



FORO CLÍNICO

Virus, inmunosupresión y el receptor de trasplante renal

Josefina Alberú,* Angelina Villasís**

* Departamento de Trasplantes. ** Departamento de Infectología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

CASO CLÍNICO

Masculino. Fecha de nacimiento 10 de octubre de 1961. No cuenta con antecedentes familiares o personales relevantes hasta su padecimiento, el cual inició un año antes de su ingreso al Instituto caracterizado por hipertensión arterial sistémica, microhematuria y proteinuria.

Ingresó al INCMNSZ en diciembre de 1987, fecha en que mediante biopsia renal se estableció el diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Recibió tratamiento médico con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros antihipertensivos.

En agosto de 1991, por progresión de daño renal e IRC con requerimientos dialíticos, se inició diálisis peritoneal continua ambulatoria. Se llevaron a cabo todos los estudios como candidato a trasplante renal y no existiendo contraindicación es inscrito en lista de espera para trasplante de donador cadavérico, procedimiento que se lleva a cabo el 10 de octubre de 1996. Cabe destacar que la serología pretrasplante para citomegalovirus (CMV) era negativa y para Epstein-Barr no fue documentada; no contamos con el status serológico del donador para estos virus. Recibió inmunosupresión (ISU) a base de ciclosporina, azatioprina y prednisona; fue egresado 11 días después de efectuado el trasplante renal con creatinina sérica de 1.9 mg/dL. Tras evolución satisfactoria inicial, tuvo dos eventos de rechazo agudo celular corroborados histológicamente: el primero ocurrido el 13 de enero de 1997 y reportado como rechazo tubulointersticial leve y el segundo el 17 de marzo reportado como rechazo tubulointersticial moderado, ambos fueron tratados con bolos de metilprednisolona. Por nueva elevación de creatinina sérica a 3.8 mg/dL,

con previa de 1.4 mg/dL, se le efectúa biopsia percutánea del injerto por tercera ocasión el 23 de mayo de 1997, la cual reportó rechazo agudo tubulointersticial moderado. Se decide tratamiento con OKT3 (anticuerpo murino anti-CD3) por espacio de 10 días, tratamiento que es bien tolerado y produce remisión del evento de rechazo, con reducción de creatinina sérica a 1.3 mg/dL. Durante la administración de OKT3 recibió profilaxis con ganciclovir I.V.

El 23 de octubre de 1997 acude por fiebre de 39.2 °C, polipnea (frecuencia respiratoria de 50/min), frecuencia cardiaca de 145/min, saturando al 70%. La telerradiografía de tórax mostró infiltrado pulmonar bilateral difuso. Es hospitalizado en Terapia Intensiva con asistencia ventilatoria mecánica, se inicia Tx con ganciclovir, TMP-SMX, ceftriaxona y claritromicina. Es egresado después de 26 días de hospitalización. No se encontró agente etiológico en cultivos de esputo, lavado bronquioalveolar y hemocultivos. La antigenemia pp65 para CMV fue negativa.

Reingresa al Servicio de Urgencias cinco días después de su egreso previo por fiebre de 38.7 °C, astenia, adinamia, escalofríos, mialgias, tos con expectoración blanca y dificultad respiratoria lentamente progresiva. En definitiva y después de los estudios efectuados se concluyó: neumonía intrahospitalaria (internamiento previo) por citrobacter, enterococo y neumocystis carinii (mediante lavado bronquioalveolar y biopsia pulmonar abierta). Fue tratado en esta ocasión con vancomicina, imipenem y cotrimazol. Egresó el 10 de diciembre de 1997 (18 días de hospitalización).

El 22 de diciembre/97 se efectuó nuevo US Doppler del injerto renal por elevación de creatinina sérica de 1.40 mg/dL (cifra con la que fue egresado del internamiento previo) a 3.2 mg/dL. El estudio es practica-

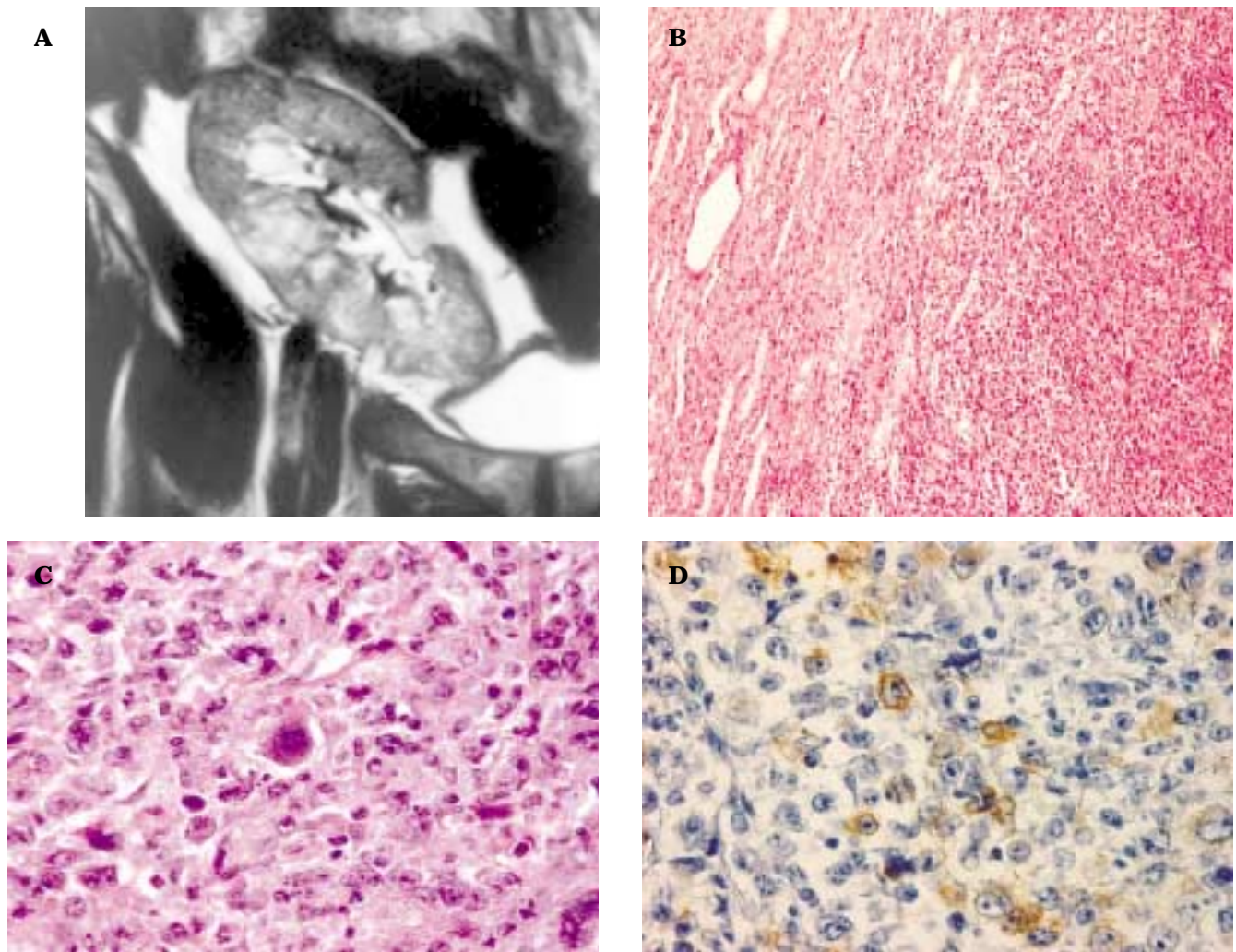


Figura 1. A: Lesión correspondiente al linfoma en el injerto renal corroborada por tomografía axial computarizada, ésta se observa hacia el polo superior del injerto, es hiperecica y redondeada. B: Microfotografía de la lesión en la que se aprecia zona de transición de la proliferación de células linfoides atípicas y túbulo intersticio renal; en el lado derecho la infiltración linfoide ha sustituido los túmulos (H-E, 40X). C: Células linfoides neoplásicas de aspecto polimorfo y núcleos de contornos irregulares con nucléolos eosinófilos, algunas muestran citoplasma abundante y aspecto centroblastico (H-E, 400X). D: Algunas células linfoides grandes muestran marca citoplasmática con acentuación en la membrana; la presencia de nucléolo único en las células grandes es característica de inmunoblastos (LMP-1, 400X).

