

Doença Linfo Proliferativa Pós-Transplante Isolada ao Enxerto Renal

Post Transplant Lymphoproliferative Disease Isolated to Kidney Allograft

Viviany Pontes de Oliveira¹; Ronaldo de Matos Esmeraldo¹; Claudia Maria Costa de Oliveira²; Fernando Barroso Duarte^{2,3}; André Costa Teixeira⁴; Tainá Veras de Sandes-Freitas^{1,2,3}

¹ Hospital Geral de Fortaleza, Setor de Transplantes, Fortaleza, Ceará, Brasil.

² Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Ceará, Brasil.

³ Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza, Ceará, Brasil.

⁴ Centro Universitário Christus (Unichristus), Faculdade de Medicina, Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) é formada por um grupo heterogêneo de proliferações hematolinfóides resultantes da proliferação mono ou policlonal das células linfóides. O quadro clínico é variado e dependente dos sítios envolvidos, sendo o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central os mais comuns, e sintomas constitucionais são frequentes. O envolvimento isolado do enxerto é raro. Relatamos aqui um caso de DLPT policlonal isolada do enxerto em um receptor de transplante renal com doador vivo HLA idêntico, ocorrido sete anos após o transplante. Digno de nota, o paciente não apresentou sintomas constitucionais e sua única manifestação clínica foi disfunção do enxerto, expressa através da elevação da creatinina e discreta proteinúria, sendo o diagnóstico realizado através de biópsia renal, que evidenciou infiltrado intersticial linfóide denso. Tratava-se de DLPT policlonal não relacionada ao vírus Epstein-Bar (EBV) e foi tratado com sucesso com quimioterapia, redução da imunossupressão e sirolimo.

Palavras-chave: Imunossupressão; transplante de rim; linfoma.

ABSTRACT

Post-transplantation lymphoproliferative disease (PTLD) comprises a heterogeneous group of hematology lymphoid proliferations resulting from a monoclonal or polyclonal proliferation of lymphoid cells. The clinical presentation varies according to the affected sites. The gastrointestinal tract and the central nervous system are the most common, and constitutional symptoms are frequent. Isolated allograft involvement is rare. We report a case of polyclonal PTLD isolated in the kidney allograft in a patient who received an HLA-identical living donor seven years before. Noteworthy, this patient did not present constitutional symptoms, and his only clinical manifestation was graft dysfunction, expressed by an increase in serum creatinine and mild proteinuria. The diagnosis was performed through renal biopsy, which showed dense lymphoid interstitial infiltrate. The PTLD was polyclonal, unrelated to Epstein-Bar virus (EBV), and it was successfully treated with chemotherapy, reduced immunosuppression, and sirolimus.

Key words: *Immunosuppression; Kidney transplantation; lymphoma.*

INTRODUÇÃO

A Doença Linfoproliferativa Pós-Transplante (DLPT) é caracterizada por um grupo heterogêneo de desordens linfoproliferativas que se desenvolve após o transplante de órgãos sólidos ou transplante halogênico de células tronco do tecido hematopoiético. A proliferação linfóide pode se manifestar como hiperplasias linfóides policlonais, proliferações celulares polimórficas ou como linfomas monomorfos⁽¹⁾.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DLPT são: transplante na infância, adolescência ou em adultos jovens, raça caucasiana, sorologia negativa para o vírus Epstein-Barr (EBV) antes do transplante, imunossupressão de alta eficácia, como indução com globulina anti-timócito e manutenção com elevada exposição aos fármacos imunossupressores. Também são descritos como fatores de risco soronegatividade para citomegalovírus, infecção por hepatite C e maior número de incompatibilidades HLA com o doador⁽²⁻⁴⁾.

O quadro clínico depende fundamentalmente do sítio de acometimento. Linfadenopatia e sintomas constitucionais, como febre, inapetência e perda de peso, são comuns, mas há uma elevada incidência de envolvimento extranodal, principalmente o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central⁽⁵⁻⁸⁾. O tratamento depende do subtipo. Formas precoces e polimórficas geralmente respondem à redução da imunossupressão e uso de inibidores da mTOR, com ou sem monoterapia com rituximabe. Em casos de DLPT monomórfica, quimioterapia é geralmente indicada. Tratamentos adjuvantes, como cirurgia e radioterapia, podem ser necessários a depender do sítio⁽⁹⁻¹¹⁾.

