

Hiperplasia linfoide folicular oral: clínicopatológico de uma série de casos

Oral follicular lymphoid hyperplasia: clinicopathologic of a case series

Mara Luana B. Severo; Glória Maria França; Clarissa F. Demeda; Roseane C. Vasconcelos; Antônio de Lisboa L. Costa;
Leão P. Pinto; Éricka Janine D. Silveira; Pedro Paulo A. Santos

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.

RESUMO

A hiperplasia linfoide folicular (HLF) é uma proliferação linfoide reativa que pode simular linfomas, tanto clínica quanto histologicamente. O objetivo deste estudo foi investigar as características clínicas, morfológicas e imuno-histoquímicas de uma série de casos de HLF da cavidade oral e discutir importantes aspectos diagnósticos e diagnósticos diferenciais em relação aos linfomas foliculares. Uma análise retrospectiva dos registros de um banco de dados de 38 anos revelou nove casos diagnosticados como HLF da cavidade oral. A idade dos pacientes variou de 8 a 44 anos. A maioria das lesões estava localizada na mucosa bucal, e a presença de nódulo indolor foi o achado clínico mais comum. A análise histopatológica revelou proliferação de células linfoides dispostas em padrão folicular, apresentando folículos primários e secundários com centro germinativo e zona de manto, com evidências de macrófagos contendo corpos apoptóticos em seu interior, além de evidências de figuras típicas de mitose. Observamos região interfolicular, linfócitos, macrófagos e ilhas epimioepiteliais. A análise imuno-histoquímica revelou positividade dos folículos linfoides para CD20, CD68, CD3 e linfoma de células B2 (Bcl-2). A apresentação clínica de HLF e as evidências histopatológicas de folículos linfáticos apresentando centros germinais indistintos com zona de manto mal definida podem representar um problema devido à semelhança com o linfoma folicular.

Unitermos: hiperplasia linfoide folicular; imuno-histoquímica; tecido linfoide; células progenitoras linfoides.

ABSTRACT

Follicular lymphoid hyperplasia (FLH) is a reactive lymphoid proliferation that can simulate lymphomas, both clinically and histologically. The aim of the present study was to investigate the clinical, morphological and immunohistochemical characteristics of a series of FLH cases of the oral cavity, and discuss important diagnostic aspects and differential diagnosis concerning follicular lymphomas. A retrospective analysis of the records of a database comprising 38 years revealed nine cases diagnosed as FLH of the oral cavity. Patient age ranged from 8 to 44 years. Most lesions were located in the buccal mucosa and the presence of a painless nodule was the most common clinical finding. Histopathological analysis revealed the proliferation of lymphoid cells arranged in a follicular pattern, presenting primary and secondary follicles with a germinal center and mantle zone, with evidence of macrophages containing apoptotic bodies in their interior, as well as evidence of typical mitosis figures. Interfollicular region, lymphocytes, macrophages and epimioepithelial islands were observed. Immunohistochemical analysis revealed positivity of the lymphoid follicles for CD20, CD68, CD3 and B-cell lymphoma 2 (Bcl-2). The clinical presentation of FLH and histopathological evidence of lymphatic follicles presenting indistinct germinal centers with poorly defined mantle zone may represent a problem due to their resemblance to follicular lymphoma.

Key words: follicular lymphoid hyperplasia; immunohistochemistry; lymphoid tissue; lymphoid progenitor cells.

RESUMEN

La hiperplasia folicular linfoide (HFL) es una proliferación linfoide reactiva que puede simular linfomas, tanto clínica como histológicamente. El objetivo de este estudio fue investigar las características clínicas, morfológicas e inmunohistoquímicas de una serie de casos de HFL en la cavidad oral y discutir importantes aspectos diagnósticos y diagnósticos diferenciales en relación con los linfomas foliculares. Un análisis retrospectivo de los registros de una base de datos de 38 años reveló nueve casos diagnosticados como HFL de la cavidad oral. La edad de los pacientes osciló entre 8 y 44 años. La mayoría de las lesiones se localizaron en la mucosa oral y la presencia de un nódulo indoloro fue el hallazgo clínico más común. El análisis histopatológico reveló proliferación de células linfoides dispuestas en patrón folicular, presentando folículos primarios y secundarios con centro germinal y zona del manto, con evidencia de macrófagos que contenían cuerpos apoptóticos en su interior, así como evidencia de figuras de mitosis típicas. Observamos el área interfolicular, los linfocitos, los macrófagos y las islas epimioepiteliales. El análisis inmunohistoquímico reveló positividad de folículos linfoides para CD20, CD68, CD3 y linfoma de células B2 (Bcl-2). La presentación clínica de HFL y las evidencias histopatológicas de folículos linfáticos que muestran centros germinales indistintos con una zona del manto mal definida pueden ser un problema debido a la similitud con el linfoma folicular.

