

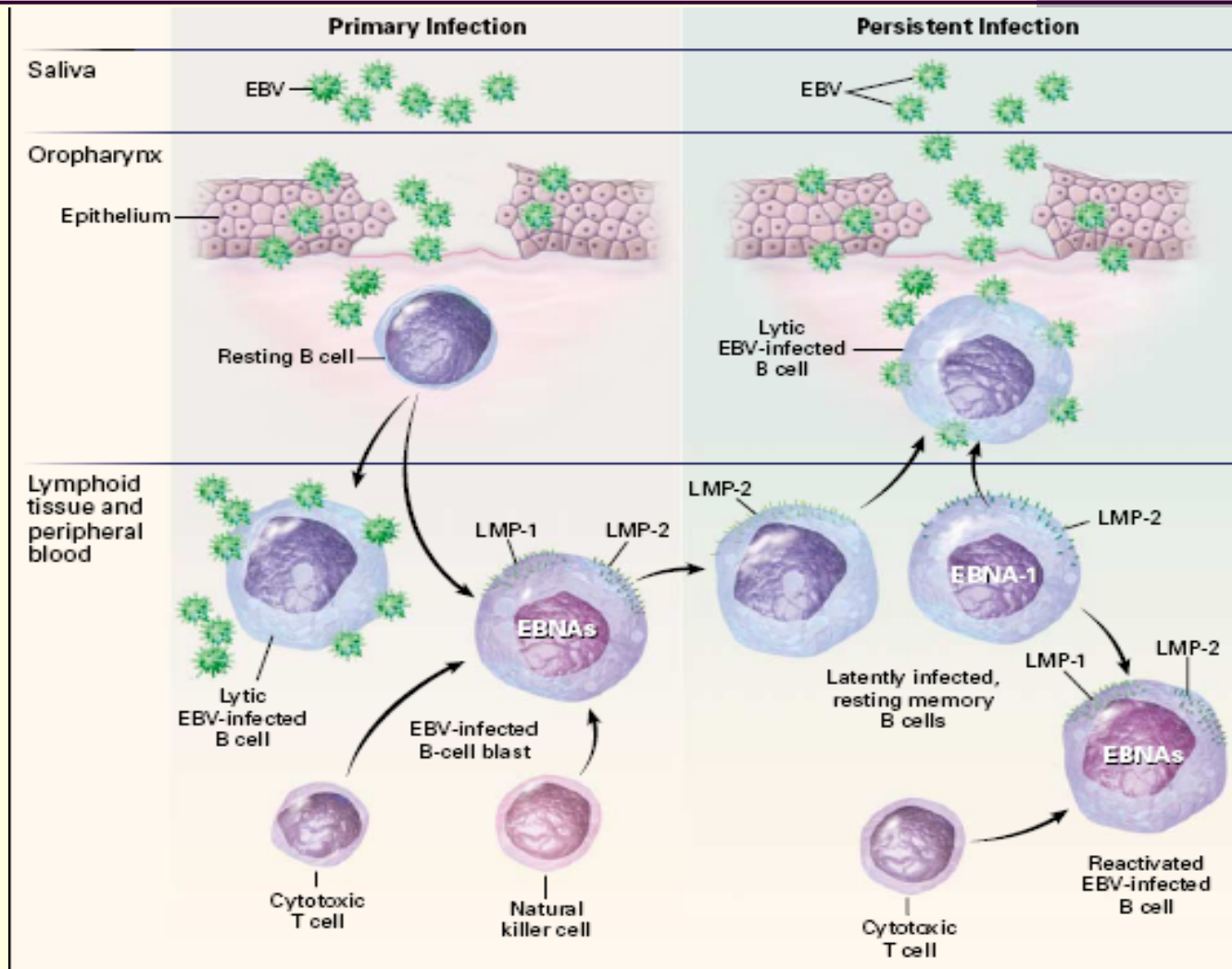


Virus de Epstein Barr en trasplante renal

Dr. Juan Ibáñez
Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"
Fundacion Favaloro
C. A. B. A.

