ISSN 0104-7914

Linfoma de células T na boca: Relato de dois casos

T-cell lymphoma in the mouth: A review of two cases

Maurício Roth **VOLKWEIS***
Juliana Pereira **GOMES****
Vanessa Pereira **MARCHANT****
João Carlos B. **WAGNER*****
Roque **FURIAN******
Marinez **BARRA*******

***Prof. do Curso de Esp. em CTBMF do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre - Sobracid.*
****Alunas do Curso de Esp. em CTBMF do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre - Sobracid*
*****Coord. do Curso de Esp. em CTBMF do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre – Sobracid.*
******Médicos Patologistas do Laboratório de Patologia do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre.*

RELEVÂNCIA CLÍNICA

O diagnóstico de linfomas na boca representa um desafio devido a pouca especificidade tanto de suas manifestações clínicas quanto de seus quadros microscópicos. Assim, tecnologias que incrementem a precisão do diagnóstico conclusivo devem ser desenvolvidas. Discute-se a utilização da imuno-histoquímica para a tipagem celular de linfomas com manifestação bucal.

RESUMO

Linfomas são patologias que se originam de células do sistema imune, sendo menos de 5% das lesões malignas da boca. O tipo mais comum é a doença de Hodgkin, caracterizado por uma célula imunológica alterada (célula de Reed-Sternberg). Entre os linfomas não Hodgkin podemos encontrar a origem em diferentes células do sistema imune (células T, B ou histiócitos). Os linfomas de células B são os mais comuns dos três, seguidos pelos linfomas de células T e de histiócitos. Este trabalho visa realizar uma revisão de literatura a respeito dos linfomas do tipo não Hodgkin, diagnóstico, tratamento, prognóstico, patogenia, histopatologia e apresentar dois casos de linfomas de células T na boca, onde a avaliação histológica do tecido biopsiado foi complementada pela análise imunohistoquímica.

PALAVRAS-CHAVE

Linfoma de célula T; linfomas não Hodgkin; linfoma relacionado a AIDS

INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasias malignas caracterizados pela proliferação de células nativas dos tecidos linfóides, ou seja, linfócitos, histiócitos, seus precursores e derivados (Stevens & Lowe[10], 1998; Cotran et al.[1], 1996).

Os linfomas da boca constituem menos de 5 % das lesões malignas desta região. Na cabeça e pescoço, podem ser vistos em nódulos linfáticos regionais, em sítios linfóides extra-nodulares e nas áreas conhecidas como tecido linfóide associado ao intestino, que se estendem da orofaringe até a região anal. Na boca, o tecido linfóide está representado pelo anel de Waldeyer e tecido linfóide não encapsulado na base da língua e no palato mole (Regezi & Sciubba[9], 1991; Epstein et al.[4], 2001).

Os linfomas são divididos em dois grandes grupos com base nas características clínicas e patológicas: A doença de Hodgkin é o tipo mais comum de linfoma, caracterizando-se pela proliferação neoplásica de uma forma atípica de célula linfóide denominada "célula de Reed-Sternberg". Os linfomas não-Hodgkin (LNH) são caracterizados pela proliferação neoplásica de linfócitos-B, linfócitos-T ou, raramente, histiócitos (Stevens & Lowe[10], 1998).

O Linfoma Não-Hodgkin usualmente acomete os linfonodos e ocorre mais freqüentemente em pessoas de idade mais avançada. Além disso, desde o começo da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) o número de casos tem aumentado notavelmente em homens homossexuais jovens. As lesões aparecem em um estágio clínico avançado de evolução da patologia (Dodd et al.[2], 1992).

A diferenciação das células de origem pode ser feita com base nas características destas células tumorais. A grande maioria (80-85%) tem origem em células B, e os restantes são, em grande parte, tumores de células T. Os tumores de histiócitos ou macrófagos são bastante incomuns. Os tumores de células T e B podem representar células que sofreram uma parada em qualquer estágio de suas vias de diferenciação (Cotran et al.[1], 1996; Neville et al.[8], 1998).

