

112415  
8



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
"DR. FEDERICO GOMEZ"

NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS  
EN PACIENTES PEDIATRICOS CON  
INMUNODEFICIENCIAS CONGENITAS Y ADQUIRIDAS.  
ASOCIACION CON EL VIRUS EPSTEIN BARR

TESIS DE GRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ONCOLOGIA PEDIÁTRICA  
P R E S E N T A :  
DRA. SANDRA ASTRID RIVEROS MORON



TUTORA: DRA. AURORA MEDINA SANSON

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DEL 2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
"DR. FEDERICO GÓMEZ"**

**NEOPLASIAS LIFOIDES MALIGNAS  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS.  
ASOCIACIÓN CON EL VIRUS EPSTEIN BARR**

**TESIS DE GRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. SANDRA ASTRID RIVEROS MORÓN**

**TUTORA: DRA. AURORA MEDINA SANSON**

**MÉXICO D.F. SEPTIEMBRE DEL 2002**



2002

SCH  
BIA

CALIFICACION  
DE POSTGRADO  
EN  
ONCOLOGIA

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**ESTA TESIS ESTA DEDICADA A MI QUERIDA  
MAESTRA Y AMIGA LA DRA. AURORA MEDINA.**

**MIS AGRADECIMIENTOS A LOS DOCTORES**

**Dr. Armando Martinez Avalos.**

**Dr. Estanislao Sadovinskii**

**Dr. Guillermo Ramon**

**Dr. José Luis Mena**

**Dr. José Juan Morales**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## INDICE

1.- ANTECEDENTES.....	1
Epidemiología	
Clasificación	
Inmunodeficiencias congénitas	
Inmunodeficiencias adquiridas	
Desórdenes linfoproliferativos	
Virus Epstein Barr	
2.- CUADROS DE LOS ANTECEDENTES.....	18
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
4.- JUSIFICACION.....	21
5.- OBJETIVOS.....	22
6.- METODOLOGÍA.....	23
7.- RESULTADOS.....	27
8.- TABLAS Y GRAFICOS.....	39
9.- DISCUSIÓN.....	45
11.-CONCLUSIONES.....	51
12.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	52

**NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS EN PACIENTES  
PEDIATRICOS CON INMUNODEFICIENCIAS  
CONGENITAS Y ADQUIRIDAS.  
ASOCIACION CON EL VIRUS EPSTEIN BARR**

**ANTECEDENTES**

Los trastornos linfoproliferativos, son un grupo heterogéneo de enfermedades que van desde hiperplasia linfoide simple hasta verdaderas neoplasias linfoides malignas.

Estos padecimientos se presentan en pacientes con inmunodeficiencias crónicas, ya sea congénitas, iatrogénicamente inducidas o adquiridas en quienes el sistema inmune alterado permite la expansión clonal de los linfocitos, que al proliferar de manera descontrolada pueden desarrollar aberraciones citogenéticas irreversibles que condicionan cáncer.

**EPIDEMIOLOGIA**

De acuerdo al Medical Research Council Working, la incidencia de inmunodeficiencias primarias era de 1/100.000 en 1969, sin embargo con el paso de los años se han identificado nuevos grupos de inmunodeficiencias, con lo que esta la cifra ha incrementado diez veces y actualmente la incidencia reportada es de 1/10,000 (1) Se estima que los pacientes con inmunodeficiencias primarias congénitas tienen un riesgo 10,000 veces mayor de desarrollar neoplasias, especialmente del sistema linforeticular (2) Según el registro de cáncer e inmunodeficiencia de Minneapolis Minnesota, de las neoplasias que se presentan en pacientes con inmunodeficiencias, un 50.4% son linfomas no Hodgkin (LNH) , el 12.6% leucemias, 9.2 % adenocarcinomas, enfermedad de Hodgkin

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

el 8.6%, y casi un 20% corresponde a otras neoplasias. La prevalencia de LNH versus leucemia fue de 65 y 18% respectivamente (3)

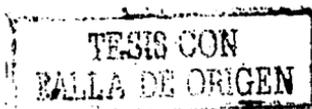
En el caso de las inmunodeficiencias adquiridas por virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), alrededor de 5 a 10 % de los pacientes desarrollará LNH predominantemente de células B, variedades Burkitt, Burkitt-like, de células grandes inmunoblástico y de células grandes anaplásico (4) Se estima que el riesgo de desarrollar LNH en pacientes con VIH es 60 veces mayor que el de la población general (5) y que el 4% debutará con un LNH al diagnóstico. (6)

## **CLASIFICACION**

En términos generales, las inmunodeficiencias se clasifican en primarias o congénitas y secundarias o adquiridas. Las inmunodeficiencias primarias son hereditarias y las secundarias ocurren como consecuencia de otros padecimientos, como es el caso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o pueden ser iatrogenicamente adquiridas como ocurre en los pacientes transplantados debido al uso de inmunosupresores (tablas 1 y 2).

## **INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS**

Son un grupo raro y heterogéneo de síndromes hereditarios, que se caracterizan por anomalías en el desarrollo y maduración del sistema inmune tanto humoral como celular. Los enfermos tienen una susceptibilidad incrementada a infecciones piogénicas y oportunistas, por otro lado, también se describen alteraciones en las células que median la inmunidad celular responsables del control y respuesta frente al cáncer, incrementando el riesgo de neoplasias en 10.000 veces.



## AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AL X O DE BRUTON

Descrita por primera vez por Bruton el año de 1952, es una inmunodeficiencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X, en su brazo largo en la posición X q 21.2-22, que da lugar a la mutación del gen que codifica para una molécula tirosina kinasa, traductora de señales "btk" llamada Bruton o tirosina kinasa de células B, que se expresa en las células pre B tempranas y no así en las células T o plasmáticas, también se expresa en células mieloides pero su papel no es crucial. Las células pre B se encuentran en escasa cantidad y no justifican por si solas el defecto inmunológico en estos pacientes, se cree que el gen "btk" tiene además un papel en la maduración y correcto funcionamiento de las células B maduras que. Estos enfermos son incapaces de producir anticuerpos tras la estimulación de los linfocitos B que están virtualmente ausentes en sangre periférica, aunque los linfocitos T se encuentran en número y función normales, de manera que cursan con agammaglobulinemia, encontrándose menos de 100 mg/dl de IgG, con IgA e IgM no detectables en suero.

Los niños afectados tiene una presentación clínica homogénea, asintomáticos hasta los 9 y 12 meses de vida, cuando todavía son protegidos pasivamente por la IgG transplacentaria de sus madres. Posteriormente desarrollan infecciones piogénas frecuentes como otitis, sinusitis, conjuntivitis, neumonía e infecciones dérmicas, principalmente por *S. pneumoniae*, y *pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* y aunque estas infecciones pueden ser controladas con antibióticos, llevan a destrucción anatómica de los sitios recurrentemente afectados provocando enfermedad obstructiva crónica y bronquiectasias. Estos pacientes están en riesgo permanente de viremia y pueden adquirir poliomielitis paralítica de las vacunas de virus vivos atenuados; también pueden sufrir una forma inusual y potencialmente fatal de enterovirus (usualmente echovirus) infección que se asocia a

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

meningoencefalitis crónica. La infección por *Giardia lamblia* condiciona diarrea crónica y desnutrición; un 35% de los niños padece de artritis probablemente debida a micoplasma. El tratamiento esta basado en inmunoglobulinas a dosis de 350 a 500 mg/Kg mensualmente.

## **INMUNODEFICIENCIA E HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M LIGADA AL CROMOSOMA X O SÍNDROME DE HIPER IgM**

Descrito desde 1961 en dos jóvenes con elevada concentración de IgM, es un síndrome heterogéneo caracterizado por concentraciones muy bajas de IgG e IgA con IgM policlonal normal o elevada. Este defecto se adquiere por herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X, el 80% de las mujeres son heterocigotas para el gen mutado (Nelson) y los varones son los afectados por la inmunodeficiencia.(7)

En cultivo, las células B de los pacientes afectados son capaces de sintetizar no solamente IgM sino también IgE e IgA, esto sugiere que el defecto se halla en las células T, el gen anormal se encuentra en el brazo largo del cromosoma Xq26 este gen regula al CD 154 que es el ligando del CD40 de las células T encargadas del aumento de los linfocitos T activados. La mutación del CD154 provoca una incapacidad para enviar la señal que indique el cambio de isotipo de las células B, de modo que sólo son capaces de producir IgM (8). Se describen otras alteraciones en el gen que codifica CD154, en el dominio del factor de necrosis tumoral localizado en la región carboxiterminal,, aunque también se describen con CD154 normales. La función defectuosa de las células T explica las infecciones por *Pneumocystis carinii* y las extensas verrugas vulgares observadas en estos pacientes. Las manifestaciones clínicas son evidentes en el primero y segundo años de vida, con sinusitis, amigdalitis y otitis a

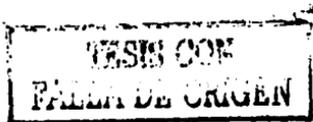
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

repetición (9) También son propensos a las enfermedades autoinmunes que comprometen los elementos formes de la sangre, pueden cursar con anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopenica y neutropenia recurrente y severa que responde bien a Filgastrin e inmunoglobulinas. En la segunda década de la vida se produce una proliferación incontrolable de células plasmáticas productoras de IgM que invaden diversos órganos y puede ser fatal.

## INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMUN

El término de inmunodeficiencia variable común se aplica a aquellos síndromes todavía no bien diferenciados, caracterizados por defectos en la producción de anticuerpos. El diagnóstico se basa en hipogammaglobulinemia, una vez que se han excluido otras causas de falla en el sistema inmune humoral. Los patrones de herencia son variables, autosómica dominante, recesiva, ligada al cromosoma X y también casos esporádicos. (7) La población europea es la más afectada en ambos sexos. Se presenta clínicamente en la segunda y tercera décadas de la vida, aunque también se describe en niños pequeños. Se caracteriza por disfunción de la interleucina 12 e interferón  $\gamma$ , encargados de regular la producción de anticuerpos. Los pacientes cursan con disminución en los niveles de IgG, IgA e IgM, los linfocitos B circulantes se encuentran normales o algo disminuidos en número y muestran características de inmadurez; la función de las células T esta afectada de manera variable en un 40% de los casos (9)

Debutan clínicamente con hepatoesplenomegália y linfadenopatía generalizada, el tracto gastrointestinal presenta hiperplasia folicular, enfermedad celiaca, mala absorción y diarrea, hay pérdida de peso y los pacientes muestran tendencia a desarrollar enfermedades autoinmunes como la anemia hemolítica. Cursan con infecciones por gérmenes atípicos como *Pneumoyistis carinii*, mycobacterias y



varios tipos de hongos, así como infecciones recurrentes por *Giardia lamblia*. La disminución de IgA predispone a infecciones respiratorias y del tracto gastrointestinal.

## **INMUNODEFICIENCIA SEVERA COMBINADA**

La inmunodeficiencia severa combinada tiene una incidencia de 1/20.000 recién nacidos vivos, se hereda de manera autosómica recesiva, aunque también se describen mutaciones esporádicas y está relacionada al cromosoma X. Se describe historia familiar en 50% de los casos (9)

En esta entidad existe alteración tanto humoral como celular. En contraste con la agammaglobulinemia y el síndrome Hiper IgM ligado al X, este tipo de inmunodeficiencia tiene muchas causas genéticas, aunque el inmunofenotipo es generalmente uniforme. Afecta a lactantes mayores de 3 meses de edad, cuando los anticuerpos maternos pierden su efecto protector, posteriormente el peso y la talla caen paulatinamente; existe debilidad general y cursan con exantema persistente en el área del pañal, secundario a infección por *Candida*, diarrea intratable, síndrome coqueluchoide, neumonía intersticial por *Pneumocystis carinii* y otitis a repetición.

Los recién nacidos pueden cursar con un exantema morbiliforme secundario al paso de linfocitos maternos durante el parto, éstos producen una enfermedad injerto contra huésped debido a su incapacidad para rechazar tejidos extraños.(8). Presentan linfopenia al momento del parto, lo que hace posible el diagnóstico al nacimiento. Se encuentra además falta de respuesta proliferativa de los linfocitos hacia los antígenos. En general la cuenta linfocitaria es menor a 500/mm<sup>3</sup>, los linfocitos T extremadamente bajos o ausentes y las concentraciones de inmunoglobulinas séricas reducidas o nulas. El timo suele estar ausente o menor a 1g y es incapaz de descender del cuello, muestra pocos timocitos y carece de límite corticomedular y corpúsculos de Hassall. Todos los órganos del sistema linforeticular, están hipotróficos. El tratamiento consiste en

trasplante de médula ósea o el fallecimiento se presenta en aproximadamente dos años.

## **SÍNDROMES ASOCIADOS A INMUNODEFICIENCIA**

### **SINDROME DE WISCOTT ALDRICH (WAS)**

Descrito por primera vez en 1937 por Wiscott en un niño con diarrea sanguinolenta recurrente y trombocitopenia. Es un padecimiento heredado en forma autosómica recesiva ligada al cromosoma X. El WAS es secundario a una alteración en el brazo corto del cromosoma X (Xp 11:22). Las mujeres portadoras heterocigotas son clínicamente normales, pues el cromosoma X, que es activo en los linfocitos T, B, monocitos y granulocitos es normal y el otro defectuoso se inhibe.

El síndrome se caracteriza por inmunodeficiencia celular y humoral, trombocitopenia profunda con plaquetas pequeñas y eczema. En la infancia, debuta con eczema recalcitrante y microtrombocitopenia que ocasiona sangrados e infecciones recurrentes.

El sistema inmune es deficiente principalmente en los linfocitos T y B que muestran desorganización de su cito-esqueleto y pérdida de las microvellosidades; también las sialoglicoproteínas en la superficie celular son inestables y su expresión esta disminuida en las membranas celulares de los linfocitos. La proteína WAS codificada en Xp11.22 es responsable de la transducción de señales y regulación de la membrana celular al cito-esqueleto de actina, esto condiciona defectos en la motilidad y la función celular. Los hallazgos son linfopenia progresiva de los linfocitos T, con depleción de los linfocitos en el timo, ganglios linfáticos y zonas marginales del bazo e incremento del número de células B, las células T responden pobremente o no responden al efecto mitogénico del CD3, secundariamente existen defectos en la

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

hipersensibilidad retardada, pobre respuesta a los antígenos de polisacáridos. Las IgA e IgE están elevadas, con IgM disminuida e IgG normal.

Un 59% de los pacientes tendrán infecciones, sangrado el 27% y neoplasias malignas un 12%. Las complicaciones infecciosas son neumonías recurrentes con o sin sepsis. Los agentes implicados son CMV, *P. carinii*, varicela, herpes virus, enterovirus y virus Epstein Barr, que se ha correlacionado con síndromes linfoproliferativos y linfomas Hodgkin y no Hodgkin. Otros hallazgos son sinusitis persistente e infecciones en piel. Las manifestaciones autoinmunes incluyen anemia hemolítica, artritis, artralgias, colitis, y vasculitis.

El tratamiento incluye el uso de antibióticos, esplenectomía profiláctica en caso de microtrombocitopenia y trasplante de células tallo en pacientes jóvenes.

## SÍNDROME DE BLOOM

Este síndrome se hereda de manera autosómica recesiva, el defecto se halla en el gen distal del cromosoma 15q26.1 (BLM). Una mutación simple en el locus causa el desorden, en homocigotos o heterocigotos. El grupo étnico más afectado son los judíos ashkenazis con un 31% de afectados.

El genoma de las células somáticas es clínicamente inestable con hipermutabilidad espontánea que incluye rupturas microscópicas de cromátides hermanas, rupturas simples, rearrreglos y mutaciones en locus específicos que tienen lugar durante la fase S o en la mitosis. La particularidad del síndrome es la tendencia al intercambio de posición entre cromátides hermanas, usualmente en sitios homólogos, secundariamente a esta recombinación se segregan alelos polimórficos distantes al sitio del entrecruzamiento condicionando reducción de la homocigocidad en heterocigotos

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

constitucionales, este es el mecanismo prevalente de la mutación en el síndrome.

Muchas de las características clínicas del síndrome se deben directa o indirectamente a la hipermutabilidad. Presentan talla baja simétrica, cráneo pequeño y dolicocefalia, la fascies con hipoplasia malar, prominencia nasal, mandíbula pequeña y orejas grandes. La voz es de tono alto. La piel muestra áreas pequeñas con hiper o hipopigmentación por hipersensibilidad solar en áreas expuestas al sol (cara, dorso de manos y brazos). La diabetes mellitus es frecuente en estos pacientes. En varones existe azoospermia y en mujeres es común la menopausia precoz, aunque algunas alcanzan a tener hijos sanos.

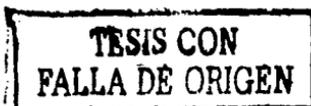
La inmunodeficiencia es de tipo generalizado, caracterizada principalmente por infecciones recurrentes: respiratorias (otitis media y neumonía), diarrea frecuente, hiporexia marcada y bajo peso.

La predisposición al cáncer es enorme, a edad temprana y de varios tipos, debido a la importante hipermutabilidad que poseen estos pacientes.

### **ATAXIA TELANGIECTASIA ( A-T)**

Es un síndrome pleomórfico caracterizado por déficit neurológico progresivo, inmunodeficiencia, inestabilidad cromosómica y alteraciones en la reparación de DNA. T

Tiene una incidencia de 1 en 300.000 recién nacidos vivos, se transmite de manera autosómica recesiva, aunque se han reportado mutaciones de novo, los portadores sanos corresponden a un 1% de la población y son indistinguibles de las personas sanas excepto porque las mujeres tienen un 5% más de riesgo de tener cáncer de mama.(10)



El gen de la ataxia telangiectasia se encuentra en el Cromosoma 11q22-q23, la mutación produce una proteína de gran tamaño, de 350 kDa; la función del gen es desconocida, así como el sitio exacto de acción a nivel del cerebelo, pertenece a la familia de proteínas cinasas encargadas de la transducción de señales, recombinación meiótica y regulación del ciclo celular que interactúan con el p53. Cuando se produce un ruptura del DNA este no puede ser reparado, pasando sin control los puntos de verificación del ciclo celular en G1/ S y G2/M, por lo que la célula se replica sin ser reparada, esta proteína interactúa además con otras moléculas como son I $\kappa$ B- $\alpha$ , RPA, ChK1, c-abl, ATR y Rad 51. También se ha visto que juega un papel en la gameto génesis como parte del complejo sinaptomenal.(11)

Los hallazgos histopatológicos son degeneración de las células de Purkinge con nucleomegalia y migración hacia el cerebelo. Normalmente estas células terminan su última división en la semana 13 intrauterina y migran la superficie de la piamadre donde se constituyen en una capa hacia los meses 7 u 8. Otros hallazgos son distrofia neuroaxonal y degeneración de la sustancia nigra, así como desmielinización difusa.

Las alteraciones inmunológicas son deficiencia en la respuesta mediada por IgG, ante los antígenos de polisacáridos, IgA disminuida e IgE ausente, la IgM se encuentra normal u ocasionalmente muy elevada, probablemente para suplir la deficiencia de las otras inmunoglobulinas. La arquitectura del timo es anormal y semeja al timo fetal(9). La función de los linfocitos T citotóxicos y cooperadores es deficiente, también existe alteración en la quimiotaxis. El grado de inmunodeficiencia sin embargo, varía de paciente a paciente.

