

# Dois casos de linfoma primário do sistema nervoso central em doentes transplantados renais

Cristina Pinto Abreu, José Guerra, Alice Santana, José Lopes, Luísa Albuquerque\*, Martins Prata

Serviço de Nefrologia, Serviço de Neurologia\*, Hospital de Santa Maria. Lisboa.

Recebido em 19/06/2001  
Aceite em 05/04/2002

## RESUMO

Os Linfomas primários do Sistema Nervoso Central são neoplasias raras com origem em linfócitos B. A relação etiopatogénica com o vírus Epstein-Barr e o estado de imunossupressão do doente está bem documentada, pelo que constituem grupos particularmente em risco os doentes transplantados em que há *mismatch* para o vírus Epstein-Barr entre dador e receptor, e os medicados com terapêutica anti-rejeição.

O Citomegalovírus, apesar de não directamente implicado na génese dos Linfomas, surge em indivíduos imunossuprimidos e, como tal, a simultaneidade desta infecção com o Linfoma não é rara.

Os Autores apresentam dois casos de Linfoma do Sistema Nervoso Central, ambos com infecção prolongada a Citomegalovírus e apenas um com administração de terapêutica anti-rejeição. O curso da doença foi diferente nos dois casos: um com remissão do Linfoma após redução da imunossupressão e radioterapia, outro falecendo logo após o diagnóstico.

Uma vez que o vírus Epstein-Barr está implicado na patogénese dos Linfomas, a definição serológica do par dador-receptor deveria ser feita na altura do transplante para, assim, iniciar a profilaxia/terapêutica da infecção pelo referido vírus. Por outro lado, doentes com infecções arrastadas a Citomegalovírus, denotando imunossupressão significativa, deverão ser clinicamente controlados de forma mais apertada, para diagnosticar precocemente doenças oportunistas, designadamente os Linfomas.

**Palavras-chave:** Citomegalovírus; linfoma; transplante; vírus Epstein-Barr.

**Key-Words:** Cytomegalovirus; Epstein Barr-virus; lymphoma; renal transplant.

## SUMMARY

### TWO CASES OF PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA IN RENAL TRANSPLANTED PATIENTS

Primary Central Nervous System Lymphomas are rare neoplasms originating from lymphocytes B. Their etiopathogenic relation with the Epstein-Barr virus and the patient's immunosuppression is well documented, which turns transplanted patients with a donor-receptor Epstein-Barr virus mismatch, and patients treated with anti-rejection therapy, into high risk groups.

The Cytomegalovirus, though not directly linked to the genesis of Lymphomas, appears in immunosuppressed patients, and as such, this infection is often simultaneous with the Lymphoma.

The Authors present two cases of primary Central Nervous System Lymphoma, both with prolonged Cytomegalovirus infection, but only one treated with anti-rejection therapy. The course of disease was different in both cases: one with remission of the Lymphoma after reduction of the immunosuppression and radiotherapy were instituted, the other dying as soon as the diagnosis was established.

As a link between the Epstein-Barr virus and the Lymphomas exists, the definition of the serological state of the donor-receptor pair should routinely be done at the time of the transplant, in order to start the prophylaxis/therapy of the infection by the said virus. On the other hand, patients with prolonged Cytomegalovirus infections, meaning important immunosuppression, should be closely controlled for the appearance of opportunistic diseases, such as Lymphomas.

## INTRODUÇÃO

Os Linfomas primários do Sistema Nervoso Central (SNC) são neoplasias raras, constituindo menos de 2% dos tumores cerebrais e menos de 1% dos Linfomas não Hodgkin<sup>(1,2)</sup>.

Estes Linfomas têm predominantemente origem em células B<sup>(1,3)</sup>.

Nos doentes transplantados a etiologia da doença linfoproliferativa parece residir em linfócitos B do receptor infectados pelo vírus Epstein-Barr (VEB)<sup>(3-8)</sup>. O risco desta doença aumenta nos doentes seronegativos para o VEB<sup>(4,5,8)</sup>, nos doentes aos quais se administrou terapêutica anti-rejeição com OKT3<sup>(4,5,8)</sup> e naqueles em que há um *mismatch* dador/receptor para o VEB<sup>(8)</sup>.