Este relato descreve um caso incomum de DLPT polimórfica isolada do enxerto renal, manifesta apenas por disfunção aguda do enxerto. Apesar de apresentar critérios de mau prognóstico, o paciente foi tratado com sucesso com redução da imunossupressão, conversão para sirolimo e quimioterapia, preservando o enxerto renal.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 31 anos, pardo, foi diagnosticado com doença renal crônica estágio 5 aos 21 anos. Nesta época, iniciou terapia dialítica e a etiologia da doença renal não foi determinada. Permaneceu em diálise por 2 anos e 6 meses e foi submetido a transplante renal com doador vivo HLA idêntico em novembro de 2007. Não realizou sorologia para EBV pré-transplante. Recebeu como imunossupressão inicial tacrolimo e micofenolato de sódio, sem terapia de indução, e manteve um regime livre de esteróides.

O paciente teve uma evolução pós-transplante favorável, sem intercorrências, mantendo creatininaséica estável em torno de 1,4mg/dL.

Em consulta de rotina, apresentou elevação da creatininaséica (2,0 mg/dL), a qual foi confirmada em exames posteriores (creatininaséica 1,7 – 2,0 mg/dL). À época, julho de 2014, o paciente estava em uso de tacrolimo 8mg/dia (concentração sanguínea em torno de 5 ng/mL) e micofenolatosódico 1.440 mg/dia. Negava uso de fármacos nefrotóxicos ou uso irregular dos imunossupressores. Negava ainda febre, calafrios, sudorese, perda de peso, disúria, dor no enxerto ou qualquer outro sintoma. Não apresentava dor à palpação do enxerto, linfonodomegalias ou qualquer outra alteração no exame físico.

A investigação não invasiva da disfunção do enxerto não evidenciou alterações: sumário de urina normal, 230 mg de proteínas em urina de 24h e ultrassonografia com doppler do enxerto normal (tamanho renal: 12 cm x 5,6 cm x 4,6cm; velocidade de pico sistólico na artéria renal de 197 cm/s; índice de resistência do parênquima renal entre 0,50-0,60; sem imagens de nódulos ou alterações ecotexturais).

O paciente foi submetido à biópsia renal, a qual evidenciou infiltrado intersticial linfóide denso acometendo 75% da amostra, além de tubulite moderada e necrose tubular aguda leve (Figuras 1-4). As pesquisas de C4d e SV40 por imuno-histoquímica foram negativas. O painel de imunofluorescência (IgG, IgA, IgM, C1q, C3, Kappa, Lambda e fibrinogênio) também resultou negativo. Diante da densidade do infiltrado inflamatório, foi optado por realizar estudo do perfil imuno-histoquímico do infiltrado celular, o qual demonstrou positividade para CD3, CD20, CD138, CD30, kappa, lambda e Ki-67, esse último com índice de proliferação em 10% das células linfóide, além de elevada expressão de p53, sendo feito o diagnóstico de proliferação linfóide policlonal associada à presença de plasmócitos, compatível com DLPT, com marcador p53 indicando doença agressiva (Quadro 1).

A hibridização in situ para EBV foi negativa, bem como o PCR para EBV no sangue. O estadiamento, que envolveu biópsia de medula óssea e tomografias de tórax e abdome não revelou alterações, confirmando que a doença estava restrita ao enxerto renal.

O paciente foi tratado com quimioterapia baseada na combinação de rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (r-CHOP), além de suspensão do micofenolatosódico, adição de prednisona 5mg e conversão do tacrolimo para sirolimo (concentração sanguínea mantida entre 8-10 ng/mL). Durante o tratamento a creatininaséica manteve-se entre 1,6 – 2,2 mg/dL. Finalizados os seis ciclos mensais de r-CHOP, o paciente foi submetido a nova biópsia renal, além dos

