

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

Gross T, Savoldo B, et al. *Pediatr Clin N Am* 2010;57:481-503.

Irma Virginia Díaz Jiménez

Jefe del Servicio de Virología
del Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia

Insurgentes Sur 3700-C, col Cuicuilco,
Coyoacán, México 04530, D F

El riesgo de padecer cáncer después de un trasplante de órgano sólido es, aproximadamente, 5 a 10 veces mayor que el de la población general. Este riesgo se incrementa más de 50%, 20 años después del trasplante. Los niños a quienes se realizó un trasplante de órgano sólido tienen alto riesgo de tener enfermedad linfoproliferativa postrasplante que se reporta como el cáncer más común en estos pacientes.

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante es un grupo heterogéneo de alteraciones con una amplia gama de manifestaciones patológicas y clínicas y es la mayor contribuyente a la morbilidad y mortalidad de esta población. En los niños, esta enfermedad se asocia con la infección por virus de Epstein-Barr. Este artículo revisa la patología, inmunobiología, epidemiología y aspectos clínicos de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante.¹

Patología

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante es resultado de la proliferación de linfocitos en los pacientes receptores de trasplante. Esta incluye una gran diversidad de condiciones patológicas, lo que representa un reto para el desarrollo de una clasificación estandarizada de la enfermedad. La clasificación patológica más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud.

La evaluación patológica requiere examinar la arquitectura del tejido y de las manifestaciones citológicas. Deben realizarse biopsias incisionales y enviar las muestras de tejido.

En los casos asociados con el virus de Epstein-Barr se realiza el diagnóstico mediante la detección del ARN viral integrado a las células del huésped, por medio de la prueba de hibridación in situ de los tejidos, que permite la

determinación de los EBERs (RNAs codificados del virus de Epstein Barr). Es un método muy sensible porque los EBERs se encuentran de forma latente en las células infectadas y en gran número de copias.

Los estudios citogenéticos ayudan a la determinación de la clonalidad (los re-arreglos del gen de la inmunoglobulina pesada (IgH) y re-arreglos en el gen receptor de las células T) y a la identificación de anomalías cromosómicas asociadas con esta enfermedad.

En la clasificación de la OMS existen cuatro categorías de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante:

1) *Lesiones tempranas.* Proliferaciones linfoides con preservación de la arquitectura normal de los tejidos; ocurre con mayor frecuencia en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido sin infección previa por virus de Epstein-Barr.

2) *Enfermedad linfoproliferativa postrasplante polimórfica.* Es el diagnóstico más común en los niños receptores de trasplante, después de una infección primaria por EBV. Desde el punto de vista morfológico puede ser variable e incluye áreas que aparecen ser monomórficas, lo que sugiere una continuación entre la enfermedad polimórfica y monomórfica.

3) En los pacientes inmunocompetentes la enfermedad monomórfica se clasifica como la neoplasia de células B o de células T *natural killer*. Para facilitar el diagnóstico en casos complejos pueden usarse los marcadores de los oncogenes y los genes supresores tumorales (C-myc, N-ras, y p53). En algunas series de enfermedad linfoproliferativa postrasplante de células B se reportan las anomalías cromosómicas recurrentes, que implican mal pronóstico.

4) En etapas tempranas de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante polimórfica y monomórfica pueden observarse células similares a las de Reed-Sternberg. El verdadero diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico (CHL), de tipo enfermedad linfoproliferativa postrasplante, se basa en las características morfológicas e inmunofenotípicas. El patrón de expresión de las proteínas del virus de Epstein-Barr (patrón de latencia) puede ayudar a diagnosticar linfoma de Hodgkin clásico.

El espectro de la enfermedad típica de las células T/NK entre los niños inmunocompetentes describe al linfoma periférico de las células T (PTCL) como el más común en la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, seguido por el linfoma de células T hepatoesplénico.

La enfermedad de células T/NK tiende a ocurrir de forma tardía y es poco frecuente (aproximadamente 15%).

Inmunobiología de virus de Epstein-Barr

La mayoría de los casos de enfermedad linfoproliferativa postrasplante de un órgano sólido se asocia con el virus de Epstein-Barr. Éste es un virus linfotrópico humano latente, descubierto en 1964 por Epstein, Barr y Achong. Más de 90% de la población está infectada por el virus y los individuos infectados permanecen durante toda su vida como portadores.

El ciclo de vida del virus es el siguiente:

La infección primaria ocurre en la orofaringe, cuando el virus infecta las células B en reposo, éstas empiezan a proliferar como linfoblastos con la expresión del antígeno nuclear 2 (EBNA 2) y se activan los promotores necesarios para la producción de todas las proteínas latentes (programa de crecimiento o latencia III).

Luego, el virus accede a las células B de memoria y continúan los pasos necesarios para que las células B normales se desarrollen de célula nativa a célula de memoria.

Después de la migración de las células infectadas al folículo, el antígeno nuclear 2 se inactiva en conjunto con todos los genes de latencia que participan en la proliferación. La células infectadas adquieren el fenotipo de un centro germinal e inician la falla del programa (latencia II), ésta se acompaña de la expresión de las proteínas de membrana de latencia, LMP1 y LMP2, que proveen las señales necesarias para la activación de las

células cooperadoras y de los receptores de las células B, respectivamente. Desde el punto de vista fisiológico, se rescata de la latencia a las células infectadas del centro germinal, a células de memoria.