- 1964 Epstein y Barr descubre el virus en tejido de linfoma de Burkitt;
- 1968 Agente etiológico de la mononucleosis infecciosa;
- 1970 ADN del VEB tejidos de pacientes con carcinoma nasofaríngeo;
- 1980 VEB se encontró asociado al Linfoma No-Hodgkin y Leucoplasia Velloso oral en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- **1988 El ser negativo para el VEB previo al Tx es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de Enfermedad Linfoproliferativa (PTLD).**
- **2005 Infección subclínica persistente del virus se asocia con evidencias histológicas de moderada a severa lesión crónica del injerto**

Modelo de infección del EBV en humanos



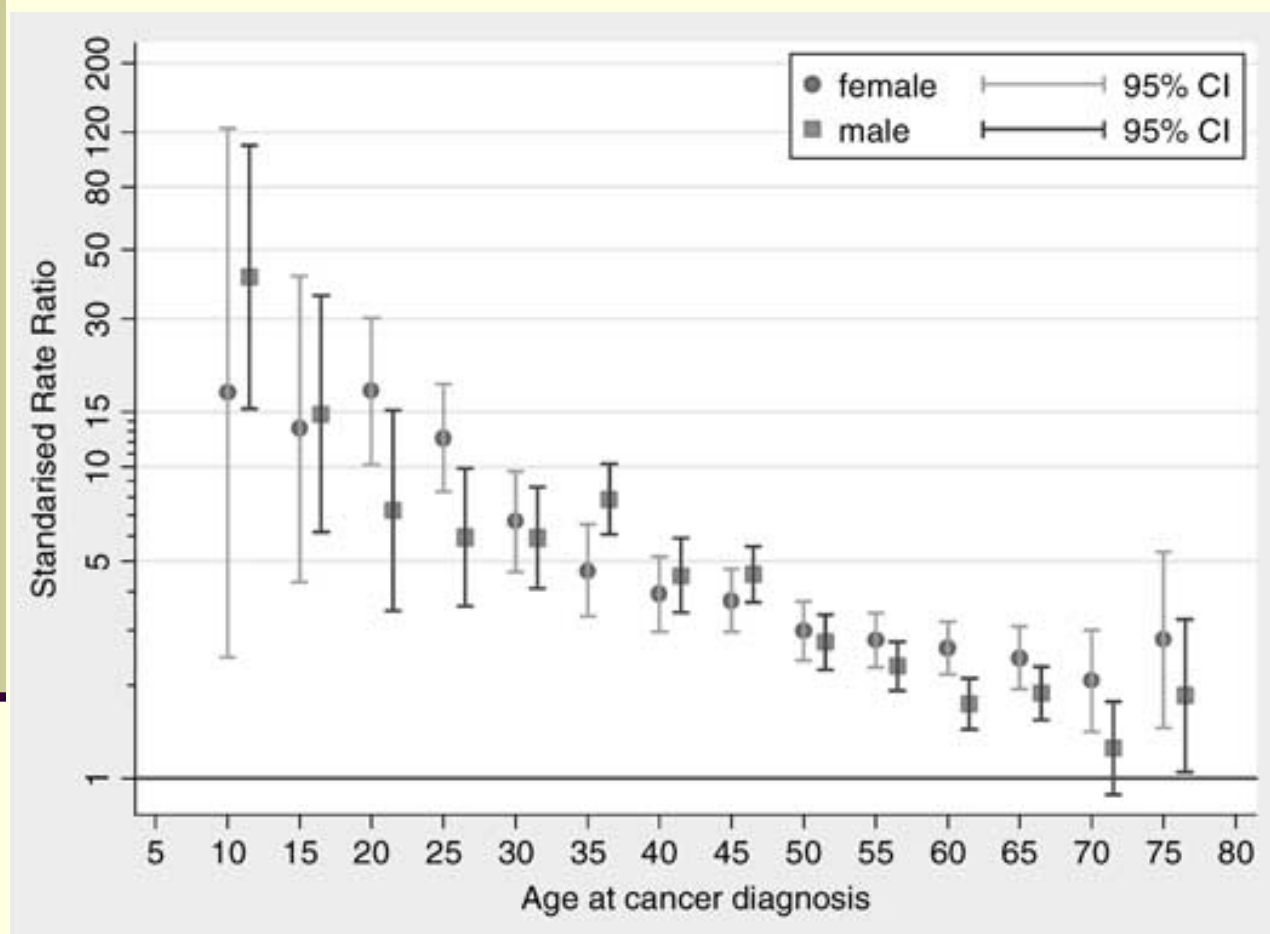
- Agentes virales
 - EBV El RR de PTLD en el primer año post Tx es 20 veces mayor en receptores (-) para EBV que en los (+) y 200 veces mayor que un individuo sano seronegativo
 - CMV aumento de riesgo de PTLD de 4 a 6 veces en aquellos pacientes que adquieren la infección primaria luego del Tx. La enfermedad por CMV puede modificar la replicación del virus de EBV mediante la modificación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa
- Tipo de TX
- Edad al momento del Tx
- Agentes inmunosupresores

