

Relato de Caso

Linfoma do tecido linfóide associado ao brônquio com evolução fatal^{*,**}

Romulo Loss Mattedi¹, Fabiola del Carlo Bernardi², Carlos Eduardo Bacchi³,
Sheila Aparecida Coelho Siqueira², Thais Mauad²

Resumo

Linfomas primários do pulmão são raros. O tipo histológico mais freqüente é o linfoma do tecido linfóide associado ao brônquio. Este tipo de linfoma tem curso indolente e excelente resposta à terapia. Um terço dos casos é descoberto incidentalmente. Devido à raridade desta doença, no entanto, pouco se conhece sobre sua história natural em termos de disseminação e evolução. Neste relato, descrevemos o caso incomum de um homem de 61 anos que recusou o tratamento após diagnóstico de linfoma do tecido linfóide associado ao brônquio e, 2 anos após o diagnóstico, morreu por infiltração pulmonar maciça sem disseminação para outros órgãos.

Descritores: Pulmão; Autópsia; Linfoma.

Introdução

Linfomas primários do pulmão são raros e respondem por 0,5% de todos os tumores pulmonares e menos de 1% de todos os linfomas.⁽¹⁾ O tipo mais comum de linfoma primário do pulmão é o de tecido linfóide associado à mucosa (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*), um linfoma de células B maduras, cujas células parecem derivar da zona marginal dos agregados linfóides que compõem o tecido linfóide associado ao brônquio (BALT, *bronchus associated lymphoid tissue*) dos pulmões. Afeta igualmente os dois sexos, aparecendo tipicamente entre a sexta e sétima década da vida.⁽²⁻⁴⁾

A doença freqüentemente apresenta uma evolução indolente. De fato, antes do advento de técnicas mais precisas para detecção de clonalidade em nível tissular, a maioria dos casos era classificada como pseudo-linfoma.⁽²⁾ Acredita-se que, em

aproximadamente um terço a metade dos pacientes, a doença seja descoberta incidentalmente em radiografias, sendo os infiltrados pulmonares ou um ou mais nódulos os achados radiológicos mais comuns.^(4,5)

Todas as séries de casos desta doença registram tumores de crescimento lento que apresentam uma excelente resposta à cirurgia, quimioterapia ou tratamento de associação. O tratamento oferece um excelente prognóstico, com índices de mortalidade extremamente baixos, atingindo um índice de sobrevida de 5 anos de 100% em muitos estudos.⁽³⁾ Alguns autores até sugeriram que, em pacientes assintomáticos com tumores não passíveis de ressecção cirúrgica, uma espera vigilante seja uma opção.⁽²⁾ Entretanto, devido à raridade desta doença, a história natural ainda não foi inteiramente elucidada.

* Trabalho realizado no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.

1. Pós-Graduando do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Doutor em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Doutor em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Thais Mauad. Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP, Av. Dr. Arnaldo, 455, Cerqueira César, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.

Tel 55 11 3061-7173. Fax 55 11 3062-8098. E-mail: tmaud@usp.br

Recebido para publicação em 19/7/06. Aprovado, após revisão, em 21/8/06.

** The full-text English version of this article is available from: www.jornaldepneumologia.com.br

Descrevemos aqui o caso incomum de um paciente com um linfoma BALT não-tratado que levou a uma evolução fatal devido a um crescimento maciço do tumor em um período de dois anos. Isto mostra que, apesar do curso indolente deste tipo de linfoma, um tratamento imediato é necessário para limitar a progressão da doença.

Relato de caso

Um homem de 61 anos foi internado em hospital depois de apresentar falta de ar progressiva, tosse produtiva e mal-estar por 3 meses, sem febre, dor torácica nem hemoptise. Ao dar entrada no pronto-socorro, o paciente encontrava-se em desconforto respiratório grave. Estava intensamente taquipnéico e o exame físico revelou cianose periférica. A ausculta torácica revelou diminuição dos sons pulmonares e som maciço à percussão no nível médio-torácico do lado esquerdo. Um exame do coração e abdômen não revelou anormalidades. O paciente não apresentou febre, edema, anormalidades articulares, erupções cutâneas, icterícia nem linfadenopatia.

