

# Incidência e aspectos de imagem do linfoma pós-transplante hepático em crianças\*

*Incidence and imaging findings of lymphoma after liver transplantation in children*

Almir Galvão Vieira Bitencourt<sup>1</sup>, Paula Nicole Vieira Pinto<sup>2</sup>, Maria Fernanda Arruda Almeida<sup>1</sup>, Wagner Santana Cerqueira<sup>1</sup>, André Moreira de Assis<sup>1</sup>, Adriana Michiko da Silva Tanaka Rodrigues<sup>1</sup>, Rubens Chojniak<sup>3</sup>

**Resumo** **Objetivo:** Avaliar a incidência e os aspectos de imagem do linfoma pós-transplante hepático em crianças. **Materiais e Métodos:** Foram revisados os prontuários e exames de imagem de crianças submetidas a transplante hepático entre 2000 e 2008 em uma única instituição. **Resultados:** De 241 crianças submetidas a transplante hepático, com seguimento médio de  $41,4 \pm 26,4$  meses, 16 (6,6%) tiveram linfoma. A média de idade no transplante hepático das crianças que desenvolveram linfoma foi inferior à das crianças que não desenvolveram ( $23,9 \pm 18,9$  vs.  $38,0 \pm 48,9$  meses;  $p = 0,02$ ). O tempo entre o transplante e o desenvolvimento do linfoma variou de 6 a 103 meses. A apresentação clínica e radiológica foi variável e a localização mais comum do tumor foi no abdome ( $n = 13$ ; 81,3%), seguida de tórax e cabeça e pescoço ( $n = 4$ ; 25,0% cada). Os achados de imagem incluíram: linfonodomegalias, massas mediastinais, pulmonares e mesentéricas, espessamento parietal de alças intestinais e nódulos hepáticos e renais. Quatro crianças (25,0%) faleceram devido a complicações do linfoma. **Conclusão:** Linfomas são complicações relativamente incomuns e potencialmente fatais que podem acontecer a qualquer momento após o transplante hepático em crianças, e que têm diversas apresentações clínicas e de imagem.

**Unitermos:** Linfoma; Transplante hepático; Pediatria; Diagnóstico por imagem; Complicações pós-operatórias.

**Abstract** **Objective:** To evaluate the incidence and imaging findings of lymphoma after liver transplantation in children. **Materials and Methods:** The authors reviewed records and imaging studies of children submitted to liver transplantation in the period between 2000 and 2008 in a single institution. **Results:** Among 241 children submitted to liver transplantation, with a mean follow-up period of  $41.4 \pm 26.4$  months, 16 (6.6%) had lymphoma. The mean age of the patients who developed lymphoma at the moment of transplantation was lower than in children who did not develop malignancy ( $23.9 \pm 18.9$  versus  $38.0 \pm 48.9$  months;  $p = 0.02$ ). The time interval between liver transplantation and the diagnosis of lymphoma ranged from 6 to 103 months. Clinical and radiological presentation was variable and the abdomen was the most common location of the tumor ( $n = 13$ ; 81.3%), followed by chest and head and neck ( $n = 4$ ; 25.0% each). Imaging findings included adenopathy, mediastinal, pulmonary and mesenteric masses, bowel wall thickening and hepatic and renal nodules. Four children (25.0%) died because of complications of lymphoma. **Conclusion:** Lymphomas are relatively uncommon and potentially fatal complications that may occur any time after pediatric liver transplantation, presenting different clinical and imaging findings.

**Keywords:** Lymphoma; Hepatic transplantation; Pediatrics; Imaging diagnosis; Postoperative complications.

Bitencourt AGV, Pinto PNV, Almeida MFA, Cerqueira WS, Assis AM, Rodrigues AMST, Chojniak R. Incidência e aspectos de imagem do linfoma pós-transplante hepático em crianças. Radiol Bras. 2012 Jan/Fev;45(1):7-11.

## INTRODUÇÃO

Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) é considerada uma complicação potencialmente fatal secundária a

imunossupressão farmacológica em pacientes que são submetidos a transplante de órgãos sólidos. Sua incidência varia de acordo com o órgão transplantado e é significativamente maior em crianças<sup>(1-3)</sup>. DLPT representa um largo espectro de alterações caracterizadas por vários graus de proliferação anormal do tecido linfóide, que se diferenciam em relação a patogê-

nese, aparência histológica e comportamento clínico<sup>(1-4)</sup>.