do el 29 de diciembre/97 y pone de manifiesto una lesión sólida hacia el polo superior del riñón trasplantado, confirmada por tomografía axial computarizada (TAC). Se efectúa biopsia guiada por ultrasonografía de la lesión detectada en el injerto y es reportada como: linfoma pleomórfico de células B con inmunohistoquímica positiva para virus Epstein-Barr (Figuras 1A, 1B, 1C, 1D). El paciente fue hospitalizado y se llevó a cabo TAC de tórax y abdomen y aspirado de médula ósea con propósitos de estadiaje; en ninguno de los estudios se encontró participación extrainjerto de linfoma. Se redujo la ISU y se decidió efectuar nefrectomía del injerto, toda vez que la lesión linfoma-

tosa estaba confinada al injerto y el grado de daño crónico coexistente por los rechazos previos hacían poco probable que aun cuando hubiese respuesta del tumor a la reducción de la ISU, continuara adelante con una función renal razonable. La nefrectomía del injerto se efectuó el 28 de enero de 1998, sin incidentes; durante la nefrectomía se observó protrusión de la tumoración renal y el estudio histopatológico reportó una tumoración de 3.7 x 3.1 cm (macro) (Figura 2), con infiltración a la cápsula y al tejido adiposo perirrenal; recibió radioterapia local. Cabe destacar que en ningún momento ulterior hubo evidencia clínica y/o radiológica de actividad tumoral.

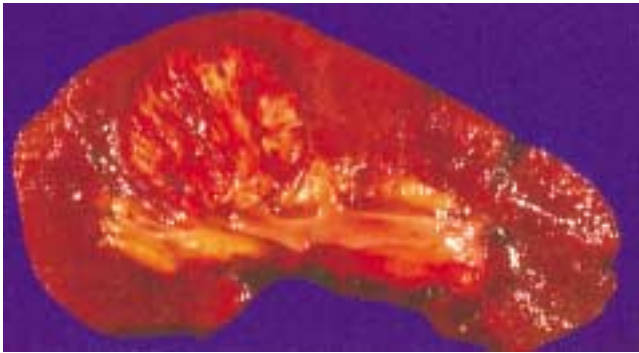


Figura 2. Imagen macroscópica de la lesión en el injerto extirpado; las características de localización y dimensiones corresponden a lo observado en el estudio tomográfico.

Regresó a hemodiálisis y fue inscrito en lista de espera para 2o. trasplante renal de donador cadavérico.

El 19 de febrero de 1998 ingresa nuevamente al Servicio de Urgencias por cuadro de dolor en hipocondrio derecho de tres días de evolución, acompañado de náusea y vómito de contenido gástrico, estaba taquicárdico, afebril, con abdomen doloroso y Murphy +. El US mostró litiasis vesicular múltiple, dilatación de vías biliares intra y extrahepáticas, se le practicó CPRE con esfinterotomía parcial y extracción de tres litos, evolucionó favorablemente y dada la persistencia de litiasis vesicular se llevó a cabo colecistectomía laparoscópica evolucionando sin complicaciones.

Posteriormente estuvo en DPCA de julio de 1998 hasta que recibió 2o. trasplante renal el 22 de febrero de 2002 llevando a cabo la anastomosis de la arteria renal a la iliaca externa en forma término-lateral. Se administró daclizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD25) el día del trasplante y se inició triple esquema a base de tacrolimus, azatioprina y prednisona. El panel reactivo de anticuerpos pretrasplante era de 50% (altamente sensibilizado). En virtud del antecedente de la enfermedad linfoproliferativa vinculada al virus Epstein-Barr en el injerto previo, recibió ganciclovir por espacio de seis meses en la etapa postrasplante. La recuperación de la función renal tras el 2o. TR fue del todo satisfactoria, con creatininas séricas oscilando de 1.3 a 1.5 mg/dL.

En consulta de seguimiento de trasplante del 1 de julio de 2002 se encontró con HTAS a pesar de tratamiento antihipertensivo estricto (sistólicas hasta 180/diastólicas hasta 100). El US Doppler efectuado ex profeso con énfasis en territorio arterial del injerto, puso de manifiesto la existencia de datos compati-

bles con estenosis a nivel de la anastomosis arterial, al respecto, el único dato clínico relacionado fue la HTAS de difícil control, ya que la función renal se mantuvo estable hasta el 11 de septiembre en que la creatinina sérica incrementó a 2 mg/dL (un mes antes 1.3 mg/dL) y los niveles de tacrolimus se mantuvieron entre 6.8 y 10 ng/mL. El 18 de septiembre de 2002 se llevó a cabo angioplastia transluminal percutánea con colocación de endoprótesis expandible; existía estenosis a nivel de la anastomosis arterial de 90% (el procedimiento no se llevó a cabo antes por dificultades económicas para conseguir la prótesis endovascular).

Posterior a la angioplastia y colocación de prótesis la creatinina sérica mostró incremento progresivo a 2.6 mg/dL en presencia de funcionamiento adecuado de la prótesis (evaluado mediante angiografía). En estas circunstancias, se llevó a cabo biopsia percutánea del injerto renal el 26 de septiembre, la cual mostró nefritis por virus BK; en las citologías urinarias se detectó la presencia de "células señuelo" descritas en inglés como "decoy cells" (Figuras 3A, 3B). Se decidió cambiar tacrolimus por ciclosporina, cambio que ocurrió el 1 de octubre (teniendo además hiperglucemia de ayuno -376 mg/dL-, lo cual fue atribuido a tacrolimus, además se suspendió la azatioprina, quedando con ISU a base de ciclosporina-prednisona). A partir de entonces ha habido descenso gradual y progresivo de la creatinina sérica hasta 1.46 mg/dL e incremento en la depuración a 72 mL/min en los exámenes efectuados en agosto/2004. Última glucemia de ayuno 85 mg/dL. La serología para VIH en varias determinaciones ha resultado negativa a lo largo de su evolución.

Cabe destacar que desde el 4 de octubre de 1996 tiene diagnóstico de condilomatosis perianal, tratado en múltiples ocasiones mediante electrofulguración y resección. El último procedimiento de esta índole fue realizado en noviembre de 2001 y persiste sin datos de recurrencia. Entre otros diagnósticos no mencionados previamente y que anteceden al primer trasplante se encuentran hipotiroidismo, para lo cual ha estado crónicamente en tratamiento, e hiperlipidemia mixta postrasplante, en tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El motivo de seleccionar este caso para el foro clínico de la RIC obedece a la diversidad de patologías reunidas en un receptor de trasplante. Nos referimos en lo particular a dos de las patologías diagnosticadas a lo largo de su evolución estrechamente vinculadas a patógenos virales:

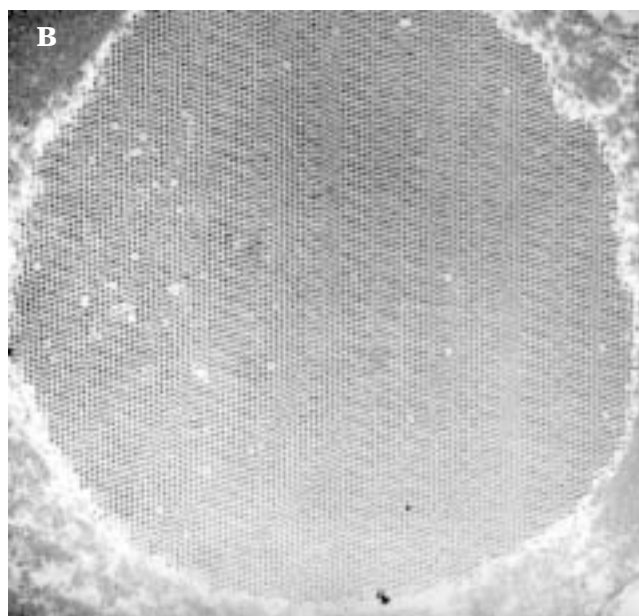
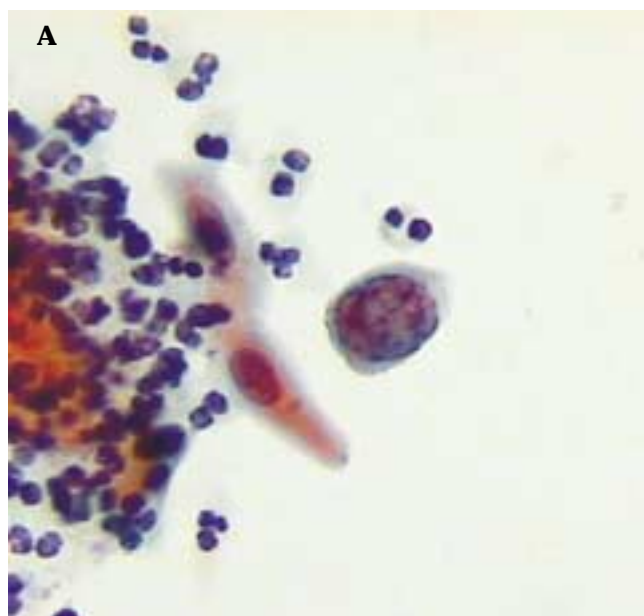


