



Enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al virus de Epstein-Barr

A. I. Sánchez Fructuoso

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) es una complicación del tratamiento inmunosupresor. Comprende un grupo heterogéneo de proliferaciones linfoides que van desde la hiperplasia plasmática benigna a las expansiones oligoclonales y al linfoma maligno monoclonal¹⁻³. No hay una definición universalmente aceptada para la ELPT. En 1999, dos grupos de consenso internacional realizaron una serie de recomendaciones sobre esta entidad⁴. De acuerdo con esas guías, el término ELPT debe agrupar a todo el amplio rango de estados linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB), incluyendo los procesos benignos. Sin embargo, cuando no se especifica ninguna otra cosa, ELPT debe referirse a la forma neoplásica final del espectro. Para hablar de neoplasia deben de existir al menos 2 de las siguientes tres condiciones: 1) destrucción de la arquitectura del nódulo linfático; 2) monoclonalidad (refiriéndose a la morfología); 3) evidencia de infección por el VEB en las células neoplásicas. Recomendaron subdividir la ELPT en las categorías descritas por Harries y cols.⁵ (tabla I).

La mayoría de las ELPT tienen su origen en las células B y se asocian con infección por el VEB en 72-100% de los casos (6-10). Solo 4-14% son de origen en la célula T con una infrecuente asociación con el VEB^{9,11,12}.

PATOGÉNESIS

La patogénesis de la ELPT es compleja y multifactorial. Pasaremos a analizar los factores de riesgo.

Virus de Epstein-Barr

La mayoría de los casos de ELPT se asocian con infección por el VEB. Este virus establece una infec-

Tabla I. Clasificación histológica de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (Harries y cols., 1997)

Categoría	Descripción
Lesión temprana	Hiperplasia plasmacítica reactiva Mononucleosis infecciosa like
ELPT polimórfica	Policlonal (raro) Monoclonal
ELPT monomórfica (clasificación de linfomas)	Linfomas de células B 1. Difuso (immunoblástico, centroblástico, anaplástico) 2. Linfoma de Burkitt/Burkitt-like Linfomas de células T 1. Linfoma de células T periférico 2. Otros tipos (hepatoesplénico, gamma-delta, T/NK)
Otros tipos, raro	Lesiones Hodgkin-like Lesiones plasmacitoma-like

ción asintomática de la célula B cuando existe supresión de la célula T. Tienen mayor riesgo los receptores seronegativos que reciben órgano de donante seropositivo para VEB.

Infección por VEB

El VEB es un gammaherpesvirus con potente actividad transformadora de la célula B. Infecta a la mayoría de la población adulta y, tras producirse la infección primaria, el individuo se convierte de por vida en un portador del virus. Se transmite por vía oral, de manera que puede detectarse en las secreciones orofaríngeas de pacientes con mononucleosis infecciosa, de sujetos inmunodeprimidos y, a baja concentración, en individuos sanos seropositivos¹³. En las fases iniciales de la infección primaria (fig. 1), el VEB infecta los linfocitos B, aunque no se conoce dónde se produce esta infección y si en ello están involucradas las células epiteliales. El VEB expresa una serie de proteínas en

Correspondencia: Ana I. Sánchez Fructuoso
Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos
Avda. Martín Lagos s/n
28040 Madrid
E-mail: sanchezfruct@telefonica.net

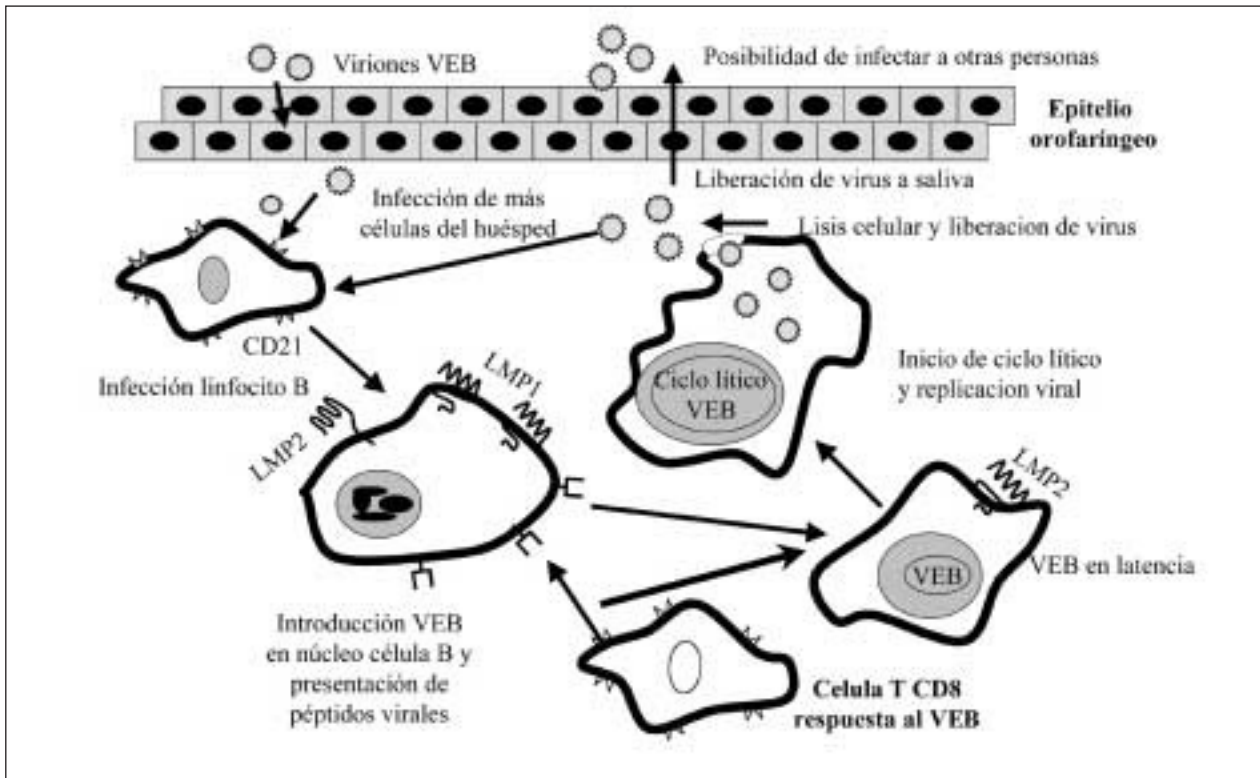


Fig. 1. — Ciclo de infección del virus de Epstein-Barr.

los linfocitos B infectados que van a conducir a la proliferación celular. Generalmente el virus no replica en los linfocitos B, pero establece una infección latente en el 10% de células, que posteriormente proliferan como líneas celulares linfoblastoides inmortales.