As manifestações clínicas da DLPT ocorrem mais frequentemente no primeiro ano após o transplante e podem afetar virtualmente qualquer órgão do corpo, focal ou difusamente<sup>(2-4)</sup>. O espectro desta doença envolve lesões hiperplásicas, doença polimórfica ou monomórfica, sendo que esta última forma inclui os linfomas, que são a forma mais grave de acometimento<sup>(5)</sup>.

Os achados de imagem também são variáveis, refletindo a possibilidade de envol-

\* Trabalho realizado no Departamento de Imagem do Hospital A. C. Camargo, São Paulo, SP, Brasil.

1. Médicos Residentes do Hospital A. C. Camargo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Médica, Mestre, Titular do Hospital A. C. Camargo, São Paulo, SP, Brasil.

3. Médico, Doutor, Titular e Diretor do Departamento de Imagem do Hospital A. C. Camargo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt. Hospital A. C. Camargo, Departamento de Imagem. Rua

Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade. São Paulo, SP, Brasil, 01509-010. E-mail: almirgvb@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 4/12/2011. Aceito, após revisão, em 6/2/2012.

vimento de múltiplos órgãos e sistemas, típico da doença. Além de suspeitar do diagnóstico, baseado nos aspectos de imagem, o radiologista tem papel importante na obtenção de material para análise histopatológica por biópsias percutâneas guiadas por métodos de imagem e na avaliação da resposta ao tratamento<sup>(4,6,7)</sup>.

Apesar de alguns estudos já terem avaliado a incidência e apresentação clínica da DLPT<sup>(8-11)</sup>, poucos pesquisadores avaliaram os achados de imagem associados a esta doença. O objetivo do presente estudo foi avaliar a incidência e os aspectos de imagem do linfoma após o transplante hepático em crianças.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, foi realizado um estudo retrospectivo dos prontuários de todas as crianças submetidas a transplante hepático entre 2000 e 2008 no Hospital A. C. Camargo, São Paulo, SP.

Um questionário padrão foi preenchido para todos os participantes, incluindo as seguintes variáveis: gênero, idade, data do transplante, tipo de doador (vivo ou cadáver), doença hepática que levou ao transplante, tipo de imunossupressão utilizada e tempo de acompanhamento após o transplante. Para os pacientes que desenvolveram linfoma durante o acompanhamento pós-transplante, foi preenchido também outro formulário com os seguintes dados: tempo entre o transplante e o diagnóstico de linfoma, apresentação clínica, tipo histológico, locais de acometimento, achados dos exames de imagem e desfecho clínico.

Os relatórios dos exames de imagem foram recuperados do arquivo impresso ou digital do Departamento de Imagem e incluíram ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT). Algumas imagens foram selecionadas para ilustrar os casos de linfoma pós-transplante.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o *software* SPSS for Windows, versão 17.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, EUA). Dados categóricos foram apresentados como porcentagens. Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-pa-

drão quando a distribuição fosse normal. Os seguintes testes estatísticos foram utilizados para comparar as variáveis: teste do qui-quadrado quando ambas as variáveis eram categóricas; teste *t* de Student ou teste de Mann-Whitney quando uma das variáveis fosse contínua com distribuição normal ou não, respectivamente. O valor de *p* adotado foi de 0,05.

## RESULTADOS

No período avaliado, 241 crianças foram submetidas a transplante hepático. A média de idade no momento do transplante foi de  $36,9 \pm 47,5$  meses, variando de 4,5 a 215,2 meses. Mulheres eram a maioria ( $n = 133$ ; 55,2%) e tiveram doador vivo ( $n = 215$ ; 89,2%). A doença hepática que mais comumente levou ao transplante foi atresia biliar ( $n = 162$ ; 67,2%) e o agente imunossupressivo mais utilizado foi o tacrolimus ( $n = 203$ ; 84,2%).