Com relação ao crescimento destes tumores, Stevens & Lowe[10] (1998) afirmam que está relacionado ao aspecto citológico da célula maligna: células com núcleos pequenos têm uma baixa taxa de proliferação e estão associadas a uma baixa taxa de crescimento; células com núcleos e nucléolos grandes estão associadas a uma rápida proliferação e a um comportamento agressivo.

Os linfomas do tipo não Hodgkin podem ser classificados

ISSN 0104-7914

como nodais e extra-nodais. Os linfomas nodais têm origem em linfonodos, sendo a maioria dos casos. Os linfomas extra-nodais são originários de grupos especializados de células linfóides. A maioria dos linfomas extra-nodais surge em células linfóides especializadas associadas ao epitélio e, em alguns casos, no intestino e nos pulmões (Stevens & Lowe[10], 1998).

Os linfomas não Hodgkin na região de cabeça e pescoço normalmente são extra-nodais, e a ocorrência na boca geralmente representa a disseminação da patologia pelo corpo (Neville et al.[8], 1998). As lesões primárias na boca são assintomáticas e de consistência amolecida, muitas vezes com ulceração suprajacente. Quando a lesão primária afeta os ossos, freqüentemente observa-se perda do osso alveolar e mobilidade dentária, podendo haver também tumefação, dor, dormência do lábio e fraturas patológicas (Regezi & Sciubba[9], 1991; Ezzet et al.[5], 2001).

Nos tecidos moles a lesão pode apresentar-se como uma tumefação firme e difusa, afetando normalmente o vestíbulo bucal, gengiva ou palato duro posterior, com consistência esponjosa, eritematosa ou purpúrea, ulcerada ou não (Neville et al.[8], 1998).

Os linfomas têm uma leve preferência por indivíduos do sexo masculino e indivíduos idosos e de meia idade (Regezi & Sciubba[9], 1991). A prevalência dos linfomas aumenta em pacientes com alterações imunes, como imunodeficiências congênitas, AIDS, transplantados e doenças auto-imunes. Além disso, um retrovírus presente no sangue, chamado HTLV-1, está relacionado uma forma agressiva de linfoma de células T periférico em algumas populações (Neville et al.[8], 1998).

Em termos histológicos, as células dos linfomas são classificadas de acordo com os dois padrões diferentes de crescimento que exibem. Elas podem estar agregadas, formando nódulos identificáveis (linfoma nodular) ou estão espalhadas difusamente por todo o linfonodo (linfoma difuso) (Cotran et al.[3], 1996).

Os linfomas nodulares possuem células linfóides atípicas e grandes células linfóides. O linfoma difuso de células grandes é o mais comum na região de cabeça e pescoço (Regezi & Sciubba[9], 1991).

Em ambos os padrões, a arquitetura normal do linfonodo é completamente destruída. A diferenciação entre linfomas nodular e difuso é um importante e confiável indicador do comportamento do tumor, onde o primeiro tem melhor prognóstico que o segundo (Cotran et al.[1], 1996).

Do ponto de vista clínico-patológico os linfomas foram divididos em três grupos, com base na sua história natural e com relação ao seu prognóstico. Os tumores de alto grau caracterizam-se por uma elevada taxa de divisão celular e rápida expansão das massas tumorais. Se não forem tratados têm prognóstico ruim e causam morte rapidamente. Os tumores de baixo grau têm baixa taxa de proliferação celular e comportam-se de maneira relativamente indolente, podendo causar óbito muitos anos após o diagnóstico. Os tumores de grau intermediário são aqueles que se situam entre os dois extremos citados (Stevens & Lowe[10], 1998).