La infección de la célula B se inicia con la unión de una glicoproteína de la membrana viral (gp 350/220) a la molécula CD21 del linfocito, lo que va a activar la tirosin kinasa *lck* y movilizar el calcio. Esto conduce a un aumento en la síntesis de RNAm, transformación blástica, adhesión celular, expresión de CD23 (un marcador de superficie característico de las células B activadas) y producción de IL-6. Posteriormente el genoma viral es incorporado al núcleo. A continuación se producen una serie de eventos que van a llevar a la expresión de una serie de proteínas virales en la superficie celular¹⁴.

En sujetos sanos se produce una respuesta de las células T frente al VEB que va a conseguir que disminuya el porcentaje de células B infectadas desde un 10% en la infección aguda a sólo 1×10^5 o 1×10^6 en la convalecencia. Con el tratamiento inmunosupresor, al perderse el control por parte de las células T, puede desarrollarse el linfoma¹⁴.

De forma intermitente, las células B infectadas entran en fase lítica, en la cual se lisan y liberan virus

que posteriormente pueden infectar a nuevas células B o ser liberadas a la saliva y ser fuente de contagio para otros individuos¹⁴.

Productos del VEB

Las células B infectadas presentan una expresión limitada de genes latentes virales. Se han descrito cuatro tipos de expresión de genes latentes (tabla II). En los inmunocomprometidos con ELPT, de los aproximadamente 100 genes virales que normalmente se expresan durante la replicación, sólo 12 se expresan en las células infectadas: dos pequeños no-poliadenilados RNAs (EBV-encoded RNAs o EBERs 1 y 2), 6 antígenos nucleares (EBV nuclear antigens o EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C y EBNA-LP), tres proteínas latentes de membrana (LMPs 1, 2A y 2B) y BARF (highly spliced BAMH1 A rightward frame transcripts)¹⁵⁻¹⁷. Este tipo de latencia se llama latencia III^{15, 16}. Esos genes tienen un papel importante en la colonización del pool de células B, en el establecimiento de la infección persistente y en la patogénesis de los tumores asociados al virus. Evitando la expresión completa de los genes durante la latencia, el VEB reduce el número de proteínas virales que pueden ser reconocidas por las células T citotóxi-

Tabla II. Tipos de latencia

Latencia	Genes expresados	Presencia
Tipo 0	LMP-2, EBERs	Sujetos sanos portadores del virus
Tipo I	EBNA-1, EBERs, BARF0	Linfoma de Burkitt
Tipo II	EBNA-1, EBERs, LMP-1, LMP-2, BARF0	Enfermedad de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, linfoma periférico T/NK
Tipo III	EBERs, EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C y -LP, LMP-1, -2A y -2B, BARF	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante y asociada a SIDA

cas y elude la respuesta inmune del huésped¹⁸, de manera que las lesiones linfoproliferativas asociadas al VEB se consideran como el resultado de la proliferación de células B latentemente infectadas expresando genes de latencia tipo III, en ausencia de vigilancia CD8+ T citotóxica específica para VEB^{17,18}. Sin embargo, aunque de manera poco frecuente, se han descrito otros tipos de patrones de latencia del VEB en ELPT, como latencia tipo I¹⁷. En el momento actual no está claro si la fase de replicación o fase lítica de la infección tiene importancia en la patogénesis de la ELPT asociada al VEB. No obstante, la detección tanto de productos virales asociados con el estado lítico¹⁷ como DNA de VEB libre y la alta sensibilidad y especificidad de este test en el diagnóstico de la ELPT sugiere que la infección lítica puede ser algo más que un simple espectador en la ELPT. Esto, como más adelante podremos discutir, puede ser importante a la hora de plantear el tratamiento.

Además, las proteínas virales pueden interactuar o exhibir cierta homología con una amplia variedad de moléculas antiapoptóticas, citoquinas y traductores de señal que promueven la infección, immortalización, transformación y oncogénesis de las células B asociadas a VEB. Por ejemplo, actuando sobre células B de ratones transgénicos para que expresen EBNA1 se han conseguido desarrollar linfomas, sugiriéndose que EBNA1 puede tener un papel directo en la oncogénesis¹⁹. Se sabe también que el oncogen c-MYC parece ser una diana importante del EBNA2²⁰. LMP1, la proteína esencial para la transformación de la célula B inducida por el VEB, es un clásico oncogen en los estudios de transformación de fibroblastos en ratones^{21,22}. LMP2 asimismo actúa como oncogen. La reintroducción de EBERs en células Akata VEB-negativas restaura su capacidad de crecimiento y tumorigenicidad en ratones SCID y resistencia a inductores apoptóticos, hallazgos idénticos a los observados en las células VEB-positivas²³.

Por otra parte, el VEB codifica una serie de interesantes proteínas similares en secuencia y acción a proteínas humanas que pueden ser importantes para la modulación del sistema inmune. La proteína viral BCRF1 muestra un 84% de homología con la secuencia de la IL-10 humana²⁴ y, de forma similar a la IL-10, inhibe la síntesis de interferón (IFN)- γ por las células sanguíneas mononucleares periféricas *in vitro*²⁵. Otra proteína asociada al VEB llamada BARF1 puede bloquear la acción de IFN- α . Teniendo en cuenta que IFN- γ e IFN- α inhiben el crecimiento de las células infectadas por VEB, ambas proteínas pueden ayudar al virus a evadir el sistema inmune del huésped. Además BARF-1 tiene cierta homología con la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM1), así como con el receptor del factor estimulante de colonias humano (CSF) pudiendo producir inmunosupresión al antagonizar CSF1 o al ocupar los receptores de ICAM1^{26,27}. Otra proteína viral BHRF1 presenta homología parcial con el protooncogene humano BCL-2, aumenta la supervivencia de la célula infectada, permite que se acumulen mutaciones oncogénicas y que se produzcan altas cantidades de viriones mediante inhibición de la apoptosis^{14,28}.

Pocos casos de ELPT no se asocian con infección por VEB. Comprenden un subgrupo distinto de ELPT: tienden a ocurrir más tarde (mediana 50 meses postrasplante), tienen una histología más maligna y son más agresivos (supervivencia media 1 mes)^{9,11}. Algunos estudios recientes hablan de un aumento en la incidencia de este tipo de ELPT^{9,11}.

Tratamiento inmunosupresor

El tipo, duración e intensidad del tratamiento inmunosupresor son factores de riesgo independientes para el desarrollo de ELPT. Los fármacos usados en el trasplante y, sobre todo, los anticuerpos directamente contra las células T (por ejemplo OKT3 o ATG) hacen que la vigilancia de la célula T para inhibir la replicación viral se altere. Estudios *in vitro* han mostrado que ciclosporina y tacrolimus promueven la proliferación de células B infectadas latentemente con VEB y bloquean la apoptosis²⁹. Hallazgos similares se han descrito con OKT3 o ATG¹⁴. Swinne y cols.³⁰ demostraron mayor incidencia de ELPT en pacientes que habían recibido OKT3 como terapia antirrechazo, objetivando que una dosis acumulativa mayor de 75 mg se asociaba con una frecuencia de ELPT de aproximadamente 38%, mientras que la frecuencia con dosis menores era de aproximadamente un 6%.