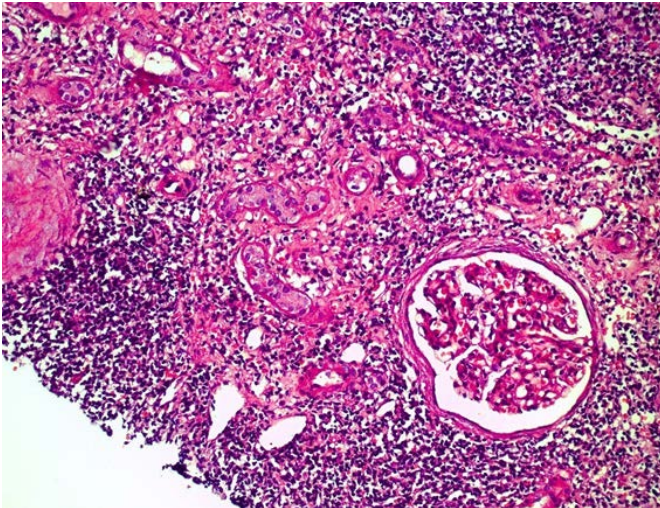


FIGURA 1 – Interstitial lymphomononuclear infiltrate not accompanied by edema and significant tubulitis (dissociation between interstitial and tubular components). Associated tubular atrophy. There is a predominance of small lymphocytes. HE, 100X.

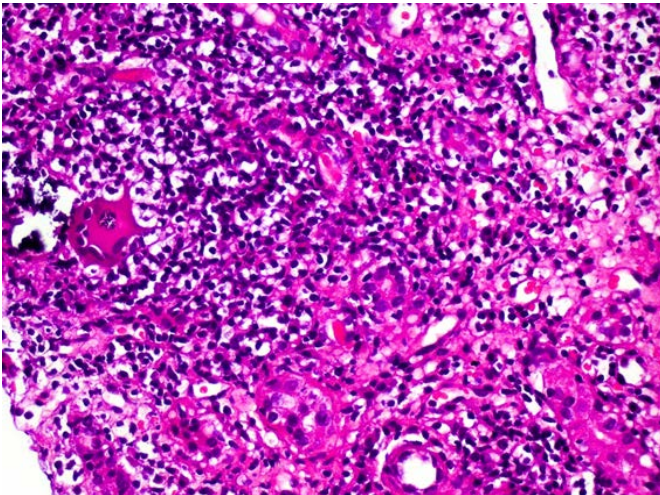


FIGURA 2 – Denso infiltrado linfomononuclear em interstício. Há predominância de células pequenas, mas também podem ser observadas células maiores, de fenótipohistiocítico, bem como esparsas células multinucleadas. Não foram observadas células com fenótipo de Reed-Sternberg, necrose e granulomas. HE, 200X.

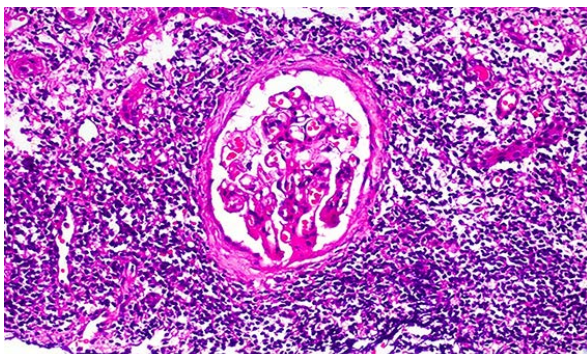


FIGURA 3 – Ao centro da imagem, pode ser observado glomérulo com espessamento fibroso pericapsular. Este glomérulo, contudo, não mostra outras alterações histopatológicas, como infiltração leucocitária, hiper celularidade endocapilar e padrão hiperlobulado. Nota-se ainda a presença de denso infiltrado linfomononuclear em interstício. HE, 400X.

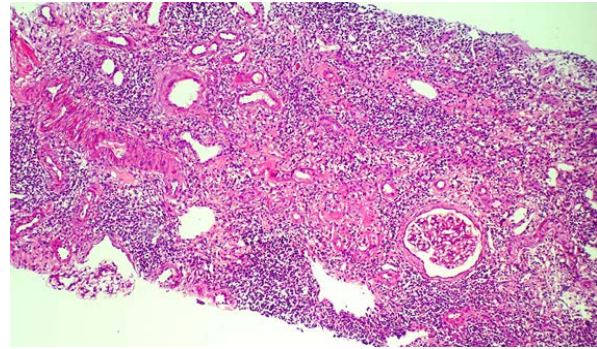


FIGURA 4 – Córtex renal apresentando denso infiltrado linfomononuclear, com distribuição difusa em toda a amostra enviada para análise. Este infiltrado não se encontra associado a edema intersticial importante. Observam-se ainda túbulos com aspecto atrófico e preservação da arquitetura de glomérulos amostrados. PAS, 200X.