Palabras clave: hiperplasia folicular linfoide; inmunohistoquímica; tejido linfoide; células progenitoras linfoides.

INTRODUÇÃO

A hiperplasia linfoide folicular (HLF) é um processo linfoproliferativo benigno de etiologia desconhecida, incomum na região da cabeça e do pescoço. É uma condição que afeta principalmente pacientes adultos, com idade variando de 38 a 79 anos, com proporção homem/mulher de 3:1⁽¹⁻⁴⁾. Irritação crônica e uma resposta a um estímulo de um antígeno desconhecido foram sugeridas como possíveis etiologias de HLF^(3,5).

Clinicamente, a HLF se manifesta como um nódulo duro de crescimento lento, indolor, ulcerado e bem circunscrito^(1,3,4), tendo sido descrito no palato^(1,3,4,6), na língua⁽⁷⁾ e na mucosa oral^(8,9). As análises morfológicas revelaram uma proliferação de células linfoides dispostas em um padrão folicular e a presença de múltiplos centros germinativos contendo linfócitos B e macrófagos ocasionalmente atípicos. Observam-se também região interfolicular e zona de manto, além de pequenos linfócitos na periferia dos centros germinativos^(1,4,10). A excisão cirúrgica é o tratamento de escolha, e a recorrência local é observada apenas em uma minoria dos pacientes. Uma regressão espontânea também foi relatada⁽³⁾.

Os padrões histopatológicos da hiperplasia linfoide podem ser divididos em sinusal, difuso, folicular e misto. O padrão misto é caracterizado pela presença de componentes dos padrões sinusal e folicular. O padrão folicular é o mais comum na região da cabeça e do pescoço⁽¹¹⁾.

Entretanto, a HLF pode apresentar características clínicas e histopatológicas que se assemelham ao linfoma folicular (LF), o que

pode levar a diagnósticos equivocados e consequentes estadiamento da lesão e tratamento incorreto^(3,5). Nesse contexto, este estudo analisou uma série de casos de HLF do Serviço de Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, Rio Grande do Norte, Brasil, e discute critérios histológicos e imunohistoquímicos para o diagnóstico desta lesão rara na cavidade oral por meio da revisão de casos publicados na literatura.

RELATO DE CASO

Os casos de pacientes com HLF diagnosticados entre 1980 e 2018 foram extraídos dos arquivos do Serviço de Patologia Oral da UFRN, aprovado pelo Comitê de Ética da UFRN sob nº. 1.883.170. Dados compreendendo idade do paciente, sexo, localização anatômica, duração e histórico de inchaço e sintomas dolorosos foram obtidos de prontuários médicos armazenados junto das biópsias. A raça não foi considerada, uma vez que a população brasileira é formada por uma mistura de vários grupos étnicos. Para as análises histopatológicas e imuno-histoquímicas (IHQ), três examinadores independentes previamente treinados analisaram de forma descritiva as seguintes características morfológicas da lesão: proliferação de células linfoides organizadas em padrão folicular (folículos primários e secundários) e região interfolicular, além da identificação de possíveis ilhas epimioepiteliais e figuras de mitose, por meio da observação de lâminas de 5 µm de espessura coradas com hematoxilina e eosina (HE). A análise IHQ dos anticorpos CD20, CD68, CD3 e linfoma de células B2 (Bcl-2) foi realizada por meio da observação de lâminas de 3 µm de espessura. Os resultados da IHQ foram analisados

descritivamente de forma cega por três examinadores em microscópio Olympus CX41 (Olympus Japan Co., Tóquio, Japão). Foram usados anticorpos contra CD20, CD68, CD3 e Bcl-2 (**Tabela 1**).

