Linfoma MALT pulmonar - Um caso raro de linfoma

Pulmonary MALT lymphoma – A rare case of lymphoma

Grasiele Correa de Mello[1], Vitor Françozo[1], Airton Schneider[2]

RESUMO

Os autores apresentam um caso de linfoma MALT de pulmão diagnosticado durante ambulatório de cirurgia torácica no Hospital Universitário da Universidade Luterana do Brasil. Após ser submetido a radiografia de rotina, verificou-se uma imagem radiológica exuberante que evidenciou a presença de nódulo no lobo médio do pulmão direito. A tomografia computadorizada revelou lesão consolidativa. O diagnóstico foi confirmado através de ressecção por lobectomia, pois a biópsia pulmonar transbrônquica foi inconclusiva.

UNITERMOS: Neoplasia Pulmonar, Linfoma de Zona Marginal, Linfoma de Células b.

ABSTRACT

The authors present a case of pulmonary malt lymphoma diagnosed during ambulatory of thoracic surgery in the School Hospital of the Universidade Luterana do Brasil (ULBRA). Routine X-rays revealed an exuberant radiological image which evidenced the presence of a nodule in the medium lobe of the right lung. Computerized tomography showed consolidative lesion. The diagnosis was confirmed through resection by lobectomy, since the transbronchial biopsy was inconclusive.

KEYWORDS: *Lung Neoplasm, Lymphoma B Cell, Marginal Zone Lymphoma.*

INTRODUÇÃO

Linfoma de células B da zona marginal extranodal de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) representa cerca de 8% de todos os linfomas não Hodgkin (1). Esses tumores surgem com frequência no interior de tecidos com inflamação crônica ou de etiologia infecciosa, como na glândula salivar (síndrome de Sjögren), na tireoide (tireoidite de Hashimoto), e principalmente no estômago na gastrite por *H. pylori* (2). Já os linfomas primários de pulmão são raros e respondem por 0,5-1% de todos os tumores pulmonares e menos de 1% dos linfomas não Hodgkin (3). O MALT é um grupo heterogêneo de tumores que surgem de maneiras diferentes no interior de tecidos extranodais. Esses tumores são inicialmente identificados em regiões de mucosa e na maioria dos casos as células tumorais predominantes se assemelham às células B da zona marginal. Antes de se realizarem técnicas mais precisas para detecção de clonalidade, a maioria dos casos era classificada como pseudolinfoma (4). Em aproximadamente 33 a 50% dos pacientes, a doença é descoberta incidentalmente em radiografias, sendo os infiltrados pulmonares ou nódulo(s) os achados radiológicos mais comuns (5, 6). Quando localizado o linfoma de células B do tipo MALT possui altas taxas de resposta completa. Pode-se tratar com terapia local (radioterapia) ou cirurgia. O tratamento oferece um excelente prognóstico, como foi visto em muitos estudos, onde atingiu um índice de sobrevida de 5 anos em 100% dos casos (7).

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 39 anos, assintomático. Procurou serviço médico para exames de rotina. Foi tabagista, 6 maços/ano, porém cessou há 18 anos. Apresentava leucograma normal e sorologia para SIDA e vírus de Epstein-Barr (EBV) negativa. Os níveis da DHL e da Beta-2-microglobulina estavam normais. O exame radiológico do tórax demonstrou volumosa massa no lobo médio do pulmão direito. A tomografia computadorizada confirmou os achados e sugeriu ausência de metástases mediastinais. O fragmento da biópsia transbrônquica revelou formas irregula-

[1] Acadêmica(o) de Medicina.

[2] Possui graduação em Medicina pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, mestrado em Medicina (Pneumologia) pela UFRGS e doutorado em Medicina (Pneumologia) pela UFRGS. Professor e Chefe do Serviço de Cirurgia Torácica da ULBRA e prof. Adjunto do Departamento de Ciências Morfológicas da UFRGS.