■ Tipo de Tx

- Tx de intestino 19-23%
- Tx pulmonar 14-17%
- Tx cardíaco 2-10%
- Tx hepático 2-13%
- Tx renal 1,2-9%

Resultados en Tx R

El problema

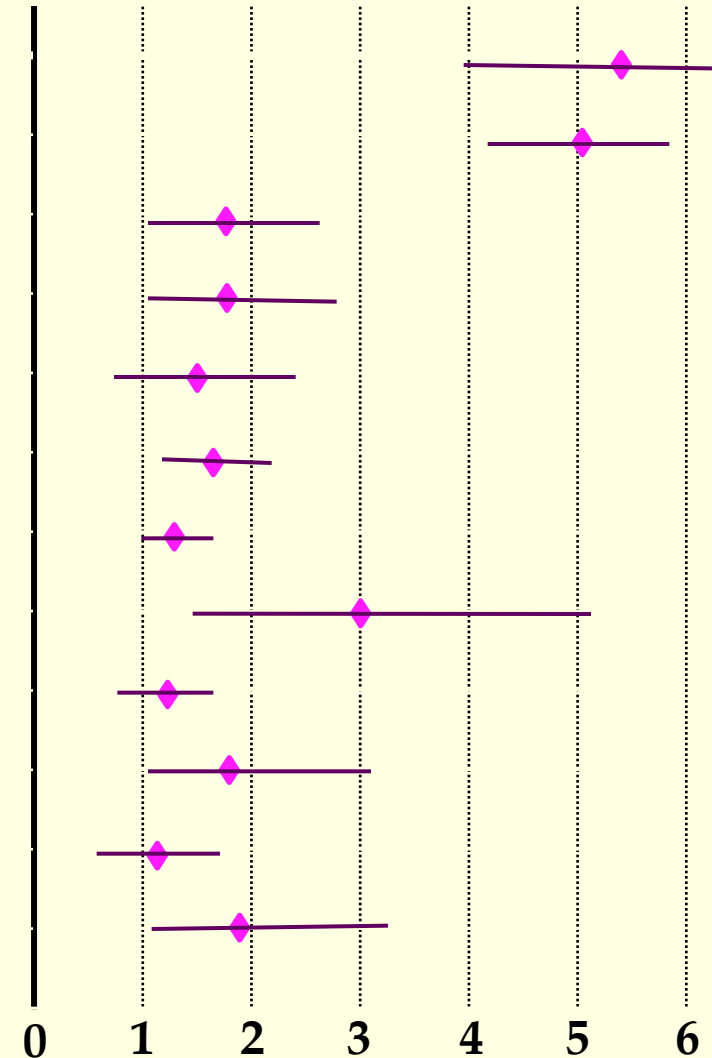


En niños se estima que el riesgo de una neoplasia luego del Tx es **20 veces** mayor que la población general