A sobrevida de pacientes com linfoma do tipo não-Hodgkin varia de acordo com o grau e extensão da doença. Ao contrário do que parece, os pacientes com doença de alto grau podem ser curados, enquanto que muitos pacientes com doença de baixo grau sofrem recidivas tardias. Embora a sobrevida média de cinco anos para os linfomas não Hodgkin de alto grau seja de 70%, e para as doenças de baixo grau seja de 40%, a sobrevida em dez anos também se situa ao redor de 40% para ambos os tipos, refletindo os óbitos tardios nos pacientes com a patologia de baixo grau. Os pacientes mais propensos ao óbito precoce por linfoma não Hodgkin incluem os idosos, pacientes com disseminação extensa e anomalias hematológicas e aqueles com sintomas sistêmicos ou perda de peso e febre (Stevens & Lowe[10], 1998).

Histopatologicamente os linfomas não Hodgkin caracterizam-se por células aparentemente linfocíticas com variados graus de diferenciação, dependendo do tipo de linfoma. Os linfomas de baixo grau possuem linfócitos pequenos, enquanto que as lesões de alto grau são compostas de células menos diferenciadas. Crescem como camadas amplas e infiltrativas de células neoplásicas relativamente uniformes, com pouca ou nenhuma evidência de necrose do tecido lesionado. Se o linfoma surge no nódulo linfático, destrói a arquitetura normal do nódulo. Quando é extra-nodal, destrói as estruturas adjacentes normais ao se infiltrar na área (Neville et al.[8], 1998).

A imunotipagem é recomendada para uma distinção acurada das neoplasias linfóides que demonstram aspectos semelhantes (Echeverri et al.[3], 2002). Os estudos de hibridização de DNA também ajudam na diferenciação entre as proliferações monoclonais (neoplásicas) e policlonais (reativas) de linfócitos (Cotran et al.[1], 1996).

Os linfomas de baixo grau têm um tratamento controverso. Muitos serviços preconizam não tratar, pois estes tumores crescem lentamente e tendem a recorrer, apesar da quimioterapia. Como a ocorrência é em adultos mais velhos e a média de sobrevivência é de 8-10 anos sem tratamento, muitas vezes se opta pela estratégia de "observar e esperar", instituindo apenas tratamento sintomático, se for preciso. No caso das lesões de graus intermediário e alto, a radioterapia mais quimioterapia, ou apenas a quimioterapia com multiagentes é rotineiramente empregada. A taxa de cura é baixa, havendo 30-50% de fracasso nos linfomas de grau intermediário e taxa de mortalidade de 60% cinco anos após o diagnóstico e tratamento para as lesões de alto grau (Neville et al.[8], 1998).

O emprego de anticorpos monoclonais dirigidos contra os antígenos ou ao interior de linfócitos malignos é um novo recurso terapêutico que se mostra promissor, assim como a injeção de interferons (Regezi & Sciubba[9], 1991).

A imunofenotipagem de vários casos de linfomas de face tem sido descritos por vários marcadores como CD2+, CD45RO+, CD3+ citoplasmático, CD20-, com expressão variável do CD4, CD5, CD7, CD8 e ausência de receptores de células T. Estes achados indicam que a maioria dos linfomas de face são desordens proliferativas linfóide de células T (Yih et al.[7], 2002).

MATERIAL E MÉTODOS

CASO I: Paciente do sexo feminino, 43 anos, consultou no serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre (ISCMPA) com queixa de feridas na boca presentes há seis meses. Na oroscopia observou-se que estas lesões eram ulceradas, localizadas no dorso e bordas laterais da língua (Figuras 1 e 2), doloridas, que causavam ardência e disfagia, com coloração eritematosa.

As úlceras apresentavam bordas elevadas, bem delimitadas, com exudato fibrinoso. Na ectoscopia percebeu-se linfonodos bilaterais palpáveis com sintomatologia.

