

Lesões Orais Malignas Tardias após Transplante Renal

Paulo Sérgio da Silva Santos^{1*} , Dmitry José de Santana Sarmiento² , Elen Almeida Romão³ 

1.Universidade de São Paulo  – Faculdade de Odontologia de Bauru – Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia – Bauru (SP) – Brasil. 2.Universidade Estadual da Paraíba  – Faculdade de Odontologia – Araruna (PB) – Brasil. 3.Universidade de São Paulo  – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Divisão de Nefrologia – Ribeirão Preto (SP) – Brasil.

Autor correspondente: paulosss@fob.usp.br

Editora de seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Set 29, 2022 | Aceito: Jan 17, 2023

Como citar: Santos PSS, Sarmiento DJS, Romão EA. Lesões Orais Malignas Tardias após Transplante Renal. BJT. 2023.26 (01): e0623. https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.485_PORT

RESUMO

Objetivo: Revisar casos de malignidades da cavidade oral disponíveis na literatura em receptores de transplantes renais. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa no banco de dados PubMed usando os termos “oral cancer”, “mouth neoplasms”, “renal transplantation” e “kidney transplantation”. Independentemente da data de publicação, as publicações foram escolhidas por dois pesquisadores após considerarem cuidadosamente os títulos e resumos e lerem cada artigo em sua totalidade. **Resultados:** Foram encontrados 12 artigos com casos de malignidades orais em receptores de transplantes renais. No total, 31 neoplasias malignas foram diagnosticadas na cavidade oral, das quais 64,5% (20/31) eram carcinomas espinocelulares; o sarcoma de Kaposi representou 12,9% (4/31) dos casos. Lábios e língua foram os locais mais afetados mencionados mais frequentemente nos artigos avaliados. O tempo pós-transplante variou de 8 meses a 23 anos, e vários imunossuppressores foram utilizados. **Conclusões:** Os receptores de transplante renal devem ser encaminhados regularmente a dentistas e outros profissionais médicos que trabalham no diagnóstico de lesões malignas da cavidade oral a serem avaliadas, e novos casos de câncer oral poderão ser reconhecidos precocemente para tratamento. Esta estratégia poderá melhorar a sobrevivência dos pacientes com esta doença ameaçadora.

Descritores: Neoplasias Bucais. Transplante de Rim. Diagnóstico Bucal.

Late Malignant Oral Lesions after Kidney Transplantation

ABSTRACT

Objective: To review cases of oral cavity malignancies available in the literature in kidney transplant recipients. **Methods:** A search was carried out in the PubMed database using the terms “oral cancer,” “mouth neoplasms,” “renal transplantation,” and “kidney transplantation.” Regardless of the publication date, the publications were chosen by two researchers after they carefully considered the titles and abstracts and read each article in its entirety. **Results:** Twelve articles were found with cases of oral malignancies in kidney transplant recipients. In all, 31 malignant neoplasms were diagnosed in the oral cavity, of which 64.5% (20/31) were squamous cell carcinomas; Kaposi’s sarcoma represented 12.9% (4/31) of the cases. Lips and tongue were the most affected sites mentioned most frequently in the articles evaluated. Post-transplantation time ranged from 8 months to 23 years, and several immunosuppressants were used. **Conclusions:** Kidney transplant recipients should be regularly forwarded to dentists and other medical professionals who work in diagnosing malignant lesions of the oral cavity to be evaluated, and new cases of oral cancer can be recognized early to treatment. This strategy could improve the survival of patients with this threatening disease.

Descriptors: Mouth Neoplasms. Kidney Transplantation. Oral Diagnosis.

