

Mesa Redonda II.
INFECCIONES

EBV (Virus de Epstein-Barr)

EBV

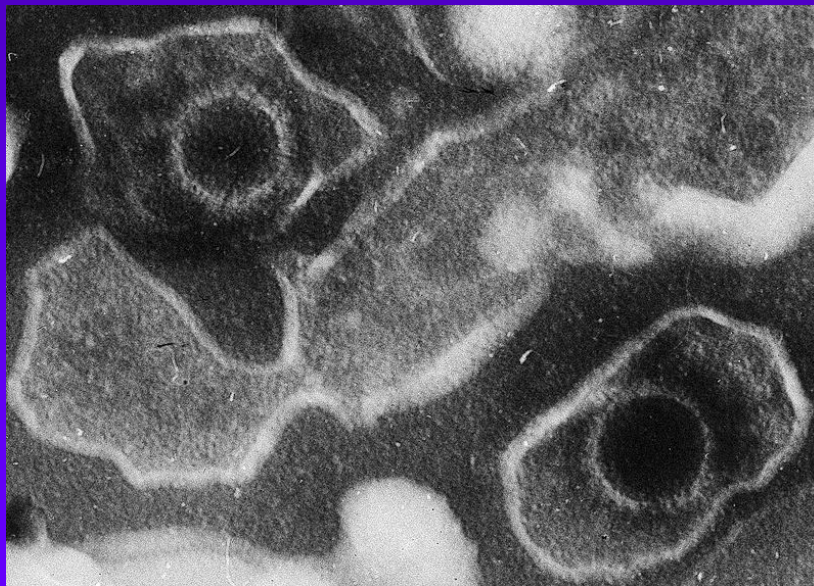
Familia gamma herpes virus

Envoltura gp350/220

Tegumento proteico amorfo

Nucleocápside

DNA lineal 172 kb



Saliva
EBV

IgGVCA+

Adultos 95%

Adolescentes 70%

Niños 1-4 a 50%

Trasplante órganos
Linfocitos con DNA-EBV

Infección

EBV



Células epiteliales
Linfocitos circulantes
farínge



Replicación viral ← *DNA polimerasa viral*
Lisis celular

**Respuesta
inmunológica**
•Anticuerpos
•Linfocitos T
CD4 y CD8+



Latencia

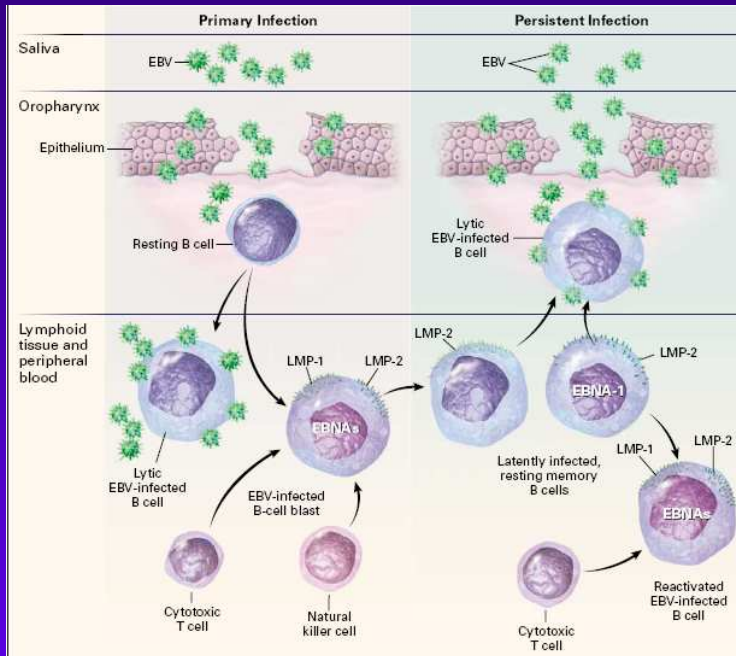
Núcleo LB: *DNA-EBV circular episomal*
expresión limitada de genes