Num período médio de acompanhamento de  $41,4 \pm 26,4$  meses, variando de 0 a 125 meses, 16 crianças (6,6%) desenvolveram linfoma. A média de idade no momento do diagnóstico do linfoma foi de  $61,1 \pm 32,0$  meses, variando de 12,1 a 147,0 meses, e a maioria dessas crianças era do sexo masculino ( $n = 9$ ; 56,3%). A média de idade no transplante hepático das crianças que desenvolveram linfoma foi inferior à das crianças que não desenvolveram ( $23,9 \pm 18,9$  vs.  $38,0 \pm 48,9$  meses;  $p = 0,02$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de linfoma de acordo

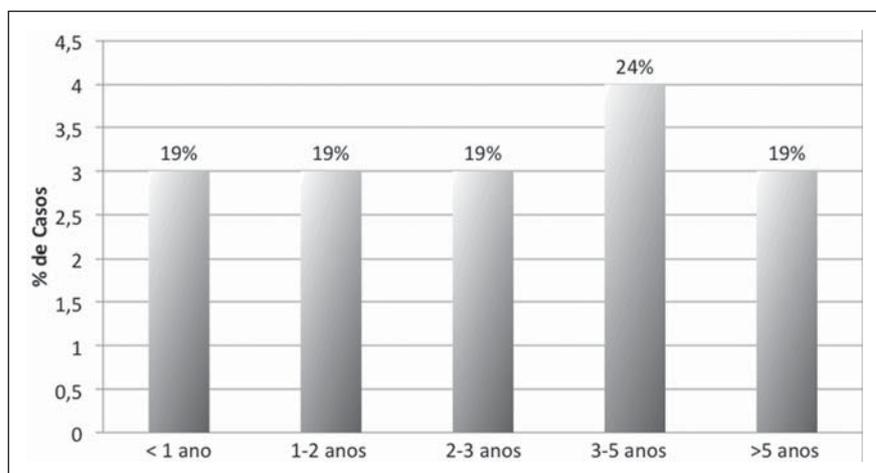
com o gênero, tipo de doador, doença hepática que levou ao transplante ou tipo de imunossupressão.

O tempo entre o transplante hepático e o diagnóstico de linfoma variou de 6,8 a 103,5 meses, com média de  $37,2 \pm 26,9$  meses. Apenas três crianças (18,8%) tiveram diagnóstico no primeiro ano após o transplante (Figura 1).

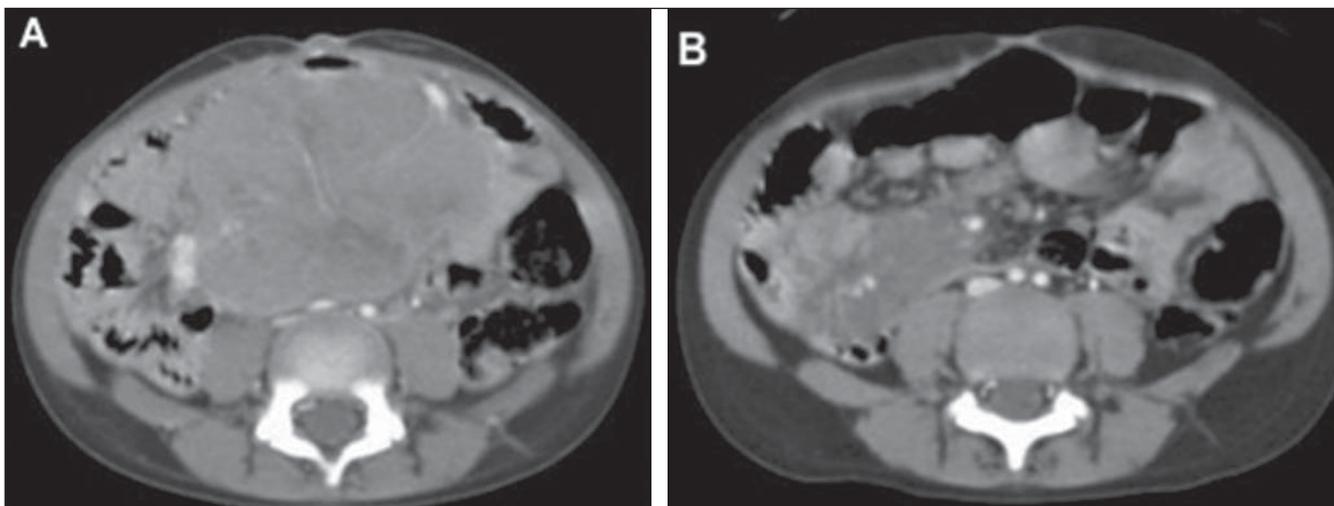
Os sintomas mais frequentes foram dor abdominal, aumento do volume abdominal e aumento de linfonodos cervicais, presentes em quatro casos cada, seguidos por febre prolongada em três casos. Dois pacientes eram assintomáticos e foram diagnosticados em exames de rotina.

