

**COMPLICANZE OTORINOLARINGOIATRICHE
NEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A TRAPIANTO D'ORGANO**

Orl complications in patients submitted to organ transplantation

L. Lanza*, G. Ippoliti**

***Direttore reparto di otorinolaringoiatria, Ospedale Civile di Voghera, Azienda
Ospedaliera della Provincia di Pavia**

****Direttore divisione di medicina interna, Ospedale Civile di Voghera, Azienda
Ospedaliera della Provincia di Pavia**

RIASSUNTO

I pazienti sottoposti a trapianto d'organo, trattati con terapia immunosoppressiva, presentano complicanze ORL di tipo infettivo e neoplastico con una frequenza superiore alla popolazione generale.

I risultati del nostro studio riguardante un gruppo di 66 pazienti sottoposti a trapianto d'organo e conseguentemente trattati con terapia immunosoppressiva, seppure rappresentati da una casistica selezionata, forniscono una conferma ulteriore della letteratura e rendono possibili anche nuove considerazioni.

SUMMARY

Patients, who underwent an organ transplantation, treated with an immunosuppressive therapy, present infectious and neoplastic ENT complications with a higher frequency than general people. The results of our study involving a group of 66 patients that underwent an organ transplantation and consequently treated with an immunosuppressive therapy, although represented by a selected cases, provide a further confirmation of the literature and make possible also new considerations.

INTRODUZIONE

Nell'ultimo ventennio si è assistito ad un considerevole aumento di pazienti immunocompromessi sia per l'evoluzione delle procedure medico-chirurgiche in ambito oncoematologico e trapiantologico sia per l'avvento di nuove patologie quali l'AIDS, per l'introduzione di nuove e sempre più potenti terapie immunomodulanti, sia per il prolungamento dell'età media e per le comorbilità ad essa associate (diabete, insufficienza renale, broncopneumopatie croniche, ecc).

Le alterazioni dovute a stati di immunodeficienza congenita o acquisita vengono inoltre identificate con sempre maggior frequenza, poiché le conoscenze riguardanti l'attività del sistema immunitario si sono notevolmente ampliate.

I distretti di competenza otorinolaringoiatrica sono frequentemente interessati da manifestazioni infettive o tumorali tipiche di specifiche situazioni di immunocompromissione.

In particolare i pazienti sottoposti a trapianto d'organo, trattati con terapia immunosoppressiva, presentano a volte complicanze otorinolaringoiatriche che comportano problemi diagnostici e terapeutici singolari.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di organi parenchimatosi, le infezioni del capo e del collo si verificano con una frequenza solo lievemente superiore a quella della popolazione normale (1, 2, 3, 4, 5) (**tab. 1**).

Tabella 1. Complicanze ORL più frequenti descritte in letteratura

Sinusite batterica e micotica
Faringotonsillite
Esofagite candidiasica
Linfomi
Neoplasie squamocellulari
Ipertrofie del tessuto linfatico

Le sinusiti sembrano essere le infezioni più diffuse, specie ad eziologia batterica, con particolare riguardo per le infezioni da *Pseudomonas*, che possono essere causa di alterazioni di tipo necrotizzante e pertanto richiedono una terapia medica aggressiva associata a lavaggi del seno mascellare. Sono segnalate sinusiti micotiche dovute ad *Aspergillus*, *Alternaria* e a *Phycomyceti*.

Il segno di esordio della sinusite batterica è quasi costantemente rappresentato dal riscontro alla TC di ispessimento della mucosa del seno mascellare in un paziente con febbre di origine ignota. I reperti clinici sono solitamente scarsi. La sinusite da miceti invece rappresenta la forma più letale poiché è gravata da un tasso di mortalità che, nel caso di aspergillosi necrotica fulminante, è dell'ordine dell'80%. La diagnosi precoce delle sinusiti micotiche richiede un elevato intuito ed un accurato esame clinico. La sinusite etmoidale in fase precoce si manifesta spesso con una lesione nerastra e necrotica della mucosa, che può avere un diametro di pochi millimetri, posta all'estremità anteriore del turbinato medio, o con un tenue eritema della regione cantale mediale. La sinusite mascellare in fase iniziale si manifesta con eritema o dolorabilità nella regione della guancia. La chirurgia endoscopica intranasale rappresenta sempre il trattamento di scelta per interrompere il progredire di un'infezione potenzialmente fulminante, che può rapidamente estendersi all'orbita, ai tessuti molli della regione facciale ed al sistema nervoso centrale.

