

## **O uso da imunossupressão e a presença do vírus EBV como fatores estimulantes de PTLD posterior à rejeição de enxerto renal: relato de caso**

### **The use of immunosuppression and the presence of the EBV virus as stimulating factors of PTLD after renal graft rejection: case report**

DOI:10.34119/bjhrv6n4-146

Recebimento dos originais: 26/06/2023

Aceitação para publicação: 24/07/2023

#### **Pedro Ivo Costa Morais de Assis**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte – MG, CEP: 30130-110

E-mail: pivoassis23@gmail.com

#### **Luiza Marinho Motta Santa Rosa**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte – MG, CEP: 30130-110

E-mail: luiza.motta26@gmail.com

#### **Nícolas Semaan Silveira**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte – MG, CEP: 30130-110

E-mail: nicolassemaansilveira@hotmail.com

#### **Vivian Costa Morais de Assis**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte – MG, CEP: 30130-110

E-mail: vivian.cmassis@gmail.com

#### **Lucas Rocha Valle**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte - MG, CEP: 31270-901

E-mail: lucasrochavalle@gmail.com

#### **Vitor Hugo Rocha Caldas**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte – MG, CEP: 30130-110

E-mail: torugo89rocha@gmail.com

**Thales Pessoa Christo Aleixo**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte – MG, CEP: 30130-110

E-mail: thaleixo11@gmail.com

**RESUMO**

**Introdução:** A maioria das etiologias que desencadeiam transplantes renais são explicadas pela GESF. O paciente transplantado, a fim de diminuir riscos de rejeição, é induzido à imunossupressão, o que pode acabar desencadeando intercorrências, como a PTLD. Essa doença tem alta correlação com a presença do vírus EBV. Uma grande terapêutica usada para a PTLD, é o uso do medicamento Rituximab, que também é usado para combater a proteinúria caracterizada pela GESF. **Objetivos:** Apresentar uma pesquisa exploratória sobre a PTLD, EBV e imunossupressão e apresentar um relato de caso sobre esse tema. **Métodos:** Pesquisa exploratória dos temas discutidos no caso clínico e busca em acervo pessoal a respeito de um caso clínico bem sucedido. **Resultados:** Paciente de 11 anos, submetido a transplante renal após 8 anos de GESF, que induziu síndrome nefrótica crônica. Paciente recebeu imunossupressor, e apesar disso, cursou com rejeição. Rejeição curada, mas após um tempo houve recidiva da GESF. 8 meses após, paciente iniciou quadro sugestivo de PTLD, confirmado por biópsia. Iniciada quimioterapia, como uso de Rituximab, que contribuiu para o fim da PTLD e da GESF. **Discussão:** A GESF é uma doença de origem idiopática autoimune, responsável pela causa de síndrome nefrótica na infância e a longo prazo pode gerar insuficiência renal crônica, sendo necessário a realização de transplante. Para evitar rejeição pós-transplante, o uso de um imunossupressor se faz necessário. Nesse contexto, se destaca a ciclosporina, que gera uma inibição da proliferação das células T, que possuem grande importância para o sistema imune. O EBV, se presente no organismo, invade as células B e começa a se proliferar descontroladamente diante da queda dos mecanismos de defesa do organismo, gerando a PTLD. **Conclusão:** Portanto, pode-se dizer que há uma relação entre o uso de imunossupressores como a ciclosporina e o surgimento de distúrbios como o PTLD, quando associados ao EBV.

**Palavras-chave:** EBV, rim, rejeição de enxerto, linfoma, ciclosporina.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Most etiologies that trigger kidney transplants are explained by GESF. The transplanted patient, in order to reduce the risk of rejection, is induced to immunosuppression, which may end up triggering complications, such as PTLD. This disease has a high correlation with the presence of EBV virus. A major therapy used for PTLD is the use of the drug Rituximab, which is also used to combat GESF proteinuria. **Objectives:** To present exploratory research on PTLD, EBV and immunosuppression and to present a case report on this topic. **Methods:** Exploratory research the topics discussed in the clinical case and search in personal collection about a successful clinical case. **Results:** An 11-year-old patient who underwent renal transplantation after 8 years of FSGS induced chronic nephrotic syndrome. Patient received immunosuppressant, and despite this, attended rejection. Rejection healed, but after a while there was recurrence of GESF. Eight months later, the patient had a suggestive PTLD, confirmed by biopsy. Chemotherapy started with the use of Rituximab, which contributed to the end of PTLD and FSGS. **Discussion:** FSGS is an autoimmune idiopathic disease, responsible for the cause of childhood nephrotic syndrome and can lead to chronic renal failure, transplantation is required. To avoid post-transplant rejection, the use of an immunosuppressant is necessary. In this context, cyclosporine stands out, which generates an inhibition of T cell proliferation, which is of great importance to the immune system. EBV, if present in the body,

invades B cells and begins to proliferate uncontrollably due to the fall of the body's defense mechanisms, generating PTLD. Conclusion: Therefore, it can be said that there is a relationship between the use of immunosuppressants such as cyclosporine and the onset of disorders such as PTLD when associated with EBV.