O VEB provoca uma infecção nos linfócitos B que se perpetua eternamente pela integração do genoma do vírus nas células infectadas. Nos indivíduos imunossuprimidos, com células T funcionalmente anormais, a proliferação policlonal dos linfócitos B resultante da infecção caminha para a produção de uma população monoclonal de células B malignas<sup>(1)</sup>. Nestes casos, a doença progride de um síndrome febril para um Linfoma maligno<sup>(9)</sup>.

Os autores apresentam dois casos de Linfoma primário do SNC em doentes transplantados renais.

### 1º Caso

Doente do sexo feminino, insuficiente renal crónica em Hemodiálise por nefropatia a analgésicos, transplantada aos 63 anos com rim de cadáver. As serologias para o Citome-

galovírus (CMV) do dador e receptor eram positivas.

Iniciou-se um esquema imunossupressor triplo com Ciclosporina (14 mg/Kg/dia), Azatioprina (1.5 mg/kg/dia) e Prednisolona (0.7 mg/kg/dia), ocorrendo diurese imediata com rápida descida da creatinina, que ao 4º dia de transplante era de 0.9 mg/dl.

Após dois meses e meio de transplante renal foi internada por um síndrome febril e candidíase oral, sendo a determinação dos antígenos precoces do CMV (IEA-CMV) positiva para 150 células /50.000 leucócitos.

Iniciou-se terapêutica com Ganciclovir (sob a forma EV, 500 mg/dia durante dois dias seguido da forma oral, 1500 mg/dia durante quinze dias) e Cotrimoxazol para profilaxia da infecção a *Pneumocystis carinii*. A função renal manteve-se estável.

À data da alta, e ainda sob Ganciclovir oral, estava assintomática, mantendo-se positiva a determinação dos IEA-CMV (56 cél./50 000 leucócitos).

Entre o terceiro e o nono mês de transplante teve longos episódios, recidivantes, de febre associada a infecção a CMV, durante os quais se fez Ganciclovir e Imunoglobulina hiperimune (2 ml/Kg/semana) por via parentérica. Com esta terapêutica ocorria melhoria clínica e negatização dos IEA-CMV, mas em ambulatório, com a passagem do Ganciclovir para via oral, havia recidiva da febre e aumento do número de IEA-CMV, motivando repetidos reinternamentos e repetição da mesma terapêutica.

Neste período a imunossupressão foi reduzida, ficando a doente apenas com Ciclosporina 100 mg/dia e Prednisolona 5 mg/dia .

Simultaneamente, assistiu-se a uma lenta degradação da função renal com subida da creatininemia para 1.6 mg/dl.

Ao nono mês de transplante a doente iniciou alterações sensitivo-motoras com queixas

de parestesias do hemicorpo direito, diminuição da força e parestesias no 4º e 5º dedos da mão esquerda e cefaleias parietais à esquerda, ficando internada no Serviço de Neurologia.

A TAC e a RMN cranioencefálicas revelaram duas lesões de localização fronto-parietal direita com captação anelar de contraste, sem efeito de massa (Fig. 1) e periependimária frontal direita (Fig. 2).

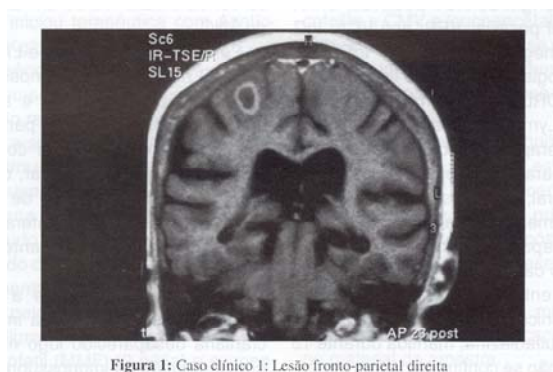


Figura 1: Caso clínico 1: Lesão fronto-parietal direita

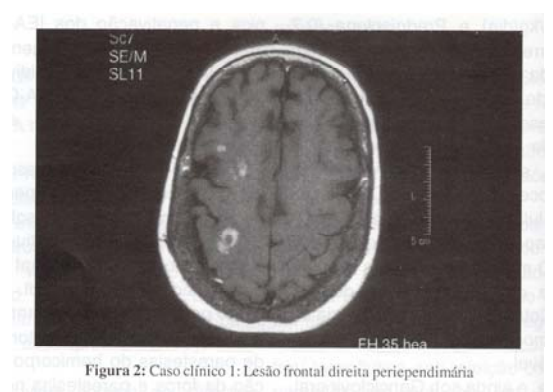


Figura 2: Caso clínico 1: Lesão frontal direita periependimária

As várias punções lombares efectuadas durante o internamento no Serviço de Neurologia revelaram ligeiro aumento das proteínas (1.2 vezes o normal) sem aumento da celularidade, sendo os exames bacteriológico (incluindo pesquisa de BK), micológico e anátomo-patológico do líquido negativos. As hemoculturas foram sempre negativas.