Tipo de órgano trasplantado

La incidencia de ELPT varía dependiendo del órgano trasplantado desde \approx 1% en renal, a 2,2% en hepá-

tico, 3-4% en cardíaco, 1,8-7-9% en pulmonar, y 7-11% en médula ósea³¹. En este último aumenta hasta en un 24% en aquellos pacientes que reciben trasplantes depleccionados de células T, al no poder estas células controlar la proliferación de los linfocitos B infectados de forma latente por el VEB.

La mayor incidencia de ELPT en trasplante de intestino delgado o de pulmón pudiera ser consecuencia de la alta cantidad de tejido linfoide presente en esos órganos³².

Distintos estudios hablan de que la enfermedad que ha conducido a la pérdida de función del órgano y a la necesidad del trasplante puede ser un riesgo para el desarrollo de ELPT. Por ejemplo, en trasplantes de medula ósea tienen mayor riesgo los pacientes cuya enfermedad de base ha sido una leucemia mielóide crónica³³. En trasplante hepático son factores de riesgo la hepatitis autoinmune y la cirrosis biliar primaria, pensándose que la alteración del sistema inmune que ha conducido a la insuficiencia hepática puede haber colaborado, junto al tratamiento inmunosupresor, al desarrollo de ELPT³². En el caso de trasplante hepático con hepatitis C, la incidencia de ELPT se dispara al 10,5%; en este caso la capacidad del virus de la hepatitis C para estimular crónicamente al sistema inmune puede ser la causa de la proliferación linfoide anormal. Además, el virus de la hepatitis C se ha asociado con mayor incidencia de ELPT en trasplante cardíaco³² y también con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas en sujetos no trasplantados^{32,34}.

Otros factores de riesgo

Se ha involucrado también en el desarrollo de ELPT el fenotipo linfocitario en el momento del trasplante, ser seronegativo para citomegalovirus y recibir trasplante de seropositivo, infección y enfermedad por citomegalovirus y la presencia de polimorfismos en los genes de citoquinas^{32,35}.

HALLAZGOS CLÍNICOS

ELPT es extremadamente variable, pero en general cualquier paciente trasplantado que presente adenopatía, masas, fiebre, dolor no explicado, pérdida de peso o empeoramiento de la función del injerto debe ser estudiado para descartar ELPT. El tiempo mediano de inicio es de 6 meses. La ELPT que se manifiesta después del primer año postrasplante es probable que esté más circunscrita anatómicamente, con menos síntomas sistémicos, siendo característica la enfermedad extranodal y la afectación visceral.

DIAGNÓSTICO

Las guías para el despistaje y diagnóstico se incluyen en las tablas III y IV (adaptadas de 36).

El uso de las técnicas de PCR cuantitativa para determinar la carga sanguínea de VEB ha facilitado la detección temprana de ELPT y ha sido propuesta como la base de la estrategia para prevenir esta complicación. Esta técnica se puede realizar tanto en células sanguíneas mononucleares periféricas en sangre total como en plasma. Tras una exhaustiva revisión de los estudios publicados sobre sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ELPT, Meijer y cols.³⁷ concluyen que la detección de DNA de VEB libre en plasma parece ser la técnica diagnóstica más segura para predecir la presencia o el desarrollo de ELPT.

En los últimos años distintos estudios han documentado el papel predictivo de la determinación de la carga VEB, tanto en el diagnóstico temprano como en la evaluación del riesgo de desarrollar ELPT³⁸⁻⁴⁰. Algunos grupos consideran que una cifra superior de 200 copias de DNA/10⁵ células mononucleares sanguíneas periféricas es el punto de corte para un riesgo aumentado de ELPT, debiendo conducir al inicio de

Tabla III. Guía Clínica: Despistaje

1. Determinar anticuerpos frente al antígeno de la cápside del VEB tanto en el donante como en el receptor para conocer el riesgo (Grado de evidencia D y E). Pueden determinarse también anticuerpos anti-EBNA. Podemos encontrar los siguientes patrones:

Infeción	VCA IgM	VCA IgG	EBNA (a menudo no se detecta en pacientes trasplantados)
No	-	-	-
Primaria	+	+/-	-
Reactivación	+	+	+
Latente	-	+	+/-

2. Monitorizar carga viral VEB por PCR en todos los pacientes a intervalos regulares cada 6 meses (Grado de evidencia C). Un aumento significativo persistente respecto al basal supone un riesgo aumentado para ELPT (Grado de evidencia C).

Nota- Adaptado de «Evidence based clinical practice guideline for management of post transplant lymphoproliferative disease (PTLD) following solid organ transplant. Cincinnati Children's Hospital Medical Center». La escala de grados de evidencia utilizada en esta guía fue la siguiente: evidencia A (estudio controlado randomizado de gran muestra), B (estudio controlado randomizado de poca muestra), C (estudio prospectivo o serie amplia de casos), D (análisis retrospectivo), E (opinión del experto c consenso).

Tabla IV. Guía Clínica. Diagnóstico: Evaluación de laboratorio y radiológica

1. Se recomienda biopsia del sitio afectado y realización de hibridación *in situ* para EBER (nivel de evidencia D).
2. Realización de los tests diagnósticos necesarios, cuando estén clínicamente indicados para determinar la extensión de la enfermedad. Esto puede incluir biopsia de médula ósea, punción lumbar y/o estudio radiológico (nivel de evidencia D).
3. El uso rutinario de los estudios radiológicos para el despistaje de ELPT no se recomienda.
4. Una vez que se ha diagnosticado ELPT, se recomienda realizar tomografía axial computarizada, ya que es superior a la radiología convencional, ecografía o resonancia magnética (nivel de evidencia D).

Nota 1: TAC detecta mejor la patología torácica que la radiología convencional

Nota 2: El parénquima pulmonar no puede ser evaluado por resonancia.

Nota 3: TAC demuestra mejor la extensión de la enfermedad en el abdomen. Si no se puede utilizar contraste intravenoso por insuficiencia renal, entonces está indicada la realización de resonancia.

Nota- Adaptado de «Evidence based clinical practice guideline for management of post transplant lymphoproliferative disease (PTLD) following solid organ transplant. Cincinnati Children's Hospital Medical Center». La escala de grados de evidencia utilizada en esta guía fue la siguiente: evidencia A (estudio controlado randomizado de gran muestra), B (estudio controlado randomizado de poca muestra), C (estudio prospectivo o serie amplia de casos), D (análisis retrospectivo), E (opinión del experto c consenso).

intervenciones preemptivas⁴¹⁻⁴³. También parece que una disminución en las cifras de DNA se observa consistentemente en los pacientes que son tratados de forma eficaz^{40, 41, 43-45}.

