

# Hiperplasia linfoide folicular em parótida – uma rara entidade: os desafios no diagnóstico diferencial

## *Parotid follicular lymphoid hyperplasia – a rare entity: the challenges in differential diagnosis*

Weslay R. Silva; Glória Maria França; Joaquim Felipe Junior; Katianne S. Rodrigues; José Wittor M. Santos; Éricka Janine D. Silveira; Hébel C. Galvão

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.

### RESUMO

Paciente do sexo feminino, 61 anos de idade, exibiu lesão nodular localizada em mucosa jugal direita com evolução há três meses. As hipóteses clínicas de cisto do ducto salivar e mucocele foram estabelecidas, e a paciente foi submetida à biópsia excisional. Microscopicamente, foi observado fragmento de agregado linfoide bem circunscrito e encapsulado, caracterizado por camadas de pequenos linfócitos bem diferenciados e coleções de linfoblastos reativos. Esses achados, associados ao estudo imuno-histoquímico, estabeleceram o diagnóstico de hiperplasia linfoide folicular. Atualmente, a paciente encontra-se bem, sob proervação após seis meses.

**Unitermos:** tecido linfoide; pseudolinfoma; diagnóstico diferencial; linfoma; medicina bucal.

### ABSTRACT

*A 61-year-old female patient presented a nodular lesion located in the right buccal mucosa with a 3-month evolution. Clinical hypotheses of salivary duct cyst and mucocele were proposed, and the patient underwent excisional biopsy. Microscopically, a well-circumscribed and encapsulated lymphoid aggregate fragment was observed, characterized by layers of well-differentiated small lymphocytes and collections of reactive lymphoblasts. These findings, associated with immunohistochemistry, established the diagnosis of follicular lymphoid hyperplasia. Currently, the patient is well, under follow-up after six months.*

**Key words:** lymphoid tissue; pseudolymphoma; diagnosis differential; lymphoma; oral medicine.

### RESUMEN

*Paciente del sexo femenino de 61 años de edad exhibió lesión nodular localizada en mucosa yugal derecha con tiempo de evolución de tres meses. Se establecieron las hipótesis clínicas de quiste del ducto salival y mucocele, y la paciente se sometió a una biopsia excisional. Microscópicamente, se observó un fragmento de agregado linfoide bien circunscrito y encapsulado, caracterizado por capas de linfocitos pequeños bien diferenciados y colecciones de linfoblastos reactivos. Esos hallazgos, asociados al estudio inmunohistoquímico, basaron el diagnóstico de hiperplasia folicular linfoide. Al presente, la paciente se encuentra bien, bajo seguimiento seis meses después.*

**Palabras clave:** tejido linfoide; seudolinfoma; diagnóstico diferencial; linfoma; medicina oral.

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico das lesões orais pode ser dificultado por suas particularidades anatômicas e pelo amplo espectro de lesões<sup>(1)</sup>. A hiperplasia folicular linfoide (HFL) é uma entidade incomum e pouco conhecida<sup>(2)</sup>; é uma proliferação reativa de linfócitos a estímulos antigênicos desconhecidos. Clínica e histologicamente, assemelha-se a um linfoma folicular<sup>(3)</sup>.

Essa condição foi descrita em diversos locais do corpo, principalmente pele, trato gastrointestinal, pulmão, nasofaringe, laringe e mamas; em raras situações, acomete a cavidade oral<sup>(2)</sup>. Manifesta predileção por mulheres idosas. Clinicamente, apresenta-se como aumento de volume indolor, de crescimento lento e não ulcerado<sup>(4)</sup> que afeta, com frequência, o palato e a base da língua<sup>(3)</sup>.

Morfologicamente, a lesão é caracterizada por infiltrado linfoide denso na lâmina própria e na submucosa. Esse infiltrado pode mostrar as características clássicas de uma hiperplasia folicular reativa benigna, sem causar dificuldades para o diagnóstico. Todavia, a presença de centros germinativos mal definidos não é incomum, e a falta de macrófagos confere à lesão um aspecto monótono das células linfoides. Essas características podem mimetizar um linfoma folicular<sup>(3, 5, 6)</sup>. A excisão local tem sido o tratamento de escolha, embora uma pequena parcela de pacientes tenha desenvolvido recorrência após a excisão; entretanto, não há evidências de transformação maligna ao longo do tempo<sup>(3)</sup>.

O objetivo deste trabalho foi descrever um caso de HFL em mucosa jugal, bem como elucidar as principais características histológicas e imuno-histoquímicas para o diagnóstico diferencial de um linfoma do tipo folicular.