TABELA 1 - Painel de imuno-histoquímica do tecido renal.

Anticorpo	Clone	Interpretação
C4d	Policlonal	Negativo
SV-40	MRQ4	Negativo
CD3	E272	Positivo (padrão policlonal)
CD20	L26	Positivo (padrão policlonal)
CD138	B-A38	Positivo (10% das células)
Kappa	KDB-1	Positivo
Lambda	LcN-2	Positivo
CD30	CON6D/B5	Positivo (em raras células)
Ki-67	SP6	Positivo (10% células linfoides)
p53		Positivo

exames de imagem utilizados para estadiamento. A nova biópsia não evidenciou infiltrado e os exames de imagem foram normais.

Atualmente, passados 5 anos do fim do tratamento, o paciente segue em acompanhamento ambulatorial, assintomático, com creatinina estável em torno de 2,0 mg/dL, em uso de sirolimo 3mg (concentração sanguínea entre 6-8 ng/mL) e prednisona 5mg.

DISCUSSÃO

Relatamos um caso raro de DLPT polimórfica isolada do enxerto em paciente assintomático e cuja manifestação clínica se restringiu a disfunção do enxerto renal, com elevação da creatinina, proteinúria discreta e sedimento normal. O caso ilustra ainda o tratamento com quimioterapia em DLPT polimórfica, preservando o enxerto renal, em paciente com critérios de mau prognóstico, como a doença do aloenxerto, a negatividade do EBV e positividade do p53.

As formas polimórficas da DLPT são um grupo heterogêneo de proliferações hematológicas linfóides compostas por uma população polimórfica de imunoblastos, células plasmáticas e

células linfoides de tamanho pequeno a intermediário, podendo ter contornos nucleares irregulares, que apagam a arquitetura do tecido normal e não atendem aos critérios para o diagnóstico de qualquer forma de linfoma. Necrose, células semelhantes às de Hodgkin ou Reed-Sternberg cells e numerosas mitoses podem estar presentes⁽¹²⁾. Habitualmente se apresentam em pacientes com sintomas constitucionais e poliadenopatia⁽¹³⁾. As formas monomórficas e isoladas tem como sítios mais comuns o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, sendo o enxerto renal um sítio incomum de formas isoladas^(14,15). Ademais, evidências apontam que DLPT isolada do aloenxerto é mais comum no primeiro ano após o transplante⁽¹⁶⁾.

A chave para a abordagem diagnóstica nesse caso baseou-se no reconhecimento precoce de disfunção renal, o que levou à solicitação de biópsia. O diagnóstico histológico também é um desafio, principalmente quanto à distinção entre desordem linfoproliferativa e outras entidades com denso infiltrado linfocitário, como rejeição celular aguda, que podem, inclusive, coexistir⁽¹⁶⁾. A existência de um infiltrado linfoide exibindo um amplo espectro de diferenciação linfocitária em paciente com baixo risco para eventos imunológicos alertou o patologista sobre a possibilidade de DLPT, a qual foi confirmada pela imunofenotipagem do infiltrado.

A DLPT polimórfica é classicamente descrita como uma proliferação mista de células B e T, de tamanhos variados, podendo ainda ser observados plasmócitos e imunoblastos CD30+, alguns deles com características Reed-Sternberg similares. Pode ser observada restrição de cadeia leve à imunofenotipagem e a maioria dos casos é positiva para EBER por hibridização *in situ*⁽¹²⁾.

O antígeno CD30, originalmente identificado como um marcador de superfície celular do Hodgkin maligno e Reed-Sternberg, é uma glicoproteína transmembrana membro da superfamília de receptores do fator de necrose tumoral (TNF). Em células linfoides, CD30 é um marcador de ativação induzível *in vitro* por sinais mitogênicos e estimulação viral, e sua expressão é detectada em um pequeno número de imunoblastos em tecidos linfáticos benignos. Em condições patológicas, o CD30 é encontrado em níveis variáveis em diferentes linfomas de células B ou células T e em várias condições reativas (geralmente focais). A expressão imuno-histoquímica deste biomarcador é essencial para melhorar a classificação e o diagnóstico dos diversos subtipos de doenças linfoproliferativas que compõem o espectro da PTL. As células CD30+ na DLPT polimórfica são geralmente CD20+/CD15⁽¹⁷⁾.