16-379_linfoma_malt.pmd 67 31/3/2010, 10:53

res de tecido cinzento e elástico medindo 0,2 × 0,1cm. Por se tratar de um material exíguo constituído por escasso parênquima pulmonar, o diagnóstico foi inconclusivo. Optou-se por ressecção cirúrgica do lobo médio do pulmão direito, que, ao exame macroscópico, mediu 12 × 7 × 2,3cm e pesou de 57,5g, apresentando pleura visceral pardo-acinzentado, fosca com zonas de espessamento e retração; o exame anatomopatológico demonstrou, também, um parênquima com área de aspecto consolidativo pardo-claro, moderadamente firme e pouco arejado, medindo cerca de 8 × 5 × 2 cm. Pesquisa de fungos e B.A.A.R negativa.

Os achados histopatológicos são compatíveis com linfoma não Hodgkin de baixo grau do tecido linfoide associado à mucosa brônquica (MALT). Após a cirurgia não houve indicação de tratamento com quimioterapia. Os resultados da investigação do trato gastrintestinal bem como das glândulas salivares foram negativos; não houve, pois, indicação para realização de biópsia de medula, pela equipe de oncologia do hospital. O paciente vem apresentando boa evolução nos seis meses subsequentes à intervenção.

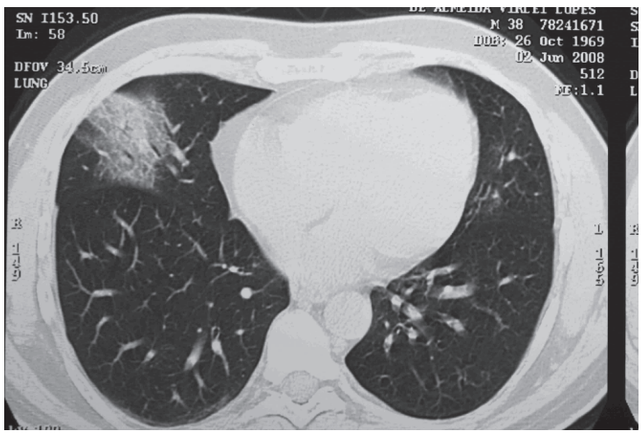


FIGURA 1 – Tomografia computadorizada.



FIGURA 2 – Linfoma MALT no paciente referido foi descoberto de forma ocasional através de um Raio-X.

DISCUSSÃO

O linfoma pulmonar primário (LPP) é bastante raro, sendo responsável por cerca de 0,5 a 1% das neoplasias pulmonares primárias. Os LPP são definidos por proliferação linfoide monoclonal no parênquima pulmonar ou tecido brônquico, em localização unilateral ou bilateral, em que não existe evidência de envolvimento extrapulmonar no momento do diagnóstico ou nos 3 meses posteriores. A forma mais comum de apresentação (70-90%) é o LNH-B de baixo grau, com origem no tecido linfoide associado à mucosa (Mucosa Associated Lymphoid Tissue – MALT). Neste caso a origem está na mucosa brônquica (Bronchial Mucosa Associated Lymphoid Tissue – BALT ou Baltoma) (8).

A presença desses agregados (BALT) não é comum no adulto e pode ter como causa infecção respiratória crônica ou recorrente, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma, pneumonite crônica de hipersensibilidade, fibrose cística, doença autoimune e doença do tecido conjuntivo com envolvimento pulmonar. O surgimento desses linfomas também pode ser associado ao uso de antibióticos (9); no entanto, ainda não está bem esclarecido se a causa deve ser atribuída aos efeitos adversos desses medicamentos (citotoxicidade, genotoxicidade (10) e leucopenia (11)) ou à doença em tratamento (12).