INTRODUÇÃO

O transplante renal evoluiu como a melhor opção de tratamento para pacientes com doença renal em fase terminal. Nas últimas décadas, foram alcançados progressos significativos no enxerto e na sobrevida do paciente após o transplante renal. Esse progresso foi atribuído a melhores técnicas cirúrgicas e de combinação de tecidos, avanços na terapia medicamentosa anti-rejeição, melhores técnicas de combinação cruzada pré-transplante e profilaxia de infecção viral, monitoramento e tratamento. O manejo médico pós-transplante de doenças cardiovasculares crônicas e outras comorbidades também melhora a sobrevida.^{1,2} Os transplantes renais são vistos como uma faca de dois gumes, e ajudam a restaurar a função renal. Entretanto tem sido associado a algumas complicações graves, incluindo malignidade, segunda ou terceira causa de morte que, durante o primeiro ano após o transplante, tornou-se a primeira causa de morte subsequente ao transplante.²⁻⁴

Vários pareceres³⁻⁸ indicam que a incidência de câncer em pacientes submetidos a transplante renal é muito maior do que na população normal e em pacientes hemodialisados. A frequência de lesões malignas em pacientes de transplante renal é entre 14 e 500 vezes maior do que na população geral; a incidência aumenta a cada ano após o transplante. A taxa de incidência de câncer é diferente de acordo com o tipo de câncer e etnia da população.³⁻⁵ A mortalidade de pacientes com transplante renal é pelo menos duas a quatro vezes maior do que a de indivíduos da mesma idade e sexo da população em geral.⁶⁻⁸

A literatura apresenta poucos estudos sobre malignidades na cavidade oral,^{14,18} a maioria sendo relatos de caso.^{5,7,11-13,15-17} Este trabalho tem como objetivo revisar casos de malignidades das cavidades orais disponíveis na literatura em receptores de transplantes renais.

MÉTODOS

Usando os operadores booleanos AND e OR, foi realizada uma busca no banco de dados PubMed usando os termos “oral cancer”, “mouth neoplasms”, “renal transplantation” e “kidney transplantation”. Independentemente da data de publicação, as publicações foram escolhidas por dois pesquisadores após considerarem cuidadosamente os títulos e resumos e lerem cada item em sua totalidade. Somente foram incluídas as publicações que foram publicadas em inglês e que corresponderam aos critérios de busca dos descritores — diagnóstico de lesão maligna, idade e sexo do paciente, confirmação do transplante renal, incluindo a duração pós-transplante, e medicação imunossupressora utilizada.

RESULTADOS

Foram encontrados 12 artigos com casos de malignidades orais em receptores de transplantes renais. No total, 31 neoplasias malignas foram diagnosticadas na cavidade oral, das quais 64,5% (20/31) eram carcinomas espinocelulares; o sarcoma de Kaposi representou 12,9% (4/31) dos casos. Na maioria dos casos, 77,4% (24/31), eram homens, com média de idade de 48,77 anos (mínimo 9 anos de idade; máximo 71 anos de idade). Lábios e língua foram considerados os locais mais frequentemente mencionados como afetados. O tempo pós-transplante variou de 8 meses a 23 anos, e vários imunossuppressores foram utilizados. A ciclosporina foi especialmente identificada em quase todos os regimes. O tempo de acompanhamento variou de 3 semanas a 5 anos. Dos 20 casos com informações sobre os resultados, 20% (4/20) morreram (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição dos casos de neoplasias malignas orais de receptores de transplante renal.

Autores e país	Sexo/idade	Lesão maligna	Região da boca	Características clínicas	Tempo pós-transplante (medicamentos imunossupressores)	Tempo de acompanhamento (resultado)
Howard III et al. (2020) ⁹ EUA	Homem: 44 anos de idade	Sarcoma de Kaposi	Vários locais: gengiva maxilar anterior, trígono retromolar direito e amígdalas bilaterais	Hipertrofia assimétrica bilateral de tonsilas com descoloração roxa, bem como lesões exóticas friáveis	16 meses (micofenolato de sódio, tacrolimo e prednisona)	15 meses (vivo)
Faustino et al. (2019) ¹⁰ Brasil	Mulher: 55 anos de idade	Carcinoma de células escamosas	Língua e lábio inferior	Lesões brancas na língua e lesões ulceradas no lábio inferior	23 anos (ciclosporina, micofenolato de sódio e prednisona)	5 anos (vivo)
Gorsane et al. (2016) ¹¹ Tunísia	Três homens: 29, 37 e 41 anos de idade	Sarcoma de Kaposi	Gengiva superior e palato	Não especificado	10, 15 e 19 anos (metilprednisolona, basiliximabe, micofenolato de sódio, ciclosporina, prednisona e tacrolimo)	1, 2 e 3 anos (todos vivos)

Continua...