A localização mais frequente dos tumores foi no abdome ( $n = 13$ ; 81,3%), seguido por tórax e cabeça e pescoço ( $n = 4$ ; 25,0% cada). Os achados de imagem no abdome incluíram massas ou linfonodomegalias mesentéricas e/ou retroperitoneais em sete casos (Figura 2), espessamento da parede intestinal em três (Figura 3), lesões hepáticas focais em dois e massa renal em um caso (Figura 4). O envolvimento torácico foi caracterizado por massa ou linfonodomegalias mediastinais em três casos e massa pulmonar em um caso. Todos os quatro casos de envolvimento da região da cabeça e pescoço foram caracterizados por linfonodomegalias cervicais.

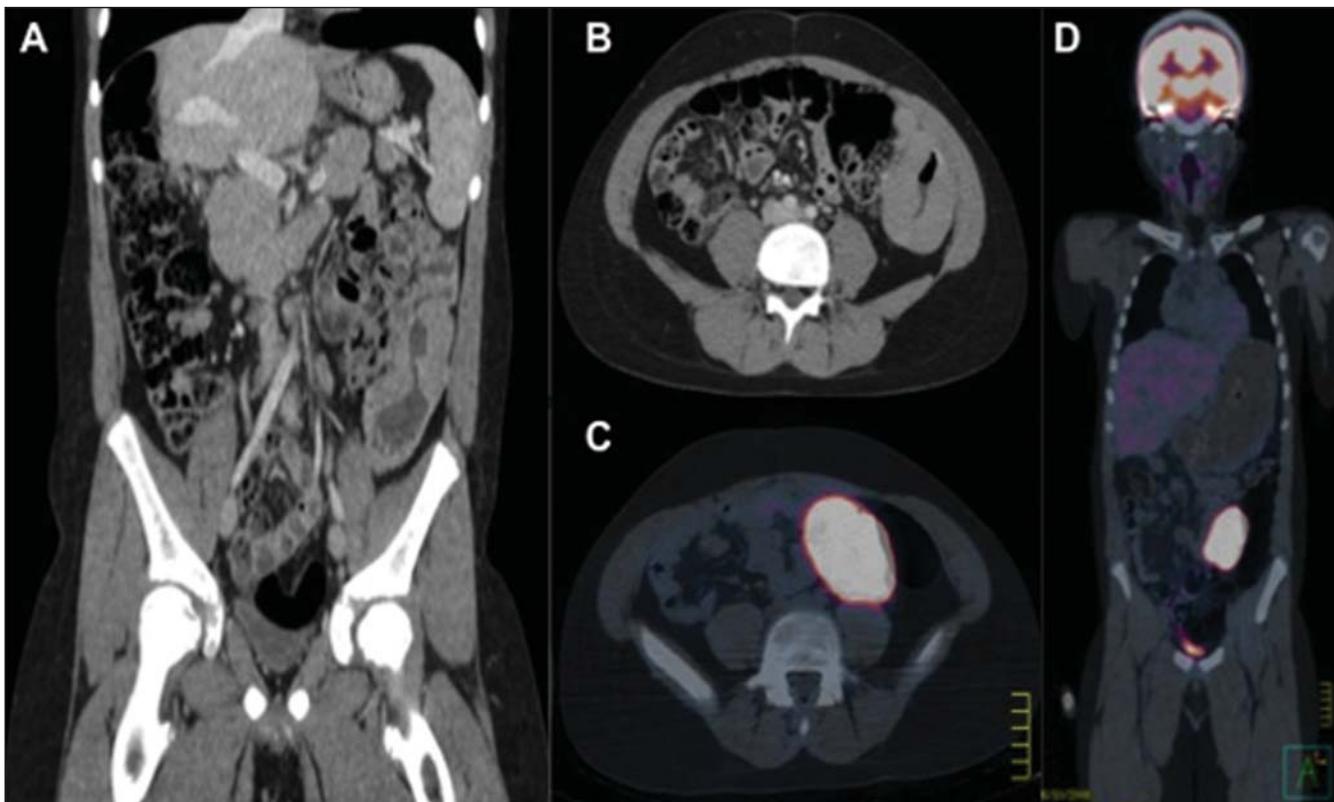
O tipo histológico mais comum foi linfoma não Hodgkin ( $n = 14$ ; 86,7%), com sete casos de linfoma de Burkitt ou Burkitt-like, cinco casos de linfoma difuso de grandes células B e um não específico. O tipo



