



## **RELATO DE CASO**

### **Linfoma Não-Hodgkin de células do manto, biópsia de tonsila: Relato de Caso Clínico.**

### **Lymphoma Non- Hodgking of mantle cell , Tonsil biopsy: clinical Case Report.**

Mônica de Sá Pinheiro<sup>1</sup>, André Cavalcante Saraiva<sup>2</sup>, Marco Antônio Cruz Rocha<sup>3</sup>, Claudine Sousa Pontes<sup>1</sup>, Indira Iaina Paula Prado Santos<sup>5</sup>, Nathalia Merini de Carvalho<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> R3 do Programa de Residência em Otorrinolaringologia da Fundação Hospital Adriano Jorge

<sup>2</sup> Médico Especialista em Otorrinolaringologia da Fundação Hospital Adriano Jorge;

<sup>3</sup> Médico Especialista Cirurgião de Cabeça e Pescoço, Oncologista da Fundação Hospital Adriano Jorge

<sup>4</sup> Estudante de Medicina da Universidade do Estado do Amazonas

### **Resumo**

Introdução: Linfomas são transformações neoplásicas de células linfóides normais predominantemente em tecidos linfóides<sup>1</sup>. O subtipo de Linfoma não-Hodgkin (LNH) citado neste relato, há envolvimento mais frequente de múltiplos nodos periféricos, de disseminação não contígua, onde o Anel de Waldeyer e linfonodos mesentéricos são geralmente envolvidos. O Linfoma de Células do Manto (LMC) é uma doença linfoproliferativa de células B maduras de caráter agressivo que corresponde a aproximadamente 6% de todos os LNH<sup>4</sup>. Trata-se de uma neoplasia com pouca chance de cura, representando uma média de 25% de sobrevida em cinco anos<sup>5</sup>. Objetivo e relato de caso: Descrever um caso atípico de Linfoma não-Hodgkin de células do Manto, acometendo paciente com menos de 60 anos de idade, com presença de sintomas B, encaminhado a otorrinolaringologia da Fundação Hospital Adriano Jorge, relatando desde seus sintomas até o diagnóstico conclusivo. Alertando



para a suspeição diagnóstica dessa patologia para que, em futuras manifestações, seja mais fácil seu reconhecimento e tratamento. Conclusão: A determinação do índice prognóstico permitiu estratificar a gravidade do risco de mortalidade. Porém, apesar da disponibilidade de avançados métodos diagnósticos o linfoma representa, para clínicos e patologistas, um desafio quanto ao diagnóstico e prognóstico.

**Palavras-chaves:** Linfoma, linfoma não-Hodgkin, células de manto, neoplasia, tonsila.

### Abstract

Introduction: Lymphomas are neoplastic transformation of normal lymphoid cells predominantly lymphoid tissues. The subtype of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) mentioned in this report, there is more frequent involvement of multiple peripheral nodes, dissemination noncontiguous where the Waldeyer's ring and mesenteric lymph nodes are usually involved. The Mantle cell lymphoma (CML) is a lymphoproliferative disease of mature B-cell aggressive character corresponding to approximately 6% of all LNH4. This is a neoplasm with little chance of cure, representing an average of 25% survival at five years5. Objective and case report describe an atypical case of non-Hodgkin's lymphoma Mantle cell, affecting patients under 60 years of age, presence of B symptoms, referred to the otolaryngology Hosp Foundation. Adriano Jorge, reporting from its symptoms to definitive diagnosis. Alerting for the presumptive diagnosis of this condition so that in future demonstrations, easier recognition and treatment. Conclusion: The determination of prognostic index allowed to stratify the severity of the risk of mortality. However, despite the availability of advanced diagnostic methods lymphoma represents, for physicians and pathologists, a challenge regarding diagnosis and prognosis.