Durante división celular

copias de DNA-EBV ← *DNA polimerasa celular*

Cohen JI. NEJM 2000

Thorley-Lawson DA Nature Rev Immunol 2001



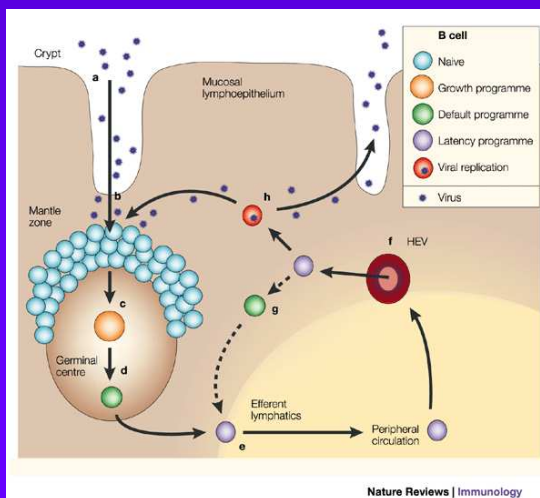
Genes expresados en LATENCIA

EBERs (RNA codificado por EBV)
 LMP1-2 (Prot membrana)
 EBNA 1-2-3ABC LP(6 prot nucleares)

Establecer DNA episomal **EBNA1**
 Mantener latencia **LMP2** (reg **EBNA3**)

Aumento síntesis proteica LiB **LMP1, EBNA2-3**
 Inh. Apoptosis LiB (NFkB) ,inducción oncogen bcl-2 **LMP1**
 Anulan acción IFN alfa y gamma (linfoprolif)

Transformación de linfos B
 (proliferación e inh. Apoptosis)



Latencia III → II → I Linfocitos memoria
 circulantes

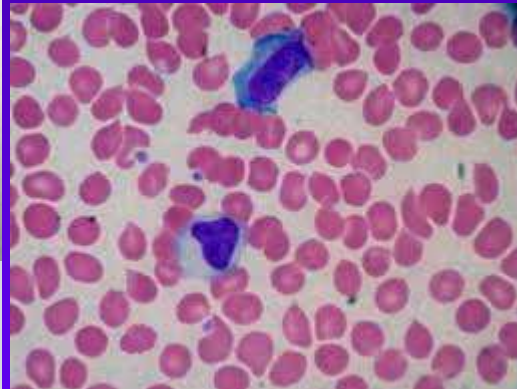
Síntomas

10% niños
30-50% jóvenes

Día +30-50 : Mononucleosis infecciosa



Linfocitosis: >10% atípicos (CD8+)



Elevación AST-ALT
Rash con Betalactamicos

Rotura esplénica
Sind LH hemofagocítica
CID
Hepatitis icterica-fallo
Anemia aplasica
Anemia hemolítica
Crioaglutininas
Trombopenia
Neutropenia
Glomerulonefritis
SHU
PTT
Pancreatitis
Miocarditis
Guillain Barre
Parálisis facial
Mielitis transversa
Neuritis
Meningitis
"Infección crónica activa"

Ac inducidos
infección EBV
en linfocitos

DNA-EBV

Primoinfección



Saliva ++ ++

Sangre +++

++

+++

++

++

+

++

8 m

-

+

+

+

12m

-

-

+

-

Reactivaciones

**No son
clínicas**

DNA-EBV

en linfocitos

EBV latente (episomal 1-20/n)

virus en fase lítica

+ EBV suero

Table 1. Conversion of measurements of Epstein-Barr viral load

Units	Conversion factor	Low load	High load
Copies/10 ⁵ PBL	1	8–200	> 200
Copies/μg DNA	3	24–600	> 600
Copies/10 ⁶ PBL	10	80–2000	> 2000
Copies/mL of blood (≈ 2 × 10 ⁶ PBL)	20	160–4000	> 4000
Copies/10 ⁷ PBL	1000	10 ⁴ –10 ⁵	> 10 ⁵

PBL, peripheral blood lymphocytes.

