

DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE EM TONSILAS PALATINAS: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Post-transplant lymphoproliferative disorder in palatine tonsils: Case report and literature review

Marcela Silva Lima¹, Helena Maria Gonçalves Becker², Isamara Simas de Oliveira², Danilo Santana Rodrigues¹,
Letícia Paiva Franco², Flávio Barbosa Nunes²

RESUMO

Objetivos: Enfatizar a importância do exame otorrinolaringológico e da biópsia de amígdalas no tratamento dessa doença potencialmente fatal. **Métodos:** Avaliamos, com base em ferramentas de busca do PubMed e do Google Scholar, estudos sobre Doença Linfoproliferativa Pós-transplante (DLPT), tendo sido selecionados dados internacionais de 19 diferentes estudos. **Discussão:** DLPT é uma complicação rara, porém potencialmente fatal após transplante de órgãos sólidos. O risco de DLPT varia com a idade do receptor, a soropositividade do doador e receptor do órgão para o vírus Epstein-Barr, o tipo de órgão transplantado e a intensidade da imunossupressão. Neste relato de caso, o paciente era jovem, do gênero masculino, submetido a transplante renal um ano antes do aparecimento dos sintomas nas amígdalas. O diagnóstico raro de DLPT nas amígdalas pode estar associado à sua não realização precoce. Quando os fatores de risco e o aspecto das amígdalas são considerados e a biópsia destas realizada, o tratamento é realizado com boa e rápida resposta. DLPT pode ser tratada com sucesso na maioria dos pacientes através da diminuição da dose de imunossupressores e da administração de agentes antivirais. **Conclusão:** A apresentação da DLPT tonsilar é raramente descrita na literatura e o conhecimento a respeito da evolução clínica, manifestações histológicas ou fatores prognósticos ainda é limitado. Assim, nos pacientes pós-transplante esse diagnóstico deve ser lembrado e tratado o mais precocemente possível. Alguns autores recomendam rotineiramente avaliação otorrinolaringológica periódica desses pacientes.

Descritores: Neoplasias Tonsilares; Transtornos Linfoproliferativos; Transplante Renal

Instituições:

1 Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG

2 Departamento de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de Minas Gerais; Belo Horizonte/MG

Correspondência:

Marcela Silva Lima

Rua Engenheiro Zoroastro Torres 385/201 – CEP 30350-260 - Belo Horizonte/MG

Tel: (34) 9692-4244

Email: marcelasl03@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos é um dos mais importantes avanços da medicina nos últimos anos. No entanto, as medidas terapêuticas associadas a esses procedimentos ocasionaram o surgimento de novas doenças nos pacientes transplantados¹. A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) tem sido uma das principais complicações do transplante de órgãos, associando-se a uma alta morbidade e mortalidade.^{2,3}

O termo “doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT)” é comumente aplicado para um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela proliferação linfoide anormal que acomete pacientes farmacologicamente imunodeprimidos submetidos a transplantes de órgãos sólidos ou transplante de medula óssea.^{4,5}

Recebido em: 10.06.2013

Aceito em: 03.07.2013

Na série de Dror e colaboradores, a prevalência de DLPT foi de 1,2% entre os receptores de rins, 10% entre os receptores de fígado e 15% entre os receptores de coração.⁶ Essa variação nas taxas de prevalência, relacionada aos diferentes órgãos transplantados parece estar associada ao grau e à duração da imunossupressão, bem como ao número de linfócitos Epstein-Barr Virus (EBV) positivos dos doadores do enxerto.⁷

A proliferação anormal de células B que ocorre com a imunossupressão pode se apresentar em uma variedade de quadros, tais como: síndrome mononucleose-like, aumento de linfonodos, hipertrofia adenoamigdaliana, massa ou lesão extra nodal ou processo infiltrativo difuso.⁸

O envolvimento de componentes do anel de Waldeyer na DLPT tem sido observado com o transplante de vários órgãos, incluindo fígado, rim, medula óssea e coração.¹

A apresentação clínica da DLPT em tonsilas palatinas é diversificada e pode incluir: aumento tonsilar, síndrome mononucleose-like, faringite exsudativa infecciosa que não melhora com a terapia clínica, soroconversão para o vírus Epstein-Barr e raramente, parada respiratória e morte súbita.¹ Devido a esse potencial de evolução fatal, faz-se mandatório o reconhecimento precoce da doença, a realização de biópsia da lesão e tratamento agressivo.⁹ Alguns autores chegam até a recomendar em casos selecionados a adenotonsilectomia na prevenção de uma possível DLPT.¹