Los hallazgos clínicos son ataxia cerebelosa progresiva que inicia poco después de que el niño empieza a caminar; al principio la ataxia es puramente troncal, pero posteriormente se hace periférica, existe hiperreflexia o arreflexia, el habla es lento y se evidencia

apraxia oculomotora y nistagmus horizontal o vertical con coreo-atetosis; un 25 % cursa con tremor y espasmos mioclónicos; a la edad de 10 años requieren de una silla de ruedas y en la adolescencia son totalmente dependientes, el coeficiente intelectual de la mayoría de los niños es normal.

Otros hallazgos son esplenomegalia, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia e insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a hiperviscosidad sanguínea.

Los pacientes con AT muestran dilataciones capilares secundarias a angiogénesis, que se halla incrementada por disminución de la actividad del p53. Estas telangiectasias se aprecian en la conjuntiva bulbar, orejas, puente nasal, fosa antecubital y detrás de las rodillas, generalmente no son evidentes antes de los 6 años y muchas veces aparecen hasta varios años después del inicio de la ataxia, un 5 % de los pacientes nunca desarrollan telangiectasias prominentes.

La alfafetoproteína se encuentra elevada en el 90 % de los pacientes, independientemente de la edad, el sexo o la raza, y es sintetizada en el hígado, aunque en el hígado no se encuentran alteraciones estructurales o funcionales, otras sustancias elevadas son las transaminasas, fosfatasa alcalina y el antígeno carcígeno embrionario.

Los pacientes con AT presentan alteraciones cromosómicas en sus linfocitos, especialmente rupturas cromosómicas en 14q11,14p32,7q35,7p14,2p11 y 22q11, estas aberraciones están relacionadas con el receptor de células T (TCR  $\alpha\beta$  gamma) y Receptores de célula B (IGH, IGK, IGL) que a su vez promueven expansiones clonales que se han catalogado en 3 grupos A.T con clones no leucémicos, A-T con clones leucémicos y con clones de leucemia linfocítica de células T crónica. Otro hallazgo es el acortamiento en los telómeros que se ha relacionado con progeria,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

manifestada por menarca precoz, cabellos grises, enfermedad de Alzheimer, y muerte temprana.

## **INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA POR VIRUS SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA SIDA**

La infección por el VIH-SIDA es en la actualidad uno de los problemas de Salud Pública más importantes en el mundo y su repercusión en los países en desarrollo es primordial debido al constante ascenso en su incidencia, contrariamente a lo que sucede en los países desarrollados en los cuales se ha llegado a controlar su transmisión. El primer caso se reportó hace 20 años y nuevos descubrimientos en cuanto su patogenia y nuevos agentes antiretrovirales han sido descubiertos.

El VIH produce un efecto tanto citopático como citotóxico, el primero se caracteriza por destrucción de linfocitos T-CD4, una vez que éstos se han agotado se producen alteraciones en los linfocitos T-CD8, afectando la capacidad del hospedero para controlar el virus. De tal modo que inicialmente hay un periodo asintomático y posteriormente otro caracterizado por la presencia de infecciones oportunistas desencadenadas por la incapacidad del sistema inmune para defender al hospedero frente al virus.

Los factores de riesgo que puedan estar involucrados con la presentación de VIH independientemente de su escolaridad o condición socioeconómica e independientemente del motivo de consulta son múltiples e incluyen las prácticas de riesgo sin protección y cuando el estado de infección por VIH se desconoce, ya sean homosexuales, bisexuales o heterosexuales; las transfusiones de sangre, el transplante de órganos, violación, la exposición del personal de salud y en el grupo pediátrico, los antecedentes



relacionados con transmisión perinatal es el factor de riesgo más importante.

La evaluación clínica del paciente incluye la búsqueda de síntomas generales como fiebre, pérdida de peso; gastrointestinales como diarrea; infecciones en la cavidad bucal Candidiasis, o Herpes virus tipo I; lesiones en la piel como Herpes Zoster, candidiasis ungueal; a nivel respiratorio, infección por *Pneumocystis carini*; en sistema nervioso central deterioro mental y cefalea. Históricamente las infecciones oportunistas han sido la regla en infección por VIH, caracterizando al SIDA y usualmente constituyendo el mayor contribuyente a la morbilidad y la mortalidad en pacientes infectados por el virus. El advenimiento de una terapia antiretroviral potente ha producido un efecto a favor del infectado, especialmente en los países en desarrollo, determinando que la incidencia de las infecciones hayan caído notablemente y por consiguiente la mortalidad en SIDA.

La detección se realiza con pruebas de tamizaje y confirmación que deben ser interpretadas de acuerdo a la edad del paciente, debiendo distinguir entre menores y mayores de 18 meses, tomando en cuenta que en los primeros las pruebas de tamizaje positivas pueden corresponder a los anticuerpos de la madre infectada.

Las pruebas más importantes son el ELISA, Western Blott, PCR, búsqueda de Antígeno p24 y el cultivo viral en menores de 18 meses. Los falsos negativos se atribuyen a circunstancias como el periodo de ventana, administración de inmunosupresores, transfusión masiva y transplante de médula ósea. Los falsos positivos pueden ocurrir en enfermedades autoinmunes mieloma múltiple, cirrosis biliar primaria, administración de gammaglobulina.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **DESORDENES LINFOPROLIFERATIVOS EN PACIENTES POST TRASPLANTADOS (PTLD)**

El desarrollo de neoplasias linfoides en pacientes sometidos a trasplante de órganos y que reciben terapia inmunosupresora, ha sido bien descrito en los últimos 25 años. La incidencia depende del tipo de inmunosupresión y trasplante, siendo de aproximadamente 10% en aquellos con trasplante combinado, corazón y pulmón, de 1 % en los de riñón (12) con un riesgo de 11.5% en los pacientes trasplantados de médula ósea (13)

Son más frecuentes en aquellos que reciben terapia inmunosupresora con ciclosporina y anticuerpo monoclonal OKT3 (anti CD3) (14) tacrolimus, ciclosporina.

La asociación con el virus Epstein Barr se ha demostrado casi en todos los casos(15) (16) (17) (18) Los trastornos linfoproliferativos post trasplantes se inician con expansión policlonal de células B infectadas por virus Epstein Barr que progresa a linfomas malignos de células B de tipo monoclonal. Se han propuesto varias clasificaciones, desde hace 15 años, las principales son tres, Frizzera (cuadro 3), Nalesnik (cuadro 4), Knowles (cuadro 5)

### Anticuerpo Monoclonal OKT3 (Anti Cd 3)

Es un fármaco inmunosupresor biológico, empleado en rechazo post trasplante que no responde a corticoides y/o azatioprina. El anticuerpo se une a la célula T en su complejo molecular CD3, porción epsilon. Interactúa con el receptor para celular T (TCR) produciéndose el fenómeno de opsonización mediada por complemento y secundariamente destrucción de la célula T, con profunda depleción de células T circulantes, también inhibe la habilidad de la célula para reconocer a antígenos.

La efectividad contra rechazo del fármaco esta bien descrita en pacientes post-trasplantados renales, hepáticos, pancreáticos,

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

pulmonares y de corazón. Los efectos tóxicos son: fiebre, nefrotoxicidad, diarrea, edema pulmonar, infección por virus, hongos, herpes, bacterias, y PTLD que incluye a los linfomas en un 0.8%.

El riesgo de desarrollar PTLD-linfoma es mayor cuando se administra concomitantemente con ciclosporina y azatioprina, se sugiere disminuir o suspender otros fármacos inmunosupresores 2 semanas antes de usar OKT3.

### Tacrolimus

Este fármaco altera la función de la célula T, es un macrólido producto del *Streptomyces tsukubaensis*. El compuesto activo es el FK 506 TRL. Actúa mediante complejos FK que se unen a proteínas para inhibir la actividad de las fosfatasa de calcineurina, evitando la migración de factores nucleares de células T del citoplasma al núcleo. Se emplea en pacientes post trasplantados hepáticos, renales, de corazón, páncreas y combinados corazón pulmón.

Los efectos colaterales son náuseas, vómitos, diabetes, hipertensión arterial, y propensión a las infecciones bacterianas. Infección por virus herpes zoster y tendencia a las neoplasias en un 0,08 %

### **VIRUS EPSTEIN BARR ( EBV)**

Pertenece a la familia *Herpes viridae*, subfamilia linfocriptovirus, posee un virión de 150 nm de diámetro, con un genoma de cadena simple de DNA, el virus se replica en el núcleo y madura por apolotamiento a través de la membrana nuclear adquiriendo una envoltura parte de la misma membrana. Se replica en las células epiteliales de la nasofaringe y en glándulas salivales (especialmente la parótida), es eliminado en forma de viriones en la saliva y posteriormente es alojado en los linfocitos B del tejido linfático de la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

mucosa orofaríngea, normalmente la infección aguda es autolimitada.

El EBV penetra a los linfocitos gracias a una envoltura de glicoproteína (gp 350/ gp 220) que se une al un receptor de membrana del complemento CR2, CD 21, C3d, normalmente el CD 21 se relaciona con la activación de la célula B por medio de inmunoglobulinas o complemento. La infección aguda es la mononucleosis infecciosa, posteriormente el virus es excretado en la saliva por varios meses e inclusive de por vida, la excreción crónica es mas frecuente en países en vías de desarrollo, en los niños pequeños, viejos y mujeres embarazadas; la mayoría de los lactantes son infectados en los primeros dos años de vida, de manera subclínica. El síndrome febril es casi desconocido en países en vías de desarrollo, en los países desarrollados en cambio, la infección es adquirida entre los 15 y 25 años, a esta edad el 80% de las personas ya se infectaron principalmente por la saliva o por vía sexual (los varones homosexuales tienen alta tasa de seropositividad ) y raramente por transfusiones de sangre, con un cuadro clínico florido.