Figura 3. A. La citología urinaria mostró "células señuelo" (decoy) destacando el aumento de la relación núcleo citoplasma, núcleos redondos grandes de aspecto claro, escaso citoplasma y cromatina granular fina. **B.** Microscopía electrónica, inclusiones intranucleares, producto de VBK, que consisten en partículas electrodensas redondas no encapsuladas de 45 nm en grupos pequeños poco cohesivos y dispuestos en rejillas.

1. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) en cuya génesis se reconoce ampliamente la participación del virus Epstein-Barr (EBV).
2. A la nefropatía por virus BK, intentando presentar al lector los avances logrados en su detección y tratamiento.

Desde hace varios años se ha ido descifrando progresivamente la complejidad de las infecciones virales en receptores de trasplante. En el escenario se reconoce el intrincado balance que se establece entre: patógenos virales que adquiridos alguna vez en la vida permanecerán en forma latente infectando tejidos, la función inmune antiviral del huésped y el nivel de ISU farmacológica requerido para mantener la función del injerto. Muchos de estos virus una vez reactivados, condicionarán daño tisular y contribuirán al estado neto de ISU sistémica, incrementarán el riesgo de rechazo del injerto y el riesgo de desarrollar cierto tipo de neoplasias.¹

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE

El riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas después del trasplante se calcula de 28 a 49 veces más frecuente que el de la población general.² De acuerdo con los datos publicados por el Registro de Tumores y Trasplantes de Cincinnati, la ELPT

conforma 16% de las neoplasias postrasplante.³ La frecuencia estimada de ELPT difiere de acuerdo con el órgano trasplantado y las más bajas se sitúan en receptores de riñón: 1 a 4%.⁴ En el INCMNSZ la frecuencia documentada de esta entidad en receptores de trasplante renal es de 1.5%.⁵

El virus Epstein-Barr y la fisiopatología del desarrollo de la ELPT

La patogénesis de la ELPT es multifactorial y compleja. Los factores de reconocida participación incluyen una vigilancia inmunológica inapropiada por parte del huésped, la estimulación antigénica crónica por el injerto, el órgano trasplantado, así como el tipo, la intensidad y la duración de la terapia ISU. Sin embargo, el escenario de mayor riesgo para desarrollo de ELPT lo encontramos en receptores seronegativos pretrasplante para el EBV –lo cual indica la no exposición previa a la infección viral y por ende la ausencia de protección inmunológica– que reciben un órgano o productos sanguíneos de donador seropositivo o que adquieren la enfermedad primaria de manera natural en la etapa postrasplante, cuando el individuo se encuentra con una respuesta inmune comprometida por la administración de ISU. La frecuencia reportada de ELPT en adultos receptores de trasplante renal es de 4.9 y 1.6% en pacientes seronegativos vs. seropositivos pretrasplante, respectiva-

mente,⁶ y existe una frecuencia mayor en población pediátrica vs. adulta, con porcentajes correspondientes de 10 vs. 1.2%, diferencia explicada en cierta medida por la frecuencia de receptores pediátricos seronegativos cuando se comparan con población adulta.⁷ La coexistencia de infección primaria por EBV y CMV postrasplante incrementará aún más el riesgo de desarrollo de ELPT, habida cuenta de la ISU potencializada que proveen ambos virus.

En condiciones naturales en huéspedes inmunocompetentes, la infección primaria por el EBV da como resultado una respuesta inmune con interacción del brazo humoral y celular en la cual se generan anticuerpos neutralizantes y no-neutralizantes en contra de una variedad de antígenos codificados por el virus; aunque los anticuerpos persisten de por vida, su papel en el control de la infección es poco certero, éstos pueden limitar la diseminación del virus, pero la replicación viral continúa a pesar de su presencia y es crucial entonces la respuesta inmune celular en el control del crecimiento espontáneo de linfocitos B infectados. De ahí en adelante, el número de células B infectadas por EBV en sangre y tejido linfóide será controlada en parte por la persistencia de linfocitos T citotóxicos de memoria, específicos, con restricción HLA.^{8,9}

Los fármacos ISU, particularmente aquellos que afectan por su mecanismo de acción a las células T (i.e. ciclosporina, tacrolimus, anticuerpos antilinfocíticos), alterarán el equilibrio virus-huésped a favor del virus y el resultado será un incremento tanto en la secreción orofaríngea como en el número circulante de linfocitos B infectados por EBV. De esta forma, ya sea que la infección por EBV ocurra en forma primaria postrasplante o por reactivación de infección previa latente, el compromiso de la respuesta de células T por ISU permitirá una proliferación sin control de linfocitos B infectados. Resulta de interés señalar que las células B que proliferan activamente en la ELPT contienen al virus en forma latente y expresan proteínas de este estado de latencia (LMP1, LMP2a, b, EBNA1, 2, 3a, 3b, 3c y LP.), en esta forma, los eventos que estimulan la proliferación permanecen por ser definidos.

La ELPT representa una amplia gama, clínica y morfológicamente, de alteraciones proliferativas linfoides de composición clonal variada promovidas por el EBV.¹⁰ Varias investigaciones sugieren que la cascada de eventos durante la enfermedad se suceden de manera escalonada: comienza con una proliferación no controlada de células B infectadas por EBV, inicialmente policlonal, a estados de oligoclonalidad y posteriormente de monoclonalidad, hasta transfor-

maciones ulteriores de connotación maligna con errores citogenéticos en la etapa tardía de este proceso evolutivo.¹¹ En este contexto, se ha sugerido que mutaciones en el gen *bcl-6* ayuda a diferenciar las ELPT que responderán o no a tratamiento conservador (reducción de inmunosupresión).¹²

Por otra parte, investigaciones muy recientes señalan que el propio EBV protege a las células B latentemente infectadas (contenidas en estos linfomas) de muerte por apoptosis, estando pendiente por definirse cuáles de los genes de latencia se encuentran involucrados en este proceso de resistencia a apoptosis.¹³

Intensidad de inmunosupresión y riesgo de desarrollo de ELPT

Diversos estudios transversales sugieren una estrecha relación entre ISU e incidencia de ELPT en receptores de trasplante renal y de otros órganos sólidos.¹⁴⁻¹⁶ La ISU en general y particularmente aquella dirigida al componente celular T de la respuesta inmune, constituye un factor de riesgo mayor para el desarrollo de esta patología.

Prácticamente todos los estudios que han analizado el impacto de la utilización de modalidades antilinfocíticas como OKT3, globulina antilinfocítica/antitimocítica (ALG/ATG) como terapia de inducción o para tratamiento de rechazos agudos resistentes a esteroides, coinciden en un incremento en la incidencia de ELPT.^{17,18}

Recientemente fue publicado un análisis de la base de datos del Registro Científico de Receptores de Trasplantes de Estados Unidos de Norteamérica,¹⁹ en el cual se evalúan 41,000 receptores de primer trasplante de donador cadavérico de 1995 a 2002. El estudio demuestra que el riesgo de desarrollar ELPT es altamente significativo ($p = 0.005$) para aquellos pacientes en los que se utilizó terapia de inducción: timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo, $p = 0.001$), orthoclone OKT3 (muromonab-CD3, $p = 0.014$), zenapax (daclizumab, anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD25, $p = 0.027$) y simulect (basiliximab anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD25, $p = 0.032$). Es interesante señalar también que entre los que recibieron alguna terapia de inducción, el riesgo para desarrollar ELPT no fue significativamente mayor si recibían terapia de mantenimiento con tacrolimus o ciclosporina; sin embargo, para aquellos que no recibieron terapia de inducción, el riesgo de desarrollar ELPT fue significativamente mayor para los que recibían tacrolimus como terapia de mantenimiento vs. ciclosporina ($RR = 2.03$, $p = 0.008$).