## RELATO DO CASO

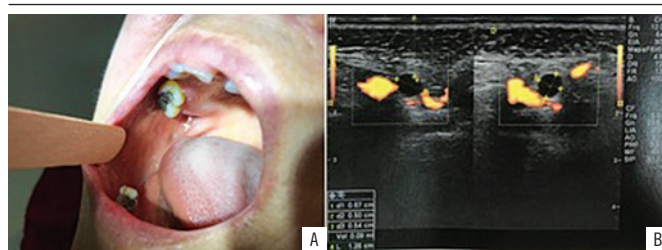
Paciente do sexo feminino, 61 anos de idade, compareceu a um serviço de referência em diagnóstico oral devido a uma lesão na mucosa jugal direita. Na anamnese, a principal queixa foi a evolução, em aproximadamente três meses, de uma lesão de tecido mole. Alterações sistêmicas ou locais relevantes não foram detectadas.

Ao exame físico, apresentava face simétrica, abertura bucal, cadeias de linfonodos cervicofaciais sem alteração e mucosa oral normocorada. Clinicamente, a lesão não foi observada, mas a palpação da região revelou lesão nodular de consistência firme, superfície lisa e coloração normal (**Figura 1A**). A principal hipótese diagnóstica foi cisto no ducto salivar ou mucocele. Ultrassonografia foi solicitada; o resultado do exame sugeriu lesão cística, com conteúdo heterogêneo, medindo 0,6 × 0,5 × 0,5 cm

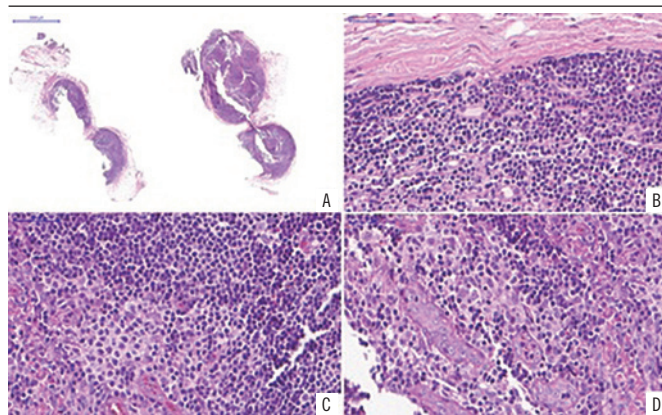
(**Figura 1B**). A biópsia excisional foi realizada como forma de diagnóstico e tratamento.

A análise histológica revelou lesão bem circunscrita e encapsulada e presença de linfócitos de aspecto monomórfico; em permeio, algumas células de citoplasma mais claro, os linfoblastos reativos (**Figura 2A, B, C**). Macrófagos e vasos sanguíneos congestos também foram observados, sugerindo a presença de algum antígeno (**Figura 2D**).

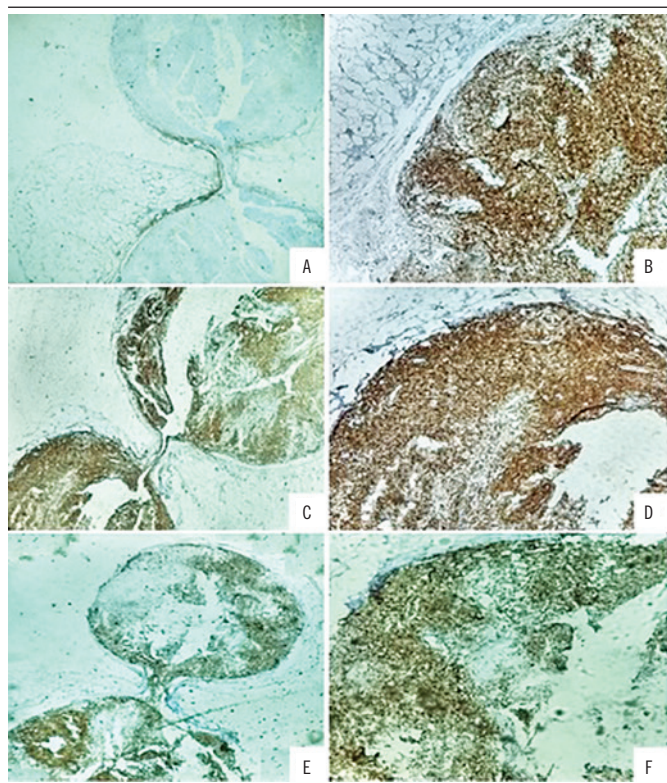
A imuno-histoquímica foi utilizada para o diagnóstico diferencial de linfoma folicular. A imunopositividade para Bcl-2 é utilizada para identificação de proteína antiapoptótica; por estar presente em neoplasias malignas e lesões reativas, apresenta positividade tanto no linfoma quanto na HFL. Neste relato, identificou-se positividade para os marcadores CD3 e CD20, evidenciando que a lesão apresentava, respectivamente, linfócitos T e B. Contudo, o marcador CD10 indicou a presença de células germinativas, ou seja, linfócitos progenitores, positivos no linfoma e negativos na HFL; sua imunopositividade foi essencial para o diagnóstico diferencial entre as duas lesões (**Figura 3**).