Un ritardo anche di pochi giorni può determinare una rapida estensione locale del processo, la disseminazione al polmone per via inalatoria o ad organi lontani per via ematogena. L'esame istologico intraoperatorio è sempre necessario per confermare la diagnosi e deve mostrare le ife all'interno della mucosa e la necrosi tissutale. L'evoluzione delle tecniche diagnostiche e operatorie ha consentito di migliorare la morbilità e la mortalità di questa patologia altrimenti fatale.

Frequenti sono anche le faringotonsilliti acute non batteriche ricorrenti; gli studi più recenti hanno dimostrato come la scelta terapeutica immediata della tonsillectomia abbia permesso di ottenere ottimi risultati ai fini della guarigione completa del paziente.

L'esofagite è invece un'infezione sostenuta per lo più da *Candida*, per ingestione di saliva contaminata. Alcuni pazienti sono asintomatici, altri lamentano disfagia o dolore retrosternale di tipo urente. La diagnosi è radiologica con un reperto caratteristico di mucosa dall'aspetto raggrinzito con ulcerazioni profonde e formazioni pseudopolipoidi.

L'esofagoscopia rimane comunque l'esame diagnostico più attendibile, poiché consente il prelievo biotico di campioni per l'esame colturale e microscopico. L'esofagite candidiasica può essere causa di perforazione esofagea o di sepsi generalizzata.

Casi segnalati in letteratura riguardano infine la possibile insorgenza di linfomi, neoplasie o ipertrofie del tessuto linfatico della testa e del collo (1, 6, 7).

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2000 ed il 31 dicembre 2004 sono stati ricoverati una o più volte presso il reparto di Medicina Interna del nostro ospedale 66 pazienti, rispettivamente 15 femmine e 51 maschi, di età compresa tra 26 e 75 anni (media 50,5; mediana 51,8) tutti sottoposti a trapianto d'organo (54 pz cardiotrapiantati, 9 pz sottoposti a trapianto monopolmonare, 1 pz sottoposto a trapianto bipolmonare, 1 pz sottoposto a trapianto cuore bipolmone ed 1 pz sottoposto a trapianto di fegato) per complicanze comparse in seguito all'assunzione di terapia immunosoppressiva (**tab. 2**).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita ORL al fine di ricercare la presenza di eventuali infezioni del capo-collo o di neoplasie e/o adenopatie laterocervicali.

Tabella 2. Statistica descrittiva generale

n° casi		66
età'	media	50,5
	mediana	51,8
	minimo	26
	massimo	75
sesso	maschi	51 (77,2%)
	femmine	15 (22,7%)
trapianto	cardiaco	54
	monopolmone	9
	bipolmone	1
	cuore-bipolm.	1
	fegato	1

RISULTATI E CONCLUSIONI

Tra i 66 pazienti indagati 20 di essi erano affetti da complicanze di tipo otorinolaringoiatrico.

In particolare, 16 pazienti presentavano all'ispezione del collo una o più adenopatie laterocervicali mono o bilaterali ed è stato pertanto eseguito dapprima agoaspirato e, nel sospetto di linfoma, conseguente linfadenectomia laterocervicale di stadiazione.

Dei 16 pazienti sopradescritti, 10 erano affetti da linfomi non Hodgkin, 5 da linfoma di Hodgkin e 1 da linfoma di Burkitt; la malattia è insorta tra i 2 ed i 13 anni dall'intervento di trapianto d'organo con una media di 6,2 anni circa.

Tutti i pazienti interessati dalla complicanza sono stati sottoposti a protocollo di trattamento chemioterapico o integrato radiochemioterapico.