PTLD

RR en terapia de inducción

| Agente | Autores | Años | Tx | n Tto | n s/Tto |
|--------------------|--------------|------|----|-------|---------|
| OKT3 | <i>et al</i> | | C | 74 | 80 |
| | <i>et al</i> | | C | 178 | 381 |
| | <i>et al</i> | | R | 4210 | 22593 |
| | <i>et al</i> | | R | 2713 | 23663 |
| GAT equina | <i>et al</i> | | R | 2033 | 22593 |
| | <i>et al</i> | | R | 8149 | 48405 |
| GAL | <i>et al</i> | | R | 16242 | 48405 |
| GAT conejo | <i>et al</i> | | R | 2377 | 22593 |
| | <i>et al</i> | | R | 12111 | 48405 |
| Basiliximab | <i>et al</i> | | R | 5169 | 22593 |
| | <i>et al</i> | | R | 7800 | 23663 |
| Daclizumab | <i>et al</i> | | R | 3376 | 22593 |



Virus de Epstein-Barr

Prevalencia

| <i>Autores</i> | <i>n pac</i> | <i>Edad Tx</i> | <i>%VEB (+)</i> | <i>%VEB(-)</i> |
|---------------------------------------|--------------|----------------|-----------------|----------------|
| OPTN/SRTR (2011) | 2371 | 1-17 | 40,3 | 47,9 |
| Hocker et all. (2012) -Heidelberg- | 106 | 11.4 \pm 5.9 | 59.5 | 40.5 |
| Rahimzadeh et all. (2013) -Iran- | 183 | 12.9 \pm 3.5 | 61.2 | 38.8 |
| Comak et all. (2014) -Turquia- | 166 | 12.2 \pm 3.8 | 86.7 | 13.3 |
| Hospital Garrahan (2009-2015) | 195 | 12.2 \pm 3.8 | 83.6 | 16.4 |

Virus de Epstein-Barr

Vigilancia

| KDIGO 2009 | AST | Seattle Child | Univ. de Washington |
|--|--|---|---|
| <p>D +/R-</p> <p>Primer control:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 días PostTx <p>Primer mes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semanal <p>1-6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mensualmente <p>Hasta los 12 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • cada 3 meses <p><i>Reiniciar el monitoreo después del tratamiento de rechazo agudo (2D)</i></p> | <p>R (-):</p> <p>1er. año:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mensualmente <p>Después del 1er. Año</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo selectivo (carga viral elevada o mayor IS) <p><i>La carga viral para EBV debe ser determinada en todos los receptores con síntomas de PTLD</i></p> | <p><i>Donantes y receptores deben tener serología para VEB previo al Tx.</i></p> <p>1er. año:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mensualmente <p>2do. año:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 3 meses <p><i>Después del aumento de IS por tratamiento de rechazo agudo</i></p> | <p><i>Donantes y receptores deben tener serología para VEB previo al Tx.</i></p> <p>1er. año:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mensualmente PCR para VEB en sangre total |

- *Tipo de muestra que debe emplearse*
 - Sangre entera
 - Plasma
 - Células mononucleares de sangre periférica
- *La región del virus a amplificar*
- *Carga viral que debe impulsar una intervención*

- ✓ **Seguir la carga viral en el mismo laboratorio**
- ✓ **Utilizar siempre el mismo tipo de muestra**
- ✓ **No comparar las cargas de un laboratorio a otro**

En este momento en el hospital Garrahan la vigilancia para el VEB se realiza en sangre entera:

- Determinación cualitativa
 - Pacientes que son negativos
 - Pacientes desconocidos
- Determinación Cuantitativa (Real Time PCR)
 - Pacientes con determinación cualitativa positiva
 - Pacientes que son conocidos como positivos

