acompañada de síntomas constitucionales como pérdida de peso, astenia, adinamia y palidez.

Encontrando por reporte de biopsia en 2 casos Linfoma de Burkitt y 1 caso con Linfoma B difuso de células grandes asociado a infección por virus de Epstein barr. Se desconoce el resultado de biopsia del 4to paciente por expediente incompleto.

Posterior a tratamiento para síndrome linfoproliferativo 2 pacientes presentaron elevación de creatinina, por lo cual se realizó abordaje de disfunción de injerto

requiriendo toma de biopsia renal encontrando 1 paciente a los 4 meses post tratamiento había desarrollado rechazo mixto, al año rechazo celular IA Banff y al 1 año 6 meses pérdida de injerto con nefropatía crónica de injerto como en el caso del paciente 3. El caso 2 al momento se ha mantenido con creatinina dentro de su basal cursando con viruria por BK.

La evolución de los 4 pacientes que se le realizó diagnóstico de síndrome linfoproliferativo actualmente 2 pacientes finados por causas independientes a síndrome linfoproliferativo (uno se encontraba en vigilancia y la causa de fallecimiento fue por infección por herpes). En el caso 2 se encuentra actualmente estable sin datos de rechazo en vigilancia desde abril del presente año y el paciente de caso 3 fue dado de alta por mayoría de edad en vigilancia desde febrero de 2021.

CONCLUSIONES

Dentro de nuestro grupo de estudio se encontró diferencia significativa en la prevalencia de EBV en pacientes con riesgo alto para EBV vs riesgo bajo para EBV, asociando al aumento del riesgo de síndrome linfoproliferativo postrasplante. En nuestro instituto se cuenta con un seguimiento seriado mediante PCR para EBV de manera protocolizada, en pacientes en el primer año de trasplante, riesgo alto para EBV o posterior a eventos de rechazo o de mayor inmunosupresión, lo que permite disminuir inmunosupresión de forma anticipada, lo que se puede asociar a la baja incidencia que se encuentra en nuestra población.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (29 agosto 2022 al 09junio 2023)

	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Búsqueda de información	■	■	■								
Realización de protocolo de investigación				■	■	■					
Revisión del protocolo y correcciones						■	■	■			
Recolección de datos							■	■			
Análisis de resultados									■	■	
Discusión y conclusiones para elaboración de tesis de la especialidad de Nefrología Pediátrica.											■

REFERENCIAS

1. Panzarino, V., Lesser, J., & Cassani, F. A. (2022). Pediatric Chronic Kidney Disease. *Advances in pediatrics*, 69(1), 123–132. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.yapd.2022.03.008>
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, volume 3 | issue 1 | January 2013 <http://www.kidney-international.org>
3. Barker, C. F., & Markmann, J. F. (2013). Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(4), a014977. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1101/cshperspect.a014977>
4. Balani, S. S., Jensen, C. J., Kouri, A. M., & Kizilbash, S. J. (2021). Induction and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation-Advances and controversies. *Pediatric transplantation*, 25(7), e14077. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/petr.14077>
5. Montgomery, R. A., Tatapudi, V. S., Leffell, M. S., & Zachary, A. A. (2018). HLA in transplantation. *Nature reviews. Nephrology*, 14(9), 558–570. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41581-018-0039-x>
6. Chapman, T.M., Keating, G.M. Basiliximab. *Drogas* 63, 2803–2835 (2003). <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.2165/00003495-200363240-00009>
7. Catibog, C. J. M., & Marbella, M. A. G. (2022). Outcome of Renal Transplantation in Children Given Rabbit Anti-Thymocyte Globulin (rATG) as Induction Therapy. *Transplantation proceedings*, 54(2), 307–311. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.transproceed.2021.12.015>
8. Beiras-Fernandez, A., Chappell, D., Hammer, C., Beiras, A., Reichart, B., & Thein, E. (2009). Impact of polyclonal anti-thymocyte globulins on the expression of adhesion and inflammation molecules after ischemia-reperfusion injury. *Transplant immunology*, 20(4), 224–228. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.trim.2008.11.004>
9. Enfermedad renal: Grupo de trabajo de trasplantes para mejorar los resultados globales (KDIGO). Guía de práctica clínica de KDIGO para el

cuidado de los receptores de trasplante de riñón. *Am J Transplant.* 2009; 9(Suplemento 3): S1- S155.