Recientemente, ha sido puesto de manifiesto el papel de la IL-10 en las enfermedades relacionadas con el VEB, de forma que altos niveles de IL-10 se han detectado en pacientes con ELPT, así como su disminución en respuesta al tratamiento⁴⁶⁻⁴⁸. En un reciente estudio, Muti y cols.⁴⁹ monitorizaron en 38 pacientes con ELPT la carga de VEB y la IL-10 en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento. Estos autores encontraron que la utilidad de la IL-10 para el diagnóstico de ELPT es similar al de la cuantificación de la carga de VEB y que su valor diagnóstico en la ELPT VEB-negativa era menor que en la VEB-positiva. Además objetivaron que la disminución de los niveles de DNA del VEB DNA y de IL-10 durante el tratamiento era signo de buena respuesta clínica.

Actualmente se están buscando otros marcadores de enfermedad. La pérdida de reactividad de la célula T a los antígenos del VEB y a las células infectadas es un hallazgo constante en la ELPT. Smets y cols.⁵⁰ siguieron prospectivamente 45 trasplantes hepáticos pediátricos durante 2 años, determinando la carga viral y la reactividad de la célula T a líneas celulares

linfocitarias infectadas por VEB a través de un ensayo ELISPOT para detectar la presencia de estimulación de IFN- γ como medida de la reactividad específica frente a linfocitos autólogos inmortalizados infectados por el VEB. La combinación de carga viral elevada y disminución de la reactividad de la célula T tenía un valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de ELPT. Esos datos sugieren que el estudio de la inmunidad específica del huésped frente al VEB junto con la carga viral puede ser importante para monitorizar a los pacientes y predecir cuáles tienen riesgo de desarrollar ELPT.

La expresión de genes virales ha sido también investigada. Las células B infectadas por VEB en pacientes con ELPT expresan EBNA1, EBNA2, y LMP1 al mismo tiempo, mientras que la expresión de LMP1 y LMP2 parece ser más común en portadores de alta carga pero sin ELPT.

Finalmente, el estudio de la genética del VEB puede ser útil. Gutierrez y cols.⁵¹ examinaron la región promotora del gen lítico BZLF1 del VEB en 52 tumores VEB+ comparándola con sujetos sanos infectados por el VEB. Estos autores encontraron una diferencia significativa en el polimorfismo de los genomas malignos *versus* las cadenas no malignas.

El diagnóstico y la clasificación de ELPT se basan actualmente en criterios histológicos, siendo el estudio patológico el *gold standard* para el diagnóstico. Para demostrar que la lesión es debida al VEB es fundamental la detección de EBER mediante hibridación *in situ*. Además se pueden objetivar LMP-1 o EBNA en los tejidos afectados¹⁸. Nosotros hemos demostrado que puede existir expresión de EBER en pequeño número (< 10% de leucocitos) en trasplantes renales sin ELPT (30,6% en riñones trasplantados vs 5% en riñones no trasplantados)⁵². En contraste, en casos con ELPT, EBER se expresa en 50% o más de las células estudiadas⁵³.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

En ausencia de tratamiento eficaz para la ELPT, la mejor estrategia es la prevención. Los pacientes con alto riesgo deben ser identificados pretrasplante y monitorizados de forma cuidadosa para detectar infección VEB.

Dado que la infección primaria posttrasplante es un importante factor de riesgo para el desarrollo de ELPT, el *status* serológico para VEB debe determinarse en todos los potenciales receptores de trasplante. Los patrones que nos podemos encontrar están referidos en la tabla III.

La monitorización de la carga viral es importante, puesto que puede permitir prevención de la enferme-

dad mediante reducción de la inmunosupresión o uso de agentes antivirales cuando se detecta replicación o aumento de la carga previa. Dado que la enfermedad por citomegalovirus parece ser un cofactor en el desarrollo de ELPT y que el ganciclovir tiene actividad frente al VEB *in vitro*⁵⁴, algunos autores proponen el uso de este fármaco. Comparaciones históricas de la incidencia de ELPT en pacientes que han recibido o no profilaxis con aciclovir o ganciclovir, tanto durante el inmediato postrasplante como durante el tratamiento con sueros antilinfocitarios durante el tratamiento del rechazo agudo, sugieren que el uso profiláctico de ambos fármacos puede ser beneficioso⁵⁵⁻⁵⁷. Mas adelante trataremos en profundidad el uso de la terapia antivírica. El papel de la administración pasiva de anticuerpos neutralizantes para VEB a través del uso de inmunoglobulinas intravenosas no está claro, aunque los resultados en modelos animales de ELPT son prometedores⁵⁸.

TRATAMIENTO

No existen estudios randomizados para alguna de las posibles opciones terapéuticas de la ELPT. Sólo hay publicados casos aislados o series limitadas de pacientes. En la tabla V se describe la guía de tratamiento de la ELPT (adaptada de 36 y 59).

Reducción de la inmunosupresión

En 1984, Starzl y cols.⁶⁰ describieron la reversibilidad de la ELPT mediante la reducción de la inmunosupresión. La reducción, e incluso la suspensión si es factible, de los fármacos inmunosupresores es la estrategia inicial mas importante, lo cual puede llevar a la regresión de la ELPT en 23 a 50% de los pacientes^{60,61}. Esta estrategia es eficiente en la ELPT asociada a VEB que ocurre dentro del primer año postrasplante, pero tiene escaso valor en la ELPT que ocurre posteriormente o en la ELPT VEB-negativa o de origen en células T⁶². Sin embargo, la reducción de la inmunosupresión se asocia con riesgo de rechazo, lo cual puede ser admitido en el trasplante renal, pero no en otros órganos. Esta actitud terapéutica es admitida por la mayoría de los autores como la aproximación inicial a la forma polimórfica de la enfermedad; sin embargo, el manejo inicial de la forma monomórfica está mas controvertido. Aunque se ha documentado la resolución de lesiones monomórficas con este tratamiento, ello ocurre de forma menos frecuente, por lo que se debe asociar a otras pautas de tratamiento. Son precisos más estudios para definir qué hallazgos clínicos, histológicos y moleculares pueden predecir cuáles son los pacientes

que van a responder a reducción de la inmunosupresión. En 36 casos de ELPT, Cesarman y cols.⁶³ demostraron que mutaciones del gen *BCL6* en linfocitos transformados se asociaban con una baja probabilidad de respuesta a la reducción de la inmunosupresión. Rapamicina y everolimus pueden ser fármacos útiles tanto en el tratamiento como en la prevención de ELPT. Everolimus ha demostrado efecto antiproliferativo sobre