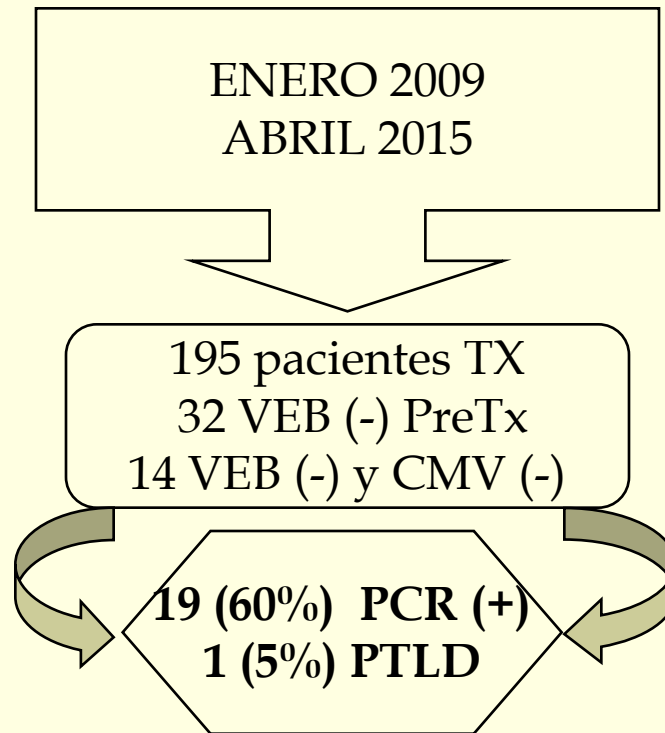
El límite de corte de positividad de la prueba es de 1000 copias por ml que equivale a un **logaritmo de 10^3**

Debe alarmar las variaciones del logaritmo en mas de 0,5 puntos

- | | |
|---------------------------------|-----------|
| ■ 23277 copias por ml de sangre | Log= 4,37 |
| ■ 58891 copias por ml de sangre | Log= 4,77 |
| ■ 55000 copias por ml de sangre | Log= 4,74 |
| ■ 72967 copias por ml de sangre | Log= 4,86 |

- Cual es el umbral de carga viral del VEB riesgoso continúa sin consenso, quizás por la falta de unificación de la técnica empleada para su determinación.
- La mayoría de los informes indican que los valores elevados de PCR del EBV están asociados con un mayor riesgo de PTLD
- Algunos autores han identificado el umbral de carga viral del VEB asociado con el desarrollo subsiguiente de PTLD.
- *El dato más importante a tener en cuenta es que la viremia a menudo precede al desarrollo de la enfermedad PTLD x EBV por 4 - 16 semanas.*
- Sin embargo, no todos los pacientes con viremia VEB desarrollan PTLD

En nuestros pacientes

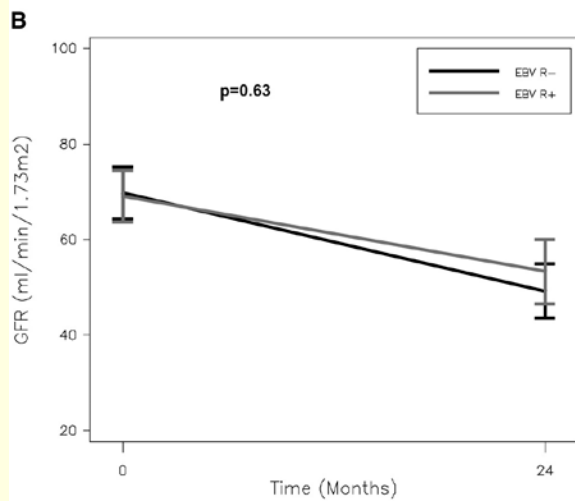
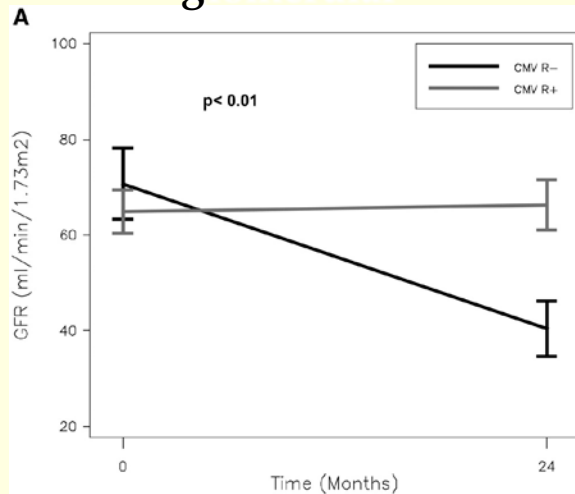