A família do paciente relatou que, durante dois anos, ele tinha apresentado tosse produtiva, hemoptise ocasional, rouquidão e perda progressiva do peso (20 kg). Um ano antes, tinha sido submetido a uma broncoscopia e recebido o diagnóstico de tumor pulmonar em outra instituição, mas tinha recusado um tratamento adicional. Não havia nenhum prontuário médico disponível. Uma tomografia computadorizada do tórax realizada um mês antes tinha exibido uma grande massa medias-

tinal anterior do lobo superior esquerdo do pulmão. O paciente tinha parado de fumar 17 anos antes, depois de ter fumado por 30 anos. Não houve relato de outras doenças.

À internação, o número de leucócitos era de 12.240/mm³, o nível de hemoglobina era de 8,6 g/dl e a saturação de oxigênio era de 70% em ar ambiente. Um tubo orotraqueal foi inserido e o paciente foi submetido à ventilação mecânica. Embora tenha sido iniciado um tratamento empírico com antibióticos intravenosos, o paciente tornou-se hipotenso e não respondeu aos vasopressores. Não houve nenhuma tentativa de se realizar uma biópsia por causa da instabilidade clínica do paciente. Apesar do tratamento, o paciente foi a óbito quatro dias depois. Foi realizada uma necropsia:

O exame externo revelou edema periférico. A abertura da parede torácica revelou derrame pleural seroso moderado e adesões pleurais esparsas.

Os dois pulmões apresentaram aumento de volume: o esquerdo pesava 1.650 g e o direito pesava 1.050 g. O pulmão esquerdo tinha uma consistência carnosa e era basicamente ocupada por nódulos confluentes cinza-esbranquiçados sem necrose (Figuras 1a e b). Os nódulos linfáticos do hilo pulmonar apresentavam um aspecto semelhante. O pulmão direito estava edematoso e observou-se um nódulo com 4 cm de diâmetro no lobo inferior direito. Os nódulos linfáticos periaórticos também estavam alterados. Nos outros órgãos, não houve anormalidades específicas além de uma aterosclerose generalizada.

Consultamos retrospectivamente os arquivos do departamento de patologia onde a biópsia

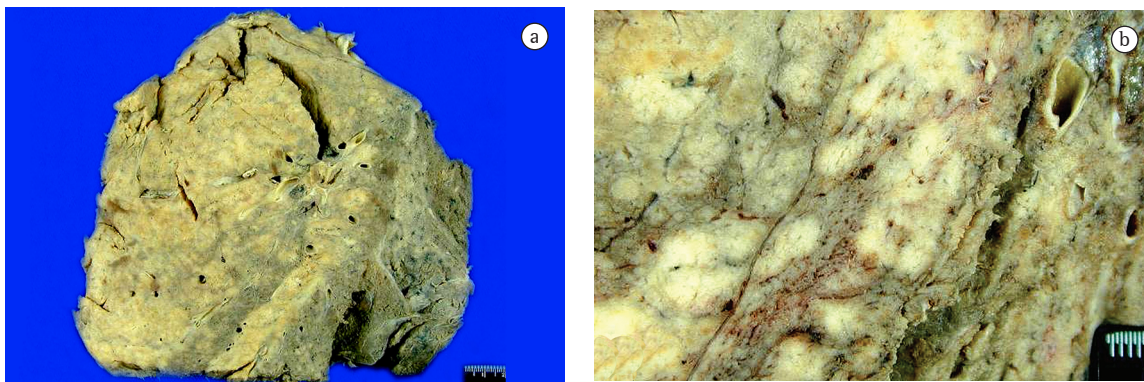


Figura 1 – Aspectos macroscópicos: a) Vista do linfoma pulmonar; e b) Vários nódulos grandes esbranquiçados e confluentes ocupam uma grande fração do parênquima pulmonar.