Tabla V. Guía de tratamiento

-
- I) Disminución inmunosupresión (nivel de evidencia C) monitorizando al paciente para posibilidad de PTLD persistente o progresiva y posible rechazo.
 - 1) Disminución inmunosupresión hasta alcanzar niveles 1/2-1/3 del rango diana para pacientes sin ELPT (nivel de evidencia C).
 - 2) Valorar cambio de inmunosupresión utilizando everolimus o sirolimus (nivel de evidencia C).
 - 3) Suspensión de la inmunosupresión +/- trasplantectomía puede ser considerado (nivel de evidencia C).
 - 4) Enfermedad persistente se define como evidencia clínica, histológica o radiológica de ELPT pese al tratamiento (Consenso expertos E).
 - 5) Enfermedad progresiva se define como aumento de la afectación en la localización primaria o desarrollo de nuevas lesiones en otros lugares tratamiento (Consenso expertos E).
 - II) Enfermedad persistente o progresiva sin evidencia de rechazo a pesar de disminuir la inmunosupresión, ⇒ Rituximab (nivel de evidencia D).
 - 1) Rituximab: dosis 375 mg/m² semanal/4 semanas. Se recomienda premedicación para disminuir la incidencia de reacciones adversas (hasta ahora no descritas en ELPT).
 - 2) Monitorizar niveles de IgG sérica mensualmente, puesto que puede causar hipogammaglobulinemia (Consenso expertos E).
 - III) Enfermedad persistente o progresiva con evidencia de rechazo, o pacientes refractarios a Rituximab ⇒ quimioterapia CHOP (nivel de evidencia S).
 - IV) Pacientes que responden al tratamiento, pero que desarrollan rechazo:
 - 1) Restaurar tratamiento inmunosupresor previo (Consenso expertos E).
 - 2) Extremada precaución para usar OKT3 o ATG (Consenso expertos E).
 - V) Pacientes que responden al tratamiento sin desarrollar rechazo: restaurar dosis de inmunosupresión previa hasta alcanzar niveles 50% del rango diana para pacientes sin ELPT (Consenso expertos E).
-

Nota- Adaptado de «European best practice guidelines for renal transplantation»⁵⁹ y «Evidence based clinical practice guideline for management of post transplant lymphoproliferative disease (PTLD) following solid organ transplant. Cincinnati Children's Hospital Medical Center»³⁶. La escala de grados de evidencia utilizada en esta guía fue la siguiente: evidencia A (estudio controlado randomizado de gran muestra), B (estudio controlado randomizado de poca muestra), C (estudio prospectivo o serie amplia de casos), D (análisis retrospectivo), E (opinión del experto c consenso), S (revisión).

cultivos de linfocitos B transformados por el VEB^{64, 65} y rapamicina inhibe eficazmente el crecimiento de linfomas B asociados a VEB en ratones⁶⁶.

Resección quirúrgica y radioterapia local

La resección quirúrgica es útil para el tratamiento de lesiones aisladas de ELPT, o para el manejo de complicaciones locales como hemorragia gastrointestinal, compresión local de estructuras críticas o perforación⁶⁷. La radioterapia local también puede ser útil sobre todo para lesiones que ocurren en el sistema nervioso central⁶⁸.

Tratamiento antiviral

Múltiples estudios no randomizados han descrito una disminución en incidencia de VEB-ELPT en trasplantes tratados profilácticamente con aciclovir, valaciclovir o ganciclovir; sin embargo, un número similar de publicaciones no han apreciado este efecto de la profilaxis antiviral³⁷. El aciclovir y ganciclovir inhiben la replicación lítica del VEB *in vitro* pero no suprimen la proliferación de la célula B inducida por el VEB *in vitro*, y no son activos frente a las células B que están infectadas de forma latente por el VEB. Aciclovir y ganciclovir son análogos nucleósidos, y necesitan ser convertidos por la timidin kinasa a su forma monofosfato y posteriormente por la acción de enzimas celulares a trifosfatos activos. Estos metabolitos trifosfatos del aciclovir o ganciclovir son incorporados dentro del DNA gracias a una polimerasa viral, llevando a la apoptosis. La efectividad de otros agentes como cidofovir y foscarnet no ha sido estudiada. De forma similar al aciclovir y ganciclovir, ambas drogas son dependientes de la expresión de la DNA polimerasa viral para poder actuar. En los procesos linfoides asociados al VEB, el virus no está replicando de forma lítica, y en esa situación la enzima timidin kinasa no esta expresada. Por ello, al menos teóricamente, no se puede esperar un efecto importante de esas drogas en la prevención y tratamiento de ELPT-VEB+. Para resolver este problema se ha administrado ganciclovir junto a butirato de arginina, la cual puede activar de forma selectiva el gen de la timidin kinasa en las células linfomatosas; esta combinación ha demostrado alguna eficacia en la ELPT VEB-asociada⁶⁹. Sin embargo, como se mencionó previamente, algunos resultados recientes sugieren que la infección lítica puede tener algún papel en la patogénesis de ELPT-VEB+¹⁷, con lo cual hay quien piensa que pudieran tener algún efecto. Además, los fármacos antivirales son útiles para

prevenir la infección de nuevos clones de células B que puede producirse tras la liberación de virus que se produce tras la lisis de células B infectadas, aunque sea escasa.

Inmunoglobulinas

Pueden prevenir la infección de nuevas células o contribuir a la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células T³⁵. Varios estudios han documentado una asociación entre la pérdida o ausencia de anticuerpos frente al menos uno de los antígenos nucleares del VEB y el posterior desarrollo de ELPT⁷⁰. Basándose en estos hallazgos se ha utilizado inmunoglobulina intravenosa en combinación con IFN- α como tratamiento de la ELPT⁷¹.

Interferon

La eficacia del tratamiento con IFN α en la ELPT-VEB+ se ha publicado en algunos casos (revisados en 37). Hay que recalcar que todos los pacientes recibían además otros tratamientos para ELPT, con lo cual no está claro si el IFN puede ser eficaz. Las células B infectadas por VEB producen un análogo de la IL-10 que interfiere con la síntesis de interferón gamma. Se sabe que tanto IFN- γ como IFN- α inhiben el sobrecrecimiento de las células infectadas con VEB. El tratamiento con IFN se asocia con un riesgo de rechazo puesto que puede estimular la expresión de antígenos HLA en el trasplante renal; sin embargo, si esto tiene relevancia clínica en receptores de otros tipos de trasplantes o en la situación de disminución importante de la inmunosupresión que tienen los pacientes trasplantados, también renales, con ELPT es incierto³⁵.