Em contrapartida, o linfoma pulmonar primário é comum em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), constituindo a segunda causa de malignidade nesses grupo. A estimativa de risco para linfoma não Hodgkin associado com SIDA é 100 vezes maior, comparado à população geral. Assim como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus de Epstein-Barr (EBV) também está associado com a maioria dos distúrbios linfoproliferativos e com muitos linfomas. A explicação mais plausível para a relação entre linfomas, EBV e SIDA é a habilidade desses vírus de causar proliferação de células B em pacientes imunodeprimidos. Ray et al. (13) detectaram infecção latente do EBV nas células tumorais de todos os pacientes com linfoma pulmonar primário associado à SIDA. Nosso paciente não apresentava infecção pelo EBV, HIV, doenças autoimunes, ou exposição ocupacional e ambiental, excluindo esses fatores da etiologia de sua doença linfoproliferativa, tornando-o, pois, pertencente a um restrito grupo descrito na literatura.

Confirmando o que é descrito nos textos de referência, o Baltoma no paciente referido foi descoberto de forma ocasional através de Raio-X de rotina, sem apresentação de nenhum sintoma. De acordo com a literatura revista, cerca de 50% dos doentes são assintomáticos, o que torna o diagnóstico clínico bastante difícil. Quando presentes, os sintomas respiratórios são inespecíficos e constituídos por dispneia, dor torácica, tosse, sibilos e hemoptise. Sistemicamente,

16-379_linfoma_malt.pmd 68 31/3/2010, 10:53

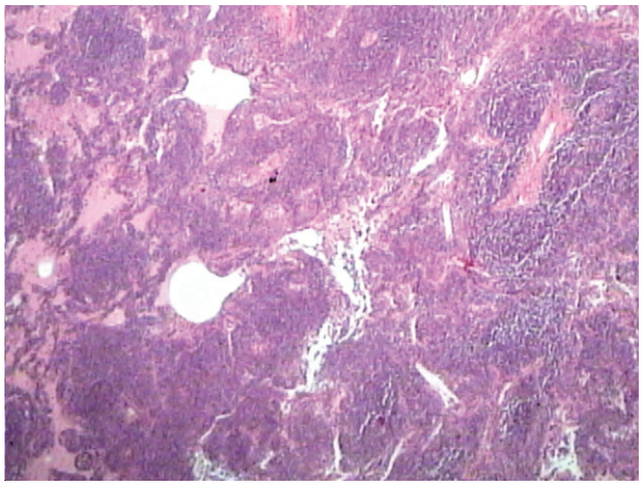


FIGURA 3 – Proliferação linfoide atípica em arranjos sólidos (40x).

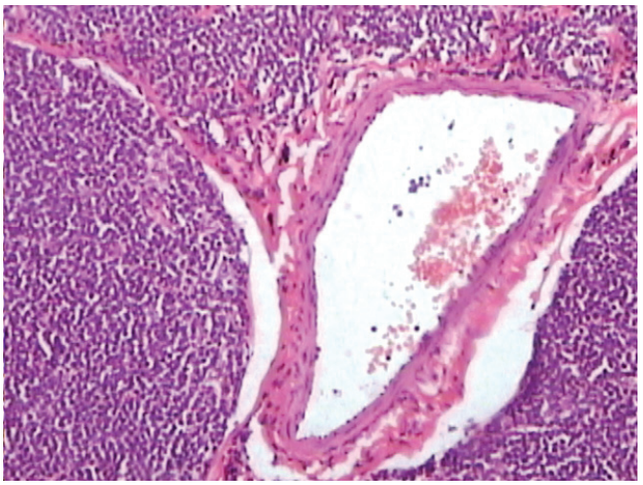


FIGURA 5 – Infiltrado linfoide atípico perivascular (400x).