**Keywords:** Lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, mantle cell , cancer , tonsil .

### INTRODUÇÃO

Linfomas são transformações neoplásicas de células linfóides normais que residem predominantemente em tecidos linfóides<sup>1</sup>. São morfológicamente divididos em linfomas de Hodgkin (LH) e não-Hodgkin<sup>1</sup>. Os Linfomas não-Hodgkin (LNH) há envolvimento mais frequente de múltiplos nodos periféricos, de disseminação não contígua, onde o Anel de Waldeyer e linfonodos mesentéricos são geralmente envolvidos. É considerada a quarta neoplasia



mais incidente nos Estados Unidos, excluindo o câncer de pele não-melanoma, e é também a nona causa de morte por câncer no sexo masculino, sendo estes 86% dos casos, e a sétima no sexo feminino, envolvido em 5% das mortes por câncer, idade média de 60 anos. Sua classificação morfológica é feita pela Organização Mundial de Saúde (OMS), considerando morfologia, clínica, imunologia e genética<sup>2</sup>. A maioria dos casos não tem etiologia definida, porém sugere-se que fatores hereditários, ambientais, ocupacionais e dietéticos possam estar envolvidos<sup>3</sup>.

O Linfoma de Células do Manto (LMC) é uma doença linfoproliferativa de células B maduras de caráter agressivo que corresponde a aproximadamente 6% de todos os LNH<sup>4</sup>. Trata-se de uma neoplasia com pouca chance de cura, representando uma média de 25% de sobrevida em cinco anos<sup>5</sup>. Os pacientes são predominantemente do sexo masculino em idade média na quinta ou sexta década de vida, apresentam na maioria dos casos febre acima de 38°, sudorese noturna, perda ponderal, linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia e infiltração da medula óssea. Em 60% dos casos, são diagnosticados em estágio IV de Ann Harbor<sup>6</sup> (Tabela 1).

O diagnóstico definitivo é estabelecido pelo histopatológico e imunohistoquímico, detectando imunoglobulinas na superfície dos linfócitos e determina se é uma população celular policlonal ou monoclonal. O LCM tem uma aparência citológica clássica de proliferação monomórfica de células linfóide de pequeno e médio tamanho com núcleo de contorno irregular e

nucléolo pouco visível. Seu prognóstico depende do tipo histológico, sendo características de mal prognóstico: idade > 60 anos, LDH elevada, estágio Ann Harbor III e IV, doença estranodal em mais de uma localização, performance status >2, de acordo com o IPI ( International prognostic index), considerando 1 ponto em cada item de mau prognóstico que o paciente manifeste, somando em seguida para estimar a sobrevida de cada paciente. O tratamento padrão consistia na poliquimioterapia baseada em regimes compostos usualmente



com Adriamicacina (esquema de CHOP), sendo modificada para introdução de imunoterapia e por fármacos.

Tabela 1. Estadiamento de Ann-Harbor, modificado por Costwald.

Estágio	Descrição
Estágio I	Acometimento de uma única cadeia linfonodal ou estrutura linfóide (ex. baço, timo).
Estágio II	Acometimento de duas ou mais cadeias linfonodais no mesmo lado do diafragma.
Estágio III	Acometimento de cadeias linfonodais ou estruturas linfóides em ambos os lados do diafragma – III1: Andar superior do abdome (celíacos, portais, hilo esplênico) – III2: Andar inferior do abdome (para-aórticos, ilíacos, mesentérico).
Estágio VI	Acometimento extranodal (ex. fígado, medula óssea) não decorrente de extensão direta de um sítio linfonodal conhecido. O baço não está incluído, por ser considerado uma estrutura linfóide.
Sufixo	A: Sem sintomas B (IA, IIA, IIIA, IVA). B: Com sintomas B (IB, IIB, IIIB, IVB) – Febre, perda de peso > 10% e sudorese noturna E: Acometimento de um único sítio extranodal, contíguo a uma cadeia linfonodal conhecida (ex. IIE – acometimento cervical, mediastinal e pulmonar contíguo). S: Acometimento do baço. X: Presença de grande massa (>30% do mediastino ou maior que 10 cm de diâmetro máximo).

Esse artigo vem relatar um caso de Linfoma não-Hodgkin de Células de Manto e salientar a importância do conhecimento desse subtipo, estudando seu quadro clínico, alertando para a suspeição diagnóstica desta patologia para que, em futuras manifestações deste tipo de linfoma, seja de fácil reconhecimento sendo feito um encaminhamento mais precoce para os cuidados de saúde secundários.