Es importante recordar que los niños, en particular, pueden desarrollar un estado de portador crónica de carga elevada sin progresar a PTLD

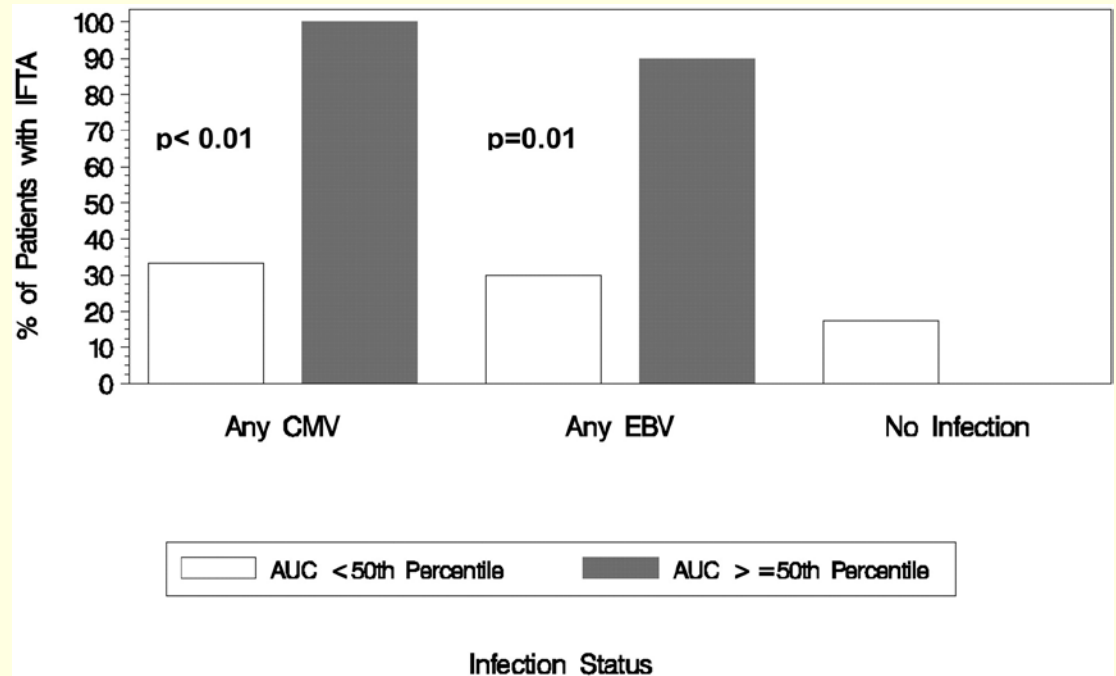
Virus de Epstein-Barr

Otra dificultad

Impacto sobre el filtrado glomerular



Impacto sobre IF/TA



Los mecanismos para esto incluyen el aumento de expresión de aloantígenos, expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales, y la liberación de citoquinas