Reprinted with permission from Rowe *et al.* *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 79–87

Inmunosupresión

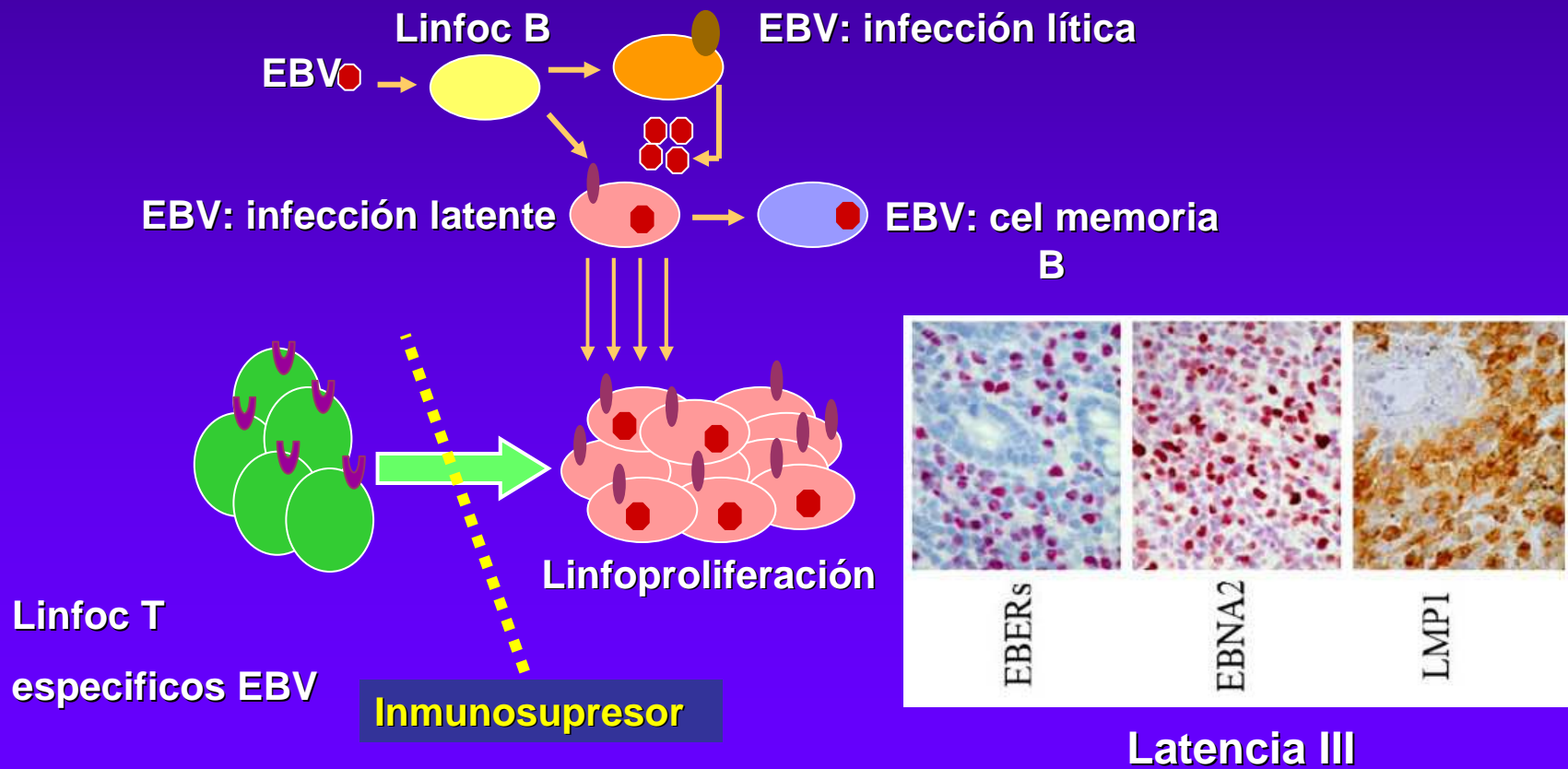
**Leucoplasia villosa oral
en SIDA**



Fase replicativa EBV

Inmunosupresión

Síndrome linfoproliferativo



PTLD

Síntomas

Fiebre
Hipertrofia ORL
Alt hemat
Adenopatias
Hipoalbuminemia
Diarrea
Alt pulmonar
SNC
Sepsis
Masa