TABELA 1 – Especificidade, fabricante, diluição, recuperação de antígenos e incubação de anticorpos usados

Especificidade	Fabricante	Diluição	Recuperação de antígenos	Incubação
CD3	Dako	1:50	Citrato, pH 6,0, Pascal, 3 min	De um dia para o outro (18 h)
CD20	Dako	1:50	Citrato, pH 6,0, Pascal, 3 min	De um dia para o outro (18 h)
CD68	Dako	1:50	Citrato, pH 6,0, Pascal, 3 min	60 min
Bcl-2	Dako	1:50	Citrato, pH 6,0, Pascal, 3 min	De um dia para o outro (18 h)

Bcl-2: linfoma de células B2.

Os dados foram tabulados e analisados por estatística descritiva por meio do programa Statistical Package for the Social Sciences – IBM SPSS® (versão 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

Entre as 15.800 biópsias armazenadas nos arquivos do Serviço de Patologia Oral por mais de 38 anos, quinze (0,09%) casos exibiram critérios histopatológicos para o diagnóstico de HLF. Destes, doze foram observados em mulheres e três em homens (**Tabela 2**). A idade média no momento do diagnóstico era 31,41 anos (variação: 8-44 anos).

O local mais comumente afetado nos 15 casos foi a mucosa jugal ($n = 6$) (**Figura 1A e 1B**), seguida por raiz da língua ($n = 4$) (**Figura 1C**), palato duro ($n = 1$), palato mole ($n = 1$), região submentoniana ($n = 1$), região parotídea ($n = 1$)

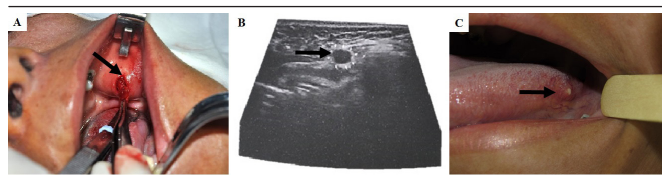


FIGURA 1 – Aspectos clínicos da hiperplasia linfóide oral

A) excisão cirúrgica de lesão nodular em mucosa bucal esquerda; B) ultrassonografia evidenciou imagem radiolúcida de sólido nodular, bem delimitado, hipocóico com textura e halo ecogênicos, pouco vascularizado com margens bem definidas; C) evidência clínica de hiperplasia linfóide na borda lateral esquerda da língua, mostrando uma lesão de pequenas dimensões (0,8 cm), nodular e de coloração amarelada.

e glândula submandibular ($n = 1$). A duração do HLF variou de sete dias a seis anos.

Em relação às manifestações clínicas, o edema foi observado em nove casos, enquanto dez pacientes não apresentaram sintomas dolorosos. Observou-se consistência de lesão firme/dura em nove casos e coloração normal da mucosa em cinco (Tabela 2).

Em um caso foi realizada ultrassonografia (Figura 1B), que revelou a presença de lesão nodular pouco vascularizada, sólida e bem definida, com halo ecogênico e textura hipocóica. A biópsia excisional foi o tratamento de escolha em 80% dos casos, embora essa informação não tenha sido descrita em três casos (20%). Nenhuma recorrência foi observada durante o período de acompanhamento, que variou de oito meses a 20 anos.

Quanto às características histopatológicas (**Tabela 3**), a presença de folículos linfóides primários foi observada em seis casos de hiperplasia linfóide (40%) (**Figura 2A**), enquanto a presença de folículos linfóides secundários foi observada em nove

TABELA 2 – Características clínicas de quinze casos de hiperplasia linfóide folicular oral