1 paziente sottoposto a trapianto monopolmonare destro ha sviluppato una neoplasia polmonare sinistra a 7 anni di distanza dal trapianto.

1 paziente sottoposto a cardiotrapianto ha sviluppato a 3 anni dall'intervento una neoplasia del cavo orale (SCC) ed a 10 anni dall'intervento una neoplasia del rinofaringe (SCC).

1 paziente sottoposto a cardiotrapianto ha sviluppato anch'egli a distanza di 6 anni una neoplasia dell'ipofaringe (SCC).

Tutti i pazienti che hanno sviluppato neoplasie squamocellulari sono stati trattati con trattamenti integrati.

Infine 1 unico paziente cardiotrapiantato ha presentato una cisti retroauricolare suppurata, incisa e drenata, con completa risoluzione della patologia. (tab. 3).

Tabella 3. Risultati

Complicanze ORL		20
Linfoma	hodgkin	10
	non hd	5
	burkitt	1
K polmone		1
K cavo orale + rinofaringe		1
K ipofaringe		1
Cisti retroauricolare		1

Risulta difficile sulla base della nostra casistica stabilire la percentuale di complicanze reali possibili nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo, in quanto tutti i pazienti giunti alla nostra osservazione sono stati ricoverati per svariate complicanze presenti all'atto della visita preliminare legate al trattamento immunosoppressivo e quindi comprendono una casistica altamente selezionata.

Dalla letteratura risulta che nei trapiantati renali il rischio di sviluppare neoplasie è pari al 2-6% dei casi; nei trapiantati cardiaci il rischio è più elevato (4-8%): il rischio è pertanto

circa 1000 volte superiore a quello dei soggetti normali.

Tra questi tumori i due terzi dei casi sono linfomi non Hodgkin.

Mentre nella popolazione generale un linfoma non Hodgkin rappresenta il 3% di tutti i tumori maligni che possono insorgere, nei trapiantati renali la prevalenza su tutte le nuove neoplasie sale al 26%, mentre nei trapiantati cardiaci sale al 71%.

I nostri dati, seppure particolarmente selezionati, rappresentano certamente una conferma di quanto è già noto in letteratura e ci rendono possibili alcune ulteriori considerazioni:

- le complicanze legate ai trapianti d'organo "sembrano" aumentate negli ultimi anni in quanto è aumentata notevolmente la sopravvivenza media dei pazienti sottoposti all'intervento stesso;
- proporzionalmente il miglioramento delle terapie immunosoppressive ha però consentito una riduzione delle complicanze legate al trattamento correlabile al maggior monitoraggio farmacologico dello stesso;
- è attualmente possibile trattare le complicanze insorte in seguito ai trattamenti immunosoppressivi con protocolli di trattamento integrati che permettono di conseguire discreti risultati terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

1. Harris JP, South MS. Immunodeficiency diseases: Head and neck manifestations. *Head Neck Surg*; 5: 114-124; 1983
2. Nouwen J, Smets F, Rombaux P et al. Acute tonsillitis as the first manifestation of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 111(2): 165-168; 2002
3. Sohail MA, Al Khabori M, Hyder J et al. Acute fulminant fungal sinusitis: clinical presentation, radiological find and treatment. *Acta Trop*; 80(2): 177-185; 2001
4. Zapater E, Armengot M, Campos A et al. Invasive fungal sinusitis in immunosuppressed patients. Report of three cases. *Acta Otorhinolaryngol Belg*; 50(2): 137-142; 1996
5. Josephson GD, Stern J. Chirurgia sinusale nel paziente immunocompromesso. In: *Patologia sinusale*. S. Giuliano Milanese; 14: 124-136; 1998
6. Fairley JW, Hunt BJ, Gloven GW et al. Unusual lymphoproliferative oropharyngeal lesions in heart and heart-lung transplant recipients. *J Laryngol Otol*; 104(9): 720-724; 1990
7. Molinari R. I linfomi. *Atti del Convegno "Complicanze otorinolaringoiatriche nel soggetto immunocompromesso"*; 13; 2003