Sospecha
Biopsia

Morfología

Esencial

Arquitectura

Conservada/borrada

Citología

Polimorfa/monomorfa

Rasgos específicos

Inmunofenotipo

Esencial

Estirpe

Cadenas ligeras

EBER

Esencial

Rel con EBV

Genética

Molecular

genes R Ag

Util

Clonalidad

Hibridación

in situ

Traslocaciones

específicas linfomas

PTLD: clasificación OMS

Early lesions

- Plasmacytic hyperplasia

- Infectious mononucleosis-like

Polymorphic PTLD

Monomorphic PTLD (classify according to the lymphoma they resemble)

B-cell neoplasms

- Diffuse large B-cell lymphoma

- Burkitt lymphoma

- Plasma cell myeloma

- Plasmacytoma-like lesion

- Other

T-cell Neoplasms

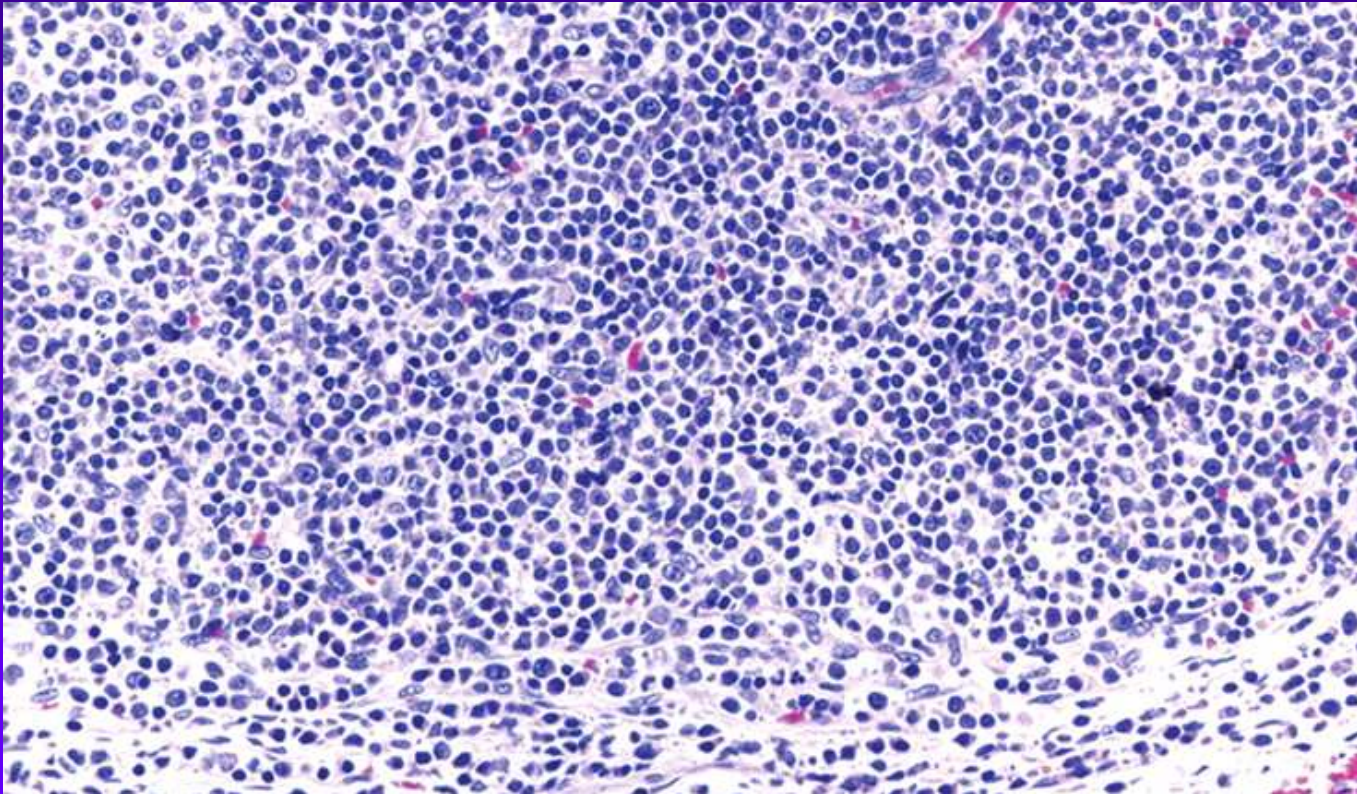
- Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified

- Hepato-splenic lymphoma

- Other

Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD

Hiperplasia plasmacítica



**Proliferación de células mononucleares de aspecto benigno
Policlonal**

PTLD

Afecta **3%** trasplantados hepáticos adultos y **10%** niños

Favorecedores

Primoinfección postrasplante

Edad infantil

Inmunosupresión

Inducción

CMV

Polimorfismos (genes citokinas)

Cambios en el tiempo valoración de riesgo PTLD

Tasa de PTLD **acumulada** en serie
Tasa **a lo largo del tiempo** postrasplante
Tasa **en primoinfección** postrasplante

Tasa **en PCR+ EBV**

	EBVDNA+	PTLD en EBV+	
Kullberg-Lindth <small>Pediatr Transplant 2006</small>	70%	17.6%	Prof:gcv Tto:no (retrosp)
Smets F <small>J Hepatol 2000</small>	68.4%	19.2%	tto cuando PTLD
Kogan-Libermann D <small>JPGN 2001</small>	39.1%	22%	<IS si PCR+
Scheenstra R <small>Transplant Infect Dis 2004</small>	69.2%	22.2%	Prof:ac/gcv 3m Tto:no
Kelly DA <small>Lancet 2004</small>	18.7%	17.6%	Prof:gcv-ac 3m

Identificación grupo de riesgo **PCR elevada**
PCR elevada **con baja respuesta de Linfocitos T específicos**

Rutina de control (niños)

PCR cuantitativa (determinación frecuente)

ELISPOT si EBV-DNA alto

Indice >1 (*Smets F et al. Transplantation 2003*) S80% E100%

PCR cuantitativa (determinación frecuente)
Vigilancia clínica

Si **EBV-DNA alto**: Evitar inmunosupresión excesiva, o disminuir

Problema: elevado porcentaje de niños con EBV-DNA alto

Niños pequeños

HI La Paz

2002-2006

46 Niños < 4 años

PCR cualitativa

2007

PCR cuantitativa

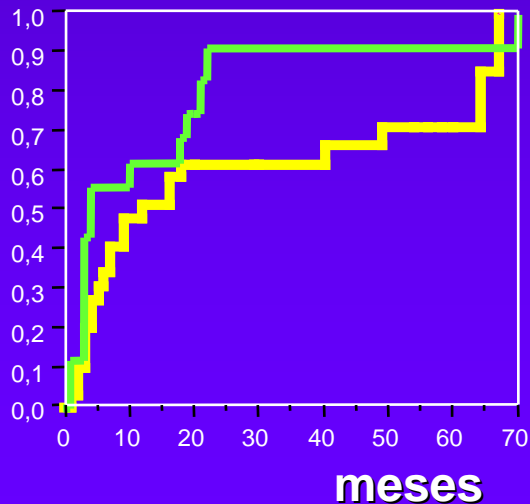
PTLD

En niños con viremia mod-alta

6.6 % (n=1) en 12 meses (2007)