10. Chesnaye, N. C., van Stralen, K. J., Bonthuis, M., Groothoff, J. W., Harambat, J., Schaefer, F., Canpolat, N., Garnier, A., Heaf, J., de Jong, H., Schwartz Sørensen, S., Tönshoff, B., & Jager, K. J. (2017). The association of donor and recipient age with graft survival in paediatric renal transplant recipients in a European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association Registry study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 32(11), 1949–1956. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1093/ndt/gfx261](https://doi.org/pbidi.unam.mx:2443/10.1093/ndt/gfx261)
11. Fernández, H. E., & Foster, B. J. (2022). Atención a largo plazo del receptor de trasplante de riñón pediátrico. *Revista clínica de la Sociedad Americana de Nefrología: CJASN*, 17(2), 296-304. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.2215/CJN.16891020>
12. Pilar Martín-Dávila, Marino Blanes, Jesús Fortún (2007) Inmunosupresión e infección en el paciente trasplantado. Vol. 25. Núm. 2. páginas 143-154 DOI: 10.1016/S0213-005X(07)74244-1
13. Allen, U. D., Preiksaitis, J. K., & AST Infectious Diseases Community of Practice (2019). Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*, 33(9), e13652. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/ctr.13652>
14. Damania, B., Kenney, S. C., & Raab-Traub, N. (2022). Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell*, 185(20), 3652–3670. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.cell.2022.08.026>
15. Jia Chen , Richard Longnecker, Epithelial cell infection by Epstein–Barr virus, *FEMS Microbiology Reviews*, Volume 43, Issue 6, November 2019, Pages 674–683, <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz023>
16. Henry H. Balfour, Jr and others, Age-Specific Prevalence of Epstein–Barr Virus Infection Among Individuals Aged 6–19 Years in the United States and Factors Affecting Its Acquisition, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 208, Issue 8, 15 October 2013, Pages 1286–1293, <https://doi.org/10.1093/infdis/jit321>

17. Chijioke, O., Landtwing, V., & Münz, C. (2016). NK Cell Influence on the Outcome of Primary Epstein-Barr Virus Infection. *Frontiers in immunology*, 7, 323. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3389/fimmu.2016.00323>
18. Gewurz et. al.(2021) .L. Gewurz, R.M. Longnecker, J.I. Cohen. Epstein-Barr Virus (Chapter 11). *Fields Virology* (2021), pp. 324-388 [Google Scholar](#)
19. Saito, S., Murata, T., Kanda, T., Isomura, H., Narita, Y., Sugimoto, A., Kawashima, D., & Tsurumi, T. (2013). Epstein-Barr virus deubiquitinase downregulates TRAF6-mediated NF- κ B signaling during productive replication. *Journal of virology*, 87(7), 4060–4070. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1128/JVI.02020-12>
20. L.L. Quinn, L.R. Williams, C. White, C.Forrest, J. Zuo, M. Rowe The Missing Link in Epstein-Barr Virus Immune Evasion: the BDLF3 Gene Induces Ubiquitination and Downregulation of Major Histocompatibility Complex Class I (MHC-I) and MHC-II *J. Virol.*, 90 (2016), pp. 356-367, [10.1128/jvi.02183-15](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1128/jvi.02183-15)
21. Jochum, S., Moosmann, A., Lang, S., Hammerschmidt, W., & Zeidler, R. (2012). The EBV immunoevasins vIL-10 and BNLF2a protect newly infected B cells from immune recognition and elimination. *PLoS pathogens*, 8(5), e1002704. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1371/journal.ppat.1002704>
22. Wen, K.W., Wang, L., Menke, J.R. and Damania, B. (2022), Cancers associated with human gammaherpesviruses. *FEBS J*, 289: 7631-7669. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/febs.16206>
23. Wang, Z., Xu, Y., Zhao, J., & Fu, Y. X. (2021). Epstein-Barr virus-associated monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorder after pediatric kidney transplantation: A case report. *World journal of clinical cases*, 9(2), 469–475. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.12998/wjcc.v9.i2.469>
24. Kanzelmeyer, N. K., Maecker-Kolhoff, B., Zierhut, H., Lerch, C., Verboom, M., Haffner, D., & Pape, L. (2018). Graft outcomes following diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric kidney recipients: a retrospective study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 31(4), 367–376. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/tri.13071>
25. Baker, A., Frauca Remacha, E., Torres Canizales, J., Bravo-Gallego, L. Y., Fitzpatrick, E., Alonso Melgar, A., Muñoz Bartolo, G., Garcia Guereta, L., Ramos Boluda, E., Mozo, Y., Broniszczak, D., Jarmużek, W., Kalicinski, P., Maecker-Kolhoff, B., Carlens, J., Baumann, U., Roy, C., Chardot, C., Benetti, E., Cananzi, M., ... Jara Vega, P. (2021). Current Practices on Diagnosis,