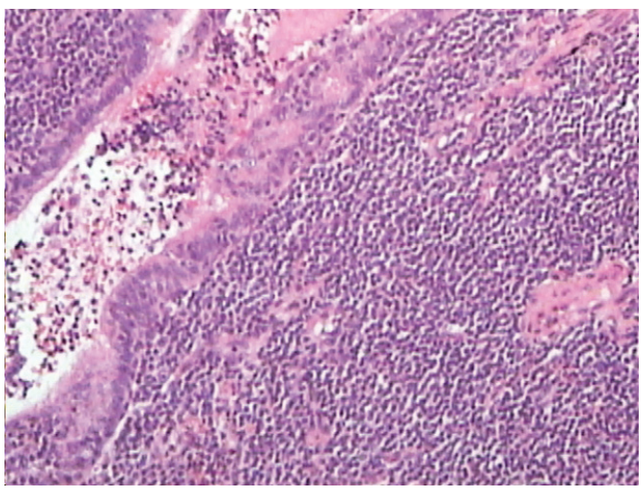


FIGURA 4 – Infiltrado linfoide atípico perialveolar (100x).

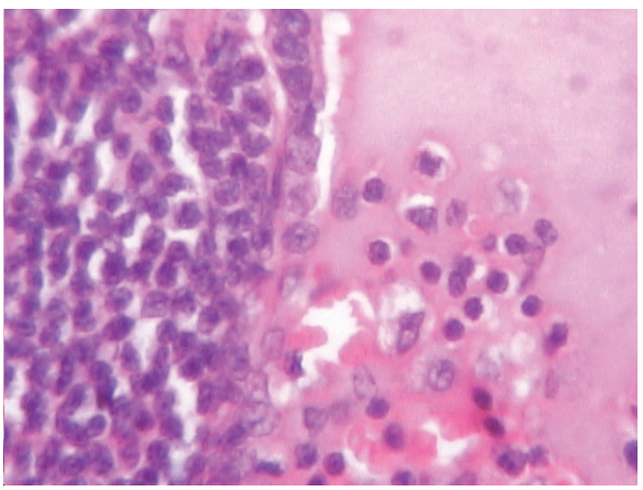


FIGURA 6 – Linfócitos atípicos com nucléolo evidente (400x).

quando se manifesta, pode causar febre, fadiga, perda de peso ou sudorese noturna (14, 15, 16). Em um estudo realizado no Japão, foram avaliados 5 pacientes com linfoma MALT. 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, o que reflete o curso indolente dessa doença (17).

A avaliação do LPP deve incluir estudos radiológicos, principalmente através da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), a qual tem se mostrado mais específica do que as radiografias de tórax, podendo fornecer dados importantes para o diagnóstico diferencial e sobre a evolução da moléstia (17).

Quanto a exames laboratoriais, o leucograma costuma se apresentar normal, não estando descrito o fenômeno de leucemização.

O diagnóstico definitivo baseia-se no exame histopatológico de biópsias brônquicas, transbrônquicas, transtorácicas e pulmonares cirúrgicas (8, 14, 16). As biópsias brônquicas e transbrônquicas, habitualmente de pequenas dimensões, não permitem a obtenção do diagnóstico com muita frequência, por ausência de alterações específicas. São de maior ajuda quando analisam material obtido a partir de lesões endobrônquicas visíveis ou de imagens radiológicas anômalas. As biópsias transtorácicas sob controle radiológico são de baixa acuidade diagnóstica (18).

A marcação imunológica é imprescindível para comprovar a monoclonalidade do infiltrado. As características citológicas e imunofenótipo com positividade para linfócitos B (CD19, CD20, CD21, CD35, CD79, IgM), mas com marcação para antígenos CD5/CD10 e IgD negativas (8, 16), permite excluir o linfoma folicular, o linfoma linfocítico crônico B e o linfoma do manto (8, 16). Os marcadores para células epiteliais (citoqueratina e EMA) e para células T (CD3) são negativos.

