

Linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal em associação com síndrome hemofagocítica – Relato de Caso

Autores: Juliana Chaves Ruiz Guedes

Orientador: Jorge Ricardo Machado

Resumo

O linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal é uma doença rara que acomete principalmente a cavidade nasal e seios paranasais de adultos do sexo masculino na quinta década de vida. Apresenta caráter agressivo e localmente destrutivo, podendo ser complicada pela síndrome hemofagocítica, conferindo alta letalidade a doença. Este artigo descreve um caso de linfoma de células T/NK tipo nasal em paciente previamente hígido, exemplificando seu curso rápido e fulminante.

Palavras-chave: linfoma de células T/NK tipo nasal; linfoma T/NK extranodal; células T/NK; neoplasia nasal; vírus Epstein-Barr; síndrome hemofagocítica.

Introdução

O linfoma extranodal de células T/NK é uma doença rara, mais comum na Ásia, América Central e Latina,¹⁻⁶ representando de 3-10% de todos os linfomas não-Hodgkin nessas regiões e apenas 1% na Europa e América do Norte.^{1,2} O tumor acomete mais adultos do sexo masculino (3:1) na quinta década de vida,¹⁻⁴ afetando principalmente a cavidade nasal e seios paranasais.

Devido ao seu caráter agressivo e localmente destrutivo, foi historicamente denominado “granuloma letal da linha média”,^{1,2} juntamente com doenças que afetam a região central da face, como a granulomatose de Wegner e leishmaniose tegumentar.¹ Na maioria dos casos os sintomas nasais são inespecíficos, iniciando o quadro com rinorréia, obstrução nasal e epistaxe, simulando um quadro de infecção de vias aéreas superiores e retardando o diagnóstico da doença.^{1,2} Com a progressão da doença sobrevêm extensas áreas de necrose, sendo um linfoma com prognóstico bastante reservado e baixa sobrevida.^{1,2}

Caso Clínico

Paciente do sexo masculino, 46 anos, com história de congestão nasal e sinusite de repetição há cerca de dois anos, tendo sido tratado com múltiplos esquemas antibióticos. Na história patológica pregressa referia septoplastia há cinco anos e hipertensão arterial sistêmica. Relatava piora da obstrução nasal, disfagia, disfonia, edema de face e linfonomegalia cervical nos últimos dois meses. Internado em serviço de emergência com quadro de sangramento abundante pela cavidade oral e edema de face, sendo indicado traqueostomia de urgência. Ao exame dermatológico apresentava lesão erosada na região nasal, com crostas perinasais e perfuração do septo nasal (figuras 1 e 2).

TC de seios da face evidenciava fratura de ossos próprios do nariz, da porção anterior do septo nasal, do processo frontal do maxilar direito e da espinha nasal inferior; espessamento das partes moles da pirâmide nasal; fratura da parede póstero-lateral da órbita direita; hemossinus maxilar e etmoidal bilateral; material com densidade hemática ocupando as fossas nasais; e cavum sem alterações. TC de crânio sem alterações.

Foi submetido a biópsia incisiva em três fragmentos na região supra-labial para cultura e exame histopatológico, que demonstrou infiltrado de células linfoides atípicas pequenas e médias na derme profunda e alguns linfócitos pleomórficos grandes (figura 3). Imuno-histoquímica com positividade para CD3 (figura 4), CD7, CD30, CD8 (fraco), CD2, granzima B (figura 5), EBV-LMP1 e CD56 (fraca) (figura 6); negatividade para mieloperoxidase, CD68, CD15, CD99, CD10, CD20, CD5 e CD4. Índice proliferativo pelo Ki-67=70% (figura 7). Colorações especiais para fungos negativas. Esses achados corroboraram o diagnóstico de linfoma de células NK/T, tipo nasal.

Exames laboratoriais iniciais não demonstravam alterações significativas, exceto plaquetas de 88 mil. Durante internação, evoluiu com insuficiência renal aguda, disfunção hepática, hiperbilirrubinemia, plaquetopenia, hipofibrinogenemia e CIVD, com o óbito em menos de trinta dias de internação.

Discussão

De acordo com a classificação da OMS-EORTC de linfomas cutâneos primários revisada em 2008, o linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal é um linfoma de comportamento clínico agressivo derivado de células natural-killer (NK) ou, mais raramente, de linfócitos T citotóxicos.^{2,5} O tumor acomete tipicamente a região nasal e paranasal, mas também pode acometer os pulmões, trato gastrointestinal, testículos, rins, pâncreas, sistema nervoso central e pele,²⁻⁶ sendo este o segundo local mais acometido depois da cavidade nasal.^{2,3} As lesões cutâneas podem, ainda, ser similares as encontradas na micose fungoide.³ Linfadenopatia pode ser observada, principalmente nos pacientes com envolvimento nasal, podendo ser inflamatória ou relacionada ao tumor.¹

Os sintomas iniciais são inespecíficos, como rinorréia, obstrução nasal e epistaxe,¹ observados no caso em questão. O diagnóstico é comumente confundido com quadros de sinusite e infecção de vias aéreas e frequentemente os pacientes são tratados com múltiplos esquemas antibióticos, retardando o diagnóstico de linfoma de células T/NK.^{1,4,6} Com a progressão da doença, surgem edema, necrose e destruição dos tecidos adjacentes, podendo evoluir com destruição da parede nasal e fístulas oro-nasais, além de febre e perda ponderal.^{1,4}

É bem estabelecido na literatura a associação da patogênese do tumor com a infecção pelo vírus Epstein-Barr.¹⁻³ No exame histopatológico, o linfoma extranodal de células T/NK apresenta infiltrado celular misto com linfócitos atípicos, plasmócitos, eosinófilos e histiócitos, além dos achados comuns de angiocentricidade e angiodestruição.^{1,2,4,5} A imuno-histoquímica apresenta positividade para CD45Ro, CD3, CD7 e CD56, além de EBER e marcadores de citotoxicidade como TIA-1 e granzima B.^{4,5} O índice de proliferação costuma ser elevado. Considerando o quadro clínico do paciente relatado, os achados histológicos e imuno-histoquímicos, além da associação com a infecção pelo

EBV evidenciada pelo marcador EBV-LMP1, pôde se confirmar o diagnóstico de linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal.