El virus puede ser detectado en sangre periférica de pacientes febriles o en la saliva de los portadores crónicos, se solicitan anticuerpos heterófilos específicos; los doctores Paul y Bunnell encontraron que el suero de los pacientes infectados aglutinaba eritrocitos, ahora sabemos que las aglutininas son anticuerpos heterófilos de IgM. En la actualidad se usa la prueba de aglutinación de eritrocitos de caballo, prueba no siempre fidedigna pues puede ser negativa en niños pequeños.

El EBV es el virus más reconocido en el desarrollo de linfomas, es un poderoso activador policlonal y transformador de los linfocitos B convirtiéndolos en células inmortales, que morfológicamente corresponden a inmunoblastos activados que secretan una variedad de citocinas e inmunoglobulinas, algunas de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

éstas son factores de crecimiento para células B. Mediante un mecanismo autocrino de estimulación, durante la mononucleosis infecciosa la proliferación de inmunoblastos en la sangre y el sistema retículo endotelial provocan el cuadro clínico de fiebre, linfadenopatía, astenia y adinamia, en esta fase pocas células B atípicas portadoras de EBV aparecen en sangre periférica, la mayoría son linfocitos T y células asesinas naturales (NK) encargadas de controlar la infección aguda y eliminar a los inmunoblastos de manera efectiva, sin embargo pese a que los inmunoblastos desaparecen, el VEB persiste en una pequeña parte de las células B en reposo infectadas por plásmidos producto de la destrucción de los inmunoblastos.

Los inmunoblastos expresan 6 antígenos nucleares de Epstein Barr EBNA-1, 2, 3, 3b, 3c, y LP y 3 antígenos de membrana latentes (LMP) 1, 2A y 2B. Las células B en reposo expresan solamente en EBNA 1 por lo que no son reconocidas por el sistema inmune.

La expresión de EBNA2 es esencial para la activación de células B y el LMP activa al gen bcl-2 evitando la apoptosis. (19 )

El EBV expresa 9 proteínas de superficie, 8 de las cuales son reconocidas por el HLA (antígeno humano leucocitario) provocando que las células de defensa destruyan a los inmunoblastos, esto en personas sanas, sin embargo los inmunocomprometidos sucumben a una enfermedad linfoproliferativa progresiva.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

### **Inmunodeficiencia de anticuerpos**

Agammaglobulinemia ligada al X  
Síndrome de hiper IgM (ligado al X o no)  
Deficiencia selectiva de IgA  
Deficiencia selectiva de IgG  
Inmunodeficiencia común variable

Otros: deficiencia de cadena pesada de IgG, deficiencia de cadena  $\kappa$ , deficiencia de anticuerpos con Ig. Normales, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.

### **Inmunodeficiencia combinada**

Inmunodeficiencia combinada severa (ligada al X o autosómica recesiva)

Otros: deficiencia de adenosin deaminasa, deficiencia de MHC clase II, disgénesis reticular, deficiencia selectiva de CD4-CD7, CD8, CD 3 $\alpha$ - DC 3 $\gamma$ , IL-2, deficiencia múltiple de citocinas

### **Inmunodeficiencias asociada a síndromes con anomalías fenotípicas**

Síndrome de Wiscott Aldrich  
Ataxia Telangiectasia  
Anomalia de DiGeorge

### **Defectos en la función fagocítica**

Síndrome de Chédiak Higashi  
Síndrome de Shwachman  
Enfermedad crónica granulomatosa  
Defecto en la adhesión de leucocitos  
Defecto de la G6PD en neutrófilos  
Deficiencia de mieloperoxidasa

**Cuadro 1. CLASIFICACION de INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DE LA OMS - 1995**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **INMUNODEFICIENCIAS ASOCIADAS O SECUNDARIAS A OTRAS PATOLOGÍAS**

### **Inestabilidad cromosómica**

Síndrome de Bloom

Anemia de Fanconi

ICF- Síndrome de Inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica, y anomalías faciales

Síndrome de ruptura de Nijmegen

Síndrome de Shekel

Síndrome de Xeroderma

### **Defectos cromosómicos**

Síndrome de Down

Síndrome de Turner

### **Anormalidades esqueléticas**

Displasia esquelética de extremidades cortas

Hipoplasia del cartilago - cabello

### **Inmunodeficiencia con retraso generalizado del crecimiento**

Displasia ósea de Schimke

Inmunodeficiencia con ausencia de pulgares

Síndrome de Dubowitz

Retardo del crecimiento con alteraciones faciales

Progeria

### **Inmunodeficiencia con defectos dermatológicos**

Albinismo parcial

Diskeratosis congénita

Síndrome de netherton

Acrodermatitis ectodermal

### **Defectos metabólicos hereditarios**

Deficiencia de transcobalamina

Acidemia metilmalónica

Aciduria hereditaria Tipo I

Deficiencia de carboxilasa Blotín dependiente

Mannosidosis

Enfermedad por atesoramiento de glucógeno tipo 1b

### **Hipercatabolismo de inmunoglobulinas**

Hipercatabolismo familiar

Linfangiectasia intestinal

### **Otros**

Síndrome de hiper IgE

Candidiasis mucocutánea crónica

Hipoesplenía o esplenía congénita

**Cuadro 2. CLASIFICACION de INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS DE LA OMS - 1995**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **CLASIFICACION DE LOS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS POST -TRASPLANTE.**

Hiperplasia reactiva linfoide no especifica ( actualmente no considerada como TLP)  
Hiperplasia atípica linfoide  
Hiperplasia polimórfica difusa de células B  
Hiperplasia polimórfica difusa de células B atípica  
Linfoma de células B polimórfico difuso  
Sarcoma inmunoblástico de células B

### **Cuadro 3**

**Lesiones linfoides en pacientes post-trasplantados según Frizzera y col y modificada por Shapiro y col**

Hiperplasia reactiva difusa plasmática  
Infección por EVB que se asemeja a la mononucleosis infecciosa.  
PTLD polimórfica  
PTLD monomórfica  
PTLD polimórfica mínima

### **Cuadro 4**

**Clasificación de los PTLT según Naleskin y modificada por Wu.**

Tumores de células grandes monomórficos  
Tumores polimórficos clonales según estudio genético de Ig y análisis para EBV por DNA.  
Tumores polimórficos para VEB pero no para análisis de genética  
Tumores polimórficos no clonales.  
Tumores mixtos clonales y no clonales.

### **Cuadro 5**

**Modelos de trabajo para PTLT según Locker y Nalesnik.**

Swerlow S. Classification of the post transplant lymphoproliferative disorders from the past to the presents. Sem Diag patol 1997;14:2-7

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

la frecuencia de inmunodeficiencias iatrogenicamente inducidas por la terapia inmunosupresora posterior al trasplante y las debidas a infección por HIV es cada vez mayor, e incluso el número de pacientes con inmunodeficiencias congénitas ha aumentado, debido a un mejor diagnóstico. De igual manera, la sobrevida de todos ellos ha incrementado gracias a la mejoría en el tratamiento y cuidado de las infecciones, al desarrollo de nuevas tecnologías destinadas al trasplante de órganos, a la terapia de reemplazo en los inmunodeficientes congénitos y a la aparición de nuevos esquemas antiretrovirales para el tratamiento del SIDA. Este incremento en la sobrevida ha sido paralelo al aumento en la incidencia de trastornos linfoproliferativos, incluyendo linfomas y leucemias, habiéndose encontrado una relación directa con la infección por virus de Epstein Barr y el desarrollo de estos procesos linfoproliferativos.

## **JUSTIFICACIÓN**

En México no existen reportes acerca de la incidencia de neoplasias linfoides en la mayoría de estos grupos de inmunodeficiencias y en nuestro hospital nunca se ha realizado un análisis integral que relacionen inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y la presencia de neoplasias linfoides malignas. La búsqueda de asociación entre estas neoplasias y el virus Epstein Barr tampoco ha sido documentada en nuestro medio.

Debido al incremento gradual en el número de los pacientes post trasplantados y con SIDA es necesario conocer la frecuencia y el comportamiento de las neoplasias linfoides en estos pacientes de pacientes.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **OBJETIVOS**

### **GENERALES**

Identificar la frecuencia de pacientes con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas por VIH o inmunosupresión farmacológica posterior a trasplante que desarrollaron neoplasias linfoides malignas

Establecer la asociación con las neoplasias linfoides malignas que se presentan en pacientes con inmunodeficiencias y el virus Epstein Barr.

### **ESPECIFICOS**

Determinar el tipo de neoplasia

Determinar el inmunofenotipo de la neoplasia

Describir la presentación clínica

Evaluar la evolución de la enfermedad

Evaluar el tratamiento empleado

Evaluar la supervivencia libre de enfermedad

Evaluar el tiempo de latencia desde el diagnóstico de la enfermedad y la neoplasia

## **MATERIAL Y METODOS**

El presente trabajo constituye un estudio de tipo transversal de cohorte retrospectivo.

Unidad de Investigación: Neoplasias Linfoides en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.

### **Variables a estudiar**

- Tipo de Inmunodeficiencia
- Tipo de neoplasia
- Inmunofenotipo
- Asociación con el virus de EB
- Quimioterapia Empleada
- Sobrevida libre de enfermedad
- Sobrevida Global

### **Criterios de Inclusión**

- Edad menor de 18 años
- Diagnóstico de Neoplasia Linfoide establecido sobre la base del estudio histopatológico y de inmunohistoquímica en el caso de linfomas o citomorfológico de leucemias .
- Inmunodeficiencia conocida, identificada al momento del diagnóstico de neoplasia linfoide o durante su tratamiento.

### **Criterios de Exclusión**

- Expediente incompleto
- Abandono de tratamiento

### **Criterios de Eliminación**

Pacientes inmunocomprometidos por enfermedades autoinmunes.