Neste caso, o exame imuno-histoquímico mostrou positividade para CD30 em raras células. A presença deste marcador é variável

na DLPT polimórfica do enxerto e deve alertar para o diagnóstico diferencial com outras formas desta desordem, em especial Linfoma de Hodgkin⁽¹²⁾. O índice de proliferação avaliado pelo ki-67 foi de 10% nas células linfoides, sendo que esta positividade pode apresentar grande variação entre os casos, podendo chegar até 80%, e indicar tendência a comportamento mais agressivo⁽¹⁸⁾.

Apesar do ótimo estado geral, da ausência de sintomas clínicos e da forma policlonal, o envolvimento do aloenxerto, a negatividade do EBV e a positividade do p53 conferiam mau prognóstico ao paciente e isto foi considerado na escolha do tratamento^(19,20).

Com relação ao tratamento, o caso também traz alguns aspectos para discussão. Os inibidores da mTOR têm efeitos anti-neoplásicos, predominantemente em virtude da inibição da ativação da mTORC1, a qual está implicada na gênese tumoral em neoplasias que dependem da ativação da via PI3K/Akt/mTOR. Além do efeito na proliferação das células tumorais e no microambiente tumoral, estes fármacos inibem a angiogênese e a proliferação endotelial, fundamentais para o crescimento tumoral⁽²¹⁾. Considerando que o paciente recebeu um transplante de doador vivo HLA idêntico, foi optado por manter o paciente com regime duplo com sirolimo e prednisona mesmo após remissão completa da DLPT.

Outro aspecto importante do tratamento neste caso foi a preservação do enxerto renal. Devido à heterogeneidade clínico-patológica da doença, não existe uma abordagem de tratamento unificado. Em geral, a intervenção terapêutica inicial consiste na redução da imunossupressão, no entanto a resposta completa ou parcial ocorre em menos da metade dos pacientes e remissões duráveis podem não ocorrer⁽²²⁾. Outras opções de tratamento incluem anticorpo monoclonal rituximabe administrado combinado ou em sequência com quimioterapia combinada, enquanto cirurgia ou radiação podem ser consideradas em casos selecionados. Vários esquemas quimioterápicos têm sido utilizados no tratamento sendo o CHOP o mais comum. A taxa de remissão completa com quimioterapia combinada para DLPT é de até 92%⁽²³⁾.

Em conclusão, o caso ilustra a necessidade de investigação rápida e criteriosa das disfunções de enxertos renais. A experiência do patologista foi fundamental para o diagnóstico. Além disso, deve ser enfatizada a necessidade de um tratamento individualizado considerando os marcadores prognósticos e também a possibilidade de preservar o enxerto renal.

Agradecimentos: Os autores agradecem à equipe do Serviço de Transplante Renal do Hospital Geral de Fortaleza e à equipe de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, pela