Anticuerpos monoclonales

La administración local o sistémica de anticuerpos anticélula B como anti-CD24, anti-CD21 y anti-CD20 (rituximab) ha resultado exitosa en estudios con varios meses de seguimiento⁷²⁻⁷⁴. Los anticuerpos monoclonales anti-CD21 y anti-CD24 actualmente no están disponibles; sin embargo, rituximab está comercializado. Milpied y cols.⁷⁵ han publicado un análisis retrospectivo de tratamiento con rituximab en 32 ELPT. El porcentaje de respuesta fue de 65% en trasplantes de órgano sólido, presentando la mayoría de ellos remisión a largo plazo. Actualmente están en marcha distintos estudios prospectivos para el tratamiento de la ELPT con este fármaco.

Inmunoterapia celular

La inmunoterapia con células T es una innovación reciente en el tratamiento de las neoplasias asociadas al VEB y es capaz de controlar ELPT en receptores de trasplante de médula ósea⁷⁶. Desafortunadamente, es difícil que linfocitos T citotóxicos derivados del donante sean usados para la prevención o el tratamiento de ELPT-VEB en trasplantes de órganos sólidos, dado que la mayoría de los donantes son cadáveres y además generalmente no son HLA idénticos. No obstante, se han publicado dos casos en los que trasplantes de órgano sólido con ELPT-VEB+ han sido tratados de forma exitosa con infusiones de linfocitos T de un hermano HLA-idéntico⁷⁷ y con linfocitos T citotóxicos frente al VEB de donante no relacionado parcialmente HLA compatible⁷⁸. Además, algunos estudios describen el desarrollo y efectividad de los linfocitos autólogos T citotóxicos frente a VEB^{45, 79-82}.

Quimioterapia

Dado el riesgo asociado de neutropenia y complicaciones sépticas, es un tratamiento que se emplea cuando otras opciones fallan¹⁸, aunque algunos casos aislados publicados o estudios con pequeño número de pacientes han demostrado que puede ser eficaz⁸⁰⁻⁸⁵. En pacientes que no responden a otras terapias o en enfermedad severa, se recomienda la asociación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP)⁵⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Craig FE, Gullely ML, Banks PM: Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 99: 265-276, 1993.
- Dror Y, Greenberg M, Taylor G, Superina R, Hebert D, West L, Connolly B, Sena L, Allen U, Weitzman S: Lymphoproliferative disorders after organ transplantation in children. *Transplantation* 67: 990-998, 1999.
- Natkunam Y, Warnke RA, Zehnder JL, Cornbleet PJ: Aggressive natural killer-like T-cell malignancy with leukemic presentation following solid organ transplantation. *Am J Clin Pathol* 111: 663-671, 1999.
- Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, Kieff E, Green M, Gores G, Habermann TM, Wiesner RH, Swinnen LJ, Woodle ES & Bromberg JS: for the ASTS/ASTPEBV-PTLD Task Force and the Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting on Epstein-Barr Virus-induced Post-transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) (1999) Epstein-Barr virus-induced post-transplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 68: 1517-1525, 1999.
- Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH: Posttransplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. *Semin Diagn Pathol* 14: 8-14, 1997.
- Collins MH, Montone KT, Leahey AM, Hodinka RL, Salhany KE, Kramer DL, Deng C, Tomaszewski JE: Post-transplant lymphoproliferative disease in children. *Pediatr Transplant* 5: 250-257, 2001.
- D'Amore ES, Manivel JC, Gajl-Peczalska KJ, Litz CE, Copenhagen CM, Shapiro RS, Strickler JG: B-cell lymphoproliferative disorders after bone marrow transplant. An analysis of ten cases with emphasis on Epstein-Barr virus detection by in situ hybridization. *Cancer* 68: 1285-1295, 1991.
- Domingo-Domenech E, De Sanjosé S, González-Barca E, Romagosa V, Domingo-Claros A, Gil-Vernet S, Figueras J, Manito N, Oton B, Petit J, Granena A, Fernández de Sevilla A: Post-transplant lymphomas: a 20-year epidemiologic, clinical and pathologic study in a single center. *Haematologica* 86: 715-721, 2001.
- Leblond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L, Gandjbakhch I, Binet JL, Raphael M: Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 16: 2052-2059, 1998.
- Shapiro RS: Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders in immunodeficiency: meeting the challenge. *J Clin Oncol* 8: 371-373, 1990.
- Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW, Locker J, Fung JJ, Swerdlow SH: Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? *Am J Surg Pathol* 24: 375-385, 2000.
- Penn I: The role of immunosuppression in lymphoma formation. *Springer Seminars in Immunopathology* 20: 343-355, 1998.
- Yao QI, Rickinson AB, Epstein MA: A reexamination of the Epstein-Barr virus carrier state in healthy seropositive individuals. *Int J Cancer* 35: 35-42, 1985.
- Thompson MP, Kurzrock R: Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res* 10: 803-821, 2004.
- Kieff E: Epstein-Barr virus and its replication. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers 2343-2396, 1996.
- Young LS, Murray PG: Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene* 22: 5108-5121, 2003.
- Rowe M, Niedobitek G, Young LS: Epstein-Barr virus gene expression in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Springer Semin Immunopathol* 20: 389-403, 1998.
- Cohen JI: Epstein-Barr Virus infection. *N Engl J Med* 343: 481-482, 2000.
- Wilson JB, Bell JL, Levine AJ: Expression of Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 induces B cell neoplasia in transgenic mice. *EMBO J* 15: 3117-3126, 1996.
- Kaiser C, Laux G, Eick D, Jochner N, Bornkamm GW, Kempkes B: The proto-oncogene c-myc is a direct target gene of Epstein-Barr virus nuclear antigen 2. *J Virol* 73: 4481-4484, 1999.
- Wang D, Liebowitz D, Kieff E: An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells. *Cell* 1985; 43: 831-840.
- Kaye KM, Izumi KM, Kieff E: Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is essential for B-lymphocyte growth transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 9150-9154, 1993.
- Komano J, Maruo S, Kurozumi K, Oda T, Takada K: Oncogenic role of Epstein-Barr virus-encoded RNAs in Burkitt's lymphoma cell line Akata. *J Virol* 73: 9827-9831, 1999.
- Moore KW, Viera P, Fiorentino DF, Trounstein ML, Khan TA, Mosmann TR: Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene *BCRF1* *Science* 248: 1230-1234, 1990.
- Hsu DH, De Waal Malefyt R, Fiorentino DF y cols.: Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Science* 250: 830-832, 1990.
- Strockbine LD, Cohen JI, Farrah T, Lyman SD, Wagener F, DuBose RF, Armitage RJ, Spriggs MK: The Epstein-Barr virus BRF1 gene encodes a novel, soluble colony-stimulating factor-1 receptor. *J Virol* 72: 4015-4021, 1998.