**Keywords:** EBV, kidney graft rejection, lymphoma, cyclosporine.

## 1 INTRODUÇÃO

No ano de 2019, de janeiro a setembro, o índice de transplantes renais foram os maiores dentre os outros tipos de transplantes: de 6.722 procedimentos, 4617 foram transplantes renais. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, esse transplante é uma opção de tratamento para pacientes que sofrem de uma doença renal crônica. Dentre essas doenças está a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF), responsável por desencadear, muitas vezes, síndrome nefrótica e a insuficiência renal crônica. Em crianças que precisam de um transplante renal, a GESF é vista como causa da problemática em 10-20% dos casos. Sua etiologia ainda não é bem compreendida, mas nota-se uma relação entre ela e certas lesões nos podócitos renais, células que agem como barreira contra a filtração de macromoléculas. Nesse sentido, diversos estudos acreditam que na GESF há lesões aos glomérulos e a esses podócitos, o que pode culminar em filtração errônea de macromoléculas com posterior cicatrização dos locais lesionados. Um paciente, então, com altos índices de perda proteica persistente, característica da GESF, pode ser avaliado como possuidor de lesão renal progressiva, o que pode culminar em insuficiência renal crônica. Nota-se, então, que a GESF é uma patologia que pode predispor um paciente a um transplante renal. Embora o transplante seja melhor alternativa nesses casos, a GESF tem um grande índice de recidivas, ocorrendo em 30% a 50% dos pacientes transplantados.<sup>2, 17, 19, 22</sup>

Nesse sentido, o transplante pode conferir maior qualidade de vida e maior sobrevivência aos indivíduos que enfrentam doenças renais. Porém, um grande detalhe é que na realização de transplantes alogênicos, a classificação da maioria desses procedimentos, é sempre acompanhada de algum tipo de rejeição ao enxerto. Isso é devido a uma ausência de histocompatibilidade exata entre doador e receptor, que culmina em uma reação inflamatória do receptor ao tecido recebido. Para se diminuir esse processo já esperado, há a introdução de uma terapia com imunossupressor, a fim de se evitar essa resposta imune do receptor ao aloenxerto. O esquema de imunossupressão escolhido para receptores de doadores vivos conta com os medicamentos prednisona, azatioprina e ciclosporina.<sup>1,11,19</sup>

Altas dosagens desses medicamentos imunossupressores podem ser responsáveis por gerar desordens linfoproliferativas em pacientes transplantados. Um exemplo disso é o desenvolvimento de Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD), em português, Doença Proliferativa Pós-Transplante, em indivíduos que receberam um enxerto. Sabe-se que esse quadro é mais comum em crianças. Nessa doença há uma expansão anormal de células linfocitárias, e os fatores principais ligados a esse processo são, sobretudo, a estimulação antigênica induzida pelo enxerto, a imunossupressão crônica do transplantado e a presença do vírus Epstein Barr (EBV). Em média, 80% dos casos de PTLD são relacionados à presença desse vírus e os casos de PTLD são mais comuns de ocorrerem em até 1 ano após o transplante. Esse vírus é presente em quase 90% da população mundial e a sua participação como estimulante para PTLD é mais comum quando o receptor apresenta sorologia negativa para o vírus e o seu doador, sorologia positiva. Esses vírus têm a capacidade de se esconder no sistema imune do indivíduo, dentro dos linfócitos B, sobretudo por meio do desenvolvimento de padrões de latência dentro da célula infectada. Em indivíduos transplantados, a imunossupressão realizada para diminuir possíveis rejeições pode permitir a proliferação de linfócitos B em fase de latência, que vão passar por diferentes mutações, as quais contribuirão para se formar diversos tumores. Essa situação pode, assim, gerar um quadro de PTLD em indivíduos transplantados.<sup>3,5,7,12</sup>

Cabe ressaltar que existem quatro tipos de padrões de PTLD. A do tipo lesão precoce é característica de indivíduos EBV positivos e envolve hiperplasia de células de defesa, como os plasmócitos. A do tipo polimórfica apresenta tanto linfócitos B quanto linfócitos T se proliferando. A do tipo monomórfica envolve, em geral, linfoma difuso de células B grandes. Já a do tipo linfoma de Hodgkin, é mais rara e é caracterizada por alguns achados histológicos compatíveis com esse linfoma. Na infância, o tipo mais comum é o monomórfico, gerado por células B, sendo cerca de 90% dos casos estimulados pelo EBV. A maioria desses casos envolve proteínas transmembrana das células B, chamadas CD20, encontrada em células B imaturas e maduras. Nessa situação, a principal terapêutica para os casos de PTLD induzida pelo EBV afetando as células B é o uso de anticorpos monoclonais do tipo anti-CD20, ou seja, contra tais proteínas de membrana. Esses anticorpos estão presentes no medicamento chamado Rituximab, amplamente usado, para o tratamento de PTLD induzida por EBV. Além disso, esse composto é conhecido na atualidade por contribuir para o combate da GESF, acometimento supracitado. Ainda não é completamente elucidado como o Rituximab inibe a proteinúria tão presente da GESF, mas existem diversos relatos de caso sobre recidiva da GESF e o uso do Rituximab como arma terapêutica eficaz para o controle da recorrência da doença renal.<sup>3,12,15,22</sup>