Formas de presentación y manifestaciones clínicas de ELPT

El tiempo que transcurre del trasplante a la presentación de manifestaciones de la enfermedad es muy variable, puede ocurrir a pocos meses del procedimiento hasta muchos años después. En general, el lapso es menor en pacientes que reciben ISU con inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) que en la era preciclosporina.²⁰ En general, pese a lo heterogéneo que resultaran las manifestaciones clínicas, éstas pueden ser agrupadas en:

1. Un síndrome infeccioso parecido a mononucleosis con o sin linfadenopatía generalizada.
2. Con participación ganglionar o extraganglionar (sistema nervioso central, intestinal, hepática, pulmonar) como sitios únicos o múltiples.
3. En forma diseminada, de curso clínico fulminante y relativamente rara.

Aun cuando los mecanismos patogénicos son similares, los hallazgos clínicos, la respuesta a la reducción de ISU y el pronóstico difieren.

Los pacientes que desarrollan ELPT durante el primer año postrasplante son en promedio más jóvenes y son los casos con tendencia a desarrollar síndrome viral similar a mononucleosis infecciosa en asociación con infección primaria por EBV;²¹ puede ocurrir diseminación y tener un curso rápidamente progresivo y fatal si no es reconocido y tratado de manera oportuna. Estos son los casos que muestran en general la mejor respuesta a reducción de ISU.

La enfermedad que aparece en forma más tardía tiende a estar anatómicamente circunscrita, asociarse a un curso clínico gradual y los síntomas relacionarse al sitio de crecimiento tumoral. En estos casos, la enfermedad extraganglionar con participación visceral es común y dependiendo de su localización acompañarse de síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, sangrado, obstrucción, perforación),²² pulmonares y del sistema nervioso central (SNC). La participación gastrointestinal ha sido reportada en 25% de casos de ELPT en la era de ciclosporina;²² sin embargo, en la serie reportada del INCMNSZ⁵ esta localización había ocurrido en 83%; una revisión más reciente de la casuística del Instituto revela al tubo digestivo como sitio primario en 67% de los casos. La presentación primaria en el injerto ha sido reportada en 18% de los casos ocurridos en receptores de trasplante renal,²⁰ localización que en el INCMNSZ se sitúa en 20% de la ELPT, incluido el aquí presentado.

La localización en SNC ha sido reportada en 28% de los casos (era preciclosporina), en 63% de éstos la patología está confinada al SNC y en 50% las lesiones son multicéntricas;²⁰ por lo general la participación del SNC es de peor pronóstico.

Diagnóstico y clasificación

En general, es indispensable la evaluación histológica para confirmar el diagnóstico de ELPT. Los estudios realizados han mostrado cuatro tipos primarios de enfermedad, su clasificación tiene implicaciones importantes en la terapia y el pronóstico, éstas incluyen: la mononucleosis infecciosa no complicada; la hiperplasia policlonal benigna de células B sin evidencia de transformaciones malignas demostrado por la ausencia de anomalías citogenéticas o rearrreglos de genes de inmunoglobulinas; una forma intermedia de linfoma polimórfico de células B que es predominantemente una proliferación policlonal de células B, pero que contiene subpoblaciones de células con transformación maligna, anormalidades citogenéticas y rearrreglos de genes de inmunoglobulinas y por último el linfoma monoclonal u oligoclonal de células B con anormalidades citogenéticas clonales y rearrreglos de genes de inmunoglobulinas en la mayoría de las células.²³

El consenso de la Sociedad Americana de Trasplantes recomendó hace cuatro años:

- Que el término ELPT se utilice para englobar a todo el espectro de procesos linfoproliferativos.
- Que aun cuando el término ELPT debe ser utilizado para la mononucleosis infecciosa postrasplante y para la hiperplasia de células plasmáticas, estas entidades deberán segregarse bajo el término de hiperplasias reactivas.
- Cuando el término ELPT sea insuficiente para calificar la lesión, deberá hacerse referencia a la forma neoplásica de la ELPT; esto incluye a la ELPT polimórfica (incluidos el linfoma polimórfico y la hiperplasia de células B polimórfica, las cuales pueden ser lesiones monoclonales).
- ELPT linfomatosa (incluida la ELPT monomórfica). La revisión histológica de las ELPT neoplásicas debe revelar la disrupción de la arquitectura por el proceso linfoproliferativo, la presencia de poblaciones celulares monoclonales u oligoclonales y evidencia de EBV en muchas de las células. Aun cuando sería deseable contar con las tres alteraciones mencionadas, la presencia de dos de ellas es suficiente para establecer el diagnóstico de ELPT neoplásica. Para un mayor conocien-

to de las clasificaciones emitidas para ELPT sugerimos al lector revisar los artículos referidos en la bibliografía con los números 11, 22, 23 y 24.

Utilidad de la carga viral EBV determinada mediante PCR en el diagnóstico y monitorización de la ELPT en adultos receptores de órganos sólidos

En forma breve mencionaremos que la determinación de carga viral para el EBV en sangre periférica utilizando técnicas de amplificación de DNA se utiliza cada vez con mayor frecuencia en el manejo de estos pacientes. Un reporte reciente señala una especificidad de 100% en pacientes diagnosticados con ELPT, de igual forma, la disminución de la carga viral se asoció con respuesta al tratamiento instituido.²⁵

Tratamiento de la ELPT

El manejo óptimo de la ELPT continúa siendo controversial a pesar de los años transcurridos desde las primeras series de casos reportados y del conocimiento generado de esta entidad.^{26,27} La explicación obedece a factores como: diferencias entre centros en la definición de ELPT, variabilidad en el manejo de estas patologías y la ausencia de estudios comparativos multicéntricos que evalúen la respuesta a las diversas estrategias de manejo.

El concepto de *reducción o suspensión de la ISU* data de la década de los 1980's y ha sido ampliamente aceptada como estrategia inicial de manejo para la mayoría de las categorías de ELPT. El objetivo es permitir que ocurra recuperación del sistema inmune de vigilancia y que subsecuentemente las células T logren controlar la proliferación de células B proliferantes infectadas por el EBV. La regresión de lesiones policlonales y monoclonales de ELPT asociadas a EBV mediante reducción de ISU solamente o en combinación con otras estrategias ha sido reportada en 23 a 86% de casos. La respuesta es observada por lo regular de 2-4 semanas de efectuada la reducción de ISU y la gran mayoría de lesiones de ELPT no malignas responderán a esta estrategia.²⁸

La utilidad de la *terapia antiviral* como modalidad terapéutica de esta patología no ha quedado definida. Tanto aciclovir como ganciclovir inhiben la fase *lítica* de replicación de DNA EBV *in vitro* y por ende podría ser de utilidad el tratamiento en esta fase; para este propósito ganciclovir es ~ 10 veces más potente en su efecto inhibitorio con la ventaja adicional inhibitoria sobre CMV, que puede estar presente como co-

patógeno. La gran mayoría de células infectadas por EBV en las lesiones de ELPT son células B transformadas no sujetas a infección lítica y ninguno de los dos antivirales mencionados suprimen *in vitro* la proliferación inducida por EBV de células B, tampoco son activos contra células B latentemente infectadas por EBV. Posiblemente el único papel de estos agentes antivirales en este escenario sería el de prevenir que una minoría de células infectadas con virus en fase lítica dentro de las lesiones de ELPT pudieran diseminar el EBV a nuevas clonas de células B no infectadas.²⁹