Paciente en el cual la revisión del estudio histopatológico descarte neoplasias linfoides.

Paciente con síndrome linfoproliferativo policlonal

## **DEFINICIONES OPERACIONALES**

### **Inmunodeficiencia primaria**

Diverso grupo de enfermedades del sistema inmunitario de origen hereditario, caracterizadas por defectos en la inmunidad celular, humoral o ambas que condicionan infecciones severas a repetición durante la niñez y que se acompañan además de incremento en el riesgo de neoplasias.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **Inmunodeficiencia secundaria**

Trastorno del sistema inmune humoral o celular, secundario a infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o al uso de medicamentos inmunosupresores, que condiciona infección severa, síndrome linfoproliferativo o neoplasias secundarias.

## **Neoplasia linfoide**

Expansión clonal incontrolada de células de linaje linfoide en diferentes etapas de maduración y diferenciación, de estirpe T, B o indiferenciados.

## **Virus Epstein Barr**

Virus DNA de la familia herpes, linfocriptovirus, con envoltura que permite su entrada a los linfocitos y persiste de por vida como plásmidos en las células B en reposo. Se constituye en un poderoso activador policlonal y transformados de los linfocitos B a quienes convierte en inmortales base de la neoplasia.

## **Técnicas de diagnóstico:**

Se realizó la búsqueda de VEB por tres métodos de biología molecular:

a) Inmunohistoquímica en búsqueda de LMP-1

b) Por P.C.R. en búsqueda de DNA genómico de las secuencias en primers de EBNA 1 y EBNA 2 del virus.

c) por hibridación in situ utilizando primers para EBER- 1

### **Falla a tratamiento**

Falta de control de la enfermedad empleando el estandar establecido de tratamiento.

### **Análisis estadístico.**

Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes de las variables incluidas.

El cálculo de la muestra se hizo en base a la incidencia reportada de Leucemia Aguda en nuestro hospital y a la incidencia de proceso infecciosos tempranos descrita en la literatura.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **RESULTADOS**

De un total de 838 más casos con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas tratados en el Hospital Infantil de México en un periodo de 10 años, encontramos 8 pacientes de neoplasias linfoides malignas. La frecuencia total de cáncer en nuestro grupo de estudio fue de 0,95 %.

De estos 8 casos, 67 correspondieron a inmunodeficiencias congénitas, 5 con síndrome de Wiscot Aldrich, 2 con síndrome de hiper IgM, 7 con Síndrome de Di George, 10 con Síndrome de Chediack Higashi, 5 con Síndrome de Bruton, 10 con inmunodeficiencia variable común, 4 con deficiencia selectiva de IgG y 24 con ataxia telangiectasia, en este grupo de estudio solo se encontraron a dos pacientes con neoplasias, uno con síndrome de Bruton y LNH y el otro con ataxia telangiectasia que desarrollo leucemia , con una frecuencia de 2,9 %.

Encontramos 250 casos de SIDA y entre ellos, sólo un paciente con LNH, lo que nos da una frecuencia de 0,4 % en este grupo.

En el periodo de 10 años se realizaron un total de 521 transplantes, encontrando 5 casos de LNH entre ellos con una frecuencia de 0,95.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Hubo 478 trasplantes renales, 115 antes del año 1997 y 363 después de este año. En este grupo 3 pacientes desarrollaron LNH, con una incidencia de 0,62 % de neoplasias.

Los pacientes trasplantados de hígado fueron 12 y 2 casos de LNH en este grupo, con una incidencia de 16.6%. Se realizaron 23 trasplantes de médula ósea y 8 de corazón, no encontrando neoplasias linfoides en estos dos grupos.

En nuestro grupo de 8 pacientes, todos con excepción de un post-trasplantado renal, fueron de sexo masculino, con una relación de 7 a 1 varones sobre mujeres. La edad de presentación fue variable y no se encontró un predominio de edad.

Con excepción del paciente con SIDA, que debutó con linfoma, el tiempo medio transcurrido del diagnóstico de la inmunodeficiencia o el inicio de la terapia inmunosupresora al desarrollo de la neoplasia fue de 22.2 meses, con un rango de 2 a 72 meses, siendo menor en la mayoría de los pacientes post-trasplantados.

El diagnóstico se estableció por patología en 7 de los casos, en uno se realizó en aspirado de médula ósea. Hubo solo un caso de Leucemia Aguda Linfoblástica variedad L2, el resto correspondieron

a LNH, las variedades histológicas fueron células grandes en 3 casos y Burkitt en 4 . El inmunofenotipo fue de células B en todos los casos.

En cuanto a la presentación clínica, 7 de los pacientes tuvieron adenomegalias, que fueron masivas en 4 de ellos: en el paciente con SIDA, en el de ataxia telangiectasia, en un post trasplantado renal y en otro post trasplantado de hígado. La hepatoesplenomegália estuvo presente en 5 de los 8 pacientes de nuestra serie. El paciente con agammaglobulinemia tipo Bruton y un post-trasplantado hepático tuvieron una etapa temprana, todos los demás casos se presentaron con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. El paciente con SIDA y los tres post trasplantados renales, mostraron invasión a múltiples sitios y un comportamiento rápidamente progresivo. Se encontró infiltración primaria a SNC en dos de los pacientes post trasplantados renales, uno con afectación meníngea y el otro con lesión tumoral en parénquima cerebral, ambos fallecieron. El paciente con SIDA fue el único caso con tumor mediastinal.

El tratamiento empleado fue con disminución de la inmunosupresión en los todos los PT, y quimioterapia en un caso con vincristina, L asparaginasa, daunorrubicina y dexametasona. De los dos que se presentaron con etapa temprana solo uno recibió quimioterapia con

ifosfamida, etopósido, bleomicina, arabinocido de citosina y altas dosis de metotrexate.

Los post-trasplantados hepáticos y el paciente con agammaglobulinemia tipo Bruton se encuentran vivos sin evidencia de actividad tumoral, remitieron al mes y dos meses del diagnóstico de linfoma. El paciente con ataxia telangiectasia que desarrollo leucemia presentó recaída aislada a testículos a 7 meses de suspendida la quimioterapia, este paciente se encuentra en remisión, aun bajo tratamiento.

Hubo cuatro defunciones en este grupo de pacientes, que ocurrieron en los tres post trasplantados renales y en el paciente con SIDA, todos fallecieron al mes del diagnóstico. La figura 1 muestra la curva de sobrevida global de todo el grupo a partir del diagnóstico de neoplasia linfoide maligna.

La esquematización del tipo de neoplasia, y características generales de los pacientes se encuentran en las Tablas 1 y 2

## Caso 1.

### ATAXIA TELANGIECTASIA

Masculino, con diagnóstico de ataxia telangiectasia a los 5 años de edad. A los 11 años de edad se presenta con palidez, adenomegalias y hepatoesplenomegalia. La biometría hemática mostraba leucocitos 202,000, Hb 9.0 g/dl y plaquetas 180,000. Se establece diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica por aspirado de médula ósea, catalogada como de alto riesgo por edad e hiperleucocitosis; el inmunofenotipo célula pre B, no se realizó estudio citogenético ni molecular. Mostró respuesta lenta a quimioterapia, con persistencia de mas de 5% de blastos el día 14, alcanzando remisión completa a 45 días. Recibe dos años y medio de quimioterapia con multiagentes. A siete meses de haber suspendido electivamente el tratamiento presenta aumento de volumen en ambos testículos, el aspirado de MO y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) descartaron actividad en estos sitios. La biopsia testicular demostró infiltración leucémica. Recibió radioterapia testicular a dosis de 2400 cGy, reiniciando quimioterapia sistémica e intratecal. El paciente se encuentra actualmente en remisión completa, aun bajo tratamiento. El estudio de PCR para búsqueda de EBNA1 fue positivo y EBNA2 negativo del tejido obtenido de la biopsia testicular

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Caso 2**

### **SIDA**

Masculino de 5 años, antecedente de madre con retraso mental y múltiples parejas sexuales fallecida por SIDA. A la edad de 5 años, el paciente se presenta con fiebre, pérdida de peso y anorexia. Clínicamente con grandes crecimientos ganglionares en cadenas cervicales y axilares, hepatoesplenomegalia y gran masa mediastinal. La biopsia y aspirado de médula ósea confirmaron infiltración por células linfoides malignas, el estudio de inmunohistoquímica mostró positividad para Cd 20 +, con CD10, CD3, y cadenas kappa y lambda citoplasmáticas negativos. Por las malas condiciones generales no se realizó biopsia ganglionar, inicia tratamiento antiretroviral, falleciendo por progresión neoplásica a un mes del diagnóstico antes de iniciar tratamiento oncológico. El análisis por PCR del tejido obtenido de la biopsia de médula ósea para búsqueda de EBNA1 positivo y EBNA2 negativo.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### Caso 3

#### AGAMMAGLOBULINEMIA TIPO BRUTON

Masculino con diagnóstico de agammaglobulinemia tipo Bruton a los 3 años de edad, manejado con gammaglobulina intravenosa durante 9 meses. A los 3 años 9 meses de edad se detectan adenomegalias cervicales posteriores derechas. La biopsia ganglionar confirmó el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes de estirpe B con positividad para CD20 en todas las células neoplásicas, cadenas kappa y lambda positivas en algunas de ellas y ALK negativo. Las tomografías computadas de tórax y abdomen descartaron crecimientos ganglionares en estos sitios. El aspirado y biopsia de médula ósea, al igual que el análisis de LCR fueron negativos para infiltración por células malignas. El caso fue catalogado como Etapa I. Recibió 4 cursos de quimioterapia con una combinación de Ifosfamida, Etopósido, Bleomicina, Arabinósido de citosina y altas dosis de Methotrexate. El paciente se encuentra fuera de tratamiento, libre de enfermedad recibiendo gammaglobulina mensual. El estudio de PCR para búsqueda de EBNA1 fue positivo y EBNA2 negativo del tejido obtenido de la biopsia ganglionar.