**FIGURA 1** – Imagem inicial do paciente  
A) aspecto clínico intraoral; B) ultrassonografia apresentando cisto com conteúdo heterogêneo medindo 0,6 × 0,5 × 0,5 cm, distando 1,2 cm da pele.



**FIGURA 2** – Aspectos histopatológicos da HFL (HE)  
A) aspecto microscópico da peça cirúrgica evidenciando lesão linfoide bem circunscrita e encapsulada; B) cápsula de tecido conjuntivo fibroso denso e linfócitos de padrão monótono; C) dupla população de linfócitos (pequenos linfócitos bem diferenciados e coleções de linfoblastos reativos); D) brotamento de pequenos vasos e células endoteliais.  
HFL: hiperplasia linfoide folicular; HE: hematoxilina e eosina.



**FIGURA 3** – Estudos imuno-histoquímicos para excluir o diagnóstico de linfoma folicular. A) CD10 (-) identifica células progenitoras linfoides, células germinativas em tecidos linfoides e células B imaturas; B) Bcl-2 (+) é um imunomarcador antiapoptótico e está superexpresso em linfomas foliculares; C e D) CD3(+) é uma glicoproteína de superfície das células T; E e F) CD20 (+) identifica quantitativamente linfócitos B.

## DISCUSSÃO

O tecido linfóide desempenha um papel importante na resposta imune do hospedeiro; normalmente é encontrado na cavidade oral e na orofaringe. Agregados de tecido linfóide podem ser observados bilateralmente nas superfícies posterolaterais da língua e são considerados variações da estrutura anatômica normal<sup>(7)</sup>. A HFL é um processo benigno proliferativo raro. Apresenta nomenclatura variada, como hiperplasia linfóide benigna, hiperplasia linfóide reativa e pseudolinfoma<sup>(8)</sup>. A etiologia da HFL ainda é desconhecida; no entanto, essa lesão pode ser uma proliferação linfóide reativa induzida por algum estímulo antigênico não especificado<sup>(3)</sup>. Também pode ser associada a uma fonte de irritação crônica persistente, como uma prótese inadequada, bem como à síndrome de Sjögren ou a uma etiologia infecciosa<sup>(4,8,9)</sup>.

A idade dos pacientes varia de 38 a 79 anos, com uma média de 61 anos<sup>(1,4)</sup>. As mulheres são mais afetadas que os homens, na proporção de 3,2:1. Essa condição geralmente se apresenta como uma massa unilateral, de crescimento lento e não ulcerada<sup>(8,10,11)</sup>.

O local mais afetado é o palato duro, seguido pela base da língua<sup>(3)</sup>. O tamanho varia entre 10 mm e 40 mm<sup>(9)</sup>.

O caso clínico em questão está de acordo com a literatura, pois a paciente tem 61 anos e é do sexo feminino. Porém, a lesão apresentava dimensões menores que a média e ocorreu na mucosa jugal, local bastante incomum para esse tipo de patologia.

O diagnóstico diferencial inclui tumores benignos ou malignos de glândula salivar, tumores mesenquimais, hiperplasia adenomatoide e linfomas. Se a superfície for ulcerada, carcinoma de células escamosas deve ser considerado<sup>(5, 10, 12)</sup>. Neste caso clínico, cisto do ducto salivar e mucocele foram considerados como diagnóstico diferencial devido à localização e ao aspecto clínico da lesão.

A relação histológica entre o tecido linfóide e o epitélio glandular é evidente em várias lesões não neoplásicas da parótida, as quais incluem HFL e lesão cística; esta última caracteriza-se por proliferação multicística com centros germinativos reativos, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sialoadenite linfoepitelial (LESA) da síndrome de Sjögren, envolvendo infiltração de linfócitos do epitélio ductal da zona marginal ou de célula B monocitoide, formando lesões linfoepiteliais.

