



# Indicación de amigdalectomía en pacientes pediátricos por sospecha de trastorno linfoproliferativo postrasplante

Juan P. García Arteaga<sup>a</sup> , María S. Cardozo<sup>a</sup>, Cecilia S. Pastore<sup>a</sup>, Mercedes Khouri<sup>a</sup>, Patricia A. Sommerfleck<sup>a</sup> 

## RESUMEN

Un sitio común de hiperplasia linfoidea en los trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPT) son las amígdalas palatinas. Sin embargo, la hipertrofia amigdalina es extremadamente común en niños, lo que dificulta la sospecha de estos trastornos. Se realizó un estudio de una serie de casos de pacientes trasplantados intervenidos de amigdalectomía por sospecha de TLPT en un hospital pediátrico de alta complejidad en Argentina desde enero de 2014 hasta diciembre de 2021. El objetivo de este trabajo es exponer las características clínicas de los pacientes trasplantados a los que se les indicó amigdalectomía con fin diagnóstico de TLPT.

**Palabras clave:** trastornos linfoproliferativos; trasplante de órganos; tonsilectomía.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02694>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02694.eng>

**Cómo citar:** García Arteaga JP, Cardozo MS, Pastore CS, Khouri M, Sommerfleck PA. Indicación de amigdalectomía en pacientes pediátricos por sospecha de trastorno linfoproliferativo postrasplante. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(2):e202202694.

<sup>a</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Juan P. García Arteaga:** [jgarciaarteaga.ori@gmail.com](mailto:jgarciaarteaga.ori@gmail.com)

**Financiamiento:** ninguno.

**Conflicto de intereses:** ninguno que declarar.

**Recibido:** 19-4-2022

**Aceptado:** 25-6-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPT) son entidades clínicas que se caracterizan por la hiperplasia de tejido linfoideo debido al trasplante de órgano sólido o al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>1</sup> Se ha asociado la linfoproliferación de células B con la infección del virus de Epstein-Barr (VEB), o bien por primoinfección a través del órgano donado o por exposición ambiental, o bien por la reactivación viral postrasplante.<sup>2-4</sup> La supresión de la vigilancia de células T que ocurre con el uso de medicamentos inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto predispone a la proliferación descontrolada de linfocitos B infectados por el VEB.<sup>2-6</sup> Los TLPT abarcan todo un abanico de enfermedades que van desde una proliferación benigna de tejidos linfoides hasta una neoplasia maligna franca con comportamiento agresivo.<sup>1-3,6,7</sup>

Un sitio común de hipertrofia linfoidea es en los tejidos del anillo de Waldeyer, en especial en las amígdalas palatinas.<sup>4</sup> Sin embargo, la hipertrofia amigdalina es extremadamente común en los niños, lo que dificulta la diferenciación entre la hiperplasia linfoide benigna y una presentación de TLPT, lo cual reafirma que la sospecha diagnóstica sea todo un desafío.<sup>4,6</sup>

Los TLPT son unas de las complicaciones más devastadoras del trasplante de órganos.<sup>1</sup> La incidencia de TLPT está aumentando en la población pediátrica de trasplante de órganos sólidos y es la neoplasia maligna secundaria más común en los niños después del trasplante, con una tasa de mortalidad del 20 %.<sup>4,6</sup> Se ha descrito que la mortalidad a los 100 días del desarrollo de TLPT en niños sigue siendo alta.<sup>6</sup>

Un diagnóstico oportuno permite establecer un pronto esquema de intervención que, en algunos tipos TLPT no destructivos, basta con una reducción de la inmunosupresión.<sup>4,8</sup> El diagnóstico es histopatológico.<sup>1,2</sup>

La incidencia de los TLPT es variada entre diferentes centros y depende, en su gran mayoría, de la edad de los pacientes, del órgano sólido trasplantado y del tratamiento inmunosupresor recibido.<sup>6</sup>

El objetivo de este trabajo es exponer las características clínicas que presentaron los pacientes trasplantados a los que se les indicó amigdalectomía con fin diagnóstico por sospecha de TLPT.

## METODOLOGÍA

Se presenta una serie de casos de pacientes

trasplantados sometidos a amigdalectomía por sospecha de trastornos linfoproliferativo en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan desde enero de 2014 hasta diciembre de 2021.

La búsqueda fue realizada en el sistema informático del hospital. Solo formaron parte del estudio pacientes menores 18 años con antecedente de trasplante de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas. El diagnóstico de TLPT fue a través del estudio histopatológico de la biopsia de las piezas amigdalinas, mediante la inmunomarcación positiva para CD3 o CD20. Se excluyeron aquellos pacientes con otras formas de inmunosupresión.

Las variables por estudiar fueron la edad al momento del trasplante y al momento del diagnóstico, el tipo de trasplante sometido, el esquema inmunosupresor establecido, la sospecha clínica y el tiempo de evolución entre el trasplante y el diagnóstico de TLPT. Además, se registró la estirpe histopatológica y la hibridación *in situ* de ARN dirigida al ARN nuclear pequeño codificado por VEB (EBER).

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del hospital.

## PRESENTACIÓN DE CASOS

La muestra quedó conformada por 14 pacientes trasplantados que acudieron al Servicio de Otorrinolaringología para indicación de amigdalectomía por sospecha de trastorno linfoproliferativo desde enero de 2014 hasta diciembre de 2021. A 10 de ellos se les diagnosticó trastorno linfoproliferativo a través de la biopsia del tejido amigdalino.