## RELATO DE CASO

L. M. S., 46 anos, sexo masculino, branco, vigia noturno, natural de Parnaíba – PI, procedente de Manaus- AM. História de sonolência diurna, roncos com apnéia, obstrução nasal bilateral, pior em fossa nasal esquerda há dez meses. Seguidas de adenomegalias em região cervical à esquerda, dolorosas quando associadas à amigdalite, com melhora da dor após o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINES), *globus* faríngeo, pigarro e odinofagia há 3 meses. Evoluindo com sudorese noturna, acompanhada de astenia há 2 meses, concomitante com anorexia e perda ponderal de aproximadamente 7 kg nesse período. Relatava cefaleia em região temporal, hipoacusia e plenitude aural em orelha esquerda, com presença de zumbido não pulsátil. Evoluindo com dispneia aos pequenos esforços e febre.

História patológica pregressa: Hipertenso há 3 anos, controlado, em uso regular de Atenolol. Negava diabetes mellitus (DM) e patologias prévias. Cirurgia para correção de hérnia inguinal há 15 anos. Relata uso de Inibidor de bomba de prótons (Omeprazol) em jejum por conta própria.

História fisiológica: Nascido de parto normal, a termo, sem complicações durante o parto e pós-parto.

História social: Ex-tabagista há 20 anos (cigarro e tabaco). Ex-etilista social há 3 anos de 2 latas de cevada por dia.

Histórico familiar: Pai portador de câncer de próstata, câncer de rim, câncer de pulmão e hipertenso. Mãe hipertensa, portadora de mal de Alzheimer, Parkinson e lúpus. Dois filhos hígidos. Oito irmãos vivos, um falecido de Hepatite (Não sabe referir qual), uma irmã portadora de câncer de pele. Relata ainda tios e primos de primeiro grau falecidos de câncer, todos parentes paternos.

Ao exame: Regular estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, ativo e colaborativo. Hidratado, corado, anictérico, acianótico, afebril, eupnéico. Sobrepeso.



Cabeça e pescoço: Fácies atípica, cabelos normoimplantados, pele sem alterações. Normocefálico. Seios paranasais indolores e sem edemas. Presença de linfonodos retroauricular e occipital palpáveis e linfonodomegalias cervical à esquerda maior em nível IIA. (Figura 1).

Oroscopia: Lábios, língua, gengiva e mucosa jugal sem alterações. Tonsilas palatinas assimétricas, sendo a esquerda maior que a direita, ultrapassando a linha média, grau IV, crípticas com caseum e placas purulentas (Figura 2), granulações faríngeas. Estreitamento da musculatura do palato.

Rinoscopia: Hipertrofia de corneto nasal inferior bilateral semi-obstrutivo, congesto, meatos livres. Desvio do septo nasal em crista inferior em fossa nasal esquerda zona II/III, Espessamento septal bilateral alto.

Otoscopia: Meato acústico sem rolha ceruminosa, descamação ou secreção. Membrana de coloração perolácea, sem abaulamentos ou retrações, ausência de eritema, visualizado a saliência do cabo do martelo.

Articulação têmporo-mandibular (ATM): movimentos suaves, sem limitação dos movimentos ou hipersensibilidade, sem crepitações ou sinais de luxação.

Tireóide: palpável, tamanho normal, consistência normal, sem nodulações e indolor à palpação.

Aparelho Respiratório: Tórax atípico, eupnéico, sem esforço respiratório, tiragem ou uso de musculatura acessória. Expansibilidade preservada bilateralmente, Frêmito toracovocal uniformemente palpável bilateralmente. Som claro pulmonar à percussão. Murmúrio Vesicular audível universalmente, sem ruídos adventícios.

Aparelho Cardiovascular: Precórdio normodinâmico. Ictus invisível, palpável em 5º espaço intercostal na linha hemiclavicular esquerda, medindo cerca de 2 polpas digitais, não propulsivo. Ausência de atritos.



Ritmo cardíaco regular, em 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros ou extrassístoles. Ausência de turgência de jugular patológica. Pulsos arteriais simétricos, sincrônicos e com boa amplitude.