As serologias séricas e do líquido para o vírus Herpes-Simplex 1 e 2 , CMV e VEB foram

positivas (IgG e IgM do HSV positivas; CMV: IgG = 399, IgM positiva; VEB: anti VCA: IgG positiva e IgM negativa; anti EBNA- IgG positiva ). As serologias séricas e do Líquor para o VIH 1 e 2, VDRL, Toxoplasmose, antígeno Criptococos e Lyme foram negativas.

Iniciou-se terapêutica com Ceftriaxone e Metronidazol para a hipótese diagnóstica de abscesso cerebral, que se suspendeu ao 12º dia por agravamento das alterações motoras preexistentes, aparecimento de crise convulsiva e aumento da lesão frontal direita.

Colocou-se então a hipótese de toxoplasmose cerebral iniciando-se terapêutica com pirimetamina e sulfadiazina, mantida durante 18 dias, mas que não se confirmou dada a ausência de melhoria clínica ou imagiológica. Procedeu-se a biópsia estereotáxica da lesão parietal direita cujo exame anátomo-patológico foi compatível com Linfoma do SNC. Dado o tecido se encontrar parcialmente necrosado não foi possível caracterizar o tipo celular nem pesquisar a existência de DNA-VEB. Fez-se então um estudo imagiológico para exclusão de linfoma sistémico que foi negativo, pelo que se concluiu tratar-se de um Linfoma primário do SNC.

Perante o diagnóstico de Linfoma primário do SNC numa doente imunossuprimida, suspendeu-se a Ciclosporina e aumentou-se a dose de Prednisolona de 5 para 15 mg/dia.

Iniciou-se quimioterapia com Metrotexato intratecal via punção lombar, de três em três dias, cinco administrações de 10 mg. A esta terapêutica seguiu-se radioterapia holocraniana, 2 Gray por sessão durante vinte sessões diárias.

Clinicamente assistiu-se a uma melhoria da força muscular, tendo a imagem da TAC craniana desaparecido logo na fase em que houve redução da imunossupressão.

Quanto à função renal, assistiu-se a uma progressiva subida dos valores de creatinina

para 1.8 a 2 mg/dl, valores que se mantiveram estáveis posteriormente.

## 2º Caso

Doente do sexo feminino, insuficiente renal crónica por Poliquistose renal com entrada em hemodiálise aos 53 anos, portadora do vírus da hepatite C, sem outros antecedentes pessoais relevantes.

Transplantada aos 66 anos com rim de cadáver, iniciou-se um esquema imunossupressor duplo com Ciclosporina (11 mg/Kg/dia) e Prednisolona (0.5 mg/Kg/dia).

Ocorreu diurese imediata com rápida descida da ureia e creatinina séricas, sendo esta última de 0.8 mg/dl ao quinto dia de transplante.

Ao sexto dia de transplante verificou-se marcada redução da diurese com aumento da creatinina para 1.6 mg/dl. Fez-se biópsia renal que revelou rejeição aguda de grau dois na classificação de Banff pelo que se administraram cinco pulsos de Metilprednisolona (500 mg EV) e se iniciou terapêutica com Azatioprina (1.2 mg/Kg/dia).

Dada a ausência de resposta aos corticóides administrou-se OKT3 (nove pulsos) tendo sido necessário realizar várias sessões de HD para controlar a sobrecarga hídrica. Neste período administrou-se uma toma de Imunoglobulina hiperimune (2 ml/Kg), tendo sido repetida uma semana depois.

Após um curto período de melhoria, ao trigésimo segundo dia de transplante registou-se novo agravamento da função renal (creatinina de 3.4 mg/dl) pelo que se administraram três pulsos de Metilprednisolona, iniciou-se o Mico-fenolato de mofetil (MMF) (2 g/dia) e suspendeu-se a Azatioprina, sendo necessário apoio hemodialítico nos dias subsequentes.