## 2 OBJETIVO

Apresentar uma pesquisa exploratória sobre a PTLD, relacionando-a com imunossupressão e o vírus EBV e sobre outros temas presentes no caso clínico a ser discutido. Junto a isso, apresentarum relato de caso, bem sucedido, sobre o tema.

## 3 MÉTODOS

Pesquisa exploratória descritiva sobre o desenvolvimento de PTLD após rejeição a enxerto e sua relação com o vírus EBV e imunossupressão. Além disso, houve pesquisas sobre outros temas vistos no caso clínico a ser discutido. As principais bases de dados para pesquisa foram ‘Pubmed’ e ‘Scielo’, sendo que as palavras-chave foram: EBV, Kidney, Rejeição, linfoproliferativa. Foram feitas também buscas em acervo pessoal para discussão em cima de um caso clínico real e bem sucedido sobre PTLD após transplante renal.

## 4 RESULTADOS

Paciente G.L., 11 anos, submetido a transplante renal alogênico após quadro de síndrome nefrótica induzida por glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) de caráter crônico, que perdurou por 8 anos, sendo idiopática. Paciente evoluiu com rejeição humoral pós transplante, que foi tratada com prescrição de imunossupressor ciclosporina. Após 18 dias, houve melhora da rejeição. Cerca de 1 mês após o restabelecimento da função renal, a GESF, doença inicial do paciente, recidivou agora no rim transplantado, que estava funcionando após a rejeição. Para tratar a GESF, foi continuado o uso de imunossupressor. Sem melhora da GESF, e com 7 meses após o transplante, paciente iniciou com uma dor epigástrica intensa. Foi iniciada a busca da etiologia da dor e levantou-se a hipótese de doença proliferativa pós transplante (PTLD). Paciente foi encaminhado para consulta com cirurgião gastroenterologista, quem diagnosticou uma massa tumoral grande no intestino e indicou cirurgia. No procedimento, foi feita a remoção de 6 tumores intestinais e foi feita a realização de biópsia. O laudo médico imuno-histoquímico confirmou a hipótese de PTLD. Paciente iniciou quimioterapia e, dentre os medicamentos, foi prescrito o uso de Rituximab, um tipo de anticorpo monoclonal, que, com pouco tempo de uso no tratamento oncológico, ajudou a curar, de fato, a GESF, que persistiu no paciente por 10 anos. Esse medicamento interrompeu a proteinúria persistente característica da GESF.

***Obs: receptor era EBV negativo e doador era EBV positivo.***

Figura 1-Laudo anatomopatológico que evidencia a presença de Doença Proliferativa pós-transplante do tipo monomórfica. Laudo após realização de biópsia em segmentos intestinais retirados por cirurgia

**Exame Anatomopatológico**

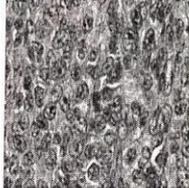
Passagem: 2207573

**Dados Clínicos**  
Lesões perfuradas em intestino delgado e nódulos esplênicos. Pós transplante renal

**Espécimes e Procedimentos**  
Intestino delgado, segmento, ressecção cirúrgica

**Exame per-operatório por Congelação**  
Consistente com linfoma. Aguardar cortes em parafina e imunohistoquímica para diagnóstico definitivo

**Microscopia e Conclusões Diagnósticas**



**DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE, FORMA MONOMÓRFICA (WHO)**

- Infiltrado linfóide difuso envolvendo toda a extensão da parede abdominal
- Células linfóides grandes, núcleo irregular e nucléolo central proeminente
- Ulceração e necrose central, com perfuração da parede intestinal
- Mitoses frequentes

Referência:  
Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001

**Nota: vide laudo imunohistoquímico.**

**Macroscopia**

Espécime recebido em formalina consta de segmento de intestino delgado medindo 3,5 cm de comprimento e 7,5 cm de perímetro, com 2 úlceras profundas com perfuração contíguas medindo 3,5 cm cada.  
Cortes representativos são submetidos a exame histológico.

A1, A2- úlcera - fragmentos de congelação  
A3 - A6: úlcera

Fonte: acervo pessoal.

Figura 2- Laudo imuno-histoquímico confirmando a presença de PTLD que se manifestou como linfoma difuso de grandes células B. Nota-se a positividade para EBV e para as proteínas CD20. Exame realizado após biópsia de segmentos intestinais retirados em cirurgia.