Microscopicamente, a glândula parótida mostra cistos epiteliais e ilhas epimioepiteliais em um estroma linfóide hiperplásico. Embora a maioria dos casos descritos na literatura envolva homens infectados pelo HIV, numerosos casos de lesões histologicamente similares multicísticas-amigdalíticas da glândula parótida foram encontrados em pacientes HIV negativos. Alterações císticas na síndrome LESA de Sjögren, apesar de serem incomuns, são ocasionalmente encontradas, e os cistos linfoepiteliais da parótida são conhecidos por ocorrerem sem qualquer condição sistêmica predisponente<sup>(13)</sup>. As características histopatológicas da HFL podem sofrer variações compostas por folículos linfóides e centros germinativos envolvidos por uma zona do manto bem delimitada<sup>(3)</sup>. Nosso caso apresentou aspecto cístico na ultrassonografia, sendo histopatologicamente caracterizado por folículos linfóides e pela zona do manto.

A análise imuno-histoquímica é essencial para a diferenciação do linfoma. Os centros germinativos geralmente são positivos para os anticorpos Bcl-6, CD10, CD21, CD23, CD79a e Ki-67, enquanto não expressam Bcl-2, CD2, CD3, CD5 e CD138. O manto e as zonas interfoliculares normalmente são positivos para Bcl-2, CD2, CD3, CD5, CD20 e CD138. O presente caso foi composto por áreas correspondentes à zona do manto e à zona interfolicular, portanto, as análises morfológicas e imuno-histoquímicas são fundamentais para o diagnóstico diferencial<sup>(4)</sup>.



O tratamento de escolha para HFL é a excisão cirúrgica. Embora as recorrências sejam raras, alguns pacientes apresentam recidivas após o tratamento. O acompanhamento prolongado não mostrou evidências de transformação maligna<sup>(2)</sup>. Os glicocorticoides têm vários efeitos fisiológicos e farmacológicos no organismo; o efeito anti-inflamatório é um dos mais importantes, por esse motivo, eles podem ser empregados nesse tipo de lesão<sup>(12)</sup>. O prognóstico de uma lesão inflamatória reativa é completamente distinto do das neoplasias malignas. A HFL apresenta crescimento lento e taxa de recorrência de 16,7%<sup>(3)</sup>. Neste caso clínico, a paciente foi tratada

por meio de excisão cirúrgica, apresentando bom prognóstico. Ela está em acompanhamento e sem recorrência até os dias atuais.

## CONCLUSÃO

A HFL desempenha um papel importante no reconhecimento e no processamento de antígenos estranhos e, quando presente, a diferenciação de um linfoma folicular pode ser difícil. A análise imuno-histoquímica é fundamental para o correto diagnóstico.

## REFERÊNCIAS

1. Cozzolino I, Vigliar E, Todaro P, et al. Fine needle aspiration cytology of lymphoproliferative lesions of the oral cavity. *Cytopathology*. 2014; 25(4): 241-9.
2. Jham BC, Binmadi NO, Scheper MA, et al. Follicular lymphoid hyperplasia of the palate: Case report and literature review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2009; 37(2): 79-82.
3. Hanemann JAC, Carli ML, Dendena ER, et al. Rare case report of an aggressive follicular lymphoid hyperplasia in maxilla. *J Craniomaxillofac Surg*. 2009; 37(2): 79-82.
4. 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(4): 353-8.
5. Acar GO, Cans H, Duman C, Oz B, Ciğercioğullar E. Excessive reactive lymphoid hyperplasia in a child with persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy. *J Craniofac Surg*. 2011; 22(4): 1413-5.
6. Sands NB, Tewfik M. Benign lymphoid hyperplasia of the tongue base causing upper airway obstruction. *Case Rep Otolaryngol*. 2011; 2011: 1-2.
7. Stooler ET, Ojeda D, Elmradi S, Sollecito T. Lymphoid hyperplasia of the tongue. *J Emerg Med*. 2016; 50(3): 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(3): 221-4.
9. Carnelio S, Rodrigues G. Benign lymphoid hyperplasia of the tongue masquerading as carcinoma: case report and literature review. *J Contemp Dent Pract*. 2005; 6(3): 111-9.
10. 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(2): 172-5.
11. Mopsik ER, Adrian JC, Klein LE. Follicular lymphoid hyperplasia of the hard palate: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992; 50(5): 538-40.
12. 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(7): 1202-8.
13. Kreisel FH, Frater JL, Hassan A, El-Mofty SK. Cystic lymphoid hyperplasia of the parotid gland in HIV-positive and HIV-negative patients: quantitative immunopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 109(4): 567-74.

## AUTOR CORRESPONDENTE

Hébel Cavalcanti Galvão  0000-0002-1092-1992  
e-mail: hebel.galvao@yahoo.com.br



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