## Caso 4

### POST TRASPLANTE RENAL

Masculino con diagnóstico de uropatía obstructiva por malformación de vías urinarias desde los 3 años de edad, manejado con cirugías múltiples, a los 8 años 5 meses desarrolla insuficiencia renal crónica terminal e ingresa a programa de diálisis peritoneal, a los 11 años dos meses es sometido a trasplante renal de donador vivo relacionado posteriormente inmunosupresión en base a azatioprina, prednisona, ciclosporina. . Dos meses después del trasplante presenta rechazo agudo leve confirmado por biopsia renal, se decide terapia de rescate con OKT3 por 11 días con mejoría por lo que se reinicia ciclosporina, azatioprina y prednisona, inmediatamente después el paciente desarrolla fiebre constante, adenomegalias cervicales retroauriculares y axilares bilaterales, además de incremento persistente de las transaminasas con IgM positiva para virus Epstein Barr, se atribuye hepatitis a EBV, DHL 4770 . Biopsia ganglionar informa hiperplasia linfoide atípica, AMO neg. El paciente persiste febril y presenta alucinaciones, somnolencia, se toma LCR compatible con meningitis aséptica ( leucocitosis con 80 % de linfocitos y monocitos, hipogluorraquia) TC de cráneo con edema cerebral leve. Se detecta rechazo renal irreversible se realiza nefrectomía a 2 meses 20 días del trasplante, informe de patología refiere enfermedad linfoproliferativa post trasplante con zonas de atipia sugestivas de linfoma, inmunohistoquímica, positivo para CD 20 kappa, lambda y CD3 .

El paciente presenta deterioro clínico con mayor depresión neurológica, aplasia medular, neumonitis intersticial y sobreinfección por gram negativo multirresistente, desarrolla CID, falla orgánica múltiple y fallece a los 3 meses 20 días del trasplante.

El estudio de PCR para búsqueda de EBNA1 fue positivo y EBNA2 negativo del tejido obtenido de la biopsia ganglionar.

### **Caso 5**

#### **POST TRASPLANTE RENAL**

Masculino 7 años 5 m, en quien se estableció diagnóstico al mes de edad de insuficiencia renal terminal secundaria a síndrome de Prune Belly con displasia renal izquierda y riñón derecho hipofuncionante. Fue sometido a trasplante de donador vivo relacionado a los 2 años 9 meses de edad, esquema de inmunosupresión con azatioprina, prednisona y ciclosporina. Presenta primer rechazo a 4 meses del trasplante que responde a bolos a metilprednisolona, segundo rechazo a 29 meses del trasplante, manejado con metilprednisolona, sin respuesta, OKT3, sin respuesta posteriormente tacrolimus por un mes, y continua con prednisona y ciclosporina azatioprima.

A 4 años 10 meses del trasplante presenta un cuadro de neumonía acompañado de adenomegalias cervicales, axilares, peribronquiales, hepato y esplenomegalía. La biopsia renal confirma rechazo, mostrando infiltración por neoplasia linfóide monomórfica, con positividad para CD 20 en 70% de las células, kappa en 20% y lambda en 20%. No se realizó

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

biopsia de ganglio. La Biometría hemática reporta 52.700 leucocitos con 90% de linfocitos, aunque el aspirado de médula ósea fue negativo a infiltración. P.C.R para VEB positivo, se disminuye tratamiento inmunosupresor y se inicia ganciclovir, presenta insuficiencia renal, es sometido a hemodiálisis, presenta crisis convulsivas, hemorragia intraparenquimatosa, datos de CID , falla orgánica múltiple y fallece, a 1 mes 4 días.

No se realizó estudio de EBNA 1 y EBNA 2 ( no contamos con muestra de patología)

## Caso 6

Femenino con diagnóstico de esclerosis focal y segmentaria a la edad 4 años 2 meses. Sometida a trasplante renal de donador vivo relacionado 5 meses después del diagnóstico. Se le dió esquema inmunosupresor con ciclosporina, azatioprima, y prednisona. Dos meses después del trasplante presenta rechazo agudo grave tratado con metilprednisolona, OKT3 y tacrolimus durante un mes por falta de respuesta . Al remitir continuó con ciclosporina, azatioprima y prednisona.

Seis meses después del transplante acude por fiebre, crisis convulsivas y cefalea. El examen de líquido cefalorraquídeo era compatible con meningitis aséptica, los cultivos fueron negativos y la serología en<sup>36</sup> sangre y

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

LCR positiva para *paramixovirus*. La tomografía computada de cráneo mostraba una lesión cerebral redondeada frontoparietal con edema perilesional. La tomografía abdominal con lesiones nodulares en el riñón trasplantado y en lóbulo hepático derecho infiltración intersticial que forma nódulos pequeños, esplenomegalía. Se realizó laparotomía para toma de biopsias de hígado, riñón, bazo y ganglios, que demostraron linfoma no Hodgkin difuso de células grandes de alto grado inmunoblástico con positividad para CD20 en 90% de las células en riñón trasplantado e hígado. Las biopsias y aspirado de médula ósea descartaron infiltración neoplásica.

Recibió quimioterapia con daunorrubicina, vincristina, L-asparaginasa y dexametasona, sin respuesta. Se suspendió tratamiento por solicitud de la familia, falleciendo poco tiempo después por progresión de la enfermedad. El estudio de PCR para búsqueda de EBNA1 fue positivo y EBNA2 negativo del tejido obtenido de la biopsia de lóbulo hepático.

### Caso 7

#### POST TRASPLANTE HEPÁTICO

Masculino 3 años, con diagnóstico de tirosinemia tipo I y cirrosis hepática al año 6 meses de vida. Sometido a trasplante hepático de donador vivo relacionado a los 2 años 11 meses, inmunosupresión en base a tacrolimus. A 8 meses del trasplante presenta adenomegalias cervicales bilaterales (hepatomegalía no valorable) y lesión ulcerada en mucosa gingival<sup>37</sup> -

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

palatina que infiltra ambos cuadrantes, se toma biopsia que informa la presencia de linfoma mixto de células T y B, Kappa positivo en 50% de las células, Lambda positivo en 40% de las células, LMP I VEB + 3 % de las células. CD3 positivo en 40% de las células por rechazo CD 45 RO positivo en 20% de las células, CD 45 LCA positivo en 100% de las células. Al mismo tiempo en el segmento medio de lóbulo basal de pulmón se identifica lesión que no tiene repercusión clínica, TC de abdomen informa adenomegalias mesentéricas, PCR para VEB positiva, EBER +. Se disminuye inmunosupresión AMO y BBMO negativos a infiltración, posteriormente el paciente es intervenido en 3 oportunidades por perforaciones intestinales que informan la presencia de PTLD. Presenta crisis convulsivas, se toma RMN de cráneo informa lesiones corticales parietales bilaterales sugestivas de infiltración por linfoma LCR negativo a infiltración. Tras el retiro completo de inmunosupresión 1 mes después de iniciado el cuadro, signo-sintomatología involuciona desapareciendo la lesión pulmonar, en cerebro y adenomegalias la remisión completa se obtiene a 1 mes y 13 días. Al momento sin enfermedad aparente.

El estudio de PCR para búsqueda de EBNA1 fue positivo y EBNA2 negativo del tejido obtenido de la biopsia de intestino.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Paciente	Inmunodeficiencia	Edad	Sexo	Latencia	Neoplasia	Condición actual
1	Ataxia telangiectasia	11 a	M	72 meses	Leucemia	VLE en tratamiento
2	SIDA	5 a	M	1 meses	LNH	MCE
3	S.Bruton	3 a9m	M	9 meses	LNH	VLE
4	P. Trasplante renal	11	M	3 meses	LNH	MCE
5	P. Trasplante renal	4a 10m	M	57 meses	LNH	MCE
6	P. Trasplante renal	5 a2m	F	6 meses	LNH	MCE
7	P. Trasplante hígado	3 a7m	M	2 meses	LNH	VLE
8	P. Trasplante hígado	3 a4m	M	2 meses	LNH	VLE

**Tabla 1 Características generales de 8 pacientes con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas que desarrollaron neoplasias linfoides malignas**

VLE = vivo libre de enfermedad

MCE = muerto con enfermedad

LNH = linfoma no Hodgkin

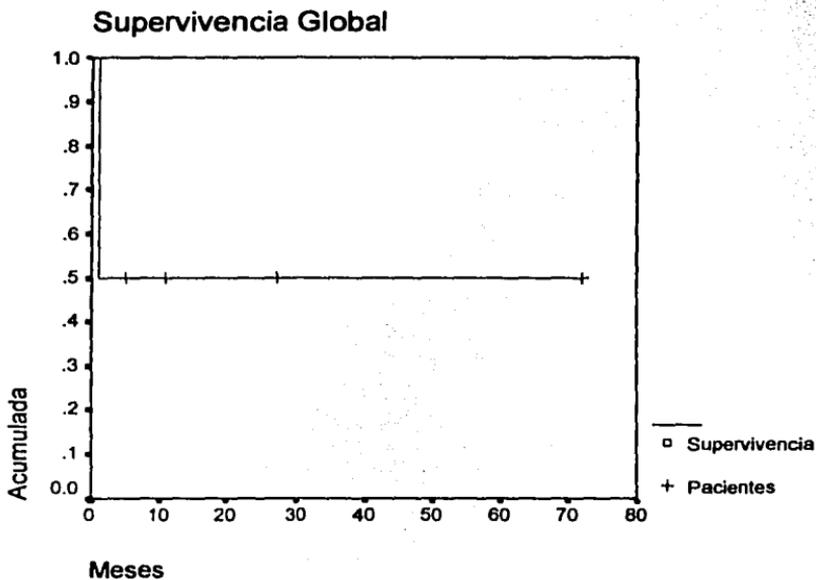
Paciente	Neoplasia	Variiedad	Inmunofenotipo	EBNA1	EBNA2	EBER	LMP1
1	Leucemia	L2	CD10, 19,20	Pos	ND	ND	ND
2	LNH	T. Burkitt	CD 20	Pos	ND	ND	ND
3	LNH	Difuso de cel. Grandes	CD20,λ,κ	Pos	ND	ND	ND
4	LNH	T. Burkitt	CD20	Pos	ND	ND	ND
5	LNH	T. Burkitt	CD20, λ, κ	NR	ND	ND	Pos
6	LNH	Difuso de cel grandes inmunoblástico	CD 20	NR	ND	ND	ND
7	LNH	T Burkitt	CD20, 45, λ, κ	Pos	ND	Positivo	Positivo
8	LNH	Difuso de cel. Grandes	CD20, 45	ND	ND	Positivo	Positivo