**Estudo Imuno-histoquímico**

Passagem: 2207573

**Dados Clínicos:**  
Transplante de rim. Lesões perfuradas em intestino delgado.

**Material analisado:**  
Bloco de parafina (1) E Lâmina HE rotulados como: E0649764A

**Método:**  
Após desparafinação, os cortes histológicos foram incubados com painel de anticorpos monoclonais e/ou policlonais. A leitura da reação realizada utilizando-se a técnica avidina-biotina peroxidase (ABC) e/ou fosfatase alcalina. Resultados individuais para os marcadores estudados estão sumariados na tabela a seguir.

Anticorpos	Clone	Resultado
• Antígeno de proliferação celular Ki-67	MIB-1	Positivo 90%
• CD10 - (CALLA)	56C6	Negativo
• CD20 - antígeno de linfócitos B e células dendríticas foliculares	L26	Positivo
• CD3 - receptor de linfócitos T (cadeia epsilon)	PS1	Negativo
• CD30 - antígeno Ki-1 (células linfóides ativadas)	BerH2	Focalmente positivo
• Ciclina-D1, proteína reguladora do ciclo celular (cycl-1)	DCS-6	Negativo
• Oncoproteína LMP-1 do vírus de Epstein-Barr	CS1-4	Positivo
• Vírus Epstein Barr (EBV-LMP)	CS1-CS2+CSB+C	Positivo

**Conclusão:**  
Intestino delgado: Linfoma difuso de grandes células B (CD20+)/doença linfoproliferativa pós-transplante de células B monomórfica (WHO) revelando índice de proliferação celular de 90%.

**Bibliografia:**  
Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001.

**Estudo imuno-histoquímico:**  
Cortes de tecido fixado em formalina e incluído em parafina foram dispostos em lâminas tratadas com substância adesiva e submetidos à desparafinação com banhos repetidos em xileno e desidratação com etanol. Após digestão proteolítica e pré-tratamento do tecido, foi realizada reação de hibridação, na qual empregou-se como sonda um oligonucleotídeo marcado com biotina complementar ao transcrito viral EBV-1, expresso abundantemente no núcleo de células latente infectadas pelo vírus de Epstein-Barr (EBV). Seguiu-se amplificação do sinal pelo método avidina-biotina peroxidase (ABC) e revelação com substância cromógena. Após contracoloração e montagem, foi realizada análise da reação por microscopia óptica convencional.

Anticorpos	Clone	Resultado
• Transcrito EBV-1 do vírus de Epstein-Barr (EBV)	-	Positivo

**Conclusão:**  
Intestino delgado: Linfoma difuso de grandes células B (CD20+)/doença linfoproliferativa pós-transplante de células B monomórfica (WHO) revelando presença nuclear do transcrito viral EBV-1 associado ao EBV.

Fonte: acervo pessoal.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 GESF E A NECESSIDADE DE TRANSPLANTE

A Glomeruloesclerose Focal e Segmentar (GESF) é uma importante causadora de Síndrome Nefrótica e de insuficiência renal crônica (IRC) durante a infância. Ela é responsável por provocar lesões nas células podocitárias do glomérulo renal, e isso ser estimulante para uma grande perda proteica. Além disso, a GESF também pode provocar cicatrização local em segmentos do glomérulo, sendo por isso dita focal e segmentar.<sup>2</sup> No paciente apresentado, a síndrome nefrótica esteve presente e ativa durante 8 anos, sendo sua causa nunca esclarecida. Devido ao caráter crônico desse caso e devido à grande proteinúria que esse paciente enfrentava, a GESF foi tida como a etiologia. É uma doença que, mesmo quando tratada, tem a possibilidade de recidiva considerável, como demonstra o caso discutido, em que a GESF recidivou após 1 mês do transplante. Para tratar essa patologia, usa-se imunossupressores na tentativa de controle da proteinúria. Essa situação apresenta como evolução provável a insuficiência renal crônica, e a possível necessidade de transplante posteriormente.<sup>18,26</sup> Essa situação foi o que ocorreu com o paciente relatado, que necessitou de transplante após perda de função renal induzida por GESF.

### 5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE A CICLOSPORINA E O PTLD, ESTIMULADO PELO VÍRUS EPSTEIN BARR

No caso apresentado, o paciente foi submetido à terapêutica medicamentosa com ciclosporina, a fim de se evitar momentos de rejeição ao aloenxerto recebido. Esse medicamento é uma droga imunossupressora, da classe dos inibidores de calcineurina. A ciclosporina suprime as reações imunológicas que causam rejeição de órgãos transplantados, reduzindo a probabilidade de rejeição. Sua ação supressora depende da formação de complexos, com a imunofilina citosólica, a ciclofilina. O complexo atua inibindo, ou bloqueando a atividade da enzima intracelular calcineurina fosfatase, que participa no processo de regulação da expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação do linfócito T.<sup>14</sup>