Foi realizada biópsia incisional nas três lesões de língua e

ISSN 0104-7914

o material foi submetido a análises histológica e imuno-histoquímica. Ambas foram realizadas pelo serviço de Patologia do Complexo. O painel imuno-histoquímico aplicado foi positivo para CD45, CD3, CD5 e CD43, e negativo para CD8, CD45, CD20 e CD75. Juntamente com o resultado histopatológico, firmou-se o diagnóstico de Linfoma de Células T Periférico.

A paciente foi encaminhada para o serviço de Radioterapia do Complexo onde se encontra em tratamento.

***Figura 1** - Aspecto clínico da lesão no dorso da língua do Caso I.*

***Figura 2** - Aspecto clínico de úlcera localizada na borda da língua, Caso I.*

CASO II: Paciente do sexo feminino, 57 anos, procurou o serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial com queixa de uma lesão em mucosa mastigatória sobre o rebordo maxilar posterior, do lado direito, envolvendo o palato duro, com evolução de trinta dias. A lesão era ulcerada, com bordas eritematosas, fundo necrótico e presença de candidíase associada,.

A paciente relatava dor ao toque, não havia sangramento nem linfoadenopatia. Na história médica da paciente constava colite, prolapso de válvula mitral, uso de beta-bloqueador e alergia à sulfa. Foram solicitados exames laboratoriais (hemograma, Coagulograma e anti-HIV).

Foi realizada uma biópsia parcial da lesão de rebordo, cuja peça foi analisada no laboratório de patologia do Complexo Hospitalar e instituída terapia para a candidíase com nistatina suspensão oral, quatro vezes ao dia. O resultado do exame anti-HIV foi positivo.

Na consulta para a remoção de sutura, uma nova lesão havia surgido, exofítica, circular, de coloração vermelho-escuro, em pilar anterior direito de amígdala, compatível com Sarcoma de Kaposi (Figura 3).

O exame microscópico mostrou mucosa escamosa com córion preenchido por proliferação de células ovóides que mostram núcleos aumentados de volume, com cromatina grumosa, periférica e nucléolo proeminente, além de muitas células apoptóticas (Figuras 4 e 5).

O exame imuno-histoquímico mostrou o seguinte resultado: CD3 (Figura 6) e CD45RO: positivo focal. CD43, EMA (Figura 7) e LCA: positivos. CD20, CD45RA, AE1-AE3, CD56: negativos. Assim, ficou definido o diagnóstico de Linfoma de Células T com aspectos anaplásicos.

A paciente foi encaminhada para o serviço de Radioterapia para realizar o tratamento. Duas semanas após, foi internada em caráter de emergência no Complexo Hospitalar, falecendo por insuficiência respiratória, conseqüente de parada bulbar.

***Figura 3** - Caso II - Observa-se clinicamente o Sarcoma de Kaposi (asterisco) e o linfoma na área da biópsia ao sétimo dia de pós-operatório (seta).*