Em relação à epidemiologia da DLPT tonsilar, estudos mostram que mulheres e pacientes na faixa etária de 13 a 15 anos são os mais frequentemente acometidos. Vários fatores de risco, como terapias imunossupressoras com tacrolimus, micofenolato e imunoglobulinas antitimócitos associadas a seu tempo de uso também aumentam de forma significativa o risco de desenvolver a doença.^{7,10}

A classificação da DLPT mais utilizada recentemente foi definida e revisada em 2008 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), e baseia-se em suas diferentes apresentações morfológicas. Foram estabelecidos quatro grupos principais: lesões iniciais (hiperplasia plasmocítica e a DLPT mononucleose-like), DLPT polimórfica, DLPT monomórfica e a DLPT tipo linfoma de Hodgkin clássico. Na DLPT monomórfica temos as neoplasias de células B, como os linfomas difusos de células B e as neoplasias de células T.¹¹

Pesquisas revelam que o prognóstico do paciente com DLPT adenotonsilar é melhor em comparação aos demais nos primeiros anos. A sobrevida na DLPT adenotonsilar no primeiro e no quinto ano seria de 69% e 54%, respectivamente, comparada a 58% e 39% na DLPT com acometimento de outros órgãos. Além disso, apresenta menor ocorrência de metástases.¹⁰

O número de sítios acometidos pela DLPT parece ser o fator prognóstico mais importante, sendo que com a doença presente em mais de dois sítios, a sobrevida em cinco anos

é praticamente nula; já, em um ou dois sítios, situa-se em torno de 40%.⁴

O tratamento da DLPT ainda é controverso, podendo consistir na redução ou retirada da imunossupressão isolada ou associada ao uso de drogas antivirais, como Aciclovir e Ganciclovir,^{4,5,12} além do uso de esquemas quimioterápicos. No entanto, ao optar pela redução da imunossupressão, pode-se desencadear a perda do enxerto, principalmente em transplantes recentes, por favorecer o desenvolvimento de rejeição aguda.⁴ Estudos sugerem que a terapia deve considerar a categoria e subtipo da doença, conforme a classificação da World Health Organization, visto o tratamento com antivirais não ser efetivo em pacientes com histologia na categoria monomórfica.¹³

No momento, não há regime profilático estabelecido. Entretanto, em razão da maior prevalência de DLPT associada ao EBV, vários centros de pesquisa estão conduzindo experiências com uso de quimioprofilaxia com antiretrovirais em pacientes EBV negativos com doadores EBV positivos. Os resultados até o momento são positivos, com redução significativa da carga viral, independente do esquema imunossupressor utilizado.¹⁴

RELATO DE CASO

Paciente de 18 anos, masculino, submetido a transplante renal de doador vivo não relacionado, em janeiro de 2011.

Em maio de 2011 iniciou quadro de odinofagia leve, linfadenomegalia cervical, febre e exsudato brancacento em tonsilas palatinas, tendo como hipótese diagnóstica a tonsilite bacteriana (Fig. 1). O tratamento foi feito com amoxicilina em doses habituais por 10 dias. Devido à ausência de resposta clínica, foi seguido por um curso de amoxicilina com clavulanato. No mês de junho foi internado no HC-UFMG devido à persistência do quadro clínico.

Figura 1: Oroscoopia do paciente evidenciando exsudato brancacento em tonsila



Durante a internação foi iniciada clindamicina e solicitadas algumas sorologias (EBV, citomegalovírus, hepatite B e C), VDRL, swab de faringe, pesquisa de *C. Diphtheriae*, hemograma, PCR, VHS e outros exames laboratoriais para avaliação clínica. O paciente não apresentou resposta à antibioticoterapia e evoluiu sem picos febris, mas com

piora da odinofagia e necessidade de uso de morfina fixa. Observou-se a evolução das áreas de necrose para a formação de fistulas em ambos os pilares anteriores (Fig. 2).