27. Wei MX, Moulin JC, Decaussin G, Berger F, Ooka T: Expression and tumorigenicity of the Epstein-Barr virus BART1 gene in human Louckes B-lymphocyte cell line. *Cancer Res* 54: 1843-1848, 1994.
28. Henderson S, Hulen D, Rowe M, Dawson C, Johnson G, Rickinson A: Epstein-Barr virus encoded BHRF1 protein, a viral homologue of bcl-2, protects human B-cells from programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 8479-8483, 1993.
29. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MK, Fisher SG y cols.: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 323: 1723-1728, 1990.
30. Beatty PR, Krams SM, Esquivel CO, Martínez MO: Effect of cyclosporine and tacrolimus on the growth of Epstein-Barr virus-transformed B-cell lines. *Transplantation* 65: 1248-1255, 1998.
31. Cockfield SM: Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 3: 70-80, 2001.
32. Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, Biselli M, Cursaro C, Pileri S, Bernardi M: Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med* 163: 1997-2004, 2003.
33. Gross TG, Steinbuch M, Defor T, Shapiro RS, McGlave P, Ramsay NK, Wagner JE, Filipovich AH: B cell lymphoproliferative disorders following hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, treatment and outcome. *Bone Marrow Transplant* 23: 251-258, 1999.
34. Hezode C, Duvoux C, Germanidis G, Roudot-Thoraval F, Vincens AL, Gaulard P, Cherqui D, Pawlotsky JM, Dhumeaux D: Role of hepatitis C virus in lymphoproliferative disorders after liver transplantation. *Hepatology* 30: 775-778, 1999.
35. Preiksaitis JK, Keay S: Diagnosis and management of posttransplant lymphoproliferative disorder in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33 (Supl. 1): 38-46, 2001.
36. Evidence based clinical practice guideline for management of post transplant lymphoproliferative disease (PTLD) following solid organ transplant. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for management of post transplant lymphoproliferative disease (PTLD) following solid organ transplant. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2003.
37. Meijer E, Dekker AW, Weersink AJL, Rozenberg-Arnska M, Verdonck LF: Prevention and treatment of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in recipients of bone marrow and solid organ transplants. *Br J Haematol* 2002; 119: 596-607.
38. Riddler SA, Breinig MC, McKnight JLC. Increased levels of circulating Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes and decreased EBV nuclear antigen antibody responses are associated with the development of posttransplant lymphoproliferative disease in solid-organ transplant patients. *Blood* 84: 972-984, 1994.
39. Stevens SJ, Vervoort MB, Van den Brule AJ, Meenhorst PL, Meijer CJ, Middeldorp JM: Monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in peripheral blood by quantitative competitive PCR. *J Clin Microbiol* 37: 2852-2857, 1999.
40. Baldanti F, Grossi P, Furione M y cols.: High levels of Epstein-Barr virus DNA in blood of solid organ transplant recipients and their value in predicting posttransplant lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol* 38: 613-619, 2000.
41. Green M, Cacciarelli TV, Mazariegos GV, Sigurdsson L, Qu L, Rowe DT, Reyes J: Serial measurement of Epstein-Barr viral load in peripheral blood in pediatric liver transplant recipients during treatment for post-transplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 66: 1641-1644, 1998.
42. Holmes RD, Orban-Eller K, Karrer FR, Rowe DT, Narkewicz MR, Sokol RJ: Response of elevated Epstein-Barr virus DNA levels to therapeutic changes in pediatric liver transplant patients: 56-month follow up and outcome. *Transplantación* 74: 367-372, 2002.
43. Kenagy DN, Schlesinger Y, Weck K, Ritter JH, Gaudreault-Keener MM, Storch GA: Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood leukocytes of patients with Post-transplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 60: 547-554, 1995.
44. Haque T, Crawford DH: The role of adoptive immunotherapy in the prevention and treatment of lymphoproliferative disease following transplantation. *British Journal of Haematology* 106: 309-316, 1999.
45. Comoli P, Labirio M, Basso S, Baldanti F, Grossi P, Furione M, Vigano M, Fiocchi R, Rossi G, Ginevri F, Gridelli B, Moretta A, Montagna D, Locatelli F, Gerna G, Maccario R: Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood* 99: 2592-2598, 2002.
46. Voorzanger N, Blay JY: Interleukin 10 and non Hodgkin's lymphomas. In: Cancer in Transplantation. Prevention and Treatment (ed. by J. L. Touraine y cols.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 229-241, 1996.
47. Birkeland SA, Andersen HK, Hamilton-Dutoit SJ: Preventing acute rejection, Epstein-Barr virus infection, and post-transplant lymphoproliferative disorders after kidney transplantation: use of aciclovir and mycophenolate mofetil in a steroid free immunosuppressive protocol. *Transplantation* 67: 1209-1214, 1999.
48. Garnier JL, Blanc-Brunat N, Vivier G, Rousset F, Touraine JL: Interleukin-10 in Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphomas. *Clinical Transplantation* 13: 305-312, 1999.
49. Muti G, Cantoni S, Oreste P, Klersy C, Gini G, Rossi V, D'Avanzo G, Comoli P, Baldanti F, Montillo M, Nosari A, Morra E: Post-transplant lymphoproliferative disorders: improved outcome after clinico-pathologically tailored treatment. *Haematologica* 87: 67-77, 2002.
50. Smets F, Latinne D, Bazin H y cols.: Ratio between Epstein-Barr load and Epstein-Barr virus specific T-cell response as a predictive marker of post-transplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 73: 1603-1610, 2002.
51. Gutiérrez MI, Ibrahim MM, Dale JK, Greiner TC, Straus SE, Bhatia K: Discrete alterations in the BZLF1 promoter in tumor and non-tumor-associated Epstein-Barr virus. *J Natl Cancer Inst* 94: 1757-1763, 2002.
52. Arias LF, Hernández S, Prats D, Sánchez-Fructuoso A, Marqués M, Álvarez T, Barrientos A, Blanco J: Epstein-Barr virus latency in kidney specimens from transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 28: 2638-2643, 2003.
53. Randhawa PS, Magnone M, Jordan M, Shapiro R, Demetris AJ, Nalesnik M: Renal allograft involvement by Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disease. *Am J Surg Pathol* 20: 563-571, 1996.
54. Lin JC, Smith MC, Pagano JS: Prolonged inhibitory effect of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine against replication of Epstein-Barr virus. *J Virol* 50: 50-55, 1984.
55. Keay S, Oldach D, Wiland A y cols.: Post-transplantation lymphoproliferative disorder associated with OKT3 and decreased antiviral prophylaxis in pancreas transplant recipients. *Clin Infect Dis* 26: 596-600, 1998.
56. Davis CL, Harrison KL, McVicar JP, Forg PJ, Bronner MP, Marsh CL: Antiviral prophylaxis and the Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders. *Clin Transplant* 9: 53-59, 1995.
57. Darenkov IA, Macarelli MA, Basadonna GP y cols.: Reduced incidence of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder using preemptive antiviral therapy. *Transplantation* 64: 848-852, 1997.
58. Nadal D, Guzman J, Frohlich S, Braun DG: Human immunoglobulin preparations suppress the occurrence of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferation. *Exp Hematol* 25: 223-231, 1997.