Idade (anos)	Sexo	Duração	Local	Dor	Coloração	Consistência	Aspecto	Hipótese diagnóstica	Imagem	Biópsia	Tempo de acompanhamento
36	F	2 meses	RS	Sim	NI	Emborrachada	NI	Linfonodo hiperplásico/hiperplasia linfóide	NI	Excisional	10 anos
15	F	1 ano	Mucosa jugal	Não	NI	NI	NI	NI	NI	Excisional	7 anos
30	F	1 mês	Mucosa jugal	Não	Avermelhada	Firme	Hiperplásico	Edema do linfonodo	Panorâmica	Excisional	12 anos
8	F	8 meses	Região parotídea	Não	Branca	Firme	Nodular	Linfonodo	US	Excisional	8 anos
38	M	NI	Língua	Não	MN	Mole	Hiperplásico	Hiperplasia fibrosa	NI	NI	17 anos
44	F	7 dias	Mucosa jugal	Não	MN	Dura	NI	Neurofibroma/leiomioma	US	NI	7 anos
34	M	6 anos	Mucosa jugal	Não	MN	Firme	Nodular	Fibrolipoma/neurofibroma	NI	Excisional	6 anos
41	F	1 ano	Língua	NI	MN	Dura	NI	Hipertrofia papilar	NI	Excisional	5 anos
39	M	NI	GS	NI	NI	NI	NI	Alteração na glândula submandibular	NI	Excisional	5 anos
NI	F	2 anos	Palato duro	Não	Avermelhada	Firme	Nodular	Hemangioma/granuloma piogênico	NI	Excisional	20 anos
NI	F	NI	Palato mole	Não	Enegrecida	Firme	Nodular	Hiperplasia fibrosa/mucocele	NI	NI	13 anos
43	F	5 meses	Língua	Sim	Avermelhada	Mole	Nodular	Hiperplasia fibrosa	NI	Excisional	9 anos
NI	F	8 dias	Mucosa jugal	Não	MN	Firme	Nodular	Neurofibroma/leiomioma	NI	Excisional	6 anos
10	F	4 meses	Mucosa jugal	Não	Arroxeadada	Firme	Nodular	Rabdomioma	NI	Excisional	2 anos
39	F	20 dias	Língua	NI	Amarelada	Mole	NI	Cisto linfoepitelial oral	NI	Excisional	8 meses

F: feminino; M: masculino; NI: não informado; RS: região submentoniana; GS: glândula submandibular; MN: mucosa normal; US: ultrassonografia.

TABELA 3 – Características histopatológicas dos 15 casos de hiperplasia linfoide oral

Características histopatológicas	Número de casos	%
Folículo linfoide primário	6	40
Folículo linfoide secundário	9	60
Infiltrado inflamatório difuso	10	66,6
Infiltrado inflamatório focal	5	33,3
Ilhas epimioepiteliais	4	26,6
Macrófagos com corpos apoptóticos	7	46,6
Figuras de mitose	5	33,3

casos (60%) (**Figura 2B**). Quando foi observada a presença de folículos linfoides primários, infiltrados inflamatórios de linfócitos predominantemente difusos foram encontrados na região parafolicular, exibindo pequenos linfócitos, além de células plasmáticas (**Figura 2C**). A presença de numerosos vasos sanguíneos também foi observada nessa região, revestidos por células endoteliais volumosas. Apenas dois casos apresentavam centros germinativos indistintos, com zonas de manto mal definidas e ausência de macrófagos. Apenas cinco lesões linfocíticas exibiram figuras de mitose típicas (**Figura 2D**).