Figura 2: Oroscoopia do paciente mostrando evolução da área de necrose com formação de fistulas em ambos os pilares anteriores

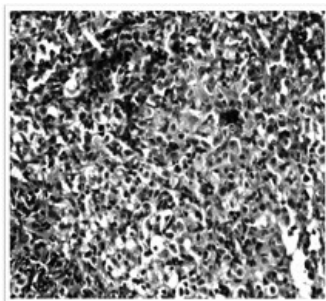


Os resultados dos exames sorológicos constataram soroconversão apenas para Epstein-Barr, após o transplante. As tomografias de tórax, abdome, crânio e seios paranasais não evidenciaram qualquer anormalidade.

O resultado anatomopatológico da biópsia tonsilar mostrou-se inconclusivo na primeira amostra. A segunda amostra revelou intensa proliferação de células linfoides atípicas associada a frequentes figuras de mitose típicas e atípicas (Fig. 3). A imunohistoquímica confirmou tratar-se de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B. Assim, optou-se pela redução do esquema de imunossupressão e iniciou-se quimioterapia com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, oncovin e prednisona (R-CHOP).

O paciente evoluiu com melhora do quadro de odinofagia e a resolução dos focos necróticos resultou em intensa redução volumétrica das tonsilas palatinas.

Figura 3: Lâmina 400X. HE.



(Imagem cedida pelo Dr. Renato Labossiere)

DISCUSSÃO

Atualmente, o transplante de órgão e tecidos tornou-se uma boa opção para o tratamento de determinadas doenças. No entanto, a necessidade da imunossupressão associada predispõe os pacientes ao desenvolvimento de doenças linfoproliferativas, que podem acometer o anel de Waldeyer. A DLPT pode ser explicada como consequência da prolongada administração de imunossupressores, drogas que geram desregulação das células T e proliferação descontrolada de células B em resposta a uma infecção viral, especialmente por EBV.¹

As características mais comuns de apresentação da DLPT são febre e linfadenopatia. O envolvimento extranodal ocorre em mais de dois terços dos casos e pode acometer até mesmo o enxerto.⁷ O sistema nervoso central (SNC) é frequentemente envolvido (em até 30% dos casos) e pode ser o único local da doença.^{15,16} Uma biópsia excisional, se possível, é indicada para a realização da histologia, imunofenotipagem / citometria de fluxo e avaliação do status EBV. A biópsia de medula óssea e a tomografia computadorizada do tórax, abdome e pelve são necessárias para se estadiar a doença. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-SCAN) pode ser útil na avaliação da resposta à terapia.⁷

A maioria dos casos de DLPT tem sido relatada, predominantemente, no período recente pós-transplante,¹⁷ mas podem ser observados também em fase mais tardia.^{18,19}

No presente caso, o tempo entre o transplante e o aparecimento de sinais de DLPT foi precoce. Após a ausência de resposta à antibioticoterapia, uma das principais hipóteses foi a síndrome mononucleose-like sendo esta uma das possíveis formas de apresentação da doença.

A evolução do quadro clínico de pacientes com DLPT adenotonsilar é pouco descrita na literatura, o que, por sua vez, é um dos fatores limitantes ao pronto diagnóstico. Nosso paciente apresentou quadro arrastado e limitado na região das tonsilas palatinas e pilares anteriores; entretanto, evoluiu com quadro necrotizante intenso com necessidade de terapêutica agressiva para manejo da dor.

Em relação ao prognóstico, a histologia, a precocidade do tratamento e o acometimento unicamente de tonsilas predizem uma boa sobrevida. A escolha pela utilização de quimioterapia associada à redução da dose de imunossupressores encontra-se bem embasada na literatura atual.

Portanto, é importante estar atento ao desenvolvimento de DLPT nos pacientes com risco, pois o diagnóstico nos estágios iniciais da doença tem melhor prognóstico, e por vezes, nesses casos, a doença pode ser controlada até mesmo com ligeiras alterações nas doses de imunossupressão.¹

CONCLUSÃO

A apresentação da DLPT tonsilar é raramente descrita na literatura e o conhecimento a respeito da evolução clínica, manifestações histológicas ou fatores prognósticos ainda é limitado.

Apesar de o acometimento adenotonsilar apresentar melhor prognóstico que outras formas de manifestação da DLPT, ele pode ameaçar a vida do paciente. Assim, nos pacientes pós-transplante, esse diagnóstico deve ser lembrado e tratado o mais precocemente possível. Alguns autores recomendam rotineiramente avaliação otorrinolaringológica periódica desses pacientes.