16-379_linfoma_malt.pmd 69 31/3/2010, 10:53

As alterações genéticas associadas ao desenvolvimento de maltomas são eventualmente provocadas por danos oxidativos ou outros fatores tóxicos presentes nas situações inflamatórias crônicas. As anomalias citogenéticas mais frequentemente descritas são a trissomia 3, a trissomia 18 e a translocação cromossômica t (11, 19), (q21, q21), que é particularmente prevalente em pacientes com linfomas MALT gástricos (23,9%) e pulmonares (53,3%).

O nosso paciente realizou fibrobroncoscopia com biópsia, que ofereceu resultados inconclusivos. Por esse motivo foi encaminhado para ressecção cirúrgica do lobo médio do pulmão direito. Através da anatomopatologia, a peça revelou achados histopatológicos compatíveis com o linfoma em questão.

Em menos de 20% dos casos verifica-se infiltração da medula óssea. Alguns casos são associados a um linfoma *MALT* em outra localização (25-35%), motivo pelo qual é sugerido o seu rastreamento, em especial nas glândulas salivares, no território da otorrinolaringologia e no trato digestivo. Por esse motivo, a biópsia de medula óssea é recomendada na avaliação que precede o tratamento (17).

Pacientes com linfomas BALT costumam ter um prognóstico excelente. Curiosamente, tratamento cirúrgico, radioterapia, quimioterapia ou associações dessas estratégias parecem todos obter bons resultados (17). A intervenção cirúrgica não é recomendada para a avaliação anterior ao tratamento, mas pode ser realizada em pacientes com doença bem localizada (17), a exemplo do paciente em questão.

Devido ao fato de os pulmões serem órgãos móveis, a radioterapia aplicada a esses casos de linfoma não costuma ter resultados tão satisfatórios quanto em outros tipos de intervenções, razão pela qual ela é reservada para pacientes que apresentem lesão única, pequena e em local pouco móvel, e que tenham contraindicação para a cirurgia (19). Apesar do sucesso com os tratamentos, alguns autores sugerem que os linfomas BALT não requerem tratamento imediato, e uma conduta de observação e espera pode ser adotada (19).

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%. Apesar do comportamento indolente e do prognóstico excelente, os linfomas de MALT de fato tendem a recidivar frequentemente.