Virus de Epstein-Barr

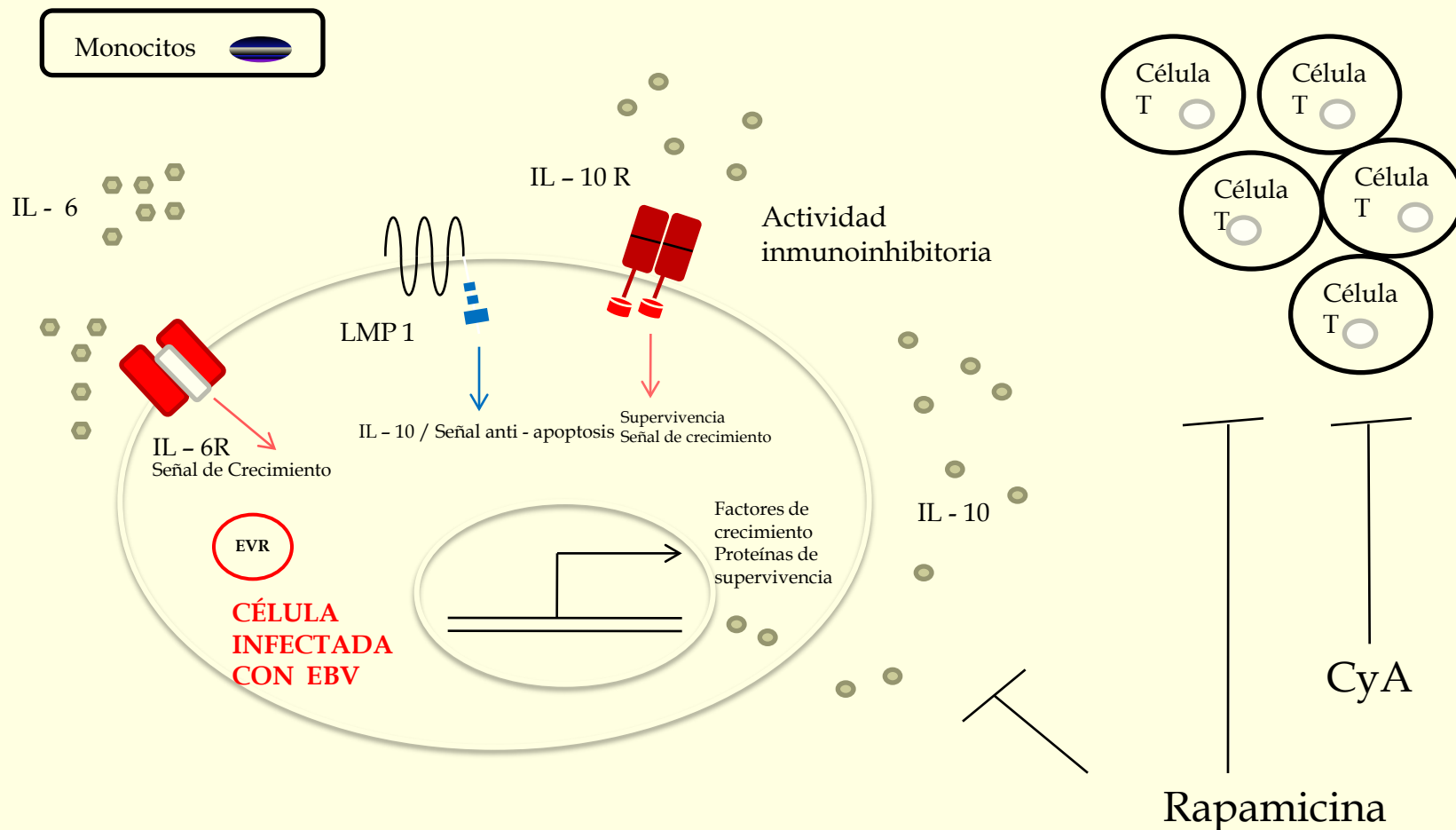
Que hacemos?

No existe un tratamiento universalmente aceptado para la infección subclínica del VEB post Tx.

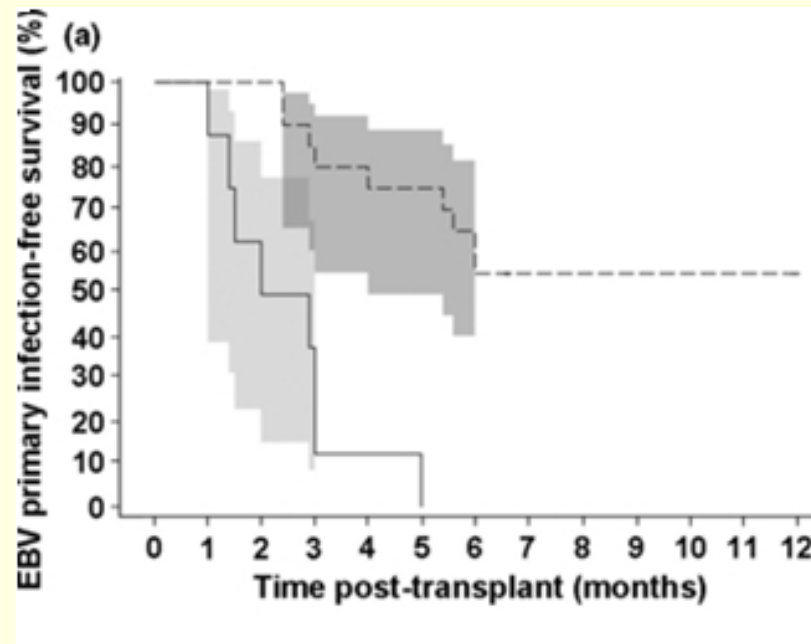
Las opciones incluyen:

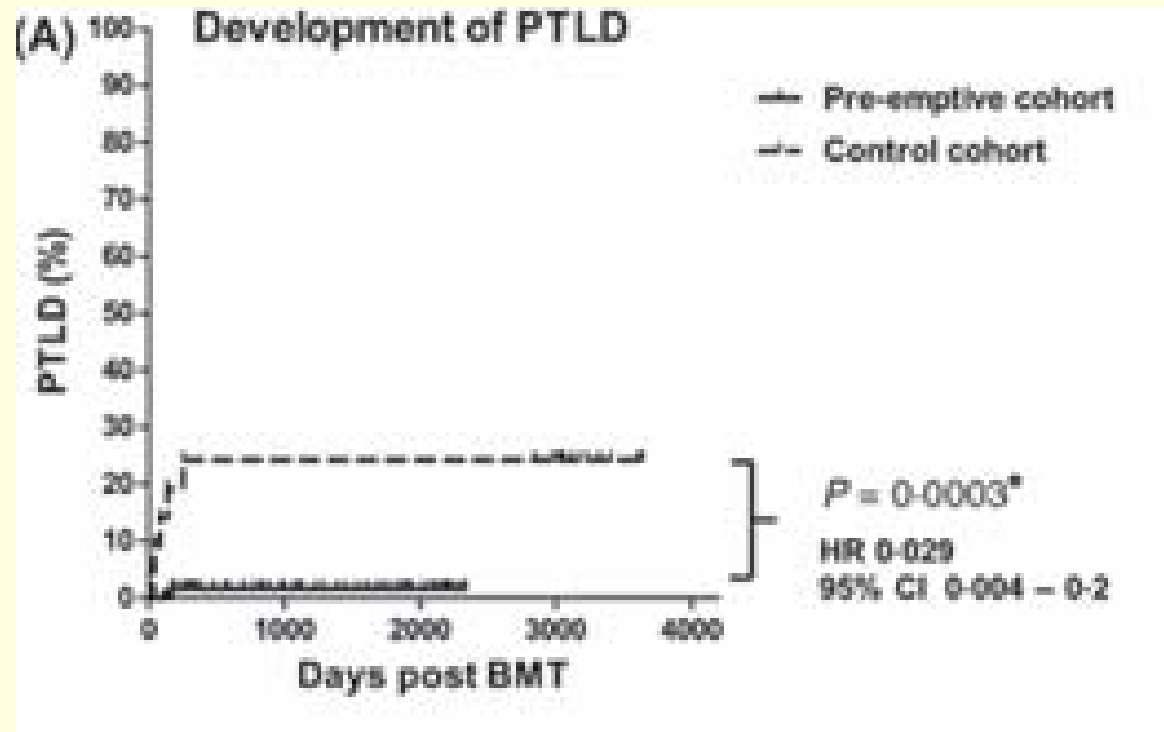
- Reducción de la inmunosupresión
- Terapia antiviral
- Inmunoglobulina
- Anticuerpos monoclonales dirigidos contra los linfocitos B infectados (Rituximab)

Factores inmunes que contribuyen al desarrollo de PTLD



(Val-)Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation





Conclusiones

- La implementación de estrategias de monitoreo de las infecciones y la aplicación de medidas terapéuticas en el momento oportuno ha permitido mejorar el cuidado de los niños trasplantados.
- Encontrar la dosis adecuada de IS para cada paciente es un desafío que nos enfrentamos a diario en el seguimiento de estos pacientes.



Gracias

Prevalencia

PTLD