**Figura 1.** Distribuição dos casos de linfoma em crianças submetidas a transplante hepático de acordo com o tempo entre o transplante e o diagnóstico do linfoma.



**Figura 2.** Menina de 6 anos apresentando massa abdominal heterogênea envolvendo os vasos mesentéricos, com diagnóstico histológico de linfoma não Hodgkin. **A:** TC com contraste pré-tratamento. **B:** TC com contraste pós-tratamento evidenciando redução das dimensões da lesão.



**Figura 3.** Menino de 12 anos apresentando espessamento parietal do cólon esquerdo, com aumento da concentração de FDG no PET-CT, cujo diagnóstico histológico foi de linfoma não-Hodgkin. **A:** Corte coronal de TC com contraste. **B:** Corte axial de TC com contraste. **C:** Corte axial do PET-CT. **D:** Corte coronal do PET-CT.

histológico nos outros dois casos (13,3%) foi linfoma de Hodgkin.

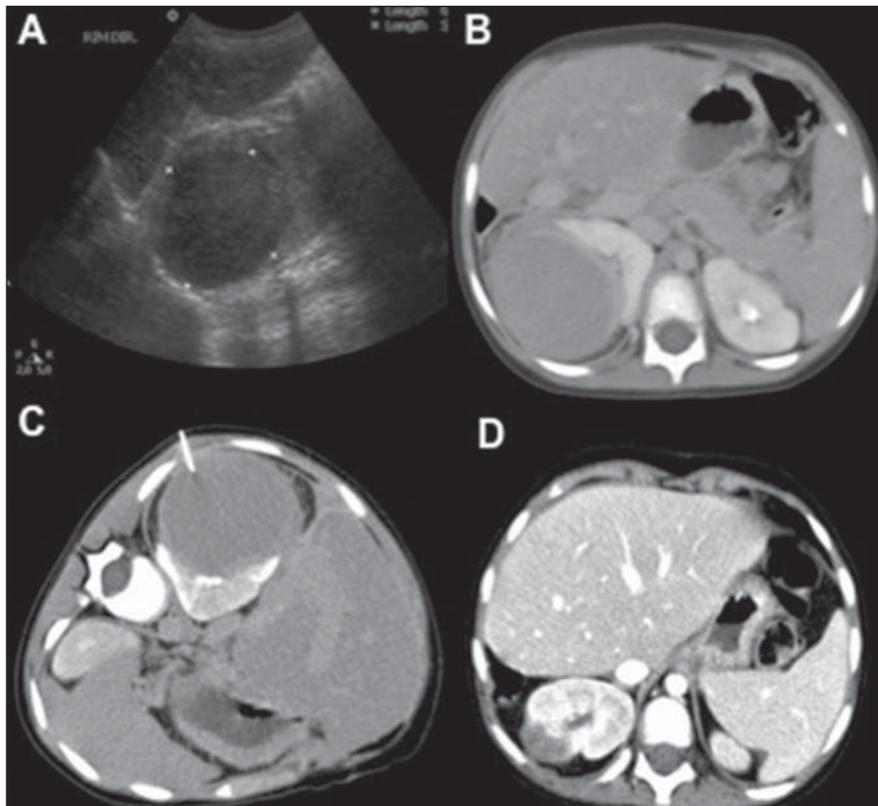
Até a finalização da coleta de dados, três crianças (18,8%) estavam em tratamento, nove (56,3%) foram curadas com o tratamento e quatro (25,0%) faleceram por complicações do linfoma.