ABSTRACT

Purpose: To emphasize the value of the otorhinolaryngology examination and the tonsil biopsy in the early management of this potentially life-threatening condition. **Method:** A comprehensive search was performed for studies reporting Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) data on the Pubmed and Google scholar search engines. Finally, international data from 19 different studies were included in the analysis. **Discussion:** Post-transplant lymphoproliferative disease is a rare but life-threatening complication after solid organ transplantation. The risk for PTLD varies with the recipient age, serostatus of the donor and recipient for Epstein-Barr virus, type of the organ transplanted and intensity of the immunosuppression. In our report, the patient was a young male who had been submitted to a kidney transplant one year before the beginning of the symptoms in the tonsils. Because PTLD in tonsils is a rare condition, the diagnosis was not promptly performed. But when it was considered the risk factors and the aspect of the palatine tonsils, the biopsy was made and the treatment was quickly set allowing a good response. PTLD can be successfully treated with reduction of the immunosuppressant and administration of antiviral agents in most patients. **Conclusion:** PTLD presentation in tonsils is rarely describe in the literature and the knowledge of the clinical evolution, histopathological manifestations or prognosis is still limited. Thus, in post-transplant patients this diagnosis must be remembered and treated as soon as possible. Some authors recommend a routine othorinolaryngology assessment in those patients.

Keywords: Lymphoproliferative Disorder; Kidney Transplantation; Tonsillar Neoplasms

AGRADECIMENTOS

Aos preceptores e residentes do serviço de otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da UFMG pela paciência, compreensão e orientação acadêmica.

REFERÊNCIAS

- De Diego JI, Prime MP, Hardisson D, Verdaguer JM, Jara P. Post-transplant lymphoproliferative disease in tonsils of children with liver transplantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 Apr 27;58(2):113-8.
- Dharnidharka VR, Epidemiology of PTLD. In: Dharnidharka VR, Green M, Webber SA, eds. *Post-transplant lymphoproliferative disorders.* Berlin: Springer-Verlag, 2009:17-28.
- Dharnidharkaa, VR, Martzb KL, Stableinb DM, Benfieldc MR. Improved survival with recent Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) in children with kidney transplants. *Am J Transplant.* 2011 Apr;11(4):751-8.
- Netto MVP, Lima HV, Borges APS, Santos EM, Costa EN; Netto LCP. Post-transplant lymphoproliferative disorder treated with rituximab and sirolimus: case report and review of literature. *JBT J Bras Transpl.* 2007 Apr-Jun;10(2):733-6.
- Frey NV, Tsai DE. The management of post transplant lymphoproliferative disorder. *Med Oncol.* 2007;24(2):125-36.
- Dror Y, Greenberg M, Taylor G, Superina R, Hébert D, West L, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation in children. *Transplantation.* 1999 Apr 15;67(7):990-8.
- LaCasce AS. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. *Oncologist.* 2006 Jun;11(6):674-80.
- Molmenti EP, Nagata DE, Roden JS, Squires RH, Molmenti H, Fasola CG, et al. Post-transplant Lymphoproliferative Syndrome in the Pediatric Liver Transplant Population. *Am J Transplant.* 2001 Nov;1(4):356-9.
- Ellis D, Jaffe R, Green M, Janosky JJ, Lombardozi-Lane S, Shapiro R, et al. Epstein-Barr virus-related disorders in children undergoing renal transplantation with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation.* 1999 Oct 15;68(7):997-1003.
- Khedmat H, Taheri S. Post-transplantation lymphoproliferative disorders localizing in the adenotonsillar region: Report from the PTLD.Int survey. *Ann Transplant.* 2001;16(1):109-16.
- Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008. Post-transplant lymphoproliferative disorders.
- Green, M. Management of Epstein-Bar Virus induced post-transplant lymphoproliferative disease in recipients of solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2001;1(2):103-7.
- Starzl TE, Porter KA, Iwatsuki S, Rosenthal JT, Shaw JR BW, Atchison RW, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet.* 1984 Mar 17;323(8377):583-7.
- Höcker B, Böhm S, Fickenscher H, Küsters U, Schnitzler P, Pohl M, et al. (Val-)Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transpl Int.* 2012 Jul;25(7):723-31.
- Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56:155-67.
- Penn I, Port G. Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. *Transplantation.* 1995 Jan 27;59(2):240-4.
- Penn I. The changing pattern of post transplant malignancies. *Transplant Proc.* 1991 Feb;23(1 Pt 2):1101-3.