

Desordem Linfoproliferativa Pós-Transplante em Paciente Pediátrico

Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder in Pediatric Patient

Paulo Manuel Pêgo Fernandes, Estela Azeka, Vicente Odoni, Jader Joel Machado Junqueira, Gabriella Paiva Bento, Vera Aiello, Miguel Barbero-Marcial

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP, São Paulo, SP

Terapias de imunossupressão, a que pacientes transplantados devem ser submetidos, os expõe a um alto risco de desenvolver desordens linfoproliferativas pós-transplante (PTLD). Descrevemos o caso de uma criança submetida a transplante cardíaco aos sete meses de idade e que acabou desenvolvendo PTLD, aos nove anos, diagnosticada por meio de retirada de nódulo pulmonar.

Immunosuppressive therapy for transplanted patients exposes them to a high risk of developing posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLD). We report the case of a child undergoing heart transplantation at seven months of age who developed PTLD at nine years of age, diagnosed by resection of a pulmonary nodule.

Nos últimos anos, em razão da melhor preservação dos órgãos doados e da maior experiência com a terapia de imunossupressão, houve aumento significativo da sobrevivência de crianças pós-transplante cardíaco. Assim, o transplante tornou-se uma opção terapêutica amplamente aceita para crianças e adolescentes com estado avançado de doenças cardíacas congênitas ou cardiomiopatias¹⁻³.

A imunossupressão, a que pacientes transplantados devem se submeter para que não ocorra rejeição do órgão, os expõe a um risco de desenvolvimento de neoplasias, principalmente desordens linfoproliferativas pós-transplante (PTLD)²⁻⁷. A exata incidência de PTLD é desconhecida, variando de 2% a 20%, porém sabe-se que ela é maior em crianças^{5,8}.

A maior frequência de PTLD relacionada a crianças ocorre pois grande parte delas não havia sido exposta ao Epstein-Barr vírus (EBV) antes do transplante cardíaco, sendo, portanto, a soroconversão pós-transplante um fator de risco significativo para o desenvolvimento de PTLD^{5,9,10}. Dos pacientes pediátricos que soroconvertem após o transplante cardíaco, cerca de 63% desenvolvem PTLD⁹.

Acredita-se que o EBV desempenhe um papel central na patogênese da PTLD⁴. Esse vírus é capaz de entrar na célula B e induzir sua proliferação, que normalmente é controlada por muitos mecanismos imunes, tais como a proliferação e a ativação de linfócitos T citotóxicos. Agentes imunossupressivos de anti-rejeição inibem a resposta desses linfócitos T citotóxicos, o que resulta na proliferação de células B induzidas por EBV⁷.

As modalidades de tratamento da PTLD são variadas, incluindo redução da terapia de imunossupressão,

controle da replicação do EBV, terapia antineoplásica convencional (radioterapia, quimioterapia e cirurgia) e imunoterapia⁸. Entretanto, as taxas de mortalidade são bastante significativas, variando de acordo com os fatores prognósticos e o tratamento utilizado^{8,10}.

O objetivo desta publicação é relatar o caso de uma criança submetida a transplante cardíaco aos sete meses de idade, e que, após oito anos e nove meses, desenvolveu PTLD diagnosticada por meio de retirada de nódulo pulmonar.

Relato do Caso

Paciente de nove anos, sexo masculino, submetido a transplante cardíaco aos sete meses de idade por miocardiopatia dilatada.

Em 2000, iniciou quadro respiratório, apresentando tosse persistente com secreção amarelada, sendo diagnosticada broncopneumonia. O tratamento foi feito primeiramente com amoxicilina, por quatorze dias, e cefepime, por treze dias. Em 2001, tomografia computadorizada (TC) de tórax de controle evidenciou gânglios peri-hilares e massas sólidas pulmonares com evolução progressiva, sugestivos de quadro infeccioso e secundariamente tumoral, sendo internado para investigação.

Foi, então, constatado quadro de EBV sistêmico, cursando com uveíte, gastrite e micronodulações pulmonares difusas. O tratamento foi feito com dois ciclos de ganciclovir, obtendo-se negatividade de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) e sorologia.