incansável dedicação no cuidado aos pacientes. Agradecemos também a colaboração do professor Francisco Dário Rocha Filho, que proporcionou a complementação da análise imuno-histoquímica.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Dierickx D, Habermann T. Distúrbios linfoproliferativos pós-transplante em adultos. *N Engl J Med.* 2018; 378 (6): 549-14.
2. Agarwal G, Mannon RB. Distúrbio Linfoproliferativo Pós-Transplante em Transplantado Renal. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(5): 751-3.
3. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Fatores de risco para doenças linfoproliferativas após transplante alogênico de células hematopoiéticas. *Sangue.* 2009; 113(20): 4992-5001.
4. Leblond V, Davi F, Charlotte F, et al. Doenças linfoproliferativas pós-transplante não associadas ao vírus Epstein-Barr: uma entidade distinta. *J Clin Oncol.* 1998; 16(6): 2052-9.
5. Liu M, Husain S, Famure O, et al. Incidência, Fatores de Risco, Manejo Clínico e Resultados do Transtorno Linfoproliferativo Pós-transplante em Receptores de Transplante Renal. *Progues em Transplantes.* 2019; 29(2): 185-9.
6. Wojciak M, Gozdowska J, Deborska-Materkowska D, et al. Transtorno linfoproliferativo pós-transplante em receptores de transplante de rim e fígado: uma experiência de centro único. *Procedimentos de Transplantes.* 2018; 50(7): 2154-5.
7. Bakker NA, van Imhoff GW, Verschuuren EA, et al. A doença linfoproliferativa pós-transplante de início precoce está associada à localização do aloenxerto. 2006; 6(3): 569-8.
8. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Análise de centro único de transtorno linfoproliferativo pós-transplante confirmado por biópsia: incidência, características clínico-patológicas e fatores prognósticos. *Linfoma Leuco.* 2013; 54(11): 2433-40.
9. Alvarez A, Sanroman B, Carro E, et al. Neoplasia em receptores de transplante de órgãos sólidos: experiência de um único centro. *Transplante Proc.* 2004; 36(3): 784-6.
10. Oton AB, Wang H, Leleu X, et ai. Marcadores prognósticos clínicos e patológicos para sobrevida em pacientes adultos com doenças linfoproliferativas pós-transplante em transplante sólido. *Linfoma Leuco.* 2008; 49(9): 1738-44.
11. Xu-Monette ZY, Wu L, Visco C, et al. Perfil mutacional e significância prognóstica de TP53 em pacientes com linfoma difuso de grandes células B tratados com R-CHOP: relato de um Internacional DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Sangue.* 2012; 120(19): 3986-96.
12. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD): fatores de risco, diagnóstico e estratégias de tratamento atuais. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016; 8(3): 173-83.
13. Dotti G, Fiocchi R, Motta T, et ai. Linfomas tardios após transplante de órgãos sólidos: influência do tratamento na evolução clínica. *Transplantação.* 2002; 74(8): 1095-102.
14. Bates WD, Gray DWR, Dada MA, et al. Distúrbios linfoproliferativos em receptores de transplante renal de Oxford. *Revista de Patologia Clínica.* 2003; 56: 439-46.
15. Caillard S, Lelong C, Pessione F, et al. Distúrbios linfoproliferativos pós-transplante após transplante renal em adultos: relato de 230 casos do Registro Francês. *Am J Transplante.* 2006; 6(11): 2735-42.
16. Bakker NA, van Imhoff GW, Verschuuren EA, et al. A doença linfoproliferativa pós-transplante de início precoce está associada à localização do aloenxerto. *Transplante de Clin.* 2005; 19(3): 327-34.
17. Laurence de Leval, Philippe Gaulard. Doenças linfoproliferativas CD30+. *Hematologica.* 2010; 95(10): 1627-30.
18. He X, Chen Z, Fu T, et al. Ki-67 é um valioso preditor de prognóstico de linfoma, mas sua utilidade varia nos subtipos de linfoma: evidências de uma metanálise sistemática. *Câncer BMC.* 2014; 5(14): 153-69.
19. Oton AB, Wang H, Leleu X, et al. Marcadores prognósticos clínicos e patológicos para sobrevida em pacientes adultos com doenças linfoproliferativas pós-transplante em transplante sólido. *Linfoma Leuco.* 2008; 49(9): 1738-44.
20. Ghobrial IM, Habermann TM, Maurer MJ, et al. Análise prognóstica para sobrevida em receptores de transplante de órgãos sólidos adultos com distúrbios linfoproliferativos pós-transplante. *J Clin Oncol.* 2005; 23(30): 7574-82.
21. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. A rapamicina inibe o crescimento tumoral primário e metastático por antiangiogênese: envolvimento do VEGF. *Nat Med.* 2002; 8: 128-35.
22. Reshef R, Vardhanabhati S, Luskin MR, et al. Redução da imunossupressão como terapia inicial para transtorno linfoproliferativo pós-transplante. *Am J Transplante.* 2011; 11(2): 336-47.
23. Jagadeesh D, Woda BA, Draper J, et al. Doenças linfoproliferativas pós-transplante: risco, classificação e recomendações terapêuticas. *Opções de Tratamento Curr em Oncol.* 2012; 13(1): 122-36.

AUTOR CORRESPONDENTE

Viviany Pontes de Oliveira  0000-0002-9207-1708
vivianypones@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.