Abdome: Abdome plano, sem lesões de pele, cicatrizes, circulação colateral ou herniações. pulsações arteriais e peristalse não identificáveis à inspeção. Peristalse normal presente nos quatro quadrantes e ausência de sopros em focos arteriais abdominais. Hepatimetria medindo cerca de 10 cm (lobo direito).



Figura 1: Imagem da linfonomegalia do paciente em região cervical, mais pronunciada à Esquerda.



Figura 2: Laringoscopia do paciente revelando Hipertrofia de tonsilas palatinas.

Traube livre. Ausência de hipertimpanismo difuso ou macicez em flancos. Fígado e baço impalpáveis. Abdome indolor à palpação superficial e profunda. Ausência de massas. Extremidades: Ausência de edemas e panturrilhas livres. Presença de varizes em Membro Inferior esquerdo. Sem lesões de pele.

Interrogatório Sintomatológico: Disúria há 5 meses, relatando incômodo ao urinar. Relata epigastralgia.

Exames laboratoriais: Sorologia para HIV negativa.

Endoscopia nasal: Rinofaringe com presença de volumosa lesão de aspecto cística lobulada ocupando 90% da luz do cavum.

Polissonografia que concluiu eficiência do sono diminuída, aumento da latência do sono, diminuição do sono REM, um índice de apnéia moderado (IAH= 24.3/h) e roncos presentes e intermitentes.





Exames de imagem: Tomografia computadorizada de face e pescoço evidenciando acentuada hipertrofia e de contornos multilobulados das adenoides, bem como das tonsilas amigdalianas, de aspecto levemente assimétrico além de redução da coluna aérea da nasofaringe e da orofaringe decorrente de alterações hipertróficas glandulares, calcificações nas tonsilas amigdalianas (tonsiólitos). Múltiplas linfonodomegalias nas cadeias cervicais, bilateralmente, maior na cadeia IIA á esquerda, medindo 2,4 cm, laringocele bilateral, Figura 3.



Figura 3: Tomografia Computadorizada de face e pecoço.

Ressonância nuclear magnética (RNM) da região cervical evidenciou lesão expansiva na rinofaringe, com realce em meio de contraste e contorno lobulado, com epicentro na rinofaringe, maior à esquerda, estendendo-se posteriormente à coana, fazendo contato com a artéria carótida interna esquerda, reduzindo a coluna aérea da rinofaringe, hipertrofia de tonsilas palatinas, linfonodomegalias nas cadeias cervicais, bilateralmente, maior na cadeia IIA á esquerda, medindo até 3,2 cm, espaço parafaríngeo e bainhas carotídeas livres sem sinais de lesão nas fossas pterigopaltinas ou fossas infratemporais (Figura 4).



Endoscopia Digestiva Alta: Lesões tumorais vegetantes e ulceradas no corpo e fundo gástrico.

Biópsia de tonsila: Imunohistoquímica; tecido linfoide associado a mucosas com perda da arquitetura habitual devido a proliferação acentuada e difusa de células linfoides CD20+ e bcl2+, pequenas com núcleos hiper cromáticos e citoplasma escasso. O índice de proliferação celular (MIB1/Ki67) é de 30%. Os quadros morfológico e imunohistoquímico são compatíveis com o diagnóstico de Linfoma Não - Hodgkin de células de Manto.

Portanto o paciente foi encaminhado para Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON), recebeu 15 sessões de quimioterapia com esquema em regime ambulatorial. O paciente referiu perda de aproximadamente 10 kg desde o diagnóstico. No momento encontra-se aguardando a 16ª sessão de quimioterapia em sua residência.

## DISCUSSÃO

O Linfoma de Células do Manto corresponde a uma neoplasia rara, de células B madura, que se manifesta sistemicamente com linfadenomegalia generalizada, algumas vezes esplenomegalia maciça, manifestação em sangue periférico e predileção ao acometimento do trato gastrointestinal e os chamados sintomas B (febre acima de 38°C, sudorese noturna e perda ponderal superior a 10% nos últimos 6 meses).