Tabela 1. Continuação.

Autores e país	Sexo/idade	Lesão maligna	Região da boca	Características clínicas	Tempo pós-transplante (medicamentos imunossupressores)	Tempo de acompanhamento (resultado)
D'Antonio et al. (2015) ¹² Itália	Homem: 64 anos	Linfoma plasmablastico	Língua	Lesão sólida firme, solitária, ulcerada centralmente no dorso da língua	6 anos (ciclosporina, micofenolato de sódio e prednisona)	1 mês (faleceu)
Nolan et al. (2012) ¹³ Reino Unido	Dois homens: 49 e 59 anos de idade Mulher: 70 anos de idade	Um carcinoma <i>in situ</i> Três carcinomas de células escamosas	Lábios	Não especificado	30, 36 e 114 meses (ciclosporina, azatioprina, tacrolimo prednisona)	--
López-Pintor et al. (2011) ¹⁴ Espanha	Seis homens: 38, 55, 57, 57, 66 e 71 anos de idade	Cinco carcinomas de células escamosas Um carcinoma de células basais	Lábio inferior	Não especificado	Entre 27 e 116 meses (ciclosporina e prednisona)	--
Darling et al. (2004) ⁷ Reino Unido	Mulher: 49 anos de idade	Sarcoma de Kaposi	Palato duro	Lesão purpúrea plana	1 ano (ciclosporina, azatioprina e prednisona)	1 ano (faleceu)
King et al. (1995) ¹⁵ Reino Unido	Dois homens: 37 e 62 anos de idade	Dois carcinomas de células escamosas	Lábios	Não especificado	O tempo médio foi de 69 ± 52 meses. (ciclosporina, azatioprina e prednisona)	-
Margolius et al. (1994) ¹⁶ África do Sul	Homem: 48 anos de idade	Sarcoma de Kaposi	Não especificado	Não especificado	8 meses (ciclosporina + prednisona)	20 meses (vivo)
Ojha et al. (2008) ¹⁷ EUA	Dois homens: 40 e 52 anos de idade Mulher: 9 anos de idade	Três desordens linfoproliferativas pós-transplante - variante polimórfica	Vários locais: língua lateral direita, gengiva, área retromolar e vestibulo bucal	Massa intraoral como uma lesão purpúrea levemente elevada Área inflamada com necrose e descamação na gengiva vestibular anterior mandibular. Além disso, uma grande úlcera necrótica terço posterior esquerdo da língua e na área retromolar. Suavidade e inchaço no vestibulo bucal	1, 2 e 9 anos (tacrolimo, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetil e prednisona)	3 semanas a 24 meses (todos vivos)
Meng et al. (2000) ⁵ China	Três homens: 40, 52 e 55 anos de idade	Três carcinomas de células escamosas	Língua	Não especificado	7 e 11 anos (ciclosporina, azatioprina e prednisolona)	De 2 a 3 anos (um faleceu e dois estão vivos)
Visscher et al. (1997) ¹⁸ Países Baixos	Três homens: 28, 47 e 51 anos de idade. Três mulheres: 39, 46 e 64 anos de idade	Seis carcinomas de células escamosas	Lábio inferior	Não especificado	Tempo não especificado (ciclosporina, azatioprina e prednisolona)	De três meses a 4 anos (5 estão vivos e 1 faleceu)