Uma dessas proteínas, o fator nuclear de células T ativado (NF-ATc), desloca-se para o núcleo e liga-se à região promotora de genes, relacionados à citocinas, induzindo à transcrição e secreção de citocinas pró inflamatórias como IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, TNF $\alpha$  e Interferon  $\gamma$  que atuam ativando células T, em diversas doenças inflamatórias. Com o bloqueio do NF-ATc, todo o processo de transcrição fica inibido, prejudicando a formação de citocinas e a ativação de células T.<sup>21</sup>

A ciclosporina também é parcialmente responsável pela inibição da liberação de histamina pelos mastócitos e pelo mecanismo de inibição de várias moléculas de adesão celular. A diminuição na expressão das moléculas de adesão nos capilares endoteliais da derme, por exemplo, reduz a migração das células T e dos neutrófilos. A ciclosporina age ainda através de efeito inibitório nas células apresentadoras de antígenos, como as células de Langerhans e dendríticas, que são os principais agentes estimuladores das Células T.<sup>21</sup>

Sabe-se que um sistema imunológico deficitário, sem a resposta adequada das células de defesa como os Linfócitos T e os fagócitos podem gerar uma eliminação insuficiente de células tumorais pelo sistema imunológico. Esse fato pode servir de explicação para o aumento do risco de câncer em pacientes transplantados que utilizam medicamentos imunossupressores. Outra explicação especialmente para os efeitos oncogênicos dos inibidores da calcineurina é a regulação positiva para o fator de crescimento tumoral beta. Ambos os efeitos podem levar a um aumento da progressão do tumor.<sup>24</sup>

Outra possível hipótese, encontrada em estudos americanos sobre o câncer de pele, está relacionada ao reparo do DNA. Nesses estudos, foi possível concluir que a calcineurina modula a NER (reparação de nucleotídeos celulares), considerando que a superexpressão da calcineurina melhorou o reparo do DNA em estudos de câncer de pele e a baixa expressão da calcineurina diminuiu a reparação de nucleotídeos. A calcineurina poderia então, modular o reparo do DNA através da regulação transcricional ou através da modificação pós-tradução do NER genes e proteínas.<sup>24</sup> Porém, em pacientes em uso de ciclosporina, isso poderia estar prejudicado e ser um fator de predisposição ao aparecimento de doenças relacionadas.<sup>24</sup>

Portanto, como o medicamento utilizado pelo paciente foi a ciclosporina, que inibe a calcineurina, pode-se dizer que ela provavelmente, contribuiu, de diferentes formas para o surgimento de tumores. Primeiramente, existe a baixa resposta imunológica gerada, em função da inatividade de células como os Linfócitos T e fagócitos, gerando um distúrbio de linfoproliferação pós-transplante (PTLD). Em segundo lugar, a falta de reparo de DNA proteico, pode ter influenciado a condição do paciente, uma vez que aumenta a probabilidade de mutações no DNA das células.<sup>7</sup>

Dessa forma, a PTLT é uma condição potencialmente fatal que se manifesta por expansão anormal de células linfocitárias. Pode ter uma distribuição variável, envolvendo inúmeros órgãos e tecidos. No caso do paciente em questão, ocorreu o surgimento de um linfoma.<sup>7</sup>

Em relação a essa condição específica do paciente analisado, acredita-se que o vírus Epstein-Barr (EBV) desempenhe um papel central na patogênese da PTLT. Nesse sentido, cerca de 80% dos casos de PTLT são induzidos por esse patógeno. Esse vírus é capaz de entrar na

célula B e induz sua proliferação, que normalmente é controlada por muitos mecanismos imunes, tais como a proliferação e a ativação de linfócitos T citotóxicos (LTC8+). Portanto, agentes imunossupressores de anti-rejeição, como a ciclosporina, inibem a resposta desses linfócitos T citotóxicos, resultando na proliferação de células B induzidas por EBV gerando o linfoma que acometeu o paciente.<sup>9</sup>

### 5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE PTLD E EBV

A infecção por vírus Epstein Barr (EBV) pode ser primária, com o primeiro contato com o patógeno, secundária, a partir da reativação de EBV latente no receptor de transplante sob uso de imunossupressor, ou da reinfecção por nova cepa de EBV. Provavelmente no caso apresentado, houve o primeiro contato com o EBV após o transplante, já que o receptor era soronegativo para o vírus antes do procedimento. Esse vírus é capaz de iludir o sistema imunitário suprimido a partir do desenvolvimento de padrões de latência em células B. Ele é capaz de produzir proteínas pouco imunogênicas a partir da mudança em sua expressão gênica. Essas proteínas no entanto, favorecem a proliferação, sobrevivência e disseminação das células infectadas. Os tipos de latência estão associados a diferentes linfomas. Os tipos I, II e III de latência são classificados de acordo com o padrão de expressão dos genes virais. O padrão de latência III está associado a formação das doenças linfoproliferativas pós transplante. A imunossupressão de pacientes receptores de transplantes procura diminuir a rejeição imune contra o enxerto, no entanto ela permite a proliferação de linfócitos B em fase de latência III, que, com o tempo, acumulam alterações genéticas como superexpressão e mutação de Bcl6, inativação do p53, e indução da actividade da telomerase, contribuindo para o processo de transformação tumoral.<sup>5,17</sup>