La utilización de *interferón* ha tenido como fundamento el hecho de que las células B infectadas por EBV producen un homólogo de interleucina-10 que interfiere con la síntesis de gamma-interferón, éste a su vez inhibiría el crecimiento de células B transformadas por EBV. Nuevamente, no existen estudios sólidos donde el efecto benéfico constante de administrar interferón haya sido evaluado y su uso conlleva el riesgo de incrementar la frecuencia de rechazo agudo en pacientes que además ya tuvieron reducción de la ISU.³⁰

El empleo de *inmunoglobulina intravenosa (IVIG)* como parte del tratamiento de ELPT también ha sido sugerido. El fundamento es la correlación observada del incremento de niveles circulantes de anticuerpos anti-EBNA (provistos por la IVIG) y una disminución concomitante en la carga viral del EBV. Al igual que ha ocurrido con el uso de antivirales y de interferón, no existen estudios comparativos que hayan evaluado su real utilidad en el manejo de la ELPT.³⁰

La utilización de *anticuerpos monoclonales anti-células B*, específicamente del anticuerpo monoclonal anti-CD20 –rituximab– ha sido aprobado para su utilización en el tratamiento de linfomas no-Hodgkin de células B con buenos resultados en pacientes no trasplantados; resultados similares pueden obtenerse en pacientes que desarrollan ELPT cuyas células expresan CD20. Al respecto, la comunicación de un grupo en Francia incluyendo a 32 pacientes, reportó 65% de respuesta de la ELPT a la administración de rituximab como terapia primaria en receptores de trasplante de órganos sólidos y la mayoría permanecía libre de enfermedad a una media de seguimiento de ocho meses; sin embargo, 20% de los respondedores mostraron recaída a una media de siete meses de concluido el tratamiento.³¹ Algunos interrogantes expuestos al empleo de rituximab y que permanecen por ser resueltos radican en si la eliminación prolongada de linfocitos B en reposo pudiera condicionar un incremento en infecciones por gérmenes oportunistas;

si su empleo resulta razonablemente seguro, ¿deberá utilizarse en forma terapéutica inicial o solamente en aquellos que no responden a la reducción de ISU?, finalmente, ¿cómo se trataría a los pacientes con recaída después de una respuesta inicial favorable tras la administración de rituximab?³⁰

La aplicación de *terapia celular* en el manejo de receptores de órganos sólidos que desarrollan ELPT se encuentra en desarrollo y existen algunos reportes aislados de su aplicación. Consiste en generar *ex vivo* células T citotóxicas específicas para EBV del receptor, dado que la mayoría de células B que proliferan en estos casos son originarias del receptor (a diferencia de lo que ocurre en trasplante de médula ósea donde las que proliferan proceden del donador). Dado que un número importante de los pacientes que desarrollan ELPT son seronegativos pretrasplante y por ende carecen de células T citotóxicas específicas contra EBV, la preparación de esta población celular implica inmunizar y/o estimular células T del receptor *ex vivo* en contra del EBV.^{32,33}

A diferencia de lo que ocurre en población pediátrica, el empleo de *quimioterapia* es mucho más frecuente en adultos dado que la respuesta es menor con la sola reducción de ISU, lo cual es particularmente aplicable a las ELPT que aparecen > dos años postrasplante. El esquema de quimioterapia óptimo no ha sido definido para esta entidad. Reportes recientes comparando diversos esquemas señalan que la quimioterapia con un solo agente es inferior a los resultados con CHOP y Promace.³⁴

En virtud de que el conocimiento de la patología sugiere que en realidad se trata de un proceso sistémico, *la cirugía y la radioterapia* en el manejo de la ELPT han quedado reservadas para el manejo de complicaciones locales (i.e. complicaciones gastrointestinales, compresión local a estructuras críticas); la excepción a este enunciado de acuerdo con un consenso reciente son las lesiones del SNC donde se señala que la modalidad más efectiva es la radioterapia y la resección quirúrgica anatómicamente limitada de enfermedad en SNC.

¿Cuándo realizar un segundo trasplante renal a un paciente que perdió el primer injerto por ELPT?

Esta pregunta es obligada en un caso como el aquí presentado. Recientemente fue publicada una serie de seis casos de pacientes que tras haber perdido el primer injerto renal (cinco por haber sido sometidos a nefrectomía del 1er. injerto por ELPT en esta localización) y permanecer libres de enfermedad, fueron

sometidos a un segundo trasplante renal 77 meses después (rango 50-128 meses); a una mediana de seguimiento de 30 (r 24-47) meses después del segundo trasplante renal la supervivencia de los pacientes era de 100% sin recurrencia de ELPT.³⁵

El paciente motivo de esta comunicación permanece libre de enfermedad con función estable del injerto a 33 meses postrasplante; el tiempo transcurrido entre la nefrectomía del primer injerto y la realización del segundo trasplante fue de 49 meses.

Una vez más permanecen por ser resueltos varios interrogantes: ¿el tipo y la extensión de la ELPT influyen en el riesgo de recurrencia?, ¿podrían estos pacientes ser sometidos a un segundo trasplante con menos tiempo de espera?, ¿deberá modificarse la ISU tras un segundo trasplante?

Nefropatía por virus BK

El virus BK (poliomavirus hominis 1) es uno de los tres poliomavirus que se conoce infectan al hombre; fue descrito por primera vez en 1971 en un paciente con trasplante renal que había desarrollado estenosis ureteral, cuyas iniciales eran "BK".³⁶

Estudios epidemiológicos han revelado que en la población general 75% (46-94%) de los adultos tienen evidencia serológica de exposición al virus BK (VBK). La infección primaria ocurre con mayor frecuencia durante la infancia en promedio entre los cuatro y cinco años de edad.³⁷

Después de la infección primaria, el VBK persiste principalmente en células de la médula y corteza renal, urotelio y tejido prostático. La frecuencia de reactivación y excreción urinaria en individuos inmunocompetentes varía de 0 a 62%.^{37,39}

La reactivación en pacientes con trasplante renal se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Hasta 60% presentan activación serológica y excreción del virus en la orina, sin manifestaciones clínicas y sin que haya afección de la función del injerto.^{40,41} En algunos casos la infección por VBK se puede manifestar como estenosis ureteral, deterioro transitorio de la función renal o insuficiencia renal irreversible. Antes del uso de ciclosporina era más frecuente la presencia de estenosis ureteral.^{42,43} En 1995 se describió el primer caso de nefropatía asociada a VBK (NaVBK) en la era de los nuevos medicamentos inmunosupresores. Con el uso de drogas como tacrolimus, micofenolato de mofetil (MMF), campath 1H (alemtuzumab) y sirolimus, se han incrementado los reportes de casos de NaVBK.⁴⁴⁻⁴⁶ En estudios retrospectivos se ha descrito NaVBK en 1 a 7% de las biopsias o nefrectomías de injertos.^{46,47} De

acuerdo con el primer estudio prospectivo la NaVBK ocurre en 8% (IC 95% 1-15%) de los pacientes con trasplante renal que reciben tacrolimus-azatioprina-prednisona o ciclosporina-MMF-prednisona.⁴¹

El diagnóstico de NaVBK se establece en promedio 44 semanas (6-270) después del trasplante, con un pico alrededor de la semana 24. La persistencia de NAVBK se ha asociado a disfunción irreversible del injerto en 10-100% de los pacientes entre las 12 y 240 semanas de seguimiento.

Es difícil establecer cuáles son los factores responsables de la reactivación de la infección latente debido al pequeño número de pacientes en cada estudio y a la diversidad de esquemas de inmunosupresión que se utilizan. Se cree que la intensidad de la inmunosupresión es un factor importante, debido a que la emergencia de NaVBK coincidió con la introducción de nuevos agentes inmunosupresores con mayor potencia. Sin embargo, antes de la primera descripción de NaVBK también se observaban enfermedades propias de inmunosupresión grave como reactivación de CMV, y enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al virus de Epstein Barr. En general la replicación de VBK no se ha asociado con viremia por CMV, lo que sugiere que existen diferencias en los factores de riesgo que son independientes del grado de inmunosupresión.^{41,47,48} A diferencia de la reactivación de CMV, la replicación por VBK no se ha relacionado con el uso de terapia de inducción antilinfocítica, pero sí al tratamiento antirrechazo que incluye el uso de esteroides en dosis altas. Otros factores de riesgo conocidos incluyen la disparidad de antígenos HLA entre donador y receptor, la edad, el género masculino y ser receptor de un órgano seropositivo para VBK, particularmente por un receptor seronegativo.^{41,49,50}

El daño renal parece ser un factor necesario en la patogénesis de la infección invasiva; el daño inmunológico, las citocinas proinflamatorias y el daño por isquemia-reperfusión estimulan la replicación viral y ocasionan alteraciones en la expresión de receptores virales específicos en las células.⁵¹ Todos estos factores hacen que el injerto renal sea susceptible de infección viral invasiva.