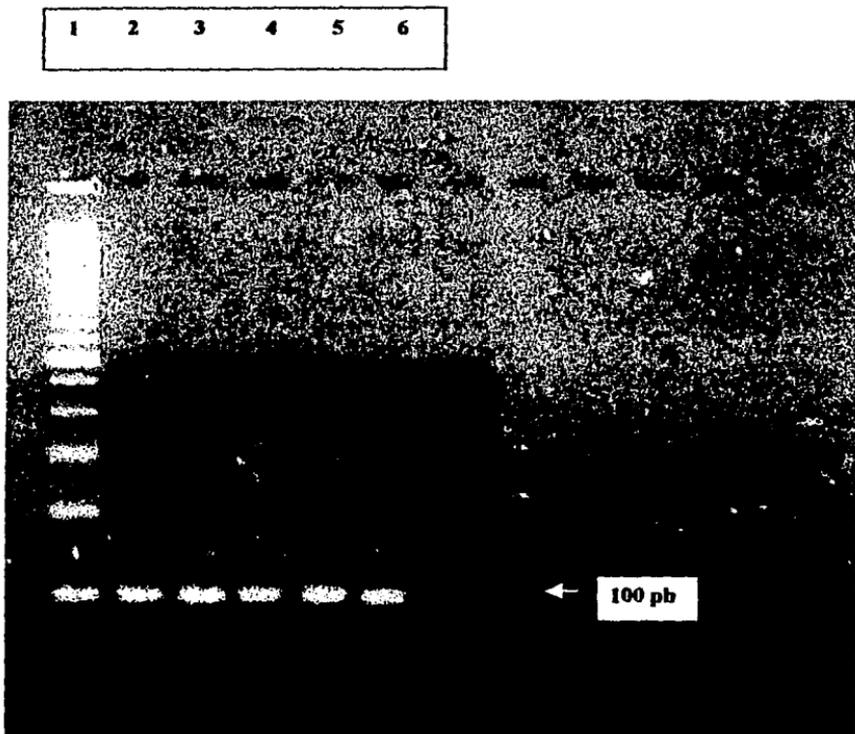
**Tabla 2. Características de las neoplasias linfoides de pacientes con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas y su asociación con el virus de Epstein Barr.**

ND= no determinada

Pos = positivo

Gráfico 1





**Figura 2** Detección por PCR del virus de Epstein Barr en DNA extraído del tumor, empleando primers para EBNA 1.

Línea 1: marcador molecular,

Línea 2: paciente 4,

Línea 3: paciente 2

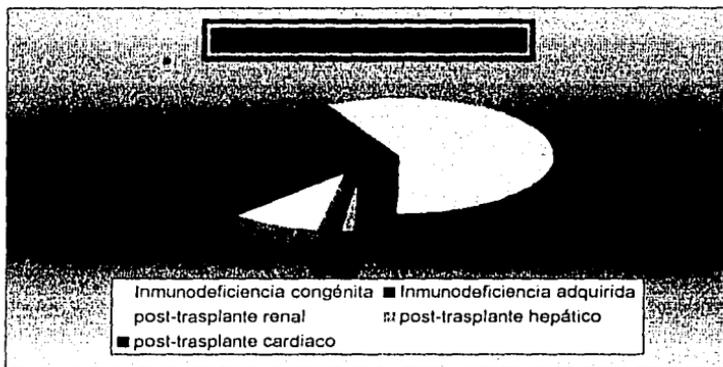
Línea 4: paciente 3

Línea 5 paciente 7

Línea 6: paciente 6.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRÁFICO 3**

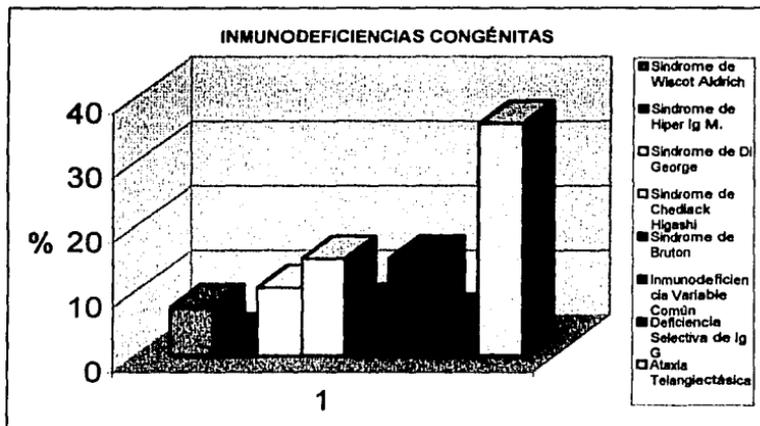


**FRECUENCIA DE NEOPLASIAS EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA ADMITIDOS AL HIM DE 1992 AL 2002**

TIPO DE INMUNODEFICIENCIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE	NEOPLASIA	PORCENTAJE
Inmunodeficiencia congénita	76	9.2	2	2.63
Inmunodeficiencia adquirida	250	30.3	1	0.4
post-trasplante renal	478	58	3	0.63
post-trasplante hepático	12	1.5	2	16.7
post-trasplante cardíaco	8	0.98	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>824</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>0.97</b>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**GRÁFICO 4**



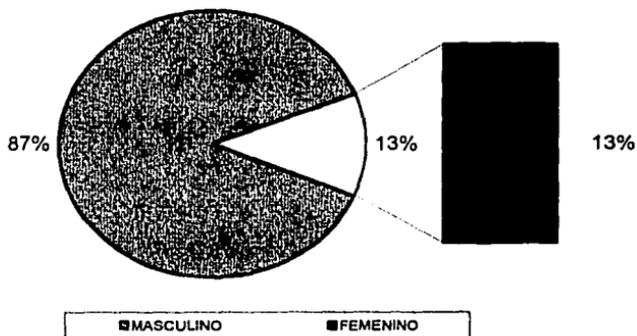
**CASOS DE INMUNODEFICIENCIA CONGÉNITA ASOCIADAS  
CON NEOPLASIA**

TIPO DE INMUNODEFICIENCIA	PORCENTAJE	NEOPLASIA
Síndrome de Wiscot Aldrich	7.46	0
Síndrome de Hiper Ig M.	2.98	0
Síndrome de Di George	10.44	0
Síndrome de Chediack Higashi	14.9	0
Síndrome de Bruton	7.46	1
Inmunodeficiencia Variable Común	14.9	0
Deficiencia Selectiva de Ig G	5.97	0
Ataxia Telangiectásica	35.8	1
TOTAL	100	2

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**GRÁFICO 5**

**DISTRIBUCIÓN DE GÉNERO DE PACIENTES CON  
NEOPLASIA**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **DISCUSION**

En este trabajo se reporta una serie de 8 pacientes con neoplasias linfoides malignas asociadas a inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, tratados en el Hospital Infantil de México en un periodo de 10 años.

Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar neoplasias linfoides malignas. En inmunodeficiencias congénitas, el riesgo de desarrollar LNH es 10,000 veces mayor que la población en general (9), en los pacientes con SIDA este riesgo está alrededor de 5 a 10%(3).y en los pacientes sometidos trasplante de órganos, los LNH alcanzan hasta un 10 % dependiendo del tipo de trasplante y la inmunosupresión usada. (12) La incidencia encontrada en nuestra población se encuentra por debajo de estas cifras en los distintos tipos de inmunodeficiencias analizadas.

De acuerdo con observaciones previas, la mayor parte de las neoplasias linfoides que se presentan en asociación con estos padecimientos corresponden a LNH de células B. En nuestra serie encontramos un sólo caso de Leucemia Aguda Linfoblástica y el

resto fueron LNH, demostrando en todos ellos linaje B, lo que concuerda con lo reportado en registro de cáncer e inmunodeficiencia de Minneapolis-Minnesota, en el cual de los inmunodeficientes que desarrollaron neoplasias, un 50.4% fueron linfomas no Hodgkin , un 12,6% leucemias, un 9,2% adenocarcinomas , 8.6% enfermedad de Hodgkin y casi un 20% otras neoplasias, la prevalencia de LNH versus leucemia fue de 65 y 18 % respectivamente.(3).

Los LNH asociados con inmunodeficiencia son típicamente extraganglionares, particularmente del tracto gastrointestinal y cerebro.(20) Casi todos son de alto grado y raramente de grado intermedio.(21) Datos que coinciden con los hallazgos de nuestra serie, en que todos los casos correspondieron a neoplasias de alto grado de malignidad, en nuestra serie dos de los pacientes presentaron compromiso en SNC, uno linfoma de y otro con infiltración meníngea, uno de los pacientes también se presentó con masa mediastinal. Y un post-trasplantado de hígado con infiltración a diversos niveles del tracto gastrointestinal.