A. I. SÁNCHEZ FRUCTUOSO

59. European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 4): 31-33: 35-36, 2002.
60. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA y cols.: Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine-steroid therapy. *Lancet* 1: 583-587, 1984.
61. Swinnen LJ, Mullen GM, Carr TJ, Costanzo MR, Fisher RI: Aggressive treatment for post-cardiac transplant lymphoproliferation. *Blood* 86: 3333-3340, 1995.
62. Dotti G, Fiocchi R, Motta T y cols.: Epstein-Barr virus -negative lymphoproliferative disorders in long term survivors after heart, kidney, and liver transplant. *Transplantation* 69: 827-833, 2000.
63. Cesarman E, Chadburn A, Liu YF, Migliazza A, Dalla-Favera R, Knowles DM: *BCL-6* gene mutations in posttransplantation lymphoproliferative disorders predict response to therapy and clinical outcome. *Blood* 92: 2294-2302, 1998.
64. Majewski M, Korecka M, Kossev P, Li S, Goldman J, Moore J, Silberstein LE, Nowell PC, Schuler W, Shaw LM, Wasik MA: The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 4285-4290, 2000.
65. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, Fields L, Kossev P, Schuler W, Shaw L, Wasik MA: Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation* 75: 1710-1717, 2003.
66. Nepomuceno RR, Balatoni CE, Natkunam Y, Snow AL, Krams SM, Martínez OM: Rapamycin inhibits the interleukin 10 signal transduction pathway and the growth of Epstein Barr virus B-cell lymphomas. *Cancer Res* 63: 4472-4480, 2003.
67. Dror Y, Greenberg M, Taylor G y cols.: Lymphoproliferative disorders after organ transplantation in children. *Transplantation* 67: 990-998, 1999.
68. Davis CL: The antiviral prophylaxis of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Springer Seminars in Immunopathology* 20: 437-453, 1998.
69. Mentzer SJ, Perrine SP, Faller DV: Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease and virus-specific therapy: pharmacological re-activation of viral target genes with arginine butyrate. *Transpl Infect Dis* 3: 177-185, 2001.
70. Riddler SA, Breinig MC, McKnight JLC: Increased levels of circulating Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes and decreased EBV nuclear antigen antibody responses are associated with the development of posttransplant lymphoproliferative disease in solid-organ transplant patients. *Blood* 84: 972-984, 1994.
71. Shapiro RS, Chauvenet A, McGuire W, Pearson A, Craft AW, McGlave P, Filipovich A: Treatment of B-cell lymphoproliferative disorders with interferon alfa and intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 318: 1334, 1988.
72. Boye J, Elter T, Engert A: An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol* 14: 520-535, 2003.
73. Fischer A, Blanche S, Le Bidois J, Bordigoni P, Garnier JL, Niaudet P, Morinet F, Le Deist F, Fischer AM, Griscelli C: Anti-Bcell monoclonal antibodies in the treatment of severe B-cell lymphoproliferative syndrome following bone marrow and organ transplantation. *N Engl J Med* 324: 1451-1456, 1991.
74. Stephan JL, Le Deist F, Blanche S, Le Bidois J, Peuchmaur M, Lellouch-Tubiana A, Hirn M, Griscelli C, Fischer A: Treatment of central nervous system B lymphoproliferative syndrome by local infusion of a B cell-specific monoclonal antibody. *Transplantation* 54: 246-249, 1992.
75. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, Antoine C, Quartier P, Carret AS, Bouscary D, Faye A, Bourbigot B, Reguerre Y, Stoppa AM, Bourquard P, Hurault de Ligny B, Dubief F, Mathieu-Boue A, Leblond V: Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 11 (Supl. 1): 113-116, 2000.
76. O'Reilly RJ, Small TN, Papadopoulos E, Lucas K, Lacerda J, Koulova L: Biology and adoptive cell therapy of Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders in recipients of marrow allografts. *Immunological Reviews* 157: 195-216, 1997.
77. Emanuel DJ, Lucas KG, Mallory GB, Edwards-Brown MK, Pollok KE, Conrad PD, Robertson KA, Smith FO: Treatment of posttransplant lymphoproliferative disease in the central nervous system of a lung transplant recipient using allogeneic leukocytes. *Transplantation* 63: 1691-1694, 1997.
78. Haque T, Wilkie GM, Taylor C, Amlot PL, Murad P, Iley A, Dombagoda D, Britton KM, Swerdlow AJ, Crawford DH: Treatment of Epstein-Barr-virus- post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogenic cytotoxic T cells. *Lancet* 360: 436-442, 2002.
79. Nalesnik MA, Rao AS, Furukawa H, Pham S, Zeevi A, Fung JJ, Klein G, Gritsch HA, Elder E, Whiteside TL, Starzl TE: Autologous lymphokine-activated killer cell therapy of Epstein-Barr virus-positive and -negative lymphoproliferative disorders arising in organ transplant recipients. *Transplantation* 63, 1200-1205, 1997.
80. Haque T, Amlot PL, Helling N, Thomas JA, Sweny P, Rolles K, Burroughs AK, Prentice HG: Crawford DH. Reconstitution of EBV-specific T cell immunity in solid organ transplant recipients. *J Immunol* 160: 6204-6209, 1998.
81. Khanna R, Bell S, Sherritt M, Galbraith A, Burrows SR, Rafter L, Clarke B, Slaughter R, Falk MC, Douglass J, Williams T, Elliott SL, Moss DJ: Activation and adoptive transfer of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells in solid organ transplant patients with posttransplant lymphoproliferative disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 10391-10396, 1999.
82. Savoldo B, Goss J, Liu Z, Huls MH, Doster S, Gee AP, Brenner MK, Heslop HE, Rooney CM: Generation of autologous Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells for adoptive immunotherapy in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 72: 1078-1086, 2001.
83. Garrett TJ, Chadburn A, Barr ML, Drusin RE, Chen JM, Schulman LL, Smith CR, Reison DS, Rose EA, Michler RE, Knowles DM: Posttransplantation lymphoproliferative disorders treated with cyclophosphamide-doxorubicin-intravenous-prednisone chemotherapy. *Cancer* 72: 2782-2785, 1993
84. Balfour IC, Wall D, Luisiri A, Sotelo C, Gross TG: Cyclophosphamide / Prednisone for combination immunosuppression and therapy of lymphoproliferative disease. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 18: 492-495, 1999.
85. Smets F, Vajro P, Cornu G, Reding R, Otte JB, Sokal E: Indications and results of chemotherapy in children with posttransplant lymphoproliferative disease after liver transplantation. *Transplantation* 69: 982-984, 2000.