

Caso 10. Enfermedad linfoproliferativa T asociada a EBV con evolución a linfoma T periférico

Dr Manuel Vaquero.
Hospital Donostia

Paciente varón de 65 años con anemia leve, adenomegalias pequeñas periféricas y esplenomegalia moderada. La biopsia gangliomar muestra únicamente ampliación de la zona T con escaso desarrollo de los centros germinales. Se realiza esplenectomía diagnóstica.

Hallazgos morfológicos

En todos los cortes estudiados del bazo hay un aumento del tejido linfoide, generalmente sin centros germinales, y de límites imprecisos que parece corresponderse con una ampliación de las zonas T paratrabeculares (CD3, CD4 y CD8 +). Entre el infiltrado de linfocitos pequeños T existen células de hábito inmunoblástico B (CD20+) y T (CD3 +). La hibridación in situ con EBER resultó positiva en las células grandes. No se obtuvieron reordenamientos de IgH ni de receptores T.

Al año el paciente falleció y pudo observarse una proliferación monótona, linfoide T periférica sistémica con monoclonalidad para TCR gamma.

Diagnóstico

Enfermedad linfoproliferativa T asociada a EBV con evolución a linfoma T periférico

Discusión

El virus de Epstein-Barr (EBV) es capaz de immortalizar linfocitos B humanos in vitro y le hace candidato para explicar varias enfermedades, sobre todo cáncer y autoinmunes. El primer contacto del EBV con los linfocitos B vírgenes de las amígdalas se hace con el receptor CD21 (un receptor semejante puede existir en algunos linfocitos T y músculo liso). El linfocito virgen entra en un programa de crecimiento (expresión de EBNA 1 a 6, LMP-1, LMP-2A, LMP-2B) y luego entra en los centros germinales (expresa sólo EBNA-1, LMP-1 y LMP-2A). Algunos terminan como células memoria (fase de latencia sin expresión génica) y otros son capaces de

alcanzar el estadio de plasmática donde el virus se reproduce incluyendo las proteínas de la cápside (fase lítica).

En portadores sanos el EBV se encuentra en estado de latencia en los linfocitos B memoria de la sangre periférica. Las células memorias pueden dividirse y, para que cada una de las células hijas mantenga el virus, aparece el gen nuclear EBNA-1 que se duplica.

Los diversos estadios sugeridos con sus respectivas expresiones génicas se asociarían a diversos tipos de procesos (tabla 1): el blasto B activado con los procesos linfoproliferativos postrasplante y el linfoma inmunoblástico, el linfocito B memoria en división (+c-myc) con el Burkitt y el bloqueo en el centro germinal (+ λ) con el Hodgkin.

Tabla 1- Enfermedades asociadas a EBV

Rol definitivo	Asociación fuerte	Controvertido
<ul style="list-style-type: none"> • Mononucleosis infecciosa • Enf. linfoproliferativa asociada a cr X 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Burkitt • Linfoma Hodgkin • Linfoma B en inmunodeprimido • Linfoma T/NK nasal • Ca nasofaríngeo • Leiomioma en inmunodeprimido 	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis reumatoide • Lupus sistémico • Esclerosis múltiple • S. fatiga crónica

Los procesos linfoproliferativos postrasplante (PLPPT) son una complicación potencialmente fatal de la inmunosupresión tras el trasplante de órganos sólidos o de células madre. Su aparición depende del grado de inmunosupresión y del seroestado respecto al EBV del receptor (mayor si es seronegativo). Una disminución intensa de linfocitos T favorece el crecimiento de linfocitos B infectados por el EBV junto a cofactores como el imbalance de citocinas y quimiocinas. La PCR cuantitativa del DNA viral permite detectar la carga viral y seleccionar mejor los pacientes con mayor riesgo. En inmunodeprimidos hay dos patrones de expresión génica: si menos de 100 genomas/ 10^5 PBL (linfocitos B periféricos) el patrón es como el de latencia de los inmunocompetentes pero si hay más de 200 genomas siempre hay LMP-1 y LMP-2 +/- EBNA-1 y EBNA-2. Actualmente, además de

disminuir la inmunosupresión se sugieren nuevos tratamientos con antiCD20 y linfocitos T citotóxicos específicos de EBV.

El 95% de los PLPPT son de linfocitos B, el 70% son extranodales, el 95% se origina de las células del huésped y en el 90% está presente el EBV (la LMP-1 viral es similar al CD40 y actúa como activador del TNFR que facilita el crecimiento y transformación celular)

La clínica es variada y frecuentemente surgen como una enfermedad sistémica parecida a la mononucleosis. Si hay mucha inmunosupresión el curso puede ser fulminante con infiltración multiorgánica simulando una sepsis o una enfermedad de injerto frente a huésped. El estudio microscópico de muestra una proliferación polimorfa o monomorfa, policlonal o clonal. En éste caso la mayoría de células tumorales tienen el patrón proliferativo (latencia tipo 3). Los monoclonales suelen tener mutaciones en oncogenes (Ras) o genes supresores (p53) o translocaciones de oncogenes (c-myc) que intervendrían en la progresión del proceso.

Bibliografía-

- Thorley-Lawson D, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. N Engl J Med 2004; 350: 1328
- Cornelisseu JJ. Molecular monitoring of EBV-positiv e lymphoma. Blood 2004; 104: 9
- Colmes RD, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disese. Pediatr Transp. 2002; 6: 456
- Stroathos KC, Savoldo B, Hestop HE, Rooses C. Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. Br J Haematol 2002; 118: 728