Segundo a Organização Mundial da Saúde (O.M.S.), as desordens linfoproliferativas pós transplantes podem ser categorizadas em quatro categorias distintas. São elas: lesões primárias, PTLD polimórfica, PTLD monomórfica e linfoma de Hodgkin clássico. A PTLD monomórfica, é a categoria associada a infecção por vírus EBV, sendo recorrente em 90% dos casos. O paciente discutido nesse relato, como demonstra os laudos anexados, foi diagnosticado com PTLD do tipo monomórfica, sendo o EBV visto como agente causador. A presença de linfoma difuso de grandes células B, com as proteínas CD20 positivadas evidencia, em peso, essa classificação. Nesse tipo de linfoma localiza-se principalmente em locais extra-tonsilares, invadindo órgãos à distância e promovendo a distorção da arquitetura dos tecidos. Pacientes soronegativos e crianças, recipientes de transplantes estão em maior risco para manifestação precoce de PTLD monomórfica.<sup>5</sup>

Outro detalhe a ser destacado é a epidemiologia da PTLD. Ela é mais recorrente em transplantes de órgãos sólidos, sendo que ela ocorre em 2 a 15% dos casos de transplantes pediátricos. A PLTD afeta, com mais frequência, as tonsilas, os nódulos cervicais, o trato gastrointestinal e o tórax.<sup>7,15</sup> Isso condiz com o caso apresentado, em que o paciente apresentou manifestação da PTLD no tratodigestivo, no intestino delgado.

O vírus já descrito é um patógeno composto por uma dupla hélice de DNA contendo 85 genes. Seu conteúdo genético se apresenta envolto por um envelope lipídico com glicoproteínas imunogênicas integradas à sua superfície. O EBV, também chamado de Herpesvírus Humano Tipo 4 (HHV-4), faz parte da família de vírus ubíquos gamma herpesvirus. A soroprevalência em adultos no mundo, supera 90%, tendo em vista que a exposição ao patógeno já se inicia logo nos primeiros anos de vida. Em crianças, esse vírus pode apresentar grande contaminação em crianças, sobretudo as imunossuprimidas. No caso apresentado, o paciente, uma criança transplantada, anteriormente EBV negativo, ao receber o enxerto renal de um doador EBV positivo, provavelmente se infectou com o vírus nesse momento.<sup>13</sup>

A contaminação por esse patógeno se dá principalmente via saliva, e infecta primeiramente as células epiteliais da orofaringe de seu hospedeiro. Em sequência o vírus é capaz de infectar os linfócitos B circulantes a partir da internalização de seu conteúdo viral por meio da fusão lisossomal. Seu genoma poderá ficar disposto como episoma ou integrado ao cromossomo de DNA da célula infectada<sup>8</sup>.

A infecção por EBV apresenta um amplo espectro de manifestações, desde infecções subclínicas, como também a síndrome da mononucleose infecciosa, até a PTLD em pacientes transplantados com órgãos sólidos. A grande maioria dos pacientes imunocompetentes são assintomáticos ou apresentam versões autolimitadas da infecção.<sup>8</sup>

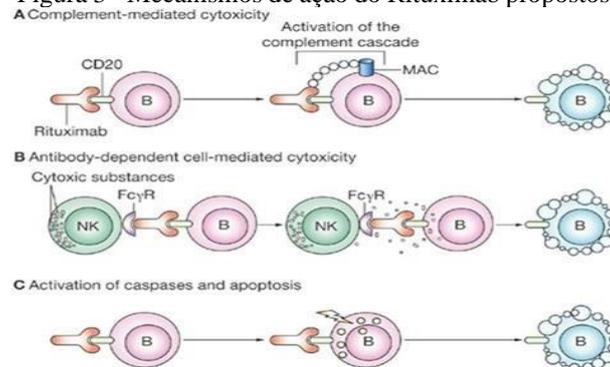
Em relação à transmissão do EBV via transplante de órgãos sólidos (SOT), como o observado no relato de caso apresentado, os pacientes pediátricos receptores apresentam maior risco de infecção primária por EBV em comparação com adultos receptores. Em geral, a prevalência de EBV associado à PTLD após SOT pode variar de 1% a 20%. Esses resultados variam de acordo com o tipo de órgão transplantado, o status sorológico do paciente antes do transplante e a idade do receptor. A PTLD associada a EBV geralmente se manifesta rapidamente com maior incidência no primeiro ano após o transplante. No caso descrito, a PTLD foi levantada como hipótese diagnóstica após 8 meses da realização do transplante. O órgão transplantado também pode influenciar incidência de PTLD. As maiores taxas de PTLD são encontradas em transplantes de intestino e pulmão, seguidos por menores incidências em fígado, coração e rim, sendo que esse último apresenta uma taxa de 1-2% de risco de apresentar