Realizou-se biópsia pulmonar transbrônquica, tendo

Palavras-chave

Transplante de coração, transtornos linfoproliferativos, imunossupressão.

Correspondência: Paulo Manuel Pêgo Fernandes •

Rua: Berlioz, 808 • 05467-000 • São Paulo, SP

E-mail: paulopego@cardiol.br

Recebido em 16/05/05 • Aceito em 28/12/05

Relato de Caso

resultado compatível com pneumonia intersticial de padrão linfóide, positivo para linfócitos T (CD45) e B (CD20), com focos de pneumonia em organização e de acúmulos de histiócitos em espaços alveolares, além de pesquisa tumoral, BAAR e fungos negativos. Exame de imuno-histoquímica mostrou-se negativo para antígenos de EBV, *Toxoplasma gondii*, citomegalovírus e adenovírus, porém exame de hibridização *in situ* revelou positividade à pesquisa de EBV. Nesse período, após detecção de EBV, foi iniciada monoterapia com ciclosporina. O paciente recebeu alta, pois clinicamente apresentava-se assintomático, porém com necessidade de acompanhamento clínico.

Durante acompanhamento ambulatorial, em nova TC de tórax de controle, foram constatados linfonomegalia paratraqueal inferior à direita, dilatação da artéria pulmonar, cardiomegalia, opacidades de limites imprecisos em lobos inferiores com broncograma aéreo à direita e espessamento pleural. Foi realizada nova broncoscopia com resultado normal e nova biópsia pulmonar transbrônquica em que se verificou espessamento difuso dos septos do tecido alveolar, com infiltrado linfóide atípico e reatividade de pneumócitos tipo II. Na parede brônquica, observou-se denso infiltrado linfocitário com proliferação do BAL. Notaram-se, ainda, exsudato fibrino-hemorrágico alveolar e acúmulo de macrófagos. As pesquisas de BAAR e fungos mantiveram-se negativas. O aspecto histopatológico foi entendido como decorrente de doença linfoproliferativa pós-transplante em fase pré-linfomatosa, e os achados imuno-histoquímicos revelaram infiltrado linfocitário policlonal (CD45, CD20, CD3, Kappa e Lambda positivos) e negatividade à pesquisa de EBV. Durante essa nova internação, decidiu-se pela introdução de acyclovir. O paciente recebeu alta em boas condições clínicas, mantendo o acompanhamento ambulatorial.

Em 2002, exame de função pulmonar mostrou resultado dentro dos limites da normalidade. Meses mais tarde, em nova TC de tórax controle, foram observados hilos pulmonares aumentados com nódulos de contornos irregulares na topografia do segmento medial do lobo médio. Imagem cardíaca apresentou-se ainda aumentada, com ausência de adenomegalias e pleura de aspecto normal. O paciente evoluiu com melhora clínica, recebendo alta hospitalar.

Em 2003, apesar de assintomático, o paciente foi submetido a nova internação para tratamento de rejeição aguda celular de grau III (moderada e multifocal), evidenciada por biópsia endomiocárdica. Meses mais tarde, após tratamento com pulsoterapia por quatro dias e introdução de prednisona (1 ml/kg/dia), em nova biópsia, constatou-se reversão do quadro com ausência de sinais de rejeição. Nesse mesmo período, apresentou febre com piora radiológica de tórax, sendo internado para investigação de nódulo pulmonar. Recebeu tratamento específico para EBV com ganciclovir (por quatorze dias), além de tratamento para pneumonia (febre diária), utilizando vancomicina (por dezoito dias), fluconazol, bactrim® e tienam® (por quatorze dias).

O acompanhamento tomográfico de tórax mostrou aumento do nódulo em lobo inferior esquerdo (fig. 1). Foram indicadas e realizadas nodulectomia pulmonar esquerda por meio de minitoracotomia anterolateral vídeo-assistida e ressecção em cunha em setembro de 2004.