### DISCUSSÃO

Estudos em pacientes submetidos a transplante hepático demonstraram que o linfoma é a neoplasia maligna mais comum nesta população e que existe uma relação inversa entre a incidência de DLPT

e a idade no momento do transplante<sup>(9,10)</sup>. A incidência da DLPT nos pacientes pediátricos após transplante hepático varia de 4% a 15% na literatura<sup>(11,12)</sup>.

DLPT pode se desenvolver a qualquer momento após o transplante, apesar de ser relatada na literatura uma maior incidência



**Figura 4.** Menino de 3 anos apresentando massa bem definida no polo superior do rim direito, com diagnóstico histológico de linfoma não-Hodgkin. **A:** US. **B:** TC com contraste. **C:** Biópsia guiada por TC. **D:** TC com contraste após 3 meses do tratamento evidenciando redução das dimensões da lesão.

nos primeiros 12 meses<sup>(13)</sup>. No presente trabalho, a média foi de 37 meses, com um tempo máximo de 8 anos e 7 meses. No estudo de Fernandez et al., que também avaliou crianças submetidas a transplante hepático, o tempo médio entre o transplante e o desenvolvimento da doença foi de 25 meses, variando de 7 a 47 meses<sup>(11)</sup>.

O único fator de risco encontrado neste estudo para o desenvolvimento de linfoma foi a idade no momento do transplante, o que pode estar associado ao contato prévio com o vírus Epstein-Barr (EBV). Acredita-se que a etiologia da DLPT está relacionada à proliferação de células B induzida pelo EBV e facilitada pela imunossupressão farmacológica do hospedeiro. Crianças menores têm menor taxa de soro-positividade para EBV e, por isso, são mais suscetíveis ao desenvolvimento de novas infecções após o transplante, o que está associado a um elevado risco de desenvolver DLPT<sup>(14)</sup>. Devido ao caráter retrospectivo deste estudo, não foi possível avaliar o *status* sorológico para o vírus EBV em todos os pacientes antes e após o transplante.

A apresentação clínica e radiológica da doença é variável<sup>(15)</sup>. A maioria dos pacientes é assintomática nas fases iniciais e os sintomas são inespecíficos nos estágios mais tardios, tornando difícil o diagnóstico diferencial com infecções oportunistas e rejeição ao enxerto baseando-se apenas em dados clínicos<sup>(4)</sup>.

A distribuição anatômica da DLPT é influenciada pelo enxerto. Alguns autores têm enfatizado a propensão do linfoma pós-transplante ocorrer na mesma região anatômica do órgão transplantado, incluindo envolvimento do próprio enxerto<sup>(13,16)</sup>. Na literatura, o envolvimento abdominal se dá em 50% a 75% dos pacientes com DLPT após transplante renal, hepático ou cardíaco<sup>(4)</sup>. No nosso trabalho, o abdome também foi o sítio mais comum de envolvimento, seguido pelo tórax e região cervical. O envolvimento do sistema nervoso central já foi descrito, no entanto, nenhum caso foi observado na nossa casuística.

Os aspectos de imagem das desordens linfoproliferativas incluem linfonodomegalias, massas focais e infiltração difusa de

órgãos<sup>(16,17)</sup>. A diferença mais importante das manifestações radiológicas do linfoma ocorrendo na população geral e nos pacientes transplantados é a frequência relativamente maior de doença extranodal no último grupo. Sítios abdominais extranodais incluem fígado, intestino delgado, rim, mesentério, adrenal, parede abdominal, cólon, estômago e bexiga<sup>(18)</sup>. As manifestações torácicas mais comuns são nódulos ou massas pulmonares e linfonodomegalias mediastinais. Envolvimento da cabeça e pescoço se caracteriza mais frequentemente por massa focal no anel de Waldeyer e linfonodomegalias cervicais<sup>(4)</sup>.

Como a DLPT frequentemente ocorre em sítios extranodais, o PET-CT pode ser muito útil na sua avaliação<sup>(4)</sup>. O PET-CT tem *performance* comparável aos métodos axiais no estadiamento inicial da DLPT e demonstra potencial para avaliar mais precocemente a resposta ao tratamento que os estudos convencionais<sup>(19)</sup>. Nos últimos anos, outro método que vem se destacando é a RM de corpo inteiro, com a sequência em difusão, que fornece informações funcionais que podem ser utilizadas na detecção e caracterização de tumores malignos. Este método tem como vantagem a ausência de radiação ionizante, que mesmo em pequenas doses pode aumentar o risco de neoplasias secundárias em crianças, e já demonstrou bons resultados na avaliação de linfomas em pacientes pediátricos<sup>(20)</sup>.