IgGVCA (-) preTH
(+) preTH

PCR+

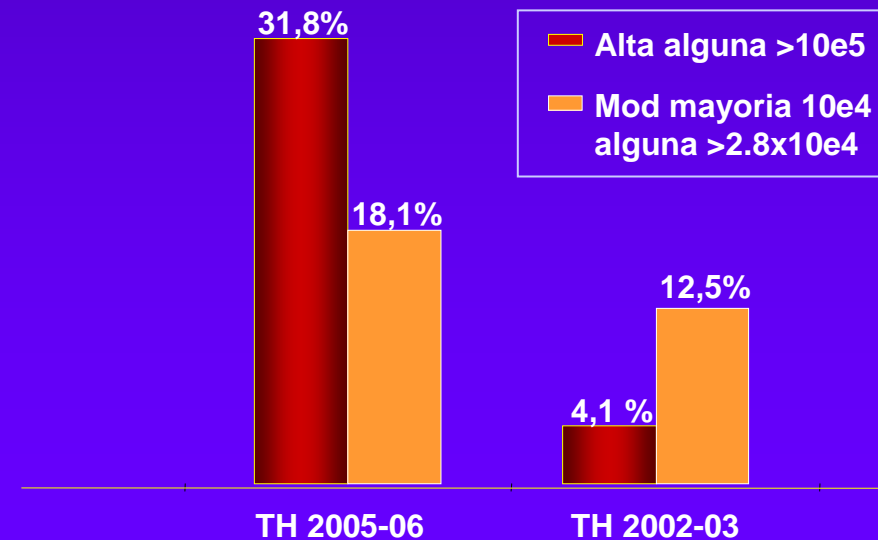


50%

1-2 años postTH

4-5 años postTH

16%



Prospectivo desde TH con PCR cuantitativa

HI La Paz

2007: 25 niños

60% IgG (-)

33% < 1 año 68% <3 años

92% donante adulto o niño mayor

PCR 94% niños pequeños
62% niños >3 años

Seg 3 años

Infectados

EBV-DNA >10⁵ copias/ml: 66 % → **síntomas en 78%** (vs 9% si DNA-EBV <10⁵)