Muito lentamente, houve recuperação da função renal e aos quatro meses a creatinínemia era de 0.9 mg/dl.

Cerca de quinze dias após a introdução do MMF a doente desenvolveu um quadro de temperaturas sub-febris, com determinações dos IEA-CMV persistentemente positivas, apesar da terapêutica prolongada com Ganciclovir EV e Imunoglobulina hiperimune. Apenas após dois meses com esta terapêutica, aos três meses e meio de transplante, é que houve um período muito curto de negatização dos IEA-CMV, seguido uns dias depois de posituação que motivou novo curso terapêutico com Ganciclovir EV. Aos quatro meses e meio de transplante estava sob a seguinte imunossupressão: Ciclosporina 100 mg/dia, Prednisolona 12,5 mg/dia e MMF 1.5 g /dia.

Aos cinco meses de transplante a doente iniciou um quadro de confusão mental, disartria e hemiparésia esquerda. A TAC cranioencefálica revelou extensa hipodensidade subcortical frontal direita, com efeito de massa, não captante de contraste (Fig. 3). Foram colocadas as hipóteses diagnósticas de linfoma do SNC, encefalite a CMV e leucoencefalopatia multifocal progressiva, face às quais se decidiu reduzir a imunossupressão, suspendendo o MMF, mantendo a Ciclosporina na dose de 100 mg/dia e Prednisolona 12.5 mg/dia.

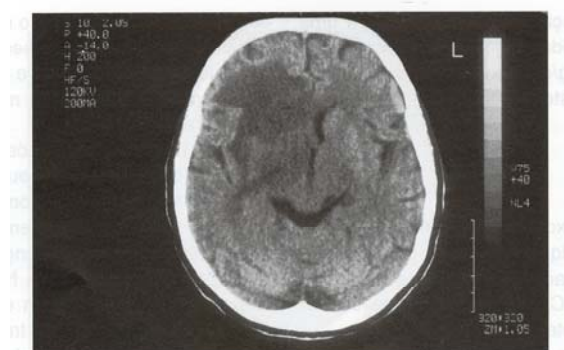


Figura 3: Caso clínico 2: Hipodensidade subcortical frontal direita com efeito de massa

Para estabelecer o diagnóstico foi realizada uma biópsia cerebral estereotáxica cuja histologia foi de Linfoma cerebral. Iniciou-se radioterapia, mas após a primeira sessão a doente faleceu, um mês após o início do quadro neurológico e seis meses após o transplante renal.

O fragmento obtido foi muito pequeno, o que não permitiu a identificação de DNA-VEB no material da amostra.

## DISCUSSÃO

São apresentados dois casos de Linfoma primário do SNC em doentes transplantados, ambos com evidência de infecção prolongada a CMV e com deficiente resposta à terapêutica prolongada antiviral com Ganciclovir e Imunoglobulina hiperimune por via parentérica.

Esta infecção a CMV, de difícil controlo, denota um estado de imunossupressão significativo. No primeiro caso a imunossupressão pode dever-se apenas a características imunológicas do doente, dado ocorrer sem a administração de terapêutica imunossupressora agressiva.

No segundo caso, a maior dose de imunossupressão usada no contexto de rejeição aguda córtico e OKT3 resistente terá certamente contribuído para o aparecimento da doença linfoproliferativa, uma vez que este é um factor de risco bem identificado<sup>(4,5,8)</sup>.

Assim, em ambos os casos é provável que tenha sido a imunossupressão, por mecanismos distintos, o factor predisponente da doença linfoproliferativa.

É conhecida a forte relação entre a infecção pelo VEB e as doenças linfoproliferativas<sup>(4,5,8)</sup>. Adicionalmente, e de acordo com Walker<sup>(8)</sup>, os dois factores referidos, terapêutica com OKT3 e estado seronegativo para o VEB no período pré-transplante, são factores de risco indepen-

dentos para as doenças linfoproliferativas, actuando sinérgicamente quando combinados.

Desconhece-se, no entanto, a serologia dos dadores e receptores à data do transplante. Apenas no primeiro caso, quando o diagnóstico de Linfoma se estabeleceu, é que se conheceu a seropositividade para o VEB, não sendo possível pelos métodos analíticos usados, caracterizar a altura da aquisição da infecção. Uma vez que não foi possível, em ambos os casos, identificar o VEB no material da biópsia, torna-se impossível afirmar que este vírus tenha estado na génese do linfoma.