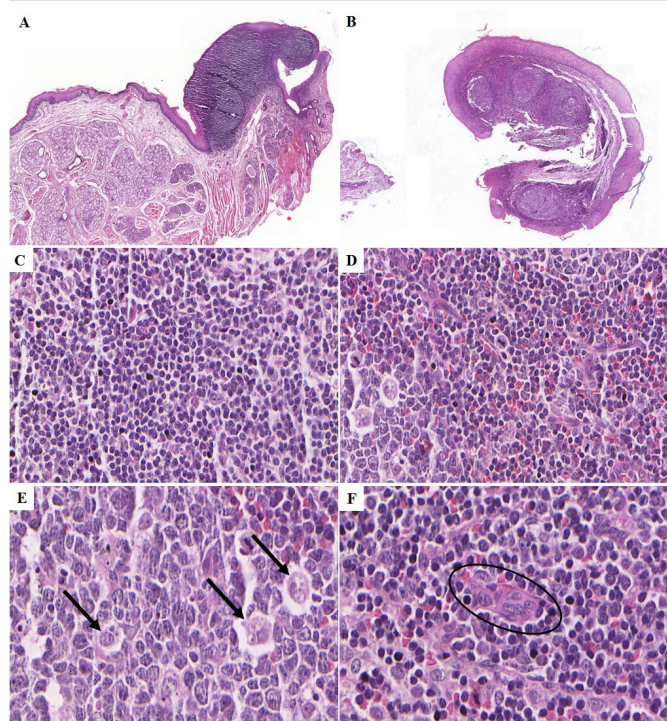


FIGURA 2 – Características histopatológicas da hiperplasia linfoide oral

A) presença de linfonodos primários próximos ao epitélio de revestimento da mucosa oral; B) linfonodos secundários com formação de centros germinativos bem definidos (HE, visão panorâmica – 1000 μ m); C) regiões interfoliculares preenchidas por pequenos linfócitos; D) linfócito com figura típica de mitose (círculo preto) na região interfolicular; E) presença de macrófagos (setas pretas) nos centros germinativos dos folículos linfáticos secundários; F) presença de ilha epimioepitelial (círculo preto) (HE, visão panorâmica – 50 μ m).

HE: hematoxilina e eosina.

Macrófagos foram observados em grande número nos centros germinativos, e também foi observada evidência de macrófagos com corpos apoptóticos (**Figura 2E**) em sete casos (46,6%). Ilhas epimioepiteliais (**Figura 2F**) foram encontradas em 26,6% dos casos analisados.

A IHQ foi realizada em dois casos, e os folículos linfoides revelaram imunopositividade ao CD20, apresentando maior imunorreatividade na zona de manto em relação ao centro germinativo. A imunopositividade ao CD68 foi observada em macrófagos localizados tanto em folículos linfoides quanto em regiões parafoliculares, assim como ao CD3, com evidente imunomarcção no manto e nas regiões interfoliculares. A imunorreatividade do Bcl-2 foi observada na zona de manto dos folículos secundários e apresentou imunomarcção moderada nas regiões parafoliculares. Nenhuma imunorreatividade foi observada para Bcl-2 nos centros germinativos (**Figura 3A-D**).

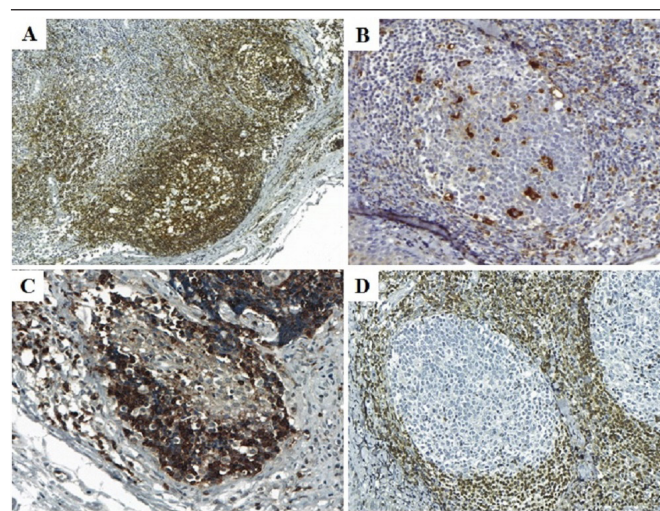


FIGURA 3 – Análise imuno-histoquímica de hiperplasias linfoides

A) imunopositividade em folículos linfoides para CD20, exibindo maior imunorreatividade na zona de manto em comparação com o centro germinativo; B) imunorreatividade para CD68 em macrófagos localizados tanto em folículos linfoides quanto em regiões parafoliculares; C) CD3 com evidente imunomarcção em regiões parafoliculares; D) imunomarcção para Bcl-2 na zona de manto e regiões parafoliculares, ausência de positividade no centro germinativo dos folículos.

Bcl-2: linfoma de células B2.

DISCUSSÃO

A HLE, também chamada de hiperplasia linfoide reativa, é uma proliferação de linfócitos benigna, que pode ser intra ou extranodular⁽²⁾. A condição foi descrita pela primeira vez por Adkins (1973)⁽¹²⁾, que observou forte semelhança clínica e morfológica com lesões malignas como LF em alguns casos.