Estas células B infectadas, que tienen el fenotipo de células B de memoria de larga vida en la superficie y que no expresan ninguna de las proteínas de latencia conocidas (latencia 0) o únicamente antígeno nuclear 1 (latencia 1), maduran y circulan en la sangre periférica. Cuando las células B de memoria transitan en el tejido linfoide de la nasofaringe y se diferencian en células plasmáticas, el virus aparece en la saliva.

En los pacientes inmunocompetentes sanos el control de la diseminación del virus y de la proliferación de las células B infectadas se garantiza por el desarrollo de una respuesta inmune específica, que consiste en el reconocimiento específico de las proteínas de latencia inmunodominantes del virus por las células T y que las presenta al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Las células NK, CD8 y CD4, generalmente controlan y contienen la proliferación de las células B infectadas durante la infección primaria. Las células CD8 actúan directamente contra los antígenos líticos del virus y se expanden en gran medida durante la infección aguda y disminuyen en la resolución de la infección primaria por el virus de Epstein-Barr.

Durante la infección viral persistente, las células T antígeno lítico específicas y de latencia se mantienen en una proporción de 1-5% de las células T en sangre periférica y eliminan la reactivación-proliferación de las células B infectadas en cuanto estas expresan la fase de crecimiento. Las células T CD4 actúan directamente contra los antígenos líticos y latentes que también se encuentran implicados en el control de la respuesta ante el virus. En los pacientes inmunocompetentes, la respuesta de las celulas T a las proteínas inmunogénicas previene la proliferación excesiva de las celulas B infectadas.

En contraste, cuando las células T que median la respuesta están dañadas, como en los individuos inmunocomprometidos, lo que incluye a pacientes en quienes se realizó trasplante de medula ósea o trasplante de órganos sólidos, hay una proliferación descontrolada de células B infectadas que permite el inicio de la enfermedad linfoproliferativa.

Es difícil precisar la incidencia de esta enfermedad, debido a que no existe un registro adecuado debido a su heterogeneidad.

Los factores de riesgo para enfermedad linfoproliferativa postrasplante son:

- 1) Ser seronegativo al virus de Epstein-Barr al momento del trasplante
- 2) Recibir un trasplante a edad temprana
- 3) La intensidad y la exposición acumulada de la inmunosupresión prescrita al paciente.
- 4) Tipo de trasplante:
 - Bajo riesgo, menor a 5%: receptores de riñón, corazón, hígado
 - Alto riesgo, mayor a 10%: receptores de pulmón, intestino, trasplante múltiple

Manifestaciones clínicas

Puede manifestarse de forma benigna: fiebre periódica o inexplicable, pérdida de peso o fatiga, antes de la aparición de síntomas más significativos. El diagnóstico diferencial más importante de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante temprana es el rechazo del trasplante y la infección.

Los tejidos más afectados por la enfermedad linfoproliferativa postrasplante incluyen: tejido linfoide, tubo gastrointestinal, pulmón e hígado. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: adenopatías, dolor faríngeo y síntomas obstructivos (respiración oral). Las manifestaciones gastrointestinales pueden ser: vómito, diarrea, hemorragia, intususcepción u obstrucción. En el pulmón pueden aparecer insuficiencia respiratoria o nódulos asintomáticos. El hígado puede cursar con hepatitis y lesiones nodulares. La afectación al sistema nervioso central es rara, pero puede manifestarse de forma multiorgánica, con crisis convulsivas y signos de focalización neurológica.

Prevención primaria

Se basa en la reducción de la inmunosupresión, al ajustar el tipo, las combinaciones y las dosis de los medicamentos después del trasplante. En la actualidad está en estudio una vacuna para proteger a los receptores

seronegativos del virus de Epstein-Barr, pero hasta el momento estos estudios se encuentran en fase I y II. La prescripción de gammaglobulina específica para citomegalovirus o ganciclovir sigue siendo motivo de controversia.

Prevención secundaria

La aparición concomitante de virus de Epstein-Barr con la enfermedad linfoproliferativa postrasplante suele estar precedida de incremento en el número de células B en latencia, lo que puede revelarse como aumento en la carga de ADN viral en la sangre periférica o en el plasma. Las guías actuales sugieren realizar un seguimiento posterior al trasplante cada 15 días durante los primeros tres meses y, posteriormente, vigilancia mensual durante el primer año postrasplante. En el segundo año posterior al trasplante, el seguimiento debe ser cada tres meses.

Tratamiento

El tratamiento es todo un reto porque debe ser lo menos tóxico posible para el paciente, pero con la citotoxicidad suficiente para reducir la proliferación de las células B. Además, debe prevenir o tratar el rechazo del trasplante y minimizar la inhibición de la respuesta inmune que se requiere para el control de la proliferación de las células B. La vigilancia preventiva del virus de Epstein-Barr permite la identificación del momento en que se incrementan las cargas virales, lo que a su vez facilita al clínico valorar la respuesta al tratamiento.

Conclusiones

Las infecciones más frecuentes que ocasionaban una alta morbilidad y mortalidad en pacientes transplantados (citomegalovirus, enterobacterias) se lograron controlar con tratamientos preventivos (vigilancia de carga viral para citomegalovirus), además de antibióticos y antivirales. Es importante estudiar el comportamiento del virus de Epstein-Barr porque hasta el momento no existe un antiviral eficaz. La mayor afectación es en las células B, lo que favorece el inicio de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante. La carga viral de virus de Epstein-Barr es una herramienta diagnóstica que permite al clínico disminuir la inmunosupresión.