O exame anatomopatológico macroscópico evidenciou um processo linfoproliferativo infiltrando difusamente o fragmento de pulmão, sob forma de espessamentos septais ou de nódulos. A população celular encontrada era polimórfica, constituída principalmente de plasmócitos, linfócitos pequenos e muitas células mononucleares, com nucléolos eosinofílicos proeminentes. O aspecto era compatível com doença linfoproliferativa associada a transplante. O exame de hibridização *in situ* revelou positividade à pesquisa de EBV (EBER 1 e 2) focal em núcleos de células infiltrantes. Já o estudo imuno-histoquímico revelou positividade para CD3, CD20, cadeia Kappa e Lambda. A positividade para cadeia leve Kappa, na maioria dos plasmócitos, sugere proliferação monoclonal dessas células. O perfil imuno-histoquímico, aliado ao aspecto histológico, é compatível com “desordem linfoproliferativa pós-transplante, polimórfica” (figs. 2 e 3).

Em TC de tórax controle foi evidenciado conglomerado linfonodal nas regiões retrocaval e periaórtico, cardiomegalia, pequeno derrame pleural bilateral associado a atelectasias passivas adjacentes, septos interlobulares espessados em base, nódulos pulmonares irregulares em ápice à direita e lobo superior esquerdo. Também foram encontradas áreas com aspecto de “vidro-fosco” em ambas as bases pulmonares e opacidades pulmonares de aspecto consolidativo no lobo médio, língua e lobos superiores, mais evidentes à esquerda.

O paciente entrou em protocolo de Rituximab, recebendo-o por quatro semanas, bem como imunoglobulinas. Recebeu alta hospitalar em novembro de 2004 em uso de ciclosporina 80 mg/dia, omeprazol 20 mg/dia, sulfato ferroso e ácido fólico, captopril 6,25 mg 3x/dia, além de colírios de dexametasona, tropicamida e alphagan®. Após cinco meses, o paciente encontra-se clinicamente bem.

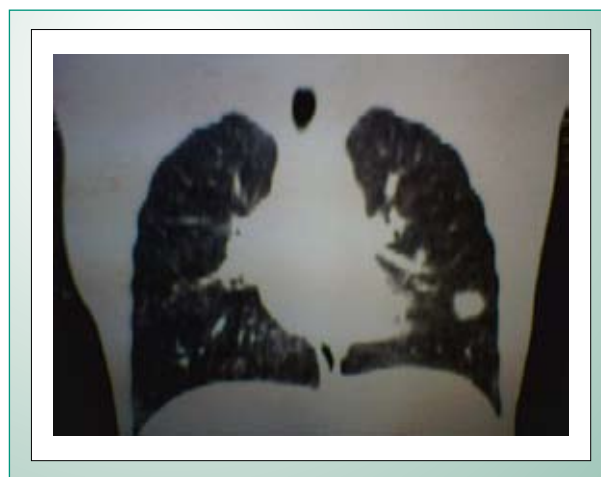


Fig. 1 - Tomografia de tórax evidenciando nódulo pulmonar em lobo inferior esquerdo.

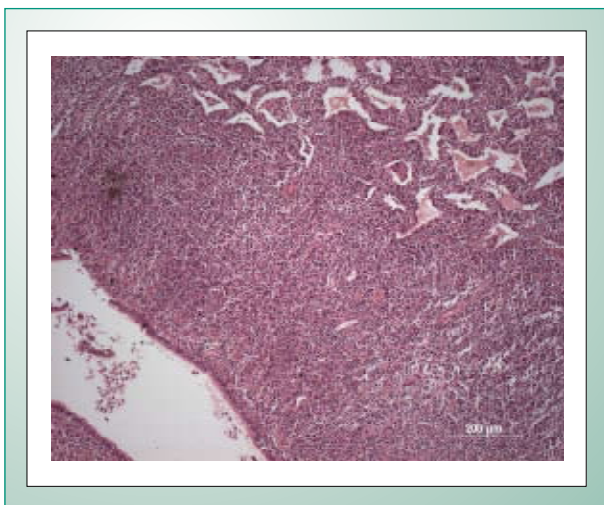


Fig. 2 - Microfotografia de pulmão infiltrado difusamente por células mononucleares. No canto superior direito há alguns alvéolos remanescentes, com edema na luz e septos alargados. No canto inferior esquerdo nota-se a parede de um brônquio, também infiltrada. Coloração pela hematoxilina-eosina. Objetiva 10x.