La media de edad a la que fueron trasplantados los pacientes que padecieron trastornos linfoproliferativos fue de 3,5 años (desviación estándar:  $\pm 2,9$ ). La media de edad al momento del diagnóstico del trastorno linfoproliferativo fue de 6,5 años (desviación estándar:  $\pm 3,8$ ).

De los 10 trastornos linfoproliferativos postrasplante diagnosticados por amigdalectomía, 5 fueron trasplantados hepáticos (todos bajo esquema único de tacrolimus); 2 trasplantes cardíacos (esquema de terapia combinada), 2 de médula ósea (un esquema único de tacrolimus y un esquema de terapia combinada) y 1 trasplantado renal (esquema de terapia combinada). De los 4 pacientes con sospecha de TLPT que no mostraron linfoproliferación,

3 fueron trasplantados renales (un esquema único de tacrolimus y dos esquemas de terapia combinada) y 1 trasplantado hepático (esquema de terapia combinada).

Según la clínica de presentación, en 5 pacientes diagnosticados de TLPT surgió la sospecha por haber presentado síntomas obstructivos (todos con roncopatía de reciente aparición); en 3, por presentar hipertrofia amigdalina sin síntomas (al examen físico de control), y en 2, por presentar síntomas constitucionales (uno con dolor abdominal y náuseas; otro con anemia y esplenomegalia).

De acuerdo con los cambios histopatológicos de las biopsias amigdalinas con alteraciones tisulares de linfoproliferación, 8 casos mostraron hiperplasia plasmocítica, de los cuales 6 fueron positivos en la hibridación *in situ* para el VEB. Las otras 2 biopsias fueron 1 hiperplasia folicular linfoidea y 1 polimorfo, ambos EBER negativos.

Por último, la media del tiempo de evolución entre el trasplante y el diagnóstico de TLPT fue de 3,3 años (desviación estándar:  $\pm 1,5$ ).

## DISCUSIÓN

Varios trabajos coinciden en que la variada clínica de presentación de los TLPT no ha permitido distinguir características semiológicas sugestivas de desarrollo de esta patología a nivel tonsilar.<sup>1,4-7</sup>

Es importante mencionar que, aunque todos los pacientes tenían registros de las copias de VEB en sus historias clínicas, ninguno fue derivado por presentar número elevado de estas como sospecha de TLPT.

Algunos estudios mencionan que la forma óptima de realizar, interpretar y utilizar ensayos cuantitativos de carga viral de VEB con fines de vigilancia, diagnóstico y seguimiento de TLPT sigue siendo incierta.<sup>1,2,4,6</sup> Los autores concuerdan con que el enfoque preferido y la manera correcta para relacionar un TLPT con la presencia de infección por VEB es a través de la hibridación *in situ* de ARN dirigida al ARN nuclear pequeño (EBER) codificado por VEB.<sup>1,2</sup>

Este estudio no contó con la muestra suficiente para buscar asociaciones entre las variables recogidas y el desarrollo de linfoproliferación amigdalina. Se espera que estos resultados puedan contribuir a la creación de estudios multivariados que busquen determinar

qué tipo de órgano trasplantado y esquemas de inmunomoduladores se encuentran más relacionados con el asentamiento de TLPT en las amígdalas palatinas, y el rol que cumple la infección local del tejido amigdalino por el VEB en el desarrollo de estos procesos linfoproliferativos.

Mientras tanto, por el riesgo que conlleva el TLPT, sigue siendo precisa la amigdalectomía bajo la sospecha clínica por crecimiento de las amígdalas palatinas o por síntomas de obstrucción de vías aéreas superiores. ■

## Agradecimiento

A todos los médicos del Servicio de Otorrinolaringología que forman parte del equipo y participaron de la atención y resolución quirúrgica de estos pacientes incluidos en el estudio: Dra. Patricia Bernaldez, Dr. Guillermo Morales, Dra. Laura Quantín, Dr. Santiago Draghi, Dra. María Emilia González Macchi, Dr. Maximiliano De Bagge, Dr. Luis Fauqué.

## REFERENCIAS

- Allen UD, Preiksaitis JK, AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33(9):e13652.
- Abbas F, El Kossi M, Shaheen IS, Sharma A, Halawa A. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: Current concepts and future therapeutic approaches. *World J Transplant*. 2020; 10(2):29-46.
- O'Neill AF, Adil EA, Irace AL, Neff L, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder of the pediatric airway: Presentation and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 86:218-23.
- Roberts J, Powell J, Mather MW, Powell S, Brodli M. A review of adenotonsillar hypertrophy and adenotonsillectomy in children after solid organ transplantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018; 114:29-35.
- Heyes R, Northfelt DW, Lott DG. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: Otolaryngological Manifestations and Management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 157(5):750-9.
- Absalon MJ, Khoury RA, Phillips CL. Post-transplant lymphoproliferative disorder after solid-organ transplant in children. *Semin Pediatr Surg*. 2017; 26(4):257-66.
- Sturm-O'Brien AK, Hicks MJ, Giannoni CM, Sulek M, Friedman EM. Tonsillectomy in post-transplant lymphoproliferative disease in children. *Laryngoscope*. 2010; 120(3):608-11.
- King RL, Paessler ME, Howard MT, Wertheim GB. Incidental EBV-positivity in paediatric post-transplant specimens demonstrates the need for stringent criteria for diagnosing post-transplant lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol*. 2017; 70(3):270-3.