Prevention and Treatment of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Pediatric Patients after Solid Organ Transplantation: Results of ERN TransplantChild Healthcare Working Group Survey. *Children* (Basel, Switzerland), 8(8), 661. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/children8080661>

26. Zierhut, H., Kanzelmeyer, N., Buescher, A., Höcker, B., Mauz-Körholz, C., Tönshoff, B., Metzler, M., Pohl, M., Pape, L., & Maecker-Kolhoff, B. (2021). Course of renal allograft function after diagnosis and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatric transplantation*, 25(6), e14042. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/petr.14042>
27. Hyun, H., Park, E., Cho, M., Min, S. I., Ha, J., Kang, H. J., Shin, H. Y., Ha, I. S., Cheong, H. I., Ahn, Y. H., & Kang, H. G. (2019). Post-Transplant Lymphoproliferative Diseases in Pediatric Kidney Allograft Recipients with Epstein-Barr Virus Viremia. *Journal of Korean medical science*, 34(30), e203. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3346/jkms.2019.34.e203>
28. M.A. Baena-Gómez, M. Mora Matilla, A. Lassaletta Atienza, M. Andión Catalán, C. Hernández Marqués, L. Madero López Non-Hodgkin lymphoma: Excellent results at the expense of the high toxicity of the treatment *Anales de Pediatría (English Edition)*, Volume 82, Issue 6, June 2015, Pages 381-387. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2015.05.013>
29. Ramos-Gonzalez, G., Crum, R., Allain, A., Agur, T., O'Melia, L., Staffa, S., Burchett, S. K., Siegele, B., Weinberg, O., Rodig, N. M., Fawaz, R., Singh, T. P., Freiburger, D. A., & Bae Kim, H. (2022). Presentation and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disorder at a single institution pediatric transplant center. *Pediatric transplantation*, 26(5), e14268. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/petr.14268>
30. Cocho Gomez P. Grupo de patología infecciosa AEPap. Diagnostico de la infección por Virus de Epstein-Barr. Junio 2014. Disponible: <http://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En el presente estudio no se cuenta lastimosamente con el expediente completo del 4to paciente

No se cuenta en archivo con clasificación específica para síndrome linfoproliferativo post trasplante renal.

Una de las acciones más importantes en cuanto a prevención de complicaciones se refiere, es realizar el diagnóstico oportuno de la patología.

Dentro del estudio muchos pacientes post trasplantados se pierde seguimiento por la edad al momento de este y es necesario darlos de alta por mayoría de edad.

No se cuenta en todos los pacientes con serologías pre trasplante o PCR para EVB en pacientes que fueron trasplantado entre el 2012 - 2015.