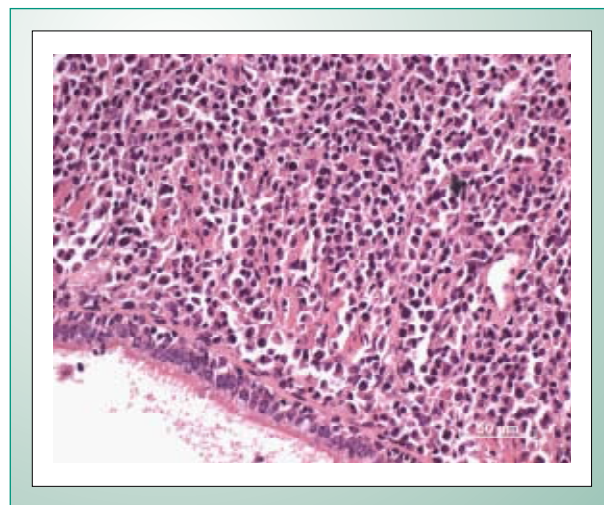


Fig. 3 - Micrografia com detalhe da parede brônquica infiltrada por células mononucleares. Nota-se que algumas têm características de plasmócitos. Coloração pela hematoxilina-eosina. Objetiva 40x.

Discussão

A PTLD é uma condição potencialmente fatal que se manifesta por expansão anormal de células linfocitárias⁴⁻¹⁰. Pode ter uma distribuição variável, envolvendo inúmeros órgãos e tecidos. Os locais mais comuns de afecção são as tonsilas, os nódulos cervicais, o trato gastrointestinal e o tórax^{2,5}.

A indução à expansão clonal está intimamente ligada à infecção por EBV e é facilitada por terapias imunossupressoras, largamente utilizadas no controle de rejeição de órgãos transplantados^{2,4,5,7,10}.

Em nosso paciente, a infecção por EBV acabou levando a uma PTLD oito anos e nove meses após o transplante cardíaco. No caso de pacientes pós-transplante cardíaco, o desenvolvimento da PTLD pode ocorrer um ano após o transplante⁵.

Por meio de biópsia pulmonar transbrônquica, foi constatada a presença de um infiltrado linfocitário positivo para linfócitos B (CD20) e T (CD45). Sabe-se que, dentre os casos de PTLD, aqueles com fenótipo de células B são mais prevalentes, enquanto os de células T são mais raros, agressivos e de complicação tardia nos órgãos transplantados⁶.

Normalmente, os achados de imagem no tórax em indivíduos com a PTLD incluem: nódulos pulmonares múltiplos (mais comum) e aumentados, além de consolidação alveolar com necrose central ou envolvimento mediastinal isolado (raro, ocorrendo somente em pacientes com transplante cardíaco)⁵. Os exames de tomografia computadorizada realizados em nosso paciente mostraram septos interlobulares espessados em base, nódulos pulmonares de contornos irregulares em ápice à direita e lobo superior esquerdo, opacidades pulmonares de aspecto consolidativo no lobo médio, língua e lobos superiores,

mais evidentes à esquerda e conglomerado linfonodal nas regiões retrocaval e peri-aórtico.

O nosso tratamento inicial incluiu a redução da terapia de imunossupressão, adeno-amigdalectomia e o uso de ganciclovir, que acabou sendo suspenso por neutropenia, havendo posterior introdução do acyclovir.

Estudos mostram que a terapia imunossupressora ideal seria aquela em que se usasse a mínima dose capaz de suprimir a rejeição, já que o tratamento excessivo permitiria o desenvolvimento de PTLD^{3,4,6,10}. A redução da imunossupressão, portanto, pode levar a regressão da PTLD, pois permite a reativação de linfócitos T contra a expressão do EBV⁹.