ORL---**linfoma Hodgkin**

ORL

ORL+estomatitis+esplenomegalia

Estomatitis grave

Meningoencefalitis

Aplasia (otra enfermedad) **Fallece**

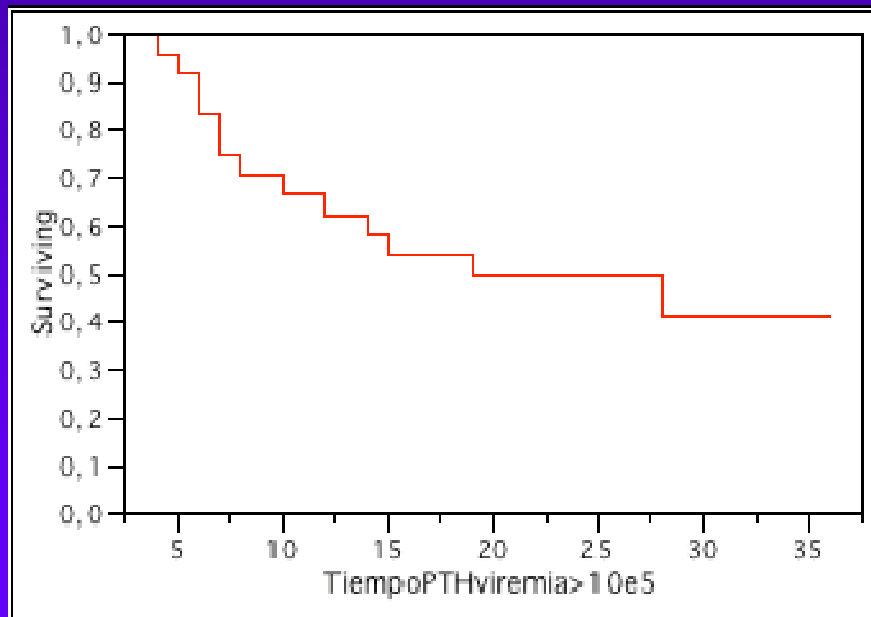
Fiebre+adenopatías+trombopenia

Crioaglutininas+Urticaria a frigore--- PTI

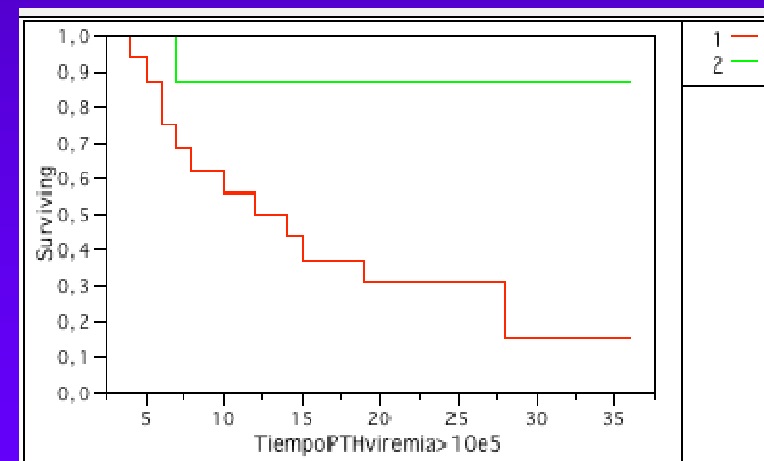
DNA-EBV >10⁵ copias/ml

HI La Paz

Serie completa de 25 niños



Niños pequeños vs >3 años



HI La Paz

Profilaxis 6 meses postTH (GCV 1+VGCV 5) todos VGCV si EBV-DNA cuantificado
+Descenso IS si EBV-DNA >10⁵

PTLD acumulada 3 años

4% 1/25 niños TH

4.7% 1/21 niños infectados

7.1% 1/14 niños con EBV-DNA >10⁵ copias/ml

Gregorek H
Pediatr Transplantation 2010

N=51 niños (TH 2004-2008)
Profilaxis GCV oral 3m+ ACV 9 meses

PCR cuant + 70.6%

43% gammapatía monoclonal

Asociada a cuantificación EBV-DNA más alta

35% EBV+GM+
21% EBV- GM-

Actitud: < IS y/o antiviral

N=42 descenso o retirada (7) de IS

N=12 GCV iv

PTLD acumulada: 3.7%

Recursos en infección EBV

Prevención

tratamiento

Vacuna
gp350

IgG
Standard

Antiviral
GCV
ó **VGCV**

Descenso o retirada
de inhibidor
de calcineurina

Destrucción de
Células B
con **Rituximab**

CT

*

**

No protege
de infección
<síntomas

PTLD
2a
3.2-3%

No estudios
controlados

Rechazo

Hipo-γglobulinemia

*Sokal EM
JID 2007*

Inútil frente
a EBV latente

*Bucuvalas JC
SPLIT registry
Liver Transpl 2009*

2007
EBV-DNA alto
*57% **100%
Centros Europa

PTLD

tratamiento

Pellet Madan R
Curr Op Transplant 2010

↓ IS

Exéresis

Antiviral (GCV)

Rituximab

Quimioterapia

Dosis baja
Fármacos menos tóxicos

Table 1 General Guidelines for Treatment of PTLD

WHO classification of PTLD	Suggested therapy
Early lesions including: Plasmacytic hyperplasia Infectious mononucleosis-like	Reduce immunosuppression ^a Consider antiviral therapy ^b Consider anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) if lesion(s) CD20 ⁺ and no response after 6 weeks ^c of reduced immunosuppression
Polymorphic PTLD	Reduce immunosuppression ^a Consider antiviral therapy ^b Consider rituximab if no response after 6 weeks ^c of reduced immunosuppression Consider addition of chemotherapy if no response following rituximab monotherapy ^d
Monomorphic PTLD	Reduce immunosuppression ^a Rituximab Chemotherapy ^d
Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma-like PTLD	Reduce immunosuppression ^a Rituximab Chemotherapy ^d

Conclusiones EBV

Infección universal ----- latente

Trasplante hepático

Patología especialmente infantil

Esfuerzo de prevención PTLD

Monitorización EBV-DNA (inicio 2000)



Reducción 50% casos PTLD

Alto DNA-EBV indica reducción IS

Controversia uso de antiviral

Alto índice de sospecha de PTLD

Estudio histológico Morfológico + Clonalidad

Heterogeneidad tto PTLD según tipo