PTLD. Além disso, a taxa de mortalidade em pacientes com PTLT associado a EBV pode variar. O prognóstico de 1 ano de sobrevida após diagnóstico de PTLT pode variar de 56% a 73%. Já para 5 anos de sobrevida após diagnóstico, as taxas caem para 40% a 61%. Contudo, o prognóstico de PTLT associado à EBV geralmente é melhor do que para pacientes com PTLT e soronegatividade para esse vírus.<sup>8</sup>

#### 5.4 USO DE RITUXIMAB NO TRATAMENTO DE PTLT E DIMINUIÇÃO DA PROTEINÚRIA PRESENTE NAGESF

O medicamento Rituximab é composto por anticorpos monoclonais de imunoglobulina G1 que se liga à proteína transmembrana CD20 expressa em células B infectadas pelo vírus Epstein Barr. Ao se ligar ao CD20 ele inibe a proliferação, diferenciação e promove morte por apoptose de células B. Essas ações se dão por meio de três vias: Citotoxicidade dependente do complemento; Citotoxicidade dependente de anticorpos e estimulação de vias apoptóticas.<sup>6</sup>

Figura 3 - Mecanismos de ação do Rituximab propostos.



Fonte: adaptado de Bayry et al (2007)

Administrados por via intravenosa, os anticorpos monoclonais podem ser encontrados por até 6 meses no soro do paciente. Alguns estudos descrevem que a depleção de células B dura por até 14 dias, sendo que a recuperação dessas células se inicia após 6 meses e perdura por até 12 meses após a infusão de rituximab. No caso relatado, o paciente iniciou a quimioterapia associada a medicamentos, dentre os quais estava o Rituximab. Foi identificado melhora progressiva da PTLT de remissão total da proteinúria apresentada pelo paciente, devido à GESF, após o tratamento<sup>6</sup>.

A ação do rituximab sobre a proteinúria presente na síndrome nefrótica surgiu como efeito colateral no tratamento de pacientes com PTLT e recidiva de GESF pós transplantes. Ainda não existe um consenso sobre o adequado tratamento da GESF, entretanto, por mais que se

apresente ineficaz, a primeira terapêutica adotada é a plasmaférese, uma vez que foi descrito em alguns estudos a presença de um fator circulante que altera a permeabilidade para albumina nos glomérulos renais.<sup>10 25</sup> O Rituximab foi utilizado inicialmente para tratamento de PTLD em pacientes que também cursavam com recidiva de GESF. O medicamento promoveu a remissão completa da PTLD por meio da sua interação com moléculas de CD20 presente nos linfócitos B e solucionou a proteinúria provocada pela GESF.<sup>4</sup>

Ainda não existe um consenso sobre as doses ideais de rituximab para doentes, entretanto, a terapêutica adotada atualmente consiste em administrações repetidas do medicamento com base nos sintomas apresentados pelo paciente. A maioria dos estudos mostram eficácia de doses repetidas no tratamento de GESF recidivas,<sup>4</sup> entretanto, ainda são necessários mais estudos sobre o papel das células B e seus respectivos subtipos na síndrome nefrótica.

## 6 CONCLUSÃO

Foi possível evidenciar, a partir das pesquisas feitas e da análise do caso clínico, que a PTLD após imunossupressão e com o contato com o vírus EBV é uma temática muito incidente no cenário médico e de fato há relação entre os temas. Junto a isso, pôde-se observar também que as crianças apresentam-se como o público em que há maior recorrência dessa patologia e que, apesar de muitas terapêuticas para ela, há ainda grande mortalidade aos que enfrentam a PTLD.

Por meio desse relato de caso, buscou-se maior esclarecimento sobre a temática apresentada e sobre um caso clínico curioso e distinto, com tantas intercorrências diferentes. Foi observado que ainda há muitos estudos em desenvolvimento sobre o assunto, sobretudo na terapêutica com o Rituximab para PTLD e seu efeito no combate à GESF.

Percebe-se, também, a necessidade de serem desenvolvidos mais trabalhos sobre o assunto a fim de se buscar maiores elucidações a respeito da patologia, visando uma melhor atenção aos pacientes que são diagnosticados com ela.