La edad de presentación varía de acuerdo al tipo de inmunodeficiencia y ocurre tan pronto como al año y 6 meses en la inmunodeficiencia severa combinada (22) a los 7-8 años en el

síndrome de hiper IgM y es tardía en la inmunodeficiencia variable común(23). En el caso del síndrome de Wiscot Aldrich el riesgo de LNH se incrementa con la edad, con un pico a los 6 años.(24). En nuestra serie la edad no tubo una correlación clínica, probablemente por la diversidad de las inmunodeficiencias.

Debido a la mejora en las técnicas de trasplante de órganos, y la sobrevida más larga que alcanzan estos pacientes una importante complicación de los pacientes post-transplantados son los síndromes linfoproliferativos (SLP), incluyendo el LNH. De los 8 pacientes descritos en esta serie, 5 casos, el 62,5 % estuvieron asociados con el uso de terapia inmunosupresora postrasplante.

El riesgo de desarrollar SLP post-trasplante varia dependiendo del órgano transplantado y de la terapia inmunosupresora empleada es mayor si se combinan los fármacos, , siendo de aproximadamente 10% en aquellos que reciben un trasplante combinado, corazón y pulmón, de 1 % en los de riñón (12) con un riesgo de 11.5% en los pacientes transplantados de médula ósea (13) y De los 5 pacientes post-trasplantados que desarrollaron neoplasias linfoides malignas, 3 ocurrieron después de trasplante renal de un total de 478 realizados

El único caso de Leucemia en este grupo y en toda la serie ocurrió en un niño con a Ataxia Telangiectasia, En la A-T se ha descrito un incremento en ciertos tipos de leucemia y linfoma, un 10 % de los homocigotos con A-T desarrollan cáncer y de estos el riesgo es de 70 veces más para leucemia y 250 veces más para linfoma.(10) La leucemia en estos pacientes con frecuencia se acompaña de factores de mal pronóstico como hiperleucocitosis, edad avanzada al diagnóstico (media de 9 años) y ocurren predominantemente en pacientes de sexo masculino, datos que coinciden con lo encontrado en nuestro paciente. Se pueden acompañar de masa mediastinal y el inmunofenotipo más frecuente es el de células T, con ausencia total de marcadores mieloides.(20)

Solo 2 de los 8 casos se presentaron con etapa temprana, el primer caso fue el paciente agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, que quizá se diagnosticó tempranamente debido a que seguía un control bisemanal en la consulta externa del hospital, y el segundo fue un paciente post-trasplantado de hígado que también llevaba un seguimiento estrecho. La mayoría de los casos se presentaron con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico y de ellos sólo están vivos el paciente con leucemia y el otro post-trasplantado de hígado.

Dentro de la serie de 250 pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida tratados en nuestra institución en el periodo de 10 años analizado, encontramos un solo caso de Linfoma no Hodgkin, lo que corresponde al 0,4 % Este paciente debutó con la neoplasia, mostró un comportamiento rápidamente progresivo y falleció al mes del diagnóstico.

El tratamiento en los casos de linfoma post-trasplante fue reducción de la terapia inmunosupresora, lo que en etapas tempranas de la enfermedad ha demostrado ser suficiente, como en el estudio del Children's Hospital of Pittsburg en el cual el 13.2% de los 68 pacientes que recibieron trasplante renal y terapia con tacrolimus desarrollaron PTLD monomórfica, que remitió disminuyendo la inmunosupresión. Este hallazgo es similar al encontrado en nuestra serie donde un post-trasplantado hepático en fase temprana remitió con disminución de la inmunosupresión, sin embargo en etapas avanzadas, el pronóstico es malo.

Del resto de inmunodeficiencias congénitas tratadas en nuestro hospital en el periodo de tiempo estudiado, no encontramos ningún otro caso de neoplasias linfoides. Es probable que esto tenga relación con la edad de fallecimiento por procesos infecciosos más temprana en nuestro medio, antes de la edad esperada para el

desarrollo de neoplasias malignas, al abandono del tratamiento o seguimiento dado el bajo nivel

Se sabe que el virus Epstein Barr es un cofactor importante en el desarrollo de síndromes linfoproliferativos, incluyendo LNH. En nuestra serie pudimos corroborar la asociación con el virus de Epstein Barr en 7 de los 8 casos estudiados.

La mortalidad por cáncer en niños con inmunodeficiencias congénitas es de 0,8 % por año, 80 veces más alta que la población en general en quienes la mortalidad es menor a 0,01 % (20) Desconocemos a cuanto corresponde la mortalidad por cáncer en pacientes con inmunodeficiencias en nuestro medio, pero dentro del grupo analizado, la mortalidad fue del 50%.

## CONCLUSIONES

1. El presente estudio ha demostrado la presencia del virus Epstein Barr como agente desencadenante de neoplasia linfoide maligna en pacientes inmunodeficientes congénitos o adquiridos.
2. Las neoplasias linfoides asociadas a virus Epstein Barr en nuestros pacientes inmunodeficientes son siempre de linaje B, la presencia de células T (CD3) en los post-trasplantados se explican por el rechazo al trasplante y no por la neoplasia en si, por lo cual no se puede catalogar a estos pacientes como con enfermedad linfoproliferativa post-trasplante polimórfica cuando todos los marcadores son de células B y el CD3 es único.
3. Los pacientes en etapas tempranas responden a tratamiento con disminución o suspensión de la inmunosupresión o con quimioterapia, las etapas tardías tienen un alto riesgo de no responder y progresar a la muerte.
4. La asociación con tacrolimus y principalmente OKT3 en los pacientes sometidos a trasplante de órganos y neoplasias linfoides malignas esta demostrada .
5. Los linfomas no Hodgkin son la neoplasia más frecuentemente encontrada en este tipo de pacientes y se caracteriza por ser en las etapas tardías de alto grado y con alto poder de diseminación.
6. La presentación extranodal es frecuente en etapas tardías y la presentación en S.N.C. se debe sospechar en todos los pacientes.
7. Las frecuencias de neoplasias linfoides malignas en todos los grupos de pacientes inmunodeficientes en nuestro medio en menor a la reportada en la literatura mundial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Larson R. Immunodeficiency disorders. In Collins R, Swerdlow S. Pediatric hematology 2001. 1 st ed. Churchill Livingstone. USA.
- 2.-Gatti RA, Good RA. Ocurrence of malignancy in immunodeficiency diseases a review. Cancer 1971;28:89-98).
- 3.-Müller H. Recesively inherited deficiencies predisposing to cancer. Anticancer Resarch 1990; 10:513-18)
- 4.-Bellini P, Gianaluca G, et al. Múltiple genetic lesion in acquired immunodeficiency síndrome—related no Hodgkin limphoma. Blood 1993; 81: 166-176.)
- 5.- Beral V, Peterman T, Berkelman R, Yafee H. AIDS associated non Hodgkin lymphoma. Lancet 1991;337:805-9.
- 6.-Mitsayasu R Oncological complications of human immunodeficiency virus disease and hematologic consequences of their treatmen. Clin Inf Dis 1999;23:35-43.).
- 7.-Rosen F, Cooper M, Wedgwood R. The primary immunodeficiencies. NEJM;95: 431-40)
- 8.-Siebel N, Cossman J, Magrath A. Lymphoproliferative disorders in Pizzo-Poplack 4ta Ed 2002 Lippincott Raven)
- 9.- Patric C. Congenital immunodeficiency .Clinical management of infections in innocompromised infants and children 2001.Lippincorr williams & Wilkins. Philadelphia USA)

- 10.-Taylor A, Metcalfe J, Mak Y. Leukemias and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996;87:423-38)
- 11.- Volgestein B, Kinzler K. The genetic basis of human cancer. Síndrome de Bloom. 1997. MacGraw-Hill USA).
- 12.- Chadburn A, Cesarman E, Knowles D. Molecular pathology of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Sem in Diag patol* 1997;14:15-26)
- 13.- Kuehnle I, Huls H, Liu Z, Semmelman M, Krance R, y col. CD 14. -Monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem cell transplantation. *Blood*.
- 15.- Wilkinson E, Smith J, Hunsicker L y col. Increase frequency of posttransplantation lymphoma in patient treated with cyclosporine, azathioprine and prednisona. *Transplantation* 1989;47:293-6)
- 16.-Kraus M, Crawford D, Kaleem Z y col. T  $\gamma$  / $\delta$  hepatoesplenic lymphoma in a Herat trasplant patient after an Epstein -Barr virus positive lymphoproliferative disorders. *Cancer* 1998;82: 983-92)
- 17.-Michel Green M, Michael M, Webwr S. The management of Epstein Barr virus associated post trasplant lymphoproliferative disorders in pediatric solid organ trasplant recipientd, (*Ped Transplantation* 1999; 3:271-81)
- 18.- Gotty G, Fiocchi R, Motta T. Epstein Barr virus negative lymphoproliferative disorders in a long term survivor after heart , kidney and liver trasplant *Trasplantatio* 2001;69:827-33).

- 19.-Gulley M.Molecular diagnosis of Epstein Barr virus related diseases. J Mol Diagnosis 2001;8:1-9).
- 20.- Elenitoba K, Jaffe E. Lymphoproliferative disorders associated whit congenital immunodeficiencies. Sem Diagn Pathol 1997: 14;35-47.
- 21.- Cunningham R, Lieberman P. Incidence of cáncer in 98 patient with common varied immunodeficiency . J Clin Immunol 1987; 7: 294-9.
- 22.- Filipovich A, Kamat D et al. Primary immunodeficiencies:genetic risk factors for lymphoma. Cancer Res 1992;52:5465-67
- 23.-. Sandres C, Medeiros J, Weis L, Yano T, et al..Lymphoproliferative lesions in patients whit common variable immunodeficiency síndrome. A J Surg patol 1992;16:1170'82
- 24.- Collins R, Swerdlow S. Immunodeficiency disorders.Pediatric hamatopathology. 1ra ed. 2001. Churchill Livisngstone .USA