DIAGNÓSTICO

Para mejorar el pronóstico de los enfermos con NaVBK es importante realizar el diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad.⁵² El diagnóstico definitivo requiere del estudio histopatológico. La citología urinaria y la carga viral plasmática son útiles para identificar pacientes de alto riesgo de desarrollar NaVBK.

Citología urinaria

La citología urinaria es el método más simple para el escrutinio de la infección por VBK después de trasplante renal. Se encuentran "células señuelo" (células tubulares infectadas) en orina a las 16 semanas (2-69) postrasplante, con una incidencia estimada de 30% (IC 95% 20-40%). La ausencia de "células señuelo" en citologías urinarias descarta hasta en 99.4% la presencia de NaVBK, utilizando microscopía de contraste de fases o tinción de Papanicolaou. Por el contrario, la presencia de "células señuelo" en orina en muestras tomadas en presencia de disfunción del injerto, tiene un valor predictivo positivo de sólo 30% para la presencia de NaVBK.^{41,53} Se puede observar la excreción transitoria de células infectadas en casos con rechazo agudo, nefrotoxicidad por tacrolimus y necrosis tubular aguda. La presencia de excreción persistente de "células señuelo" se ha asociado con la presencia de viremia (cargas virales entre 12,000 y 360,000/mL), y la posibilidad de nefropatía en estas condiciones es muy elevada.⁵⁴

Carga viral plasmática

El DNA del VBK en plasma puede ser un marcador independiente de riesgo de NaVBK en pacientes con trasplante renal. Se detecta DNA del VBK en plasma en 13% (IC 95% CI 5-21) de los pacientes, en promedio 23 semanas después del trasplante (4-73). La ausencia de viremia tiene un valor predictivo negativo de 100%, pero un valor predictivo positivo de sólo 50%. Sin embargo, el promedio de carga viral es significativamente mayor en pacientes con NaVBK confirmada por biopsia en comparación con los pacientes con biopsia negativa (28,000 copias/mL vs. 2,000 copias/mL, respectivamente).⁴¹ Además, el incremento en los niveles de carga viral por arriba de 10,000 copias/mL se asocia con mayor probabilidad de tener un resultado histopatológico positivo (sensibilidad y especificidad > 95%).⁵⁴

Después de nefrectomía de injertos con NaVBK se observa un rápido descenso de la carga viral de VBK a pesar de continuar con tratamiento inmunosupresor. Esto sugiere que la viremia plasmática proviene primordialmente de la replicación viral en el injerto y, por lo tanto, puede estar en relación con la extensión de la afección del injerto.⁵³

En raras ocasiones se ha encontrado NaVBK en pacientes sin carga viral detectable en plasma a pesar de la presencia de excreción urinaria,⁵⁵ probablemente por amplificación ineficiente o por la presencia de mutaciones virales.

Histología

La biopsia renal es el estándar de oro para el diagnóstico de NaVBK. El hallazgo típico es la presencia de un infiltrado mononuclear o polimorfonuclear acompañado de inclusiones virales y tubulitis, con predominio de células T, hasta 30% de células B y algunos macrófagos. Las biopsias con infiltrado inflamatorio intenso se han asociado con cargas virales mayores en orina y plasma.

La biopsia es también útil para estratificar la enfermedad y para diagnóstico de otras patologías como rechazo celular agudo, toxicidad por drogas y recurrencia de la enfermedad renal primaria. La sensibilidad puede verse limitada por errores de muestra debido a la naturaleza focal de NaVBK. El principal diagnóstico diferencial es rechazo celular agudo, el cual puede tener hallazgos histológicos semejantes y pueden incluso coexistir.⁵⁶

TRATAMIENTO

Los pacientes con diagnóstico temprano de nefropatía mediante la realización de biopsias programadas han tenido mejor supervivencia del injerto que los pacientes en quienes el diagnóstico se ha establecido después de la presencia de disfunción del injerto. Actualmente no existe tratamiento específico para la infección por el VBK, pero se acepta que el tratamiento óptimo para la NaVBK consiste en disminución de la inmunosupresión,^{43,57} ya que los pacientes que reciben doble esquema inmunosupresor tienen mejor supervivencia del injerto y mayor eliminación del VBK que los pacientes que se mantienen en triple tratamiento inmunosupresor.^{46,58} El uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a dosis de 500 mg/kg por siete días parece ser útil para el tratamiento de la NaVBK.⁵⁹

En algunos pacientes con riesgo de rechazo, el cambio a otros agentes inmunosupresores con actividad antiproliferativa (v.g. sirolimus)^{41,60} o con probable actividad antiviral (v.g. leflunomide) ha sido exitoso.⁶¹ Cidofovir es el único antiviral que ha mostrado actividad contra VBK *in vitro*. Se ha explorado su uso a dosis bajas (0.25-1 mg/kg) en estudios no controlados con buenos resultados.⁶²

En presencia de rechazo, se considera como manejo estándar el uso de tratamiento antirrechazo agresivo. Sin embargo, puede llevar a progresión de NaVBK y pérdida del injerto. Algunos autores sugieren un abordaje de dos pasos en pacientes con NaVBK que condiciona rechazo del injerto:

- Iniciar con tratamiento antirrechazo.
- Posteriormente modificar o disminuir la inmunosupresión de mantenimiento.^{41,63}

El uso de carga viral en plasma como marcador de NaVBK al menos una vez al mes, puede evitar que la progresión de la nefropatía pase inadvertida. Se debe considerar que el uso de bolos de esteroides, aunque útil para manejo del rechazo, puede promover la replicación de virus BK.

Cuando ha ocurrido pérdida del injerto por NaVBK, no existe contraindicación para retrasplante, incluso en ausencia de nefrectomía del primer injerto.⁶⁴

Consideramos que el caso seleccionado para este foro clínico ilustra de manera contundente la susceptibilidad al desarrollo de ciertas patologías virales a las que pueden estar expuestos los receptores de trasplante. Posiblemente el mensaje más relevante radique en la necesidad de mantener un alto índice de sospecha durante todo el seguimiento de esta población de pacientes, aunado a la aplicación juiciosa de nuevas metodologías diagnósticas que permitan anticipar el riesgo de desarrollo clínico de estas patologías y actuar en consecuencia.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Jorge Hernández Calleros (Jefe de Residentes de Medicina Interna, INCMNSZ). ¿Existe alguna evidencia de que el virus BK afecta otros órganos?
Dra. Angelina Villasís (Departamento de Infectología INCMNSZ). Sí, es una situación poco común que se asocia a inmunosupresión grave. Se ha descrito un caso con vasculopatía sistémica asociada a VBK en un paciente trasplantado renal que recibía tacrolimus-MMF-prednisona;⁶⁵ enfermedad sistémica en cuatro pacientes con enfermedad avanzada por VIH, con nefropatía, meningoencefalitis, neumonitis y retinitis.⁶⁶ En pacientes trasplantados de médula ósea es causa de cistitis hemorrágica⁶⁷ y se han reportado casos raros de alteración de la función hepática y neumonía intersticial.⁶⁸
2. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla (Médico Adscrito a la Dirección de Medicina, Departamento de Medicina Interna INCMNSZ). ¿Se conoce el receptor del virus BK en riñón?
Dra. Angelina Villasís. No se conocen los receptores celulares para VBK, sólo se sabe que contienen modificaciones α 2-3 en el ácido siálico.⁶⁸

3. Dr. Rodolfo Rincón Pedrero (Residente de 1er. año de Medicina Interna, INCMNSZ). ¿Hay evidencia de que la infección por virus de Epstein-Barr antes del trasplante sea un factor de protección para la enfermedad linfoproliferativa postrasplante?