O autor relacionou a ocorrência de HLF com a presença de irritações locais persistentes⁽⁵⁾. A rara ocorrência de HLF na mucosa oral e sua semelhança histopatológica com o LF destacam a importância de estabelecer um diagnóstico correto.

Um número limitado de publicações sobre HLF da mucosa oral está disponível na literatura. A etiologia da HLF ainda é desconhecida, mas acredita-se que seja o resultado de uma resposta humoral à estimulação do antígeno ou à irritação crônica^(2, 3). O vírus Epstein-Barr pode estar associado a uma forma agressiva e persistente de HLF. No entanto, não foi observada associação entre ocorrência de HLF e tabagismo, consumo de álcool, uso de medicamentos ou problemas sistêmicos^(5, 13). No presente estudo, foi observada associação entre história de trauma local e HLF em apenas dois casos, enquanto nenhuma causa provável nos demais casos foi verificada.

Neste estudo, os casos de HLF afetaram preferencialmente mulheres, de acordo com achados da literatura^(1, 3, 8, 13). A idade dos pacientes variou de 8 a 44 anos, com evolução média de 16 meses, diferente dos relatos descritos na literatura, que observaram mudança na idade entre 38 e 79 anos, com evolução média de nove meses^(1, 3, 5, 8, 13).

A HLF é encontrada principalmente na orofaringe, na borda lateral da língua, no palato e na mucosa jugal^(1, 5). Em contraste com a literatura, neste estudo, a maioria dos casos envolveu a mucosa jugal, enquanto dois casos envolveram o palato (um no palato duro e outro no mole), local comumente acometido por essa condição⁽⁵⁾. A HLF se manifesta clinicamente como uma massa de crescimento lento e não ulcerada, que foi observada na maioria dos casos avaliados.

Os casos de HLF são geralmente assintomáticos^(1, 3, 5, 6, 8, 13, 14). Isso foi observado no presente estudo em 66,6% dos casos. No entanto, algumas lesões podem ser sintomáticas^(1, 4, 7), o que foi notado ao longo desta investigação em dois casos de hiperplasia linfoide, apresentando sintomatologia dolorosa.

Histopatologicamente, a HLF é caracterizada por uma proliferação linfoide folicular mesclada com tecido conjuntivo denso, formando regiões interfoliculares. Os folículos podem apresentar centros germinativos circunscritos pela zona de manto e, neste caso, são chamados de folículos linfoides secundários^(1, 3-6, 8, 14, 15), enquanto os folículos sem centros germinativos e sem evidência de zona de manto são denominados folículos linfoides primários⁽⁷⁾. Podem ser observados ainda linfócitos atípicos, eventuais figuras de mitoses típicas e macrófagos^(1, 3-5, 10). Todas essas características histopatológicas descritas foram evidenciadas nos 15 casos analisados no presente estudo. Nota-se a eventual presença de ilhas epimioepiteliais^(1, 4, 16),

corroborando os resultados aqui encontrados, com evidências dessas estruturas em apenas quatro casos de HLF. Anjomshoaa *et al.* (2013)⁽¹⁾ observaram abundantes áreas de hialinização nos centros germinativos e na região interfolicular, bem como a presença de tecido linfoide no parênquima das glândulas salivares menores. Isso, no entanto, não foi observado neste estudo. Os achados microscópicos nem sempre fornecem características histológicas suficientes para um diagnóstico, e sua interpretação, bem como diagnósticos diferenciais para lesões de origem linfoide, representam um desafio. Como as alterações reativas nos linfonodos são diversas e complexas, muitas podem apresentar características incomuns, o que impede a diferenciação entre alterações benignas e malignas e, às vezes, podem mimetizar um linfoma folicular^(16, 17).

A HLF é um dos tipos mais comuns de hiperplasia linfoide benigna, podendo ser clínica e histologicamente confundida com linfoma⁽¹⁶⁾. Um diagnóstico diferencial de HLF se baseia principalmente nos achados histopatológicos e inclui tumores de glândulas salivares, abscessos palatinos, lesões linfoepiteliais benignas e até mesmo tumores mesenquimais e lesões semelhantes a tumor, como hiperplasia adenomatóide⁽¹³⁾.