Instalada a doença linfoproliferativa, várias opções terapêuticas se colocam, sendo a redução da imunossupressão a mais eficaz<sup>(4,9)</sup>. De facto, no primeiro caso, apenas com a aplicação desta medida houve redução da massa tumoral, que radiologicamente deixou de ser visível. No segundo caso, não foi possível verificar a eficácia desta medida dado a doente ter vindo a falecer dois dias após o diagnóstico.

Quanto à quimioterapia com Metotrexato associado a radioterapia, um dos esquemas terapêuticos possíveis no tratamento dos linfomas do SNC<sup>(10-13)</sup>, foi utilizada no primeiro caso, com bons resultados, uma vez que não houve recidiva da doença.

Outras opções terapêuticas como o Interferão e os Anticorpos monoclonais anti marcadores de células B estão ainda em estudo<sup>(9)</sup>.

Condicionando esta patologia uma tão grande morbidade, deveria ser instituída por rotina a determinação da serologia para o VEB do dador e receptor<sup>(8)</sup>, para assim pôr em prática as estratégias de prevenção da infecção pelo referido vírus, nomeadamente, a selecção do par dador/receptor com a mesma serologia para o VEB, o uso de vacinas para indução de imunidade no receptor seronegativo e a administração de imunoglobulinas com

anticorpos anti VEB ou antivirais específicos no período de pós transplante imediato<sup>(5)</sup>.

Por outro lado, actualmente pode-se determinar e monitorizar a “carga viral” a Epstein-Barr pela detecção do DNA do vírus nos linfócitos B periféricos infectados, pelo método de *Polimerase chain reaction*<sup>(9)</sup>. Torna-se assim possível, não só detectar os doentes em risco para as doenças linfoproliferativas, aqueles em que há aumento da carga genómica do VEB, mas também avaliar a eficácia das terapêuticas acima referidas, destinadas a diminuir a carga viral.

## Referências

1. FINE HA, LOEFFLER JS. Primary Central Nervous Systems Lymphomas. In: Canellos JP, Lister TA, Sklar JL. The Lymphomas. 1<sup>st</sup> ed. Filadelfia: WB Saunders Company 1998; 481-494.
2. GARCIA-PRAVOS A, GELABERT A, GARCIA-ALLUT A. Linfomas primarios del sistema nervioso central. Revisión de la casuística. Rev Neurol 1998; 27: 577-581.
3. HOCHBERG FH, DOUGLAS CM. Primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg 1998; 68: 835-853.
4. DELONE P, CORKILL J, JORDAN M et al. Successful Treatment of Epstein-Barr Virus Infection with Ganciclovir and Cytomegalovirus Hyperimmune Globulin Following Kidney Transplantation. Transplant Proc 1995; 27 (Suppl 1): 58-59.
5. Ho M. Risk Factors and Pathogenesis of Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. Transplant Proc 1995; 27 (Suppl1): 38-40.
6. HOCHBERG FH, MILLER G, SCHOOLEY RT, HIRSCH MS, FEORINO P, HENLE W. Central-Nervous-System Lymphoma related to Epstein-Barr Virus. N Engl J Med 1983; 309: 745-748.
7. DELMONICO FL, SNYDMAN DR. Organ donor screening for infectious diseases. Transplantation 1998; 65: 603-610.
8. WALKER RC. Pretransplant Assessment of the Risk for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. Transplant Proc 1995; 27 (Suppl 1): 41-42.
9. Green M. Preemptive Therapy: Epstein-Barr Virus. Transplant Proc 1996; 28 (Suppl 2): 5-6.

10. FREILICH RJ, DELLATRE JY, MONJOUR A, DEANGELIS LM. Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. *Neurology* 1996; 46: 435-439.
11. GLASS J, GRUBER ML, CHER L, HOCHBERG FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long term outcome. *J Neurosurg* 1994; 81: 188-195.
12. DEANGELIS LM, YAHALOM J, HEINEMANN MH, CIRRICIONE C, THALER HT, KROL G. Primary CNS Lymphoma: Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990; 40: 80-86.
13. DEANGELIS LM, YAHALOM J, THALER HT, KHER U. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 635-643.