CONCLUSÃO

O achado ocasional em pacientes assintomáticos representa um comportamento clínico frequente nesta patologia (20). Somando-se a isso, há, em cerca de 50% dos casos, dificuldade de diagnóstico através de biópsia pulmonar transbrônquica, ou técnicas de punção aspirativa transtorácica; amplia-se, assim, a importância diagnóstico-terapêutica atual da ressecção pulmonar, em pacientes assintomáticos e com nódulo localizado, embora não seja ela uma técnica exclusiva no que se refere ao manejo terapêutico do paciente com linfoma pulmonar primário (21).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Denis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson. Harrison Manual de Medicina. Mcgraw-Hill; 2006. p.682.
2. Richard N. Mitchell, Vinay Kumar, Abul K. Abas, Nelson Fausto. Fundamentos de Robbins e Coltran. 7 edição. Editora: Elsevier.p. 719.
3. Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. Eur Respir J. 2002; 20(3):750-762.
4. 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.
5. 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.
6. M. Wislez, J. Cadranel, M. Antoine, B. Milleron, M. Bazot, C. Mayaud, M-F. Carette. Lymphoma of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue. Eur Respir J 1999; 14: 423-429.
7. Zinzani PL, Tani M, Gabriele A, Poletti V, Stefoni V, Alinari L, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALTtype of the lung: single-center experience with 12 patients. Leuk Lymphoma. 2003; 44(5):821-4.
8. Santos, João Meneses, Zakout, Raed, Ferreira, Carlos et al. Linfoma MALT do pulmão: Uma forma rara de linfoma. Rev Port Pneumol, jan. 2007, vol.13, no.1, p.137-142. ISSN 0873-2159.
9. Snyder RD, Green JW. A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals. Mutat Res 2001; 488:151-69.
10. Robbana-Barnat S, Decloitre F, Frayssinet C, et al. Use of human lymphoblastoid cells to detect the toxic effect of chloramphenicol and metabolites possibly involved in aplastic anemia in man. Drug Chem Toxicol 1997; 20:239-53.
11. Homayouni H, Gross PA, Setia U, et al. Leukopenia due to penicillin and cephalosporin homologues. Arch Intern Med; 1979; 139: 827-8.
12. Pier Luigi Zinzani, Maurizio Martelli, Venerino Poletti, Umberto Vitolo, Paolo G. Gobbi, Tommaso Chisesi, Giovanni Barosi, Andrés J.M. Ferreri, Monia Marchetti, Nicola Pimpinelli, Sante Tura. Practice guidelines for the management of extranodal non-Hodgkin's lymphomas of adult non-immunodeficient patients. Part I: primary lung and mediastinal lymphomas. A project of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica, Vol 93, Issue 9, 1364-1371 doi:10.3324/haematol.12742. Hematolofica: 4 julho 2008.
13. Ray P, Antoine M, Mary-Krause M, et al. AIDS-related primary pulmonary lymphoma. Amer. J. respire. Crit. Care Med., 158: 1221-1229, 1998.
14. Lopes, José Agnaldo, Escaleira, Thaís Emanuele Ribeiro, Moreira, Kristiane Rocha, et al. Linfoma Pulmonar. Rev. Pulmão RJ, 2005, vol. 14 nº. 2 p. 60-63.
15. Zamboni, Mauro; Sousa, Aureliano Mota Cavalcanti de; Lannes, Deborah Cordeiro; Gonçalves, Cristina Maria Cantarino; Cunha, Edson Toscano; Cordeiro, Samuel Zwinglio de Biasi; Cordeiro, Paulo de Biasi. Endobronchial involvement in non-Hodgkin's lymphoma. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2004, vol.30, n. 1, ISSN 1806-3713.
16. GIL, Carla; Correia, Carolina; Pereira, Edgar Linfoma pulmonar primário – a propósito de um caso clínico. Rev. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, jul/set 2006, vol. 13, nº 3 p. 189-196.

16-379_linfoma_malt.pmd 70 31/3/2010, 10:53

17. Mattedi, Romulo Loss; Bernardi, Fabiola del Carlo; Bacchi, Carlos Eduardo; Siqueira, Sheila Aparecida Coelho; Mauad, Thais. Fatal outcome in bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2007, vol.33, n. 4, ISSN 1806-3713.
18. Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, Deschamps C, Alles MS, Pairolero PC, Primary no- Hodgkin s lymphoma of the lung. Thorac Surg 2000; 69:993-997 [pubmed].
19. Santos JM, Zakout R, Ferreira C, Palhano MJ, Victorino MMR. Linfoma MALT do pulmão – Uma forma rara de linfoma. Ver Port Pneumol 2007; XIII (1): 137-142.
20. Chacón JI. Linfoma Pulmonar. En: Garcia-Conde J, Matheus E, Piris MA, Reyes F, editors. Síndrome Linfoproliferativos. Madrid, 1999; p. 306-9.
21. Kim JH, Lee S, Park J, Kim HY, Lee SI, Kim K, Kim WS, Jung CW, Park YS, Kang WK, Lee MH, Park K, Han JH, Ko YH. Primary Pulmonary Non- Hodgkin's Lymphoma. Jpn J Clin Oncol 2004 34(9) 510-514.

✉ Endereço para correspondência:
Grasiele Mello
Pinheiro Machado, 2705 s/102
95020-170 – Caxias do Sul, RS – Brasil
☎ (54) 3221-8287
grazyymello@hotmail.com

Recebido: 17/4/2009 – Aprovado: 22/10/2009

16-379_linfoma_malt.pmd 71 31/3/2010, 10:53