O linfoma é o diagnóstico diferencial de HLF mais relevante e a segunda neoplasia maligna mais comum de origem hematopoiética na região da cabeça e do pescoço. Normalmente afeta os gânglios linfáticos, baço e outros tecidos hematopoiéticos. Os linfomas são geralmente classificados em linfoma de Hodgkin e não Hodgkin e podem surgir de células B ou T. Aproximadamente 24% a 48% desses linfomas surgem em locais extranodais, e 3% a 5% deles ocorrem na cavidade oral⁽¹⁸⁾.

O diagnóstico diferencial entre LF e HLF frequentemente é um problema. Custer (1952)⁽¹⁹⁾ forneceu pela primeira vez uma descrição detalhada das características histopatológicas que permitem a distinção entre hiperplasia folicular reativa e linfoma. Nathwani *et al.* (1981)⁽¹⁵⁾ definiram quatro critérios morfológicos para diagnósticos diferenciais entre LF e HLF. A característica histológica mais importante para diferenciar HLF de LF é o tipo de padrão folicular. Um achado comum no LF é a distribuição uniforme dos folículos, independentemente de seu tamanho ou forma, e a presença de uma região interfolicular estreita. O segundo critério é o número de folículos por área, com LF exibindo muitos folículos em um pequeno campo. O terceiro está relacionado com as características das células do tecido interfolicular. A esse respeito, a presença de numerosas células foliculares na região interfolicular, que apresentam características semelhantes às das células intrafoliculares, caracteriza o LF. Já o quarto que permite a diferenciação de HLF de LF é o pequeno número de histiócitos benignos e a ausência de atividade fagocítica no LF. Esses parâmetros histopatológicos foram detectados nos 15

casos aqui avaliados, os quais foram, portanto, diagnosticados com HLF.

Outro achado importante é a falta de demarcação clara dos centros germinativos no LF. Além disso, em contraste com as lesões reacionais, o LF não contém vários tipos de células. São observadas atipia nuclear e mitoses atípicas. O estroma internodular de linfomas é menos vascularizado e contém células neoplásicas^(6, 20). Em caso de estimulação antigênica prolongada, a HLF torna-se florida, com a observação de numerosos folículos de forma e tamanho variados, evento que representa uma grande dificuldade de distinção nessa lesão do LF⁽¹⁶⁾. Nesses casos, é importante o uso de técnicas diagnósticas complementares, incluindo a reação em cadeia da polimerase (PCR), para análise de imunoglobulinas de cadeia pesada e IHQ. Esses métodos revelam o fenótipo policlonal característico da lesão benigna⁽³⁾.

O perfil imuno-histoquímico pode ser útil para um diagnóstico diferencial, uma vez que a HLF é geralmente positiva para CD20, CD5, CD3, CD21/23 e Bcl-2^(1, 16). No presente estudo, foi observada imunomarcção intensa para CD20 no centro dos folículos e pouca ou nenhuma coloração nas regiões interfoliculares. A coloração de CD3 mais intensa foi detectada na zona de manto e nas áreas parafoliculares. Coloração focal foi observada para CD68

e Bcl-2 na zona do manto e nas áreas parafoliculares, mas ausente nos centros germinativos.

Outra lesão que deve ser incluída para o diagnóstico diferencial é o linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT)^(3, 20). Supõe-se que os casos com envolvimento de múltiplos locais na cavidade oral sejam linfomas MALT⁽⁵⁾. Estes representam uma proporção significativa dos linfomas extranodais⁽²¹⁾. Os linfomas extranodais de células B da zona marginal são conhecidos por exibirem características clínicas e histológicas semelhantes às das hiperplasias linfoides benignas. Ambas as lesões se manifestam como nódulos uni ou bilaterais que são firmes ou moles à palpação. Os linfomas MALT contêm células com atipia nuclear e exibem mitoses atípicas, embora as taxas de mitose raramente se assemelhem às encontradas em lesões benignas⁽²²⁾.