DISCUSSÃO

Atualmente, sabe-se que vários fatores contribuem para a carcinogênese em pacientes transplantados, incluindo idade, sexo e etiologia da doença renal em fase terminal. Além disso, algumas infecções virais estão associadas com o aumento da incidência de malignidades. O risco de câncer parece ser diferente pelo tipo de imunossupressão utilizado, medicamento de terapia por indução utilizado e outros fatores imunológicos. Pode-se ver nesta revisão que a ciclosporina foi utilizada no regime imunossupressor para a maioria dos pacientes. Até recentemente, o tratamento a longo prazo com agentes imunossupressores parece interferir no estado imunológico. Consequentemente, está associado ao excesso de carga de câncer nos receptores de transplantes renais. Entretanto estudos científicos não puderam provar que alguns regimes imunossupressores específicos aumentam ou reduzem o risco de câncer. As doses e o tempo de exposição são provavelmente mais importantes do que o tipo de regime de imunossupressão. Além disso,

é preciso considerar que pequenas diferenças no potencial de desenvolvimento de câncer entre os imunossuppressores podem afetar a incidência pela sobreposição de fatores de risco conhecidos, como idade, histórico de tabagismo, doença renal subjacente, histórico de cânceres anteriores e infecções virais.^{5,8,19}

Nesta revisão, os dois diagnósticos mais comuns para lesões malignas da cavidade oral foram os carcinomas de células escamosas (CCEs) e o sarcoma de Kaposi. O sarcoma de Kaposi, o CCE e as doenças linfoproliferativas são os principais diagnósticos após o transplante renal. Os cânceres de pele são responsáveis por 40–50% de todos os casos malignos pós-transplante, e o CCE é o mais frequentemente relatado. A frequência de CCE em pacientes transplantados é entre 65 e 250 vezes maior do que na população geral, e o câncer de lábios tem uma incidência até 10 vezes maior do que em indivíduos saudáveis.¹⁹ CCEs são mais agressivos nessa população, e o risco de metástases nessa população é maior do que na população em geral. A radiação ultravioleta e o papilomavírus humano (HPV) foram associados ao CCE, mas não é tão claro o papel exato do HPV nessa condição.^{20,21}

O sarcoma de Kaposi tem uma incidência de até 300 vezes maior do que em indivíduos saudáveis.¹⁹ Exceto para o CCE, que prefere aparecer nos lábios, o sarcoma de Kaposi e as doenças linfoproliferativas não têm preferência por certas regiões anatômicas da boca.^{7,9,11,12,16,17}

Embora a literatura examinada para esta revisão não identifique claramente os fatores de risco primários para o desenvolvimento de lesões malignas na cavidade oral após o transplante, foi relatado que os fatores de risco primários para o desenvolvimento de câncer oral estão relacionados a: idade no transplante, sexo masculino, etnia branca e tempo prolongado de diálise antes do transplante são fatores-chave de risco para o desenvolvimento de câncer após o transplante.⁸

O tempo de sobrevivência dos indivíduos transplantados afetados por alguma lesão maligna na cavidade oral não foi muito longo. Não deve ser subestimado, especialmente para um acompanhamento máximo de 5 anos, que é o tempo médio de incidência de mortalidade para o CCE oral.^{5,18} Como os estudos analisados foram todos relatos ou séries de caso, é evidente que são necessários mais estudos de caso extensos em indivíduos submetidos a transplantes de órgãos para compreender a realidade dessas manifestações clínicas de malignidade. Da mesma forma, a relação dessas lesões com o uso de imunossuppressores e com outros fatores de risco. Além disso, é necessário monitorar os pacientes para a detecção precoce de lesões malignas na cavidade oral.

CONCLUSÃO

Para os médicos transplantadores, o conhecimento do potencial de lesões malignas da cavidade oral afeta os pacientes transplantados de rins e as consequências quanto ao seu diagnóstico correto é essencial. Esses pacientes devem ser encaminhados regularmente a dentistas e outros profissionais médicos que trabalham no diagnóstico de lesões malignas da cavidade oral a serem avaliadas, pois novos casos de câncer oral são reconhecidos precocemente para tratamento. Essa estratégia poderá melhorar a sobrevivência dos pacientes com essa doença ameaçadora.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Santos PSS, Sarmento DJS e Romão EA; **Concepção e projeto:** Santos PSS, Sarmento DJS e Romão EA; **Análise e interpretação de dados:** Santos PSS e Sarmento DJS; **Escrita do manuscrito:** Santos PSS, Sarmento DJS e Romão EA; **Revisão crítica:** Romão EA; **Aprovação final:** Santos PSS, Sarmento DJS e Romão EA.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados/analizados no presente artigo.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