Apesar do tratamento apropriado ser efetivo e ter boa resposta na maioria dos casos, a doença pode levar ao óbito se não for diagnosticada e tratada precocemente. Na nossa casuística, a mortalidade foi de 25%. Fernandez et al. encontraram uma taxa de mortalidade de 18% em uma população similar<sup>(11)</sup>.

Em conclusão, os linfomas são complicações relativamente incomuns e potencialmente fatais que podem ocorrer em qualquer momento após o transplante hepático em crianças e que apresentam achados clínicos e de imagem variáveis. Os radiologistas devem conhecer as manifestações desta doença para permitir o diagnóstico precoce, o que pode modificar o seu manejo e desfecho clínico. Os principais objetivos dos métodos de imagem são detectar a doença, avaliar sua extensão, guiar biópsias percutâneas e avaliar a resposta ao tratamento.

**REFERÊNCIAS**

1. Zafar SY, Howell DN, Gockerman JP. Malignancy after solid organ transplantation: an overview. *Oncologist*. 2008;13:769–78.
2. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56:155–67.
3. Pickhardt PJ, Siegel MJ, Hayashi RJ, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in children: clinical, histopathologic, and imaging features. *Radiology*. 2000;217:16–25.
4. Borhani AA, Hosseinzadeh K, Almusa O, et al. Imaging of posttransplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Radiographics*. 2009;29:981–1002.
5. Harris NL, Swerdlow SH, Frizzera G, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al., editors. *World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC; 2001. p. 264–9.
6. Scarsbrook AF, Warakaulle DR, Dattani M, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder: the spectrum of imaging appearances. *Clin Radiol*. 2005;60:47–55.
7. Burney K, Bradley M, Buckley A, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a pictorial review. *Australas Radiol*. 2006;50:412–8.
8. Dhillon MS, Rai JK, Gunson BK, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in liver transplantation. *Br J Radiol*. 2007;80:337–46.
9. Aberg F, Pukkala E, Höckerstedt K, et al. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transplant*. 2008;14:1428–36.
10. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg*. 2002;236:429–37.
11. Fernández MC, Bes D, De Dávila M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after pediatric liver transplantation: characteristics and outcome. *Pediatr Transplant*. 2009;13:307–10.
12. Jeon TY, Kim JH, Eo H, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in children: manifestations in hematopoietic cell recipients in comparison with liver recipients. *Radiology*. 2010;257:490–7.
13. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004;4:222–30.
14. Wu JF, Ho MC, Ni YH, et al. Timing of Epstein-Barr virus acquisition and the course of post-transplantation lymphoproliferative disorder in children. *Transplantation*. 2009;87:758–62.
15. Caldas FAA, Motomiya CT, Silva HC. Análise de achados de imagem e alterações clínicas em pacientes com linfoma. *Radiol Bras*. 2002;35:71–5.
16. Donnelly LF, Frush DP, Marshall KW, et al. Lymphoproliferative disorders: CT findings in immunocompromised children. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:725–31.
17. Borba AMV, Monteiro AMV, Lima CMAO, et al. Aspectos da tomografia computadorizada no linfoma em pacientes abaixo de 20 anos de idade. *Radiol Bras*. 2007;40:87–92.
18. Pickhardt PJ, Siegel MJ. Posttransplantation lymphoproliferative disorder of the abdomen: CT evaluation in 51 patients. *Radiology*. 1999;213:73–8.
19. von Falck C, Maecker B, Schirg E, et al. Post transplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant patients: a possible role for [18F]-FDG-PET/(CT) in initial staging and therapy monitoring. *Eur J Radiol*. 2007;63:427–35.
20. Nava D, Oliveira HCO, Luisi FA, et al. Aplicação da ressonância magnética de corpo inteiro para o estadiamento e acompanhamento de pacientes com linfoma de Hodgkin na faixa etária infanto-juvenil: comparação entre diferentes seqüências. *Radiol Bras*. 2011;44:29–34.