transbrônquica tinha sido analisada 1,5 anos antes do óbito. O relatório de patologia confirmou um linfoma não-Hodgkin de células B de baixo grau com diferenciação plasmocítica, sugestivo de linfoma MALT. De fato, a necropsia revelou extensa infiltração do pulmão esquerdo por linfoma de células B maduras. Grandes massas confluentes de linfócitos de tamanho pequeno a médio, alguns com um aspecto centrocítico, formavam a massa do tumor. Havia uma moderada diferenciação plasmocítica e inúmeros plasmócitos foram observados. Na borda, a disseminação do linfoma era de um tipo predominantemente broncovascular (Figuras 2a, 2b e 2c) e o tumor estendia-se até a pleura. Lesões linfoepiteliais estavam presentes. Não havia necrose. Embora tenham sido observados imunoblastos dispersos, não havia nenhuma área de transformação em células grandes. O tecido pulmonar não-neoplásico apresentava pneumonia pós-obstrutiva. Exceção feita aos nódulos linfáticos hilares e periaórticos, todos os outros órgãos, inclusive a medula óssea, estavam livres de linfoma. O painel imunoistoquímico revelou que as células do linfoma eram positivas para CD20 (Figura 3), CD79a e Capa e eram negativas para CD3, CD23, CD5, CD10, ciclina D1, CD43 e Lambda. Os plasmócitos eram positivos para CD 138. Havia positividade focal para CD35. A hibridação *in situ* fluorescente utilizando sondas de dupla fusão e dupla cor (Abbott Laboratories Inc., Abbott Park, Illinois, EUA) confirmou a presença da translocação t(11;18)(q21;q21). Esta translocação foi detectada em 60% das células linfóides utilizando um sistema de análise morfométrica de imagens (MetaSystems, Altlusheim, Alemanha).

Discussão

Por serem raros os linfomas BALT, sua história natural em termos de infiltração local e disseminação é relativamente pouco conhecida. Em uma proporção significativa dos pacientes, o linfoma é descoberto incidentalmente.^(5,6) Em um estudo realizado no Japão,⁽⁶⁾ foram avaliados 5 pacientes com linfoma BALT e os autores relataram que o intervalo médio entre a suspeita diagnóstica (com base nos achados tomográficos) e um diagnóstico definitivo era de 3,4 anos, que reflete o curso indolente desta doença. Nosso relato demonstra que linfomas BALT podem ocasionalmente progredir com maior rapidez até uma infiltração maciça do pulmão, sugerindo

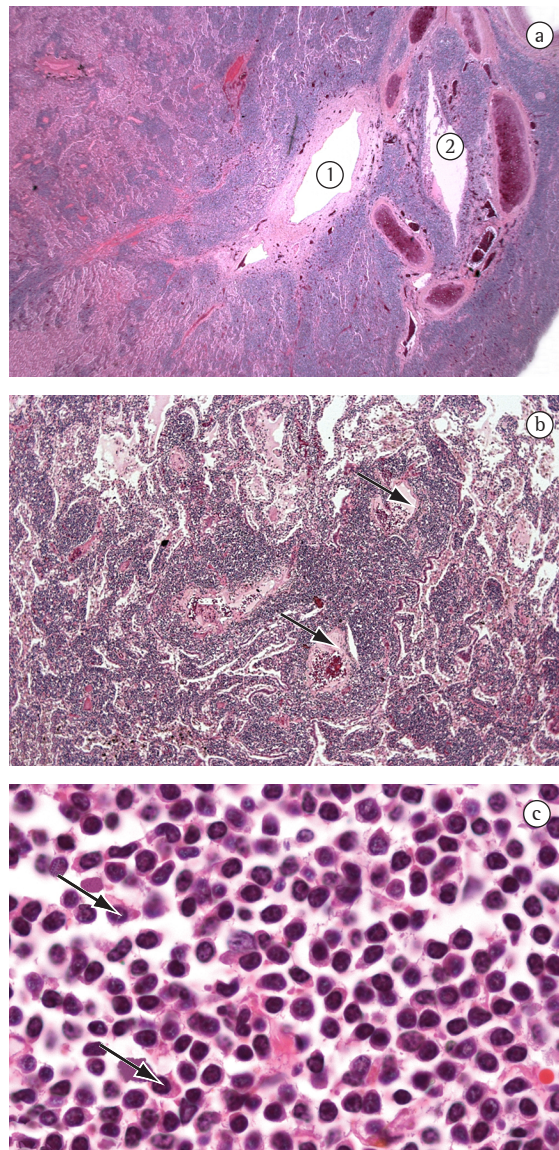


Figura 2 - Fotomicrografia do linfoma pulmonar: a) Invasão maciça do parênquima pulmonar por infiltrados linfóides, com infiltração de grandes estruturas broncovasculares (H&E $\times 12,5$). 1 = vaso e 2 = brônquio; b) Note o padrão vascular da disseminação (setas) (H&E $\times 50$); e c) Fotomicrografia em grande aumento das células do linfoma. Linfócitos de tamanho pequeno a médio com diferenciação plasmocítica (setas) (H&E $\times 1000$).

que não deva haver demora nos esforços diagnósticos e tratamento.