- De la Rosa-García E, Mondragón-Padilla A, Irigoyen-Camacho ME, Bustamante-Ramírez MA. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10(3):196-204.
- Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-term survival after kidney transplantation. *N Engl J Med* 2021;385(8):729-43. <https://doi.org/10.1056/nejmra2014530>
- Hutchinson GM, Cooper AM, Billany RE, Nixon DGD, Bishop NC, Smith AC. Effect of high intensity interval training and moderate-intensity continuous training on lymphoid, myeloid, and inflammatory cells in kidney transplant recipients. *Exerc Immunol Rev* 2022;28:100-15.
- Pyrza M, Małyszko J, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Małyszko J. Kidney transplant recipients have higher malignancy prevalence than hemodialyzed patients. *Transplant Proc* 2022;54(4):972-5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.01.018>
- Meng S, Jiamei L. Management of tongue cancer in the patient who is systemically immunosuppressed: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90(6):689-93. <https://doi.org/10.1067/moe.2000.111411>
- Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7(2):431-45.
- Darling M, Thompson I, Meer M. Oral Kaposi's sarcoma in a renal transplant patient: Case report and literature review. *J Can Dent Assoc* 2004;70(9):617-20.
- Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(8):508-20. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0022-6>
- Howard JH 3rd, Darrow M, Chen LX, Alnimri M, Jen KY. Tonsillar Kaposi sarcoma in a renal transplant patient. *Transpl Infect Dis* 2020;22(5):e13347. <https://doi.org/10.1111/tid.13347>
- Faustino ISP, Fernandes DT, Santos-Silva A, Vargas PA, Lopes MA. Oral carcinoma development after 23 years of renal transplantation. *Autops Case Rep* 2019;9(4):e2019112. <https://doi.org/10.4322/acr.2019.112>
- Gorsane I, Bacha MM, Abderrahim E, Amri N, Hajri M, Ounissi M, et al. Post kidney transplantation Kaposi's sarcoma: The experience of a Mediterranean North African center. *Clin Transplant* 2016;30(4):372-9. <https://doi.org/10.1111/ctr.12694>
- D'Antonio A, Amico P, Luciani R, Argentino S, Fraggetta F. Primary posttransplant plasmablastic lymphoma of the tongue: report of a case with immunohistochemical and molecular studies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015;23(7):e8-11. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000105>
- Nolan A, Girdler NM, Seymour RA, Thomason JM. The prevalence of dysplasia and malignant lip lesions in transplant patients. *J Oral Pathol Med* 2012;41(2):113-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01072.x>
- López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, Andrés A. Lip cancer in renal transplant patients. *Oral Oncol* 2011;47(1):68-71. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.10.017>
- King GN, Healy CM, Glover MT, Kwan JT, Williams DM, Leigh IM, Worthington HV, Thornhill MH. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1995;332(16):1052-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199504203321602>
- Margolius L, Stein M, Spencer D, Bezwoda WR. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. Experience at Johannesburg Hospital, 1966-1989. *S Afr Med J* 1994;84(1):16-7.
- Ojha J, Islam N, Cohen DM, Marshal D, Reavis MR, Bhattacharyya I. Post-transplant lymphoproliferative disorders of oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(5):589-96. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.11.028>
- Visscher JG, Bavinck JNB, Waal I. Squamous cell carcinoma of the lower lip in renal-transplant recipients. Report of six cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26(2):120-3. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(05\)80831-8](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(05)80831-8)
- Cheung CY, Tang SCW. An update on cancer after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(6):914-20. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy262>
- Aldabagh B, Angeles JG, Cardones AR, Arron ST. Cutaneous squamous cell carcinoma and human papillomavirus: Is there an association? *Dermatol Surg* 2013;39(1 Pt 1):1-23. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02558.x>
- Mittal A, Colegio OR. Skin cancers in organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2017;17(10):2509-30. <https://doi.org/10.1111/ajt.14382>