Dra. Josefina Alberú (Departamento de Trasplantes INCMNSZ). En receptores de órganos seropositivos pretrasplante para el EBV, podría considerarse que existe "cierta" protección endógena otorgada por linfocitos T citotóxicos de memoria específicos con restricción HLA,^{8,9} los cuales fueron generados como parte de la respuesta inmune normal durante la infección inicial en alguna etapa de la vida. En estas circunstancias, dependerá en buena medida de la intensidad y el tipo de inmunosupresión administrada lo que participará en el desarrollo de ELPT, lo cual es particularmente cierto para pacientes expuestos a preparaciones biológicas antilinfocíticas,¹⁹ toda vez que la inmunosupresión excesiva interferirá con la capacidad endógena para limitar la proliferación de células B proliferantes.

La posibilidad de "cierta" protección endógena en individuos con evidencia de haber tenido la infección antes del trasplante cobra fundamento si recordamos que el escenario de mayor riesgo para desarrollo de ELPT ocurre en receptores seronegativos que reciben un órgano de donador seropositivo o que contraen la enfermedad de manera "natural" en la etapa postrasplante temprana. Estos receptores adquieren la infección viral sin protección inmune endógena alguna, con la desventaja adicional de encontrarse en un estado de inmunosupresión farmacológica que interfiere con la generación de una respuesta celular citotóxica adecuada de células T que controle la proliferación de células B inducida por el EBV.

4. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. Dado que el virus de EB causa una proliferación policlonal de linfocitos B, ¿podría ser la hiperglobulinemia un marcador temprano de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante?

Dra. Josefina Alberú. En efecto, la proliferación de células B puede resultar en anomalías en inmunoglobulinas séricas, incluyendo gamopatías oligoclonales o monoclonales. Sin embargo, estas anomalías son relativamente comunes en receptores de trasplantes, usualmente son benignas y autolimitadas y no han sido consideradas de valor predictivo para el diagnóstico de ELPT.

5. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. El virus de EB tiene un gen homólogo al gen de la interleucina 10 humano. ¿Tiene algún papel este gen en la producción de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante?

Dra. Josefina Alberú. Las células B infectadas por el EBV producen un análogo de la interleucina-10 (IL-10) misma que interfiere con la síntesis de interferón-gamma, el cual inhibe el crecimiento de células B transformadas por el EBV. Ha sido informado que este análogo polipeptídico (IL-10 viral) es en estructura y bioactividad similar a la IL-10 humana y se ha sugerido que ambas proteínas (viral y humana) pueden tener participación en el desarrollo de ELPT asociada a EBV.^{69,70} En este sentido, un estudio efectuado en receptores de trasplante renal que desarrollaron ELPT asociada a EBV documentó un incremento en los niveles séricos de IL-10 previos al diagnóstico de ELPT y de manera interesante, los niveles de esta citocina redujeron en forma significativa o incluso llegaron a cero después de instituido el tratamiento para la patología linfoproliferativa.⁷¹ El fenómeno posiblemente pueda ser explicado, al menos en forma parcial, por los conocidos efectos supresores que confiere IL-10 (viral y humana) en macrófagos, células asesinas naturales, funciones de linfocitos T, síntesis de citocinas derivadas de células linfocitarias Th1, así como su capacidad supresiva sobre proliferación y citotoxicidad de células T.⁷²

6. Dra. Alejandra Ugarte (Residente de 2o. año de Infectología, INCMNSZ). ¿Cuál es la mortalidad atribuible a la enfermedad linfoproliferativa postrasplante? ¿Existe algún factor pronóstico de acuerdo con el órgano afectado?

Dra. Josefina Alberú. La mortalidad reportada en pacientes que desarrollan esta complicación postrasplante se sitúa alrededor de 50%.⁷³ Los casos de peor pronóstico en general corresponden a las formas diseminadas del padecimiento y a aquellos donde ocurre participación del sistema nervioso central.

7. Dr. Harold Ayala Palma (Residente de 3er. año de Nefrología, INCMNSZ). ¿Qué se recomienda de estudios de seguimiento para la búsqueda de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT)?

Dra. Josefina Alberú y Dra. Angelina Villasís. La detección temprana de DNA-EBV en leucocitos de sangre periférica o plasma mediante reacción

de polimerasa en cadena pueden proveer un método indirecto de identificación de pacientes en riesgo de desarrollo de ELPT y monitorizar su respuesta a tratamiento. El seguimiento prospectivo postrasplante ha sido particularmente útil en población pediátrica y en receptores de trasplante de médula ósea, poblaciones de pacientes en riesgo particular de desarrollo de ELPT; en los primeros por la ausencia de protección inmune (pediátricos), en los receptores de médula ósea alogénica debido a los elevados niveles de inmunosupresión y la alteración del sistema inmune derivada de la depleción de células T.

En lo que respecta a adultos receptores de órganos sólidos, un estudio reciente que evaluó la utilidad de la carga viral mediante PCR en el diagnóstico y monitorización de la ELPT reportó una sensibilidad y especificidad de 39 y 100%, respectivamente, en pacientes diagnosticados con ELPT; de igual forma, la disminución de la carga viral se asoció con respuesta al tratamiento instituido.²⁵

REFERENCIAS

1. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-51.
2. Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, et al. Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981; 41: 4262.
3. Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs. azathioprine-treated patients. *Transplant Proc* 1996; 28: 876-78.
4. Le Meur Y, Potelune N, Jaccard A, et al. Lymphoproliferative syndromes after renal transplantation. *Nephrologie* 1998; 19: 255-61.
5. Rojas G, Alberú J, Bordes-Aznar J, et al. Clinical and pathological characterization of posttransplantation lymphoproliferative disorders in kidney transplant recipients: Single institution experience. *Transplant Proc* 1996; 28: 3319-22.
6. Ho M, Jaffe R, Miller R, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome alter transplantation and its manifestations in children. *Transplantation* 1988; 45: 719.
7. Shapiro R, Nalesnik M, McCauley J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 1999; 68: 1851.
8. Miller G. Epstein-Barr virus –biology, pathogenesis and medical aspects. In: Fields BN, Knipe DM (Eds.). *Virology*, 2nd ed. New York: Raven Press Ltd; 1990, p. 1921-58.
9. Thorley-Lawson DA: Immunological responses to Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of EBV-induced diseases. *Biochim Biophys Acta* 1988; 948: 263-86.
10. Cleary ML, Nalesnik MA, Shearer WT, et al. *Blood* 1988; 72: 349.
11. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995; 85: 522-65.
12. Cesarman E, Chadburn A, Liu YF, et al. BCL-6 gene mutations in posttransplantation lymphoproliferative disorders predict response to therapy and clinical outcome. *Blood* 1998; 92: 2294.
13. Snow AL, Krams SM, Martinez OM. Epstein-Barr virus can protect latently infected B cell lymphomas from FASL/TRAIL-induced apoptosis. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl. 8): 511, abstr 1289.
14. Winkelhorst JT, Brokelman WJ, Tiggeleer RG, Wobbes T. Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 409-13.
15. Ondrus D, Pribylincova V, Breza J, et al. The incidence of tumours in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 417-22.
16. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, et al. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant* 1996; 10: 248-55.
17. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increase incidence of lymphoproliferative disorders after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990; 323:1723-8.
18. Cockfield SM, Preiksaitis J, Harvey E, et al. Is sequential use of ALG and OKT3 in renal transplant associated with an increase incidence of fulminant post-transplant lymphoproliferative disorder? *Transplant Proc* 1991; 23: 1473-6.
19. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 87-93.
20. Penn I. The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1991; 23: 1101-3.
21. Posey LA, Kerschner JE, Conley SF. Posttransplantation lymphoproliferative disease in children: otolaryngologic manifestations and management. *South Med J* 1999; 92: 1079-82.
22. Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, et al. The pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988; 133: 173-92.
23. Hanto DW. Classification of Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative diseases: Implications for understanding their pathogenesis and developing rational treatment strategies. *Annu Rev Med* 1995; 46: 381-94.
24. Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, et al. Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981; 41: 4262-79.
25. Tsai DE, Neary M, Hardy CL, et al. Use of EBV PCR for the diagnosis and monitoring of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant patients. *Am J Transplant* 2002; 2: 946-54.
26. Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, Frizzera G, et al. Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantation. Clinical, pathologic, and virologic findings and implications for therapy. *Ann Surg* 1983; 198: 356-68.
27. Nalesnik MA, Makowka L, Starzl TE. The diagnosis and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Curr Prob Surg* 1988; 25: 371.
28. Green M, Michael MG, Weber SA, Rowe D, Reyes J. The management of Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric solid-organ transplant recipients. *Pediatr Transplantat* 1999; 3: 271-81.
29. Davis CL. The antiviral prophylaxis of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 20: 437-53.
30. Green M. Management of Epstein-Barr virus-induced post-transplant lymphoproliferative disease in recipients of solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2001; 1: 103-108.
31. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lympho-