A elevada capacidade destrutiva do tumor é responsável pela alta mortalidade da doença, que pode ainda ser agravada pela síndrome hemofagocítica, condição hiperinflamatória agressiva geralmente secundária a linfomas, infecções virais (principalmente infecções por EBV) e doenças autoimunes.⁷⁻⁹ A forma relacionada aos linfomas é mais comum nos linfomas não-Hodgkin,⁷ estando presente em pacientes com linfoma de células T/NK tipo nasal com relativa frequência.¹⁰ A síndrome é desencadeada por anormalidades de múltiplas citocinas, gerando ativação de linfócitos T e histiócitos, assim como aumento do interferon-gama, fator de necrose tumoral-alfa, interleucina-6, 10 e 12.¹⁰ Clínica e laboratorialmente o paciente apresenta febre, pancitopenia, níveis elevados de ferritina e hipofibrinogenemia,⁹ além de alterações hepáticas,⁷ coagulopatias⁸ e disfunção renal,⁹ como apresentado pelo nosso paciente. A síndrome frequentemente está relacionada a pior prognóstico e desfecho desfavorável.^{8,9}

Os protocolos de tratamento do linfoma de células T/NK ainda não estão bem estabelecidos, mas combinações de radioterapia e quimioterapia são utilizados de rotina e o uso de transplante de medula óssea tem sido estudado.^{1,6} No entanto, o prognóstico continua sendo sombrio devido ao curso rápido e agressivo desse linfoma, principalmente em casos com acometimento sistêmico, com grande falha de reposta aos esquemas de quimioterapia com múltiplas drogas.^{3,5} A sobrevida média estimada na literatura é de 12,5 meses,^{2,5} com sobrevida em 5 anos de 20 a 65%.¹ Assim, é de extrema importância considerar esse diagnóstico dentre os diferenciais nos pacientes com quadros de sinusite refratária ou lesões destrutivas na região central da face, que podem ser facilmente confundidas com paracoccidiodomicose, leishmaniose tegumentar, granulomatose de Wegner, dentre outras, de forma a proporcionar o diagnóstico mais precoce e permitir maiores chances de tratamento à doença.

Conflito de Interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Figuras



Figura 1: Lesão erosada na região nasal, com crostas perinasais



Figura 2: Destruição e perfuração do septo nasal

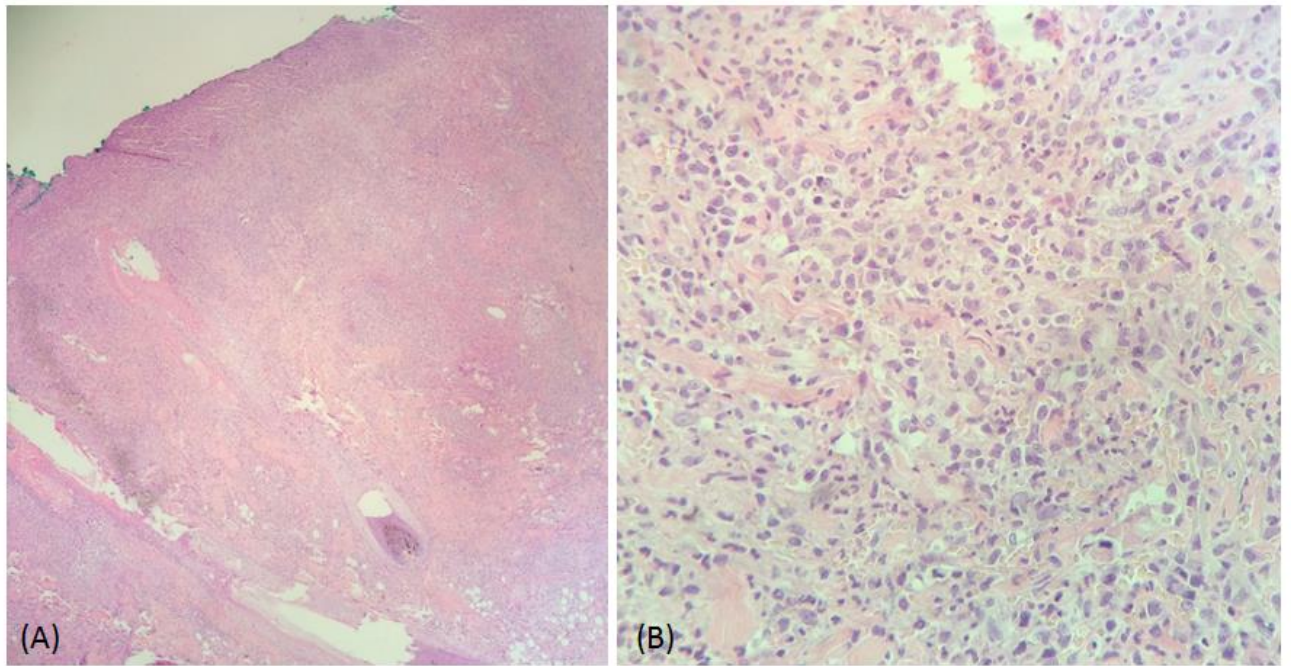


Figura 3: (A) Infiltrado de células linfoides atípicas pequenas e médias na derme profunda (