Pacientes com linfomas BALT têm um prognóstico excelente. Curiosamente, tratamento cirúrgico, radioterapia, quimioterapia ou asso-

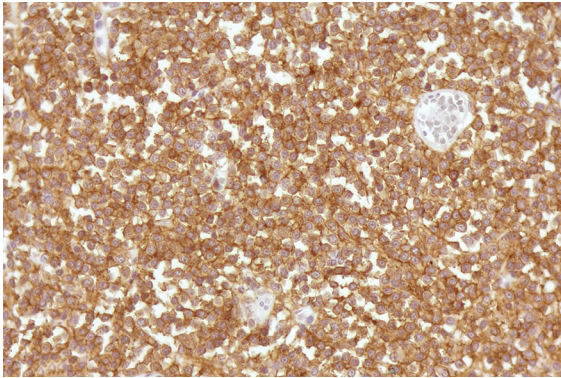


Figura 3 - Coloração imunohistoquímica positiva para marcador de células B CD20 nas células de linfoma ($\times 400$).

ciações destas estratégias parecem todos obter bons resultados.⁽⁷⁾ Um grupo de autores descreveu recentemente a história natural de 22 pacientes com linfoma BALT e demonstrou que, independentemente do tratamento recebido, o índice de sobrevida de 5 anos era de 100%.⁽²⁾ Em um estudo que envolveu uma amostra de 12 pacientes com linfoma MALT monitorados por 6 anos na Itália,⁽³⁾ o índice de sobrevida de 5 anos também foi de 100%. Um estudo retrospectivo realizado no Brasil avaliou uma grande série de 11 anos de necropsias de pacientes que apresentaram infiltração do linfoma nos pulmões.⁽⁸⁾ O único caso de linfoma primário do pulmão encontrado naquele estudo foi o de um linfoma primário de células T. Em concordância com estes achados, outro estudo realizado no Japão demonstrou que, entre 24 casos de linfomas primários do pulmão monitorados por um período médio de 43 meses, houve apenas dois óbitos, de um paciente com linfoma de células T e de outro paciente com granulomatose linfomatóide⁽⁹⁾; não houve nenhum óbito entre os pacientes com linfoma de células B.

Ainda falta estabelecer quais fatores são preditores prognósticos de linfomas MALT pulmonares. A progressão da doença foi associada à transformação em células grandes dos linfomas MALT, que não foi observada em nosso paciente. Um grupo de autores relatou que 3 de 13 pacientes com linfoma MALT do pulmão foram a óbito em consequência da progressão da doença, com a transformação em células grandes sendo observadas em 2 dos pacientes que foram a óbito.⁽¹⁰⁾ Em outra série de 13 pacientes com linfoma MALT pulmonar,⁽⁵⁾ a

morte por progressão da doença ocorreu em um único paciente, em quem a síndrome de Sjögren era a doença de base. Entretanto, outro grupo de pesquisadores,⁽¹¹⁾ no estudo de uma série de 50 linfomas MALT pulmonares, relatou que fatores como idade, sexo, transtornos auto-imunes, gamopatia monoclonal, extensão da doença nos pulmões, envolvimento pleural e nódulos linfáticos (hilares ou mediastinais) positivos não foram fatores prognósticos. A presença da translocação $t(11;18)(q21;21)$, que é particularmente prevalente em pacientes com linfomas MALT gástricos (23,9%) e pulmonares (53,3%),⁽¹²⁾ não parece estar relacionada à recidiva da doença.⁽¹³⁾ Também não existe qualquer evidência de que esta translocação esteja associada com a resistência à quimioterapia.