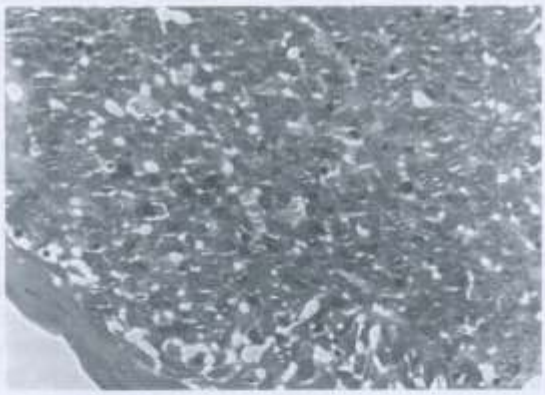

***Figura 4** - Aspecto microscópico do linfoma de células T no Caso II, 200x, HE.*

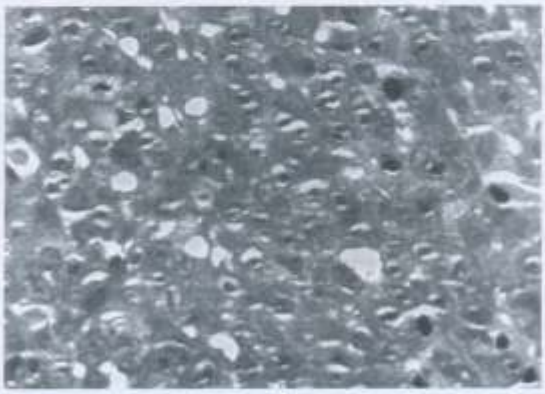

***Figura 5** - Caso II - Fotomicrografia mostrando Linfoma de células T em 400x, HE.*

ISSN 0104-7914

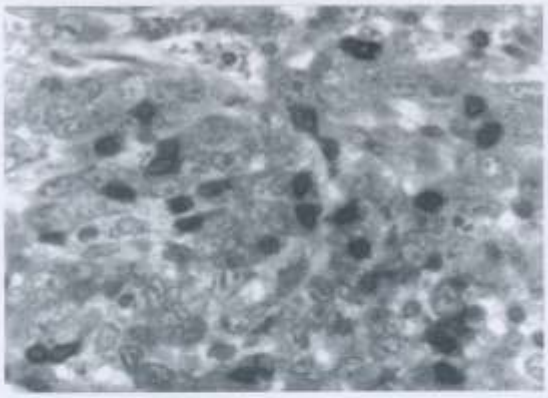

Figura 6 - Marcação positiva para CD3, no estudo imunohistoquímico do Caso II, 400x.

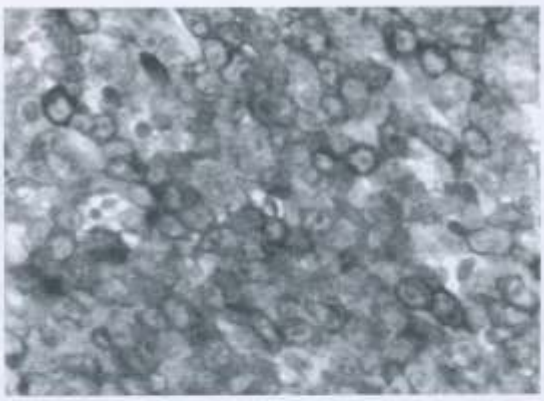

Figura 7 - Marcação positiva para EMA, no estudo imunohistoquímico do Caso II, 400x.

DISCUSSÃO

Os linfomas são uma minoria entre as patologias de cabeça e pescoço, sendo ainda menos comum o tipo não Hodgkin de células T (em torno de 15% destes linfomas). Foram apresentados aqui dois casos de pacientes com linfomas do tipo não Hodgkin com manifestações clínicas diferentes. A paciente I apresentava feridas no dorso da língua com seis meses de evolução, dolorosas, bem delimitadas, com bordos elevados e exudato fibrinoso. Havia também presença de linfadenopatia. A paciente II lesão extensa no rebordo alveolar superior progredindo para região de palato, com evolução de 30 dias, ulcerada e com fundo necrótico, sem linfadenopatia.

De acordo com Regezi & Sciubba[9] (1991), esta patologia acomete mais pessoas de idade avançada, o que está de acordo com os casos relatados, onde as pacientes tinham mais de 40 anos. Porém, os casos apresentados acometiam mulheres, enquanto estes autores afirmam ser uma patologia mais comum em homens.

Apenas uma delas, a paciente I, apresentava linfoadenopatia, provavelmente por ter um maior tempo de evolução. No entanto, as células no material biopsiado da paciente II mostraram um aspecto mais agressivo, podendo ser associado à presença da AIDS, doença que afeta gravemente o sistema imune.

Os linfomas das pacientes podem ser classificados, respectivamente, como nodal (com origem dentro de linfonodos) e extra-nodal (com origem em tecido linfóide associado ao intestino, ou seja, o anel linfático de Waldeyer) (Stevens & Lowe[10], 1998).

Uma das pacientes, portadora da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), faleceu antes mesmo de iniciar a terapia para o linfoma. De acordo com Flaitz et al.[6] (2002), os linfomas do tipo não-Hodgkin são 157 vezes mais prevalentes em pacientes aidéticos, muito comumente associados ao Sarcoma de Kaposi. O caso da paciente II concorda com os dados referidos pelos autores de que grande parte dos linfomas de pacientes aidéticos ocorrem na região de cabeça e pescoço e são extra-nodais (com origem em tecido linfóide associado ao intestino, ou seja, o anel linfático de Waldeyer) (Stevens & Lowe[10], 1998).

Uma das pacientes, portadora da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), faleceu antes mesmo de iniciar a terapia para o linfoma. De acordo com Flaitz et al.[6] (2002), os linfomas do tipo não-Hodgkin são 157 vezes mais prevalentes em pacientes aidéticos, muito comumente associados ao Sarcoma de Kaposi. O caso da paciente II concorda com os dados referidos pelos autores de que grande parte dos linfomas de pacientes aidéticos ocorrem na região de cabeça e pescoço e são extra-nodais (com origem em tecido linfóide associado ao intestino, ou seja, o anel linfático de Waldeyer) (Stevens & Lowe[10], 1998).

Lymphoma is a pathology originated from immune system cells, accounting for less than 5% of the malignant lesions of the oral cavity. The most commun type is Hodgkin's Disease is characterized by an altered immunologic cell (Reed-Sternberg cell). Among non-Hodgkin lymphomas we can find its origin in different immune cells (T, B or histiocite cells). B-cell lymphomas is the most common among the three types, followed by T-cell one and histiocite-cell one. This work aim to make a review of the literature about non-Hodgkin lymphomas, diagnosis, treatment, prognosis, pathogenesis, histopathology, and present two cases of T-cell lymphoma in the mouth where histological evaluation was complemented

prognóstico.

O trabalho de Yih et al.[7] (2002) mostrou linfomas descritos por marcadores como CD2+, CD45RO+, CD3+, CD20- e com expressão variável para CD4, CD5, CD7 e CD8. A imunofenotipagem dos casos apresentados destacou os marcadores CD45+, CD3+, CD5, CD43+, além de EMA e LCA+, e CD8-, CD20-, CD45-, CD56-, CD75- e negativo para AE1-AE3.

Com relação à sintomatologia, Regezi & Sciubba[9] (1991) e Ezzet et al.[5] (2001) afirmam que as lesões primárias na boca não causam dor. Em concordância com estes autores, a paciente do Caso I relatava dor espontânea e a paciente do Caso II relatou somente dor ao toque, uma vez que não eram lesões primárias. As lesões em ambos os casos apresentavam ulceração suprajacente e não tinham consistência amolecida, reafirmando a manifestação secundária da patologia. As lesões apresentavam coloração eritematosa (Neville et al.[8], 1998).

CONCLUSÃO

Pode-se concluir, com a análise dos dois casos relatados, que o diagnóstico de linfomas na boca permanece como um grande desafio terapêutico, onde a utilização dos painéis imuno-histoquímicos relatados apresenta especificidade para o diagnóstico definitivo.

ABSTRACT

Lymphoma is a pathology originated from immune system cells, accounting for less than 5% of the malignant lesions of the oral cavity. The most commun type is Hodgkin's Disease is characterized by an altered immunologic cell (Reed-Sternberg cell). Among non-Hodgkin lymphomas we can find its origin in different immune cells (T, B or histiocite cells). B-cell lymphomas is the most common among the three types, followed by T-cell one and histiocite-cell one. This work aim to make a review of the literature about non-Hodgkin lymphomas, diagnosis, treatment, prognosis, pathogenesis, histopathology, and present two cases of T-cell lymphoma in the mouth where histological evaluation was complemented