Existem também sintomas locais relevantes que motivam a procura ao médico<sup>7</sup>. No caso em questão foi encontrado acometimento de linfonodos cervicais, além de sintomas de orofaringe, como odinofagia, e sintomas B (sudorese noturna e perda ponderal superior a 10%).



Figura 4: RNM de Região Cervical.

O diagnóstico definitivo é, geralmente, feito através de exame histopatológico e imunohistoquímico<sup>6</sup> obtido a partir de uma biópsia de nódulos linfático e demonstra a morfologia típica de células linfoides monomórficas de tamanho pequeno a médio com contornos nucleares irregulares<sup>8</sup>. O exame imunohistoquímico da biópsia realizada no caso relatado apontou para o diagnóstico de Linfoma Não-Hodgkin de células do Manto.

A doença extranodal ocorre com menos frequência, mas, quando ocorre, pode ser encontrada no trato gastrointestinal e anel de Waldeyer<sup>8</sup>. A endoscopia digestiva alta realizada nesse relato, evidenciou a presença de lesões tumorais vegetantes e ulceradas no corpo e fundo gástrico o que sugerem comprometimento extranodal do LMC, até o momento do relato o laudo da biópsia não foi obtido.



Considerando o aspecto clínico, o LCM geralmente apresenta-se em fases da doença nos estágios III e IV. De acordo com o Estadiamento de Ann-Harbor o paciente é classificado como estágio IV pois apresenta acometimento extranodal (gástrico).

O prognóstico depende do tipo histológico, sendo alguns fatores comprovadamente de mau prognóstico organizados em um índice denominado IPI (International Prognostic Index), onde cada item corresponde a 1 ponto<sup>6</sup>. No caso relatado o paciente apresentou pontuação igual a 4 pelo IPI, o que corresponde a um risco alto com sobrevida média em 5 anos de 26%.

O tratamento envolve uma poliquimioterapia com introdução de imunoterapia e novos fármacos que atuam como alvo nos mecanismos moleculares da doença, além da associação do Rituximab, um anticorpo anti-CD20, monoclonal quimérico. Em alguns casos especiais pode incluir transplante de medula óssea apresentando melhores respostas na sobrevida<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

Este caso retrata um linfoma com mau prognóstico de acordo com o estadiamento Ann Harbor, tratando-se de um caso atípico acometendo paciente com menos de 60 anos de idade, com presença de sintomas B.

A determinação do índice prognóstico permitiu estratificar a gravidade do risco de mortalidade. Porém, apesar da disponibilidade de avançados métodos diagnósticos o linfoma representa, para clínicos e patologistas, um desafio quanto ao diagnóstico e prognóstico. O objetivo principal desse relato é alertar para a suspeição diagnóstica dessa patologia para que, em futuras

manifestações, seja mais fácil seu reconhecimento e tratamento. Mostrando desde sintomatologia, recursos diagnósticos e patologia final.



## CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, MullerHermelink K, Varkiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3835-49
2. ROBBINS & COTRAN. *Patologia: Bases patológicas das doenças.* 8ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 620-621 p.
3. Fisher RI, Mauch PM, Harris NL, Friedberg JW. Non-Hodgkin's lymphoma. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1957-7.
4. Dobbin JÁ, Najman HL, Gadelha MIP. Tratamento de linfoma do manto com Rituximab. *Revista Brasileira de Cancerologia,* Rio de Janeiro 2002; 48(2): 257-262
5. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17a ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2008.
6. Campos LC, de Andrade DAP. Linfoma não-Hodgkin de células do manto: relato de caso. *Rev. Med. Minas Gerais* 2009; 19(2): 177-179.
7. Pinto PCL, Faria CP de, Gomes GA, Pinto AP. Linfoma Não- Hodgkin envolvendo tonsila palatina: relato de 3 casos. *Rev Bras Otorrinolaringol.* V.70, n.2, 273-6, mar./abr. 2004
8. Ji-Hun Kanga, Young-Dae Parka, Chang-Hoon Leeb, Kyu-Sup Choa, Braz. Linfoma primário de célula do manto da nasofaringe: uma entidade clínica rara. *J Otorhinolaryngol.* 2015; 81(4):447-450 Recebido em 24 de janeiro de 2015; aceito em 19 de fevereiro de 2015.