Sucessos no tratamento da PTLD com acyclovir e ganciclovir têm sido mostrados, tanto aumentando a taxa de sobrevivência dos pacientes quanto evitando rejeições agudas^{4,6}. Porém, alguns autores mostram que a administração desses antivirais é ineficiente, pois apenas suprimem a replicação do EBV em sua forma linear, não o fazendo em sua forma latente⁸.

Como principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da PTLD, citam-se: infecção primária por EBV pós-transplante¹⁰, alto número de rejeições e o fato do paciente ser pediátrico⁴. Pacientes pediátricos têm uma maior probabilidade de ser soronegativos para EBV e adquirir infecção primária^{4,10}.

Por meio de biópsias endomiocárdicas, foram constatados, em nosso paciente, focos de rejeição celular aguda grau II e III controlados com introdução de corticóide, até se obter ausência de sinais de rejeição.

A terapia com uso de anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) tem se mostrado efetiva no tratamento da PTLD em pacientes com transplante cardíaco^{8,9}. Optou-se pelo uso do medicamento por quatro semanas. Imunoglobulinas

Relato de Caso

e hemogramas de controle mostraram-se sem alterações.

Outras modalidades terapêuticas, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou ainda terapias com interferon- α e altas doses de imunoglobulinas têm sido usadas com resultados variados⁸. A nodulectomia pulmonar esquerda foi realizada com sucesso em nosso paciente, por meio de minitoracotomia anterolateral vídeo-assistida e ressecção em cunha, possibilitando a certeza do diagnóstico.

Apesar dos avanços no tratamento de pacientes transplantados que possibilitaram o surgimento de inúmeras modalidades terapêuticas, pode-se dizer que a incidência

de PTLD não teve alterações significativas nos últimos anos⁴. Talvez, com estudos mais completos, sejamos capazes de entender corretamente a etiopatogenia desse processo e estabelecer uma estratégia eficaz de tratamento precocemente.

O acompanhamento ambulatorial seriado dessa criança portadora de EBV possibilitou o diagnóstico do nódulo pulmonar e do PTLD pela nodulectomia, permitindo terapêutica adequada e boa evolução.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. Bernstein D, Baum D, Berry G, et al. Neoplastic disorders after pediatric heart transplantation. *Circulation* 1993; 88 (5 Pt 2): 11230-7.
2. Buda A, Caforio A, Calabrese F, et al. Lymphoproliferative disorders in heart transplant recipients: role of hepatitis C virus (HCV) and Epstein-Barr virus (EBV) infection. *Transpl Int* 2000; 13 (Suppl 1): S402-5.
3. Azeka E, Barbero-Marcial M, Jatene M, et al. Transplante cardíaco infantil: resultados a médio prazo. *Arq Bras Cardiol* 2000; 74 (3): 197-208.
4. Gao SZ, Chaparro SV, Perlroth M, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplantation recipients: 30-year experience at Stanford University. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22 (5): 505-14.
5. Lim GY, Newman B, Kurland G, Webber SA. Post-transplantation lymphoproliferative disorder: manifestations in pediatric thoracic organ recipients. *Radiology* 2002; 222 (3): 699-708.
6. Fatio R, Sutsch G, Mayer K, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in cardiac transplant patients. *Transplant Proc* 1998; 30 (4): 1118-20.
7. Hanasono MM, Kamel OW, Chang PP, Rizeq MN, Billingham ME, van de Rijn M. Detection of Epstein-Barr virus in cardiac biopsies of heart transplant patients with lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 1995; 60 (5): 471-3.
8. Herman J, Vandenberghe P, van den Heuvel I, Van Cleemput J, Winnepenninckx V, Van Damme-Lombaerts R. Successful treatment with rituximab of lymphoproliferative disorder in a child after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21 (12): 1304-9.
9. Zilz ND, Olson LJ, McGregor CG. Treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder with monoclonal CD20 antibody (rituximab) after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20 (7): 770-2.
10. Boyle GJ, Michaels MG, Webber SA, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in pediatric thoracic organ recipients. *J Pediatr* 1997; 131 (2): 309-13.