Os patologistas às vezes encontram lesões linfoides reacionais benignas com características que prejudicam sua diferenciação de lesões malignas, como HLF, que exibe diferenças sutis em comparação com o linfoma folicular. As análises histopatológicas combinadas com métodos imuno-histoquímicos e moleculares são essenciais para estabelecer um diagnóstico preciso e implementar o manejo adequado do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Anjomshoaa I, Bulford LA, Dym H, Woo SB. Florid follicular lymphoid hyperplasia of the hard palatal mucosa managed with intralesional steroids: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71: 1-7.
2. Sands NB, Tewfik M. Benign lymphoid hyperplasia of the tongue base causing upper airway obstruction. *Case Rep Otolaryngol.* 2011; 1-2.
3. Jham BC, Binmadi NO, Scheper MA, et al. Follicular lymphoid hyperplasia of the palate: case report and literature review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2009; 37: 79-82.
4. Hanemann JAC, Carli ML, Dendena ER, et al. Rare case report of an aggressive follicular lymphoid hyperplasia in maxilla. *Oral Maxillofac Surg.* 2017; 21: 475-81.
5. Menasce LP, Shanks JH, Banerjee SS, Harris M. Follicular lymphoid hyperplasia of the hard palate and oral mucosa: report of three cases and a review of the literature. *Histopathology.* 2001; 39: 353-8.
6. Gordón-Núñez MA, Mendes OR, Silva LM, Galvão HC. Follicular lymphoid hyperplasia in palate: a case report with immunohistochemical analysis and review. *J Clin Case Rep.* 2012; 2: 1-5.
7. Stoopler ET, Ojeda D, Elmuradi S, Sollecito TP. Lymphoid hyperplasia of the tongue. *J Emerg Med.* 2016; 50: 155-6.
8. Kojima M, Nakamura S, Iijima M, Yoshizumi T, Sakata N, Masawa N. Follicular lymphoid hyperplasia of the oral cavity representing progressive transformation of germinal center. *APMIS.* 2005; 113: 221-4.
9. Kamath VV, Belur J. Benign hyperplasia of duct-associated lymphoid tissue: report of a case and review of literature. *Indian J Dent Res.* 2011; 22: 737.
10. Weiss LM, O'Malley D. Benign lymphadenopathies. *Modern Pathology.* 2013; 26: 88-96.
11. Hicks J, Flaitz C. Progressive transformation of germinal centers: review of histopathologic and clinical features. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002; 65: 195-202.
12. Adkins KF. Lymphoid hyperplasia in the oral mucosa. *Aust Dent J.* 1973; 18: 38-40.
13. Kolokotronis A, Dimitrakopoulos I, Asimaki A. Follicular lymphoid hyperplasia of the palate: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 96: 172-5.

14. Davila MA, Thompson SH. Reactive lymphoid hyperplasia of the hard palate. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988; 46: 1103-5.
15. Nathwani BN, Winberg CD, Diamond LW, Bearman RM, Kim H. Morphologic criteria for the differentiation of follicular lymphoma from florid reactive follicular hyperplasia: a study of 80 cases. *Cancer.* 1981; 48: 1794-806.
16. Good DJ, Gascoyne RD. Atypical lymphoid hyperplasia mimicking lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009; 23: 729-45.
17. Wilkins BS, Lucas SB. Lymph node pathology in infectious diseases. *Diagnostic Histopathol.* 2013; 19: 89-98.
18. Mawardi H, Cutler C, Treister N. Medical management update: non-Hodgkin lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107: 19-33.
19. Custer RP. Pitfalls in the diagnosis of lymphoma and leukemia from the pathologist's point of view. In: *Proceedings of the Second National Cancer Conference.* 1952; 1. New York: American Cancer Society, Inc. 1954; pp. 554-57.
20. Wright JM, Dunsworth AR. Follicular lymphoid hyperplasia of the hard palate: a benign lymphoproliferative process. *Oral Surg.* 1993; 55: 162-8.
21. Tauber S, Nerlich A, Lang S. MALT lymphoma of the paranasal sinuses and the hard palate: report of two cases and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006; 263: 19-22.
22. Manveen JK, Subramanyam R, Harshaminder G, Madhu S, Narula R. Primary B-cell MALT lymphoma of the palate: a case report and distinction from benign lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma). *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012; 16: 97-102.

AUTOR CORRESPONDENTE

Pedro Paulo de Andrade Santos  0000-0002-5793-3886
e-mail: ppdasantos@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.