Embora não tenha sido realizada uma triagem laboratorial detalhada, nosso paciente não apresentava nenhuma história de doenças auto-imunes crônicas nem infecção por HIV, que é frequentemente encontrada em pacientes com linfoma MALT.^(2,3) Já que o paciente permaneceu por apenas um curto período no hospital, não foram realizados testes para a identificação de gamopatia monoclonal. Embora tenha sido levantada a hipótese do tabagismo como um possível fator de risco para linfomas BALT,⁽²⁾ como fonte de estimulação antigênica crônica, é improvável que o hábito de fumar cigarros tenha atuado como um estímulo em nosso paciente, já que ele tinha parado de fumar 17 anos antes.

Curiosamente, apesar do extenso envolvimento do pulmão esquerdo, a doença estava restrita ao tórax. Este achado parece ser uma característica dos linfomas MALT primários do pulmão, que permanecem restritos aos pulmões por longos períodos de tempo antes da disseminação. É possível que a especificidade dos padrões de retorno ('*homing*') de linfócitos, a ausência de células de zona marginal circulantes e a antígeno-dependência do linfoma desempenhem um papel no padrão de disseminação desta doença.⁽³⁾

Apesar do comportamento indolente e do prognóstico excelente, os linfomas de MALT de fato tendem a recidivar frequentemente.⁽¹³⁾ Em um estudo de pacientes com linfoma MALT pulmonar em acompanhamento terapêutico de longo prazo,⁽¹¹⁾ foi relatado que a sobrevida global desses pacientes era significativamente pior que a observada em controles com idades e sexos correspondentes.

Nosso relato sugere que a progressão da doença nem sempre é indolente. Portanto, um diagnóstico imediato e preciso, além de tratamento e avaliação em acompanhamento por toda a vida, são importantes no tratamento desta doença rara.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra. Maísa Momesso de Quintal pela recuperação dos prontuários do paciente no Hospital Universitário de Campinas.

Referências

1. Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J*. 2002;20(3):750-62.
2. Ahmed S, Kussick SJ, Siddiqui AK, Bhuiya TA, Khan A, Sarewitz S, et al. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *Eur J Cancer*. 2004;40(9):1320-6.
3. Zinzani PL, Tani M, Gabriele A, Poletti V, Stefoni V, Alinari L, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type of the lung: single-center experience with 12 patients. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(5):821-4.
4. Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW, Wehunt WD, Lazarus AA. Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung: a study of 161 patients. *Hum Pathol*. 1983;14(12):1024-38.
5. Wislez M, Cadranel J, Antoine M, Milleron B, Bazot M, Mayaud C, et al. Lymphoma of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue: CT scan findings and pathological correlations. *Eur Respir J*. 1999;14(2):423-9.
6. Takamori M, Noma S, Kobashi Y, Inoue T, Gohma I, Mino M, et al. CT findings of BALTOA. *Radiat Med*. 1999;17(5):349-54.
7. Habermann TM, Ryu JH, Inward DJ, Kurtin PJ. Primary pulmonary lymphoma. *Semin Oncol*. 1999;26(3):307-15.
8. Costa MB, Siqueira SA, Saldiva PH, Rabe KF, Mauad T. Histologic patterns of lung infiltration of B-cell, T-cell, and Hodgkin lymphomas. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(5):718-26.
9. Tamura A, Komatsu H, Yanai N, Homma J, Nagase A, Nemoto E et al. Primary pulmonary lymphoma: relationship between clinical features and pathologic findings in 24 cases. The Japan National Chest Hospital Study Group for Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1995;25(4):140-52.
10. O'Donnell PG, Jackson SA, Tung KT, Hassan B, Wilkins B, Mead GM. Radiological appearances of lymphomas arising from mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the lung. *Clin Radiol*. 1998;53(4):258-63.
11. Kurtin PJ, Myers JL, Adlakha H, Strickler JG, Lohse C, Pankratz VS, et al. Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(8):997-1008.
12. Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Müllauer L, Lamprecht A, Huber D, Siebert R, et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia*. 2004;18(10):1722-6.
13. Raderer M, Streubel B, Woehrer S, Poespöck A, Jaeger U, Formanek M, et al. High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res*. 2005;11(9):3349-52.