## REFERÊNCIAS

1. Abbas Abul K.; Lichtman, Andrew H.; Pillai, Shiv. *Imunologia celular e molecular*. 8. ed. Riode Janeiro: Elsevier, 2015. xii, 536 p. ISBN 978-85-352-4744-2.
2. Abrantes Marcelo Militão, et al. Avanços, Controvérsias e Consenso no Tratamento da Glomeruloesclerose Segmental e Focal Primária (Revisão da Literatura). *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2004;27(1):22-33.
3. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Sep;8(3):173-83. doi: 10.1007/s11899-013-0162-5. PMID: 23737188; PMCID: PMC4831913
4. Apeland T, Hartmann A. Rituximab therapy in early recurrent focal segmental sclerosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2091-4
5. Cunha Maria Silva R. Complicações da infecção por EBV em doentes transplantados [Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina]. [place unknown]: Universidade de Lisboa Faculdade de Medicina; 2015. 34 p.
6. De Gouveia Fabiana Maria Remédios. A UTILIZAÇÃO DO RITUXIMAB NO SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICODEPENDE E CORTICORRESISTENTE [Dissertação de mestrado]. [place unknown]: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto; 2015.
7. Fernandes Paulo Manuel Pêgo, Azeka Estela, Odoni Vicente, Junqueira Jader Joel Machado, Bento Gabriella Paiva, Aiello Vera et al. Desordem linfoproliferativa pós-transplante em pacientepediátrico. *Arq. Bras. Cardiol*. [Internet]. 2006 Oct [cited 2019 Dec 08] ; 87( 4 ): e108-e111. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2006001700026&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006001700026&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2006001700026>.
8. Green M., et al. Epstein–Barr Virus Infection and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2013 [cited 2019 Dec 11];13:41-54. DOI 10.1111. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347213>
9. 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.
10. Herve C, Dantal J. Possible new perspectives for our understanding of nephrotic syndrome recurrence. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:10
11. *Imunossupressão no transplante renal: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*. Ministério da Saúde: [publisher unknown]. 2014- .
12. Lafayette Thereza Christina. Linfomas Não Hodgkin (LNH) associados ao vírus Epstein Barr(EBV) em crianças transplantadas: caracterização de expressão viral e tratamento com o emprego de anticorpos anti CD20 [Dissertação para obtenção de título de mestre em Ciências]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2015. 68 p.

13. Le Jade, et al. Epstein–Barr virus and renal transplantation. *Transplantation Reviews* [Internet]. 2017 [cited 2019 Dec 11]; DOI 10.1016. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955470X16300738>
14. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:464-75
15. Llaurador Gabriela, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Wolters Kluwer Health*. 2017;29(1):34-40.
16. Machado EC, Mendes C, Matos LS et al. Melanoma após uso de ciclosporina em adolescente com dermatite atópica grave: relato de caso. In: 70º Congresso Brasileiro da Sociedade de Dermatologia, 5 a 8 de setembro de 2015, São Paulo (SP).
17. Moraes Mara C., Roveri Eduardo G., Oliveira Lívia C., Rigatto Sumara Z. P., Belangero Vera M. S., Marques Jr José Francisco C.. Plasmaférese como tratamento de glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) recorrente após transplante renal. Relato de caso e revisão da literatura. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [Internet]. 2007 June [cited 2019 Dec 08] ; 29( 2 ): 193-197. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842007000200020&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000200020&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000200020>.
18. MOURA, Lúcio RR; FRANCO, Marcello F.; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis in adults: response to steroids and risk of renal failure. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2015 Sep 12:475-480.
19. Nga Hong Si, et al. Avaliação dos 1000 transplantes renais realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) da UNESP e a sua evolução ao longo dos anos. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 3];:162-169. DOI 10.1590/2175-8239-JBN-3871. Available from: [http://www.scielo.br/pdf/jbn/v40n2/pt\\_2175-8239-jbn-3871.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbn/v40n2/pt_2175-8239-jbn-3871.pdf)
20. Registro Brasileiro de Transplantes: Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: JANEIRO / SETEMBRO - 2019. 3rd ed. São Paulo:[publisher unknown]; 2019. Registro Brasileiro de Transplantes; p. 1-23.
21. Santamaria JR, Cestari TF. Ciclosporina na Psoríase. *Consenso Brasileiro de Psoríase, Sociedade Brasileira de Dermatologia, Cap 10, pg 75-82, 2009.*
22. Santamaria Saber Luciana Tanajura Santamaria Saber, et al. TERAPIA DE RESGATE COM RITUXIMAB NA RECIDIVA DA GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL (GESF) PÓS-TRANSPLANTE: RELATO DE CASO. *Jornal Brasileiro de Transplantes: Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO*. 2010;13(4):1393-1448
23. Silva Claudia R, et al. Revisão: proliferação das células podocitárias- evidências pró e contra. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2001;23:25-31.
24. Thoms KM, Kuschal C, Oetjen E, et al. Cyclosporin A, but not everolimus, inhibits DNA repair mediated by calcineurin: implications for tumorigenesis under immunosuppression. *Exp*

Dermatol.2011;20(3):232-6 (4)

25. Vicenti F, Ghigger GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focalglomerulosclerosis. *Am J Transplant*. 2005;5:1179

26. ZAGURY, Alberto et al. Síndrome nefrótica idiopática córtico-resistente na criança: evolução e fatores de risco para falência renal crônica terminal. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2013 Jun 10:191-199.