- proliferative disorders: a retrospective analysis of 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl. 1): 113-16.
32. Comoli P, Maccario R, Valente U, et al. EBV- related PTLD alter kidney transplantation: Successful treatment with a tailored regimen including autologous EBV-specific cytotoxic T lymphocytes. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl. 8): 250, abstr 339.
 33. Metes D, Storkus W, Zeevy A, et al. Ex vivo generation of effective Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes from the peripheral blood of immunocompetent Epstein-Barr virus seronegative individuals. *Transplantation* 2000; 70: 1507-15.
 34. Buell JF, Gross TG, Beebe TM, et al. Analysis of chemotherapeutic regimens for the management of PTLD. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl. 8): 187, abstr 138.
 35. Karras A, Thervet E, Le Meur Y, et al. Successful renal retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disease. *Am J Transplant* 2004; 4: 1904-9.
 36. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated from urine after transplantation. *Lancet* 1971; 1: 1253-7.
 37. Shah KV, Daniel R, Warszawski R. High prevalence of antibodies to BK virus, an SV40-related papovavirus, in residents of Maryland. *J Infect Dis* 1973; 128: 784-8.
 38. Knowles WA. The epidemiology of BK Virus and the occurrence of antigenic and genomic subtypes. In: Khalili K, Stoner GL, eds. Human polyomaviruses: molecular and clinical perspectives. New York: Wiley-Liss; 2001, p. 527-59
 39. Ling PD, Lednicky JA, Keitel WA, et al. The dynamics of herpesvirus and polyomavirus reactivation and shedding in healthy adults: a 14-month longitudinal study. *J Infect Dis* 2003; 187: 1571-80.
 40. Gardner SD, Mackenzie EF, Smith C, Porter AA. Prospective study of the human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 1984; 37: 578-86
 41. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347: 488-96.
 42. Coleman DV, Mackenzie EF, Gardner SD, Poulding JM, Amer B, Russell WJ. Human polyomavirus (BK) infection and ureteric stenosis in renal allograft recipients. *J Clin Pathol* 1978; 31: 338-47.
 43. Binet I, Nicleleit V, Hirsch HH, et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999; 67: 918-22.
 44. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67:103.
 45. Hirsch HH, Mohaupt M, Klimkait T. Prospective monitoring of BK virus load after discontinuing sirolimus treatment in a renal transplant patient with BK virus allograft nephropathy. *J Infect Dis* 2001; 184: 1494-5.
 46. Trofe J, Cavallo T, First M, et al. Polyomavirus in kidney and kidney-pancreas transplantation: a defined protocol for immunosuppression reduction and histologic monitoring. *Transplant Proc* 2002; 34: 1788.
 47. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1190-6.
 48. Trofe J, Roy-Chaudhury P, Gordon J, et al. Early steroid cessation/avoidance regimens are associated with a lower incidence of polyomavirus nephropathy compared to steroid based immunosuppression in kidney transplant recipients. Program and abstracts of American Transplant Congress 2003: The Fourth Joint American Transplant Meeting; May-June 4, 2003; Washington, DC. Abstract 856.
 49. Shah KV. Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 754-5.
 50. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2145-51.
 51. Moens U, Subramaniam N, Johansen B, Johansen T, Traavik T. A steroid hormone response unit in the late leader of the noncoding control region of the human polyomavirus BK confers enhanced host cell permissivity. *J Virol* 1994; 68: 2398-408.
 52. Buehrig CK, Hamad A, Kreps MA, et al. Graft outcomes in polyomavirus-associated nephropathy - The influence of surveillance biopsy and conversion to cyclosporine. Program and abstracts of American Transplant Congress 2003: The Fourth Joint American Transplant Meeting; May 30-June 4, 2003; Washington, DC. Abstract 849.
 53. Nicleleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1309-15.
 54. Drachenberg CB, Hirsch HH, Papadimitriou JC, Wali R, Bourquin PM, Ramos E. Quantitative measurements of BK viral load in plasma correlates with urine cytology and presence of BK nephropathy. *Am J Transplant* 2003; 5: 371.
 55. Agha I, Alvaraz A, Lopez-Rocafort L, et al. A prospective evaluation of BK virus infection in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2002; 2: 260.
 56. Colvin RB, Mauyyedi S. Differential diagnosis between infection and rejection in renal allografts. *Transplant Proc* 2001; 33: 1778-9.
 57. Mylonakis E, Goes N, Rubin RH, Cosimi AB, Colvin RB, Fishman JA. BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. *Transplantation* 2001; 72: 1587-92.
 58. Barri YM, Ahmad I, Ketel BL, et al. Polyoma viral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy. *Clin Transplant* 2001; 15: 240-6.
 59. Cibrik DM, O'Toole JF, Norman SP, et al. IVIG for the treatment of transplant BK nephropathy. Program and abstracts of American Transplant Congress 2003: The Fourth Joint American Transplant Meeting; May 30-June 4, 2003; Washington, DC. Abstract 850.
 60. Wali R, Drachenberg CB, Hirsch HH, et al. Early detection of BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients and modification of immunosuppressive therapy to combinations with sirolimus and prednisone is associated with a reduction in BK viremia and improvement of allograft function. *Am J Transplant* 2003; 3: 371.
 61. Poduval RD, Kadambi PV, Javaid B, et al. Leflunomide: a potential new therapeutic agent for BK nephropathy. *Am J Transplantation* 2003; 3: 189.
 62. Kadambi PV, Josephson MA, Williams J, et al. Treatment of refractory BK virus-associated nephropathy with cidofovir. *Am J Transplant* 2003; 3: 186-91.
 63. Mayr M, Nicleleit V, Hirsch HH, Dickenmann M, Mihatsch MJ, Steiger J. Polyomavirus BK nephropathy in a kidney transplant recipient: critical issues of diagnosis and management. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 13E.
 64. Ramos E, Vincenti F, Lu WX, et al. Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy. *Transplantation* 2004; 77(1): 131-3.
 65. Petrogiannis-Halioitis T, Sakoulas G, Kirby J, et al. BK-related polyomavirus vasculopathy in a renaltransplant recipient. *N Engl J Med* 2001; 345: 1250-5.
 66. Cubukcu-Dimopulo O, Greco A, Kumar A, Karluk D, Mittal K, Jagirdar J. BK virus infection in AIDS. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 145-9.
 67. Peinemann F, de Villiers EM, Dorries K, Adams O, Vogeli TA, Burdach S. Clinical course and treatment of haemorrhagic cystitis.

- titis associated with BK type of human polyomavirus in nine paediatric recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 182-8.
68. Hirsch H, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 611-23.
69. Moore KW, Russet F, Banchereau J. Evolving principles in immunopathology: interleukin 10 and its relationship to Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Semin Immunopathol* 1991; 13: 157-66.
70. Birkeland SA, Bendtzen K. Interleukin-10 and Epstein-Barr Virus induced post transplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 1996; 61: 1425-6.
71. Birkeland SA, Bendtzen K, Moller B, Hamilton-Dutoit S, Andersen HK. Interleukin-10 and posttransplant lymphoproliferative disorder after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 876-81.
72. Bendtzen K. Cytokines and natural regulators of cytokines. *Immunol Lett* 1994; 43: 111-23.
73. Cherek WS, Kauffman HM, McBride MA et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1289-93.

Reimpresos:

Dra. Josefina Alberú

Departamento de Trasplantes.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga No. 15

14000, México, D.F.

Tel.: 5655-9471, 5487-0900 ext. 2502

Correo electrónico: josefinaalberu@hotmail.com

Recibido el 17 de enero de 2005.

Aceptado el 15 de junio de 2005.