

Caso Clínico

Clinical Case

João Meneses Santos
Raed Zakout
Carlos Ferreira
Maria João Palhano
Rui MM Victorino

Linfoma MALT do pulmão – Uma forma rara de linfoma

Pulmonary MALT lymphoma – A rare form of lymphoma

Recebido para publicação/received for publication: 06.07.27

Aceite para publicação/accepted for publication: 06.09.27

Resumo

Os autores apresentam um caso de linfoma MALT do pulmão numa doente assintomática mas com imagens radiológicas exuberantes, cujo diagnóstico só foi possível por biópsia pulmonar cirúrgica obtida por toracoscopia assistida por vídeo, após a ineficácia da biópsia pulmonar transbrônquica e da punção aspirativa transtorácica. Descrevem os aspectos clínicos e radiológicos daquela forma de linfoma, salientando a possibilidade de expressão assintomática prolongada e discutem problemas de diagnóstico, prognóstico e terapêutica.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (1): 137-142

Palavras-chave: Linfoma MALT, linfoma MALT do pulmão, biópsia pulmonar cirúrgica.

Abstract

The authors report a case of pulmonary MALT lymphoma in an asymptomatic patient with a chest radiograph showing bilateral infiltrates. The diagnosis was made by surgical lung biopsy performed by video-assisted thoracoscopy. The transbronchial lung and the transthoracic core-needle biopsies were non-diagnostic. The clinical and radiological features of the pulmonary MALT lymphoma are described and relevant diagnostic, prognostic and treatment factors are discussed.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (1): 137-142

Key-words: MALT lymphoma, pulmonary MALT lymphoma, surgical lung biopsy.

¹ Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna – Serviço de Medicina 2 do HSM

² Interno do Internato Complementar de Medicina Interna – Serviço de Medicina 2 do HSM

³ Chefe de Serviço de Medicina Interna – Serviço de Medicina 2 do HSM / Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa

⁴ Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica – Serviço de Anatomia Patológica do HSM

⁵ Director do Serviço de Medicina 2 do Hospital de Santa Maria / Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa

O linfoma MALT constitui cerca de 7 a 8% de todos os linfomas não Hodgkin, sendo o terceiro subtipo histológico mais frequente após o linfoma de grandes células B de padrão difuso e o linfoma folicular

Introdução

Descrito pela primeira vez por Isaacson e Wright em 1983¹, o linfoma MALT constitui, de acordo com o *International Lymphoma Study Group*, cerca de 7 a 8% de todos os linfomas não Hodgkin (LNH), sendo o terceiro subtipo histológico mais frequente após o linfoma de grandes células B de padrão difuso e o linfoma folicular². Em cerca de dois terços dos casos é de localização gástrica. Pode, no entanto, envolver qualquer outro órgão, nomeadamente o pulmão, sendo, contudo, rara esta última localização. Em estudo retrospectivo publicado em 2003 pelo *International Extranodal Lymphoma Study Group*², em 180 casos de linfoma MALT não gástricos identificados em 20 instituições 46 tinham localização nas glândulas salivares, 22 na pele, 18 na conjuntiva e apenas 15 nos pulmões. O linfoma primitivo do pulmão constitui 3 a 4% dos LNH extraganglionares e menos de 1% dos LNH. Consoante as séries, 58 a 87% dos casos são linfomas de linhagem B de baixo grau, dos quais cerca de 90% são linfomas MALT³. Os autores apresentam um caso de linfoma MALT do pulmão, assintomático, identificado em radiografia do tórax feita de rotina, justificando a revisão de diversos aspectos desta forma de linfoma.

Caso clínico

Uma mulher de 57 anos recorreu à consulta externa de medicina por imagens descobertas em radiografia do tórax efectuada no contexto de rotinas pré-operatórias para realização de uma cirurgia de excisão de um mioma uterino. Estava assintomática, nomeadamente sem dispneia, toracalgie, tosse ou expectoração. Não referia

dados epidemiológicos para patologia do foro respiratório, nomeadamente consumo de tabaco ou de exposição profissional ou ocupacional. Não tinha antecedentes pessoais relevantes, com excepção da patologia ginecológica mencionada. O exame objectivo era normal, nomeadamente a observação oftalmológica, otorrinolaringológica e do aparelho respiratório, não havendo febre, adenomegalias ou hepatoesplenomegalia. Tinha na telerradiografia simples do tórax imagens de infiltrados nos terços superior e inferior do campo pulmonar direito e nos terços médio e inferior do campo pulmonar esquerdo (Fig. 1). A TC torácica revelou múltiplos infiltrados pulmonares bilaterais com broncograma aéreo (Fig. 2), mas ausência de derrame pleural e adenomegalias mediastínicas. A TC abdomino-pélvica não tinha alterações. Admitiram-se, então, tendo em consideração as características das imagens radiológicas torácicas, as hipóteses diagnósticas de *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia* (BOOP), carcinoma bronquíolo-alveolar e linfoma. A hemoglobina era

<

Fig. 1 – Infiltrados difusos bilaterais

Fig. 2 – Imagens de consolidação pulmonar bilaterais com broncograma aéreo

de 13,8g/dL, os leucócitos de $7,7 \times 10^9/L$ com 65% de neutrófilos, 17% de linfócitos e 8,7 % de eosinófilos, as plaquetas de $337 \times 10^9/L$, a LDH de 318U/L, a AST de 16U/L, a ALT de 16U/L, a γ GT de 10U/L, a fosfatase alcalina de 95U/L, a ureia de 27mg/dL, a creatinina sérica de 0,6mg/dL, a β 2 microglobulina de 2,1mg/dL, a albuminemia de 43g/L, as globulinas α 1 de 3,8g/L, α 2 de 8,9g/L, β 1 de 4,5g/L, β 2 de 3,7g/L e γ de 11,2g/L, a PaO₂ de 71,9mmHg, a saturação da hemoglobina de 95,2%, a PaCO₂ de 36,6mmHg, o

HCO₃⁻ de 25,4mmol/L e o pH sérico de 7,44. A mecânica ventilatória em repouso, a difusão do CO e a fibrobroncoscopia foram normais. Os exames microbiológicos das secreções brônquicas foram negativos. A pesquisa de células neoplásicas nestas secreções foi negativa. A biópsia brônquica mostrou alterações de inflamação crónica e hiperplasia das células mucosas. A biópsia pulmonar transbrônquica mostrou tecido pulmonar normal. A punção aspirativa transtorácica mostrou uma população monótona de linfócitos diferenciados, cujo estudo imunocitoquímico não foi conclusivo. A ressecção em cunha ao nível do lobo inferior direito, feita por toracoscopia assistida por vídeo, revelou linfoma não Hodgkin de células com fenotipo B CD20+, CD5-, CD10-, de tipo MALT e baixo grau de malignidade (Fig. 3). O mielograma mostrou medula normocelular sem desvio da relação mielo-eritróide, séries eritrocítica e megacariocítica sem alterações, série granulocítica com aumento dos eosinófilos (9% da celularidade total) em todos os estádios maturativos, linfócitos em número normal e ausência de elementos atípicos. Após seis ciclos de terapêutica com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), observou-se resolução das imagens radiológicas torácicas.

Discussão

O linfoma MALT do pulmão, também designado BALTOMA, dada a sua origem no *bronchus-associated lymphoid tissue* (BALT), ocorre em adultos com maior incidência entre a sexta e a sétima décadas de vida e igual incidência em ambos os sexos⁴. Observa-se um aumento da expressão do BALT em fuma-

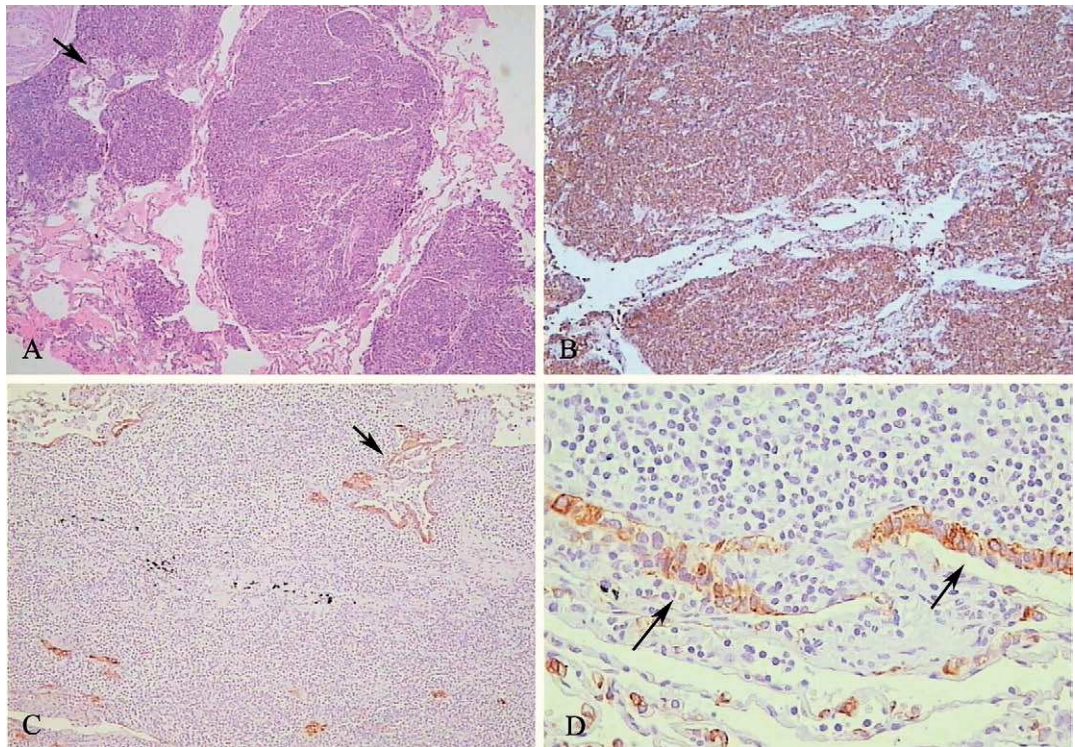


Fig. 3

- A** – Alargamento marcado do interstício por infiltrado celular denso constituído por pequenos linfócitos (HE 5x)
- B** – Infiltrado intersticial constituído por pequenas células linfóides CD 20+ (CD 20x)
- C** – Evidência de imagens linfoepiteliais (Panqueratina 20x)
- D** – Evidência de imagens linfoepiteliais (Panqueratina 40x)

dores e em portadores de doenças inflamatórias crónicas, nomeadamente a pneumonite por hipersensibilidade e algumas doenças auto-imunes, como a artrite reumatóide. No entanto a origem do linfoma BALM e o papel das estimulações antigénicas referidas na sua expansão clonal são ainda matéria de discussão⁵. Cerca de 50% dos doentes estão assintomáticos aquando do diagnóstico, sendo as lesões um achado radiológico^{3,4}. Os sintomas respiratórios, quando presentes, são inespecíficos e constituídos por dispneia, dor torácica, tosse ou hemoptises. A sintomatologia sistémica, constituída por febre, fadi-

ga, perda de peso ou diaforese nocturna, está presente em 20 a 40% dos casos⁵. A auscultação pulmonar revela a presença de ferveiros em menos de 20% dos doentes³. O aspecto radiológico mais frequente é o da hipotransparência alveolar localizada, com um diâmetro inferior a 5 centímetros e contornos bem ou mal definidos. A tomografia computadorizada tem demonstrado que as lesões são múltiplas e bilaterais, respectivamente em 70-77 e 60-70% dos casos, e que quase todas contêm um lúmen brônquico intacto. Menos de 10% dos doentes têm imagens reticulonodulares difusas, atelectasia ou der-

rame pleural³. A linfadenopatia hilar é observada em 20% dos casos⁴. A avaliação analítica revela um leucograma normal, não estando descrito o fenómeno da leucemização. Numa minoria de casos pode observar-se crioglobulinemia⁴ e gamapatia monoclonal IgM, ocorrendo esta última nos linfomas com diferenciação plasmocitária^{3,5}. As provas de função respiratória são normais na grande maioria dos doentes⁵. A endoscopia brônquica mostra habitualmente um aspecto macroscópico normal. Quando existem alterações, são sobretudo constituídas pelo aspecto inflamatório da mucosa e/ou estenose brônquica³.

O diagnóstico baseia-se no exame histopatológico de biópsias brônquicas, transbrônquicas, transtorácicas e pulmonares cirúrgicas. Microscopicamente observa-se proliferação de células linfóides pequenas análogas às células da zona marginal das placas de Peyer ou dos folículos esplênicos e pela presença de hiperplasia folicular reactiva, de lesões linfoepiteliais resultantes da migração celular linfóide da zona marginal para o epitélio bronquiolar e de raras células blásticas^{3,4}. Aspectos menos frequentes incluem depósitos granulomatosos e de substância amilóide, podendo observar-se diversos graus de fibrose³. As biópsias brônquicas e transbrônquicas, habitualmente de pequenas dimensões, não permitem com muita frequência, por ausência de alterações específicas, a obtenção do diagnóstico^{3,5}. São de maior ajuda quando analisam material obtido a partir de lesões endobrônquicas visíveis ou de imagens radiológicas anómalas³. No entanto, técnicas de imuno-histoquímica e de biologia molecular, demonstrando a monoclonalidade das células linfóides, poderão ser de particular utilidade⁵. A importância diagnóstica do la-

vado broncoalveolar não está devidamente estudada. Alguma literatura sugere que esse exame complementar poderá ser útil se demonstrar uma alveolite na qual mais de 20% das células identificadas sejam linfócitos. Se estes em mais de 10% forem de linhagem B, particularmente se se demonstrar monoclonalidade destas por citometria de fluxo, então a probabilidade de linfoma será elevada⁴. As biópsias transtorácicas sob controlo radiológico também são de baixa acuidade diagnóstica. As biópsias pulmonares cirúrgicas obtidas por toracotomia ou por toracoscopia assistida por vídeo são os exames actualmente recomendados para a obtenção de um diagnóstico definitivo⁵. A proliferação neoplásica tem as características citológicas e o imunofenótipo das células B da zona marginal, sendo CD20+, CD21+, CD35+, IgM+ e IgD-. A ausência dos antígenos CD5 e CD10 permite excluir o linfoma folicular, o linfoma linfocítico crónico B e o linfoma do manto^{3,4}.

As anomalias citogenéticas mais frequentemente descritas são a trissomia 3 observada em cerca de 20% dos casos⁴ e a translocação cromossómica t(11;18)(q21;q21), a qual resulta na fusão dos genes *apoptosis inhibitor-2 (API-2)* e *MALT lymphoma associated translocation (MALT-1)*, e é observada em cerca de 44 a 62% dos casos⁶. A translocação parece ter capacidade oncogénica através da activação do factor nuclear Kappa B⁷, que tem um papel central na activação de genes envolvidos nos fenómenos de imunidade, inflamação e apoptose.

A avaliação da extensão da doença deve incluir a TC torácica e abdomino-pélvica para identificação de eventual envolvimento ganglionar, a biópsia óssea para identificação de eventual infiltração da medula e a pesquisa

da eventual participação de outros territórios com MALT, sobretudo os exames oftalmológico e otorrinolaringológico, que deverão ser complementados com estudos imagiológicos em caso de suspeita de envolvimento das glândulas lacrimais e salivares³. As células B do MALT e do linfoma MALT expressam a *mucosal homing receptor* $\alpha\beta 7$ *integrin* que tem o seu ligando na *mucosal addressin cell adhesion molecule*, localizada nas células endoteliais do MALT. Admite-se assim que a disseminação do linfoma MALT ocorra, num primeiro tempo, para outros órgãos com MALT e posteriormente, já não refletindo a circulação fisiológica dos linfócitos, para os gânglios linfáticos e a medula óssea². Tem, como os outros linfomas MALT, uma progressão muito lenta e um curso favorável, sendo a taxa de sobrevida aos 5 anos superior a 80% e o tempo médio de sobrevida superior a 10 anos³. Factores prognósticos adversos associados a outros LNH, como a infiltração da medula óssea, a elevação da desidrogenase láctica ou da $\beta 2$ microglobulina ou a redução do *performance status*, estão também associados a uma evolução menos favorável, estando, no entanto, ausentes com muita frequência aquando do diagnóstico. O tratamento não é consensual. A cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia, de modo isolado ou em associação, constituem as modalidades terapêuticas utilizadas^{2,3,5,8} que devem ser adaptadas de forma individualizada a cada situação clínica, tendo em consideração a localização e o estágio do linfoma, bem como as características clínicas específicas de cada doente. Em casos assintomáticos e de curso clínico indolente, a vigilância clínica inicial pode ser uma abordagem adequada⁸.

O linfoma MALT do pulmão tem no caso clínico aqui descrito um exemplo claramente representativo do seu comportamento clínico mais frequente, ou seja, o do doente assintomático aquando do diagnóstico, tendo apenas expressão radiológica das lesões. A dificuldade em diagnosticá-lo através da biópsia pulmonar transbrônquica ou da punção aspirativa transtorácica ficou também claramente exemplificada, verificando-se assim a importância diagnóstica actual da biópsia pulmonar cirúrgica, obtida, neste caso, por toracoscopia assistida por vídeo.

Bibliografia

1. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52:1410-16.
2. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, *et al.* Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101:2489-95.
3. Cadranet J, Wislez M, Antoine M. Primary Pulmonary Lymphoma. *Eur Respir J* 2002; 20:750-62.
4. Claire W Michael, Patti H Richardson, Carole W Boudreaux. Pulmonary lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type: report of a case with cytological, histological, immunophenotypical correlation, and review of the literature. *Annals of Diagnostic Pathology* 2005; 9:148-52.
5. Ahmed S, Karim Siddiqui A, Rai KR. *Cancer Invest* 2002; 20:1059-68.
6. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, *et al.* T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003; 2335-9.
7. Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Bes Pract R Clin Haematol* 2005; 18:57-68.
8. Jung Han Kim, Se-Hoon Lee, Jinny Park, *et al.* Primary Pulmonary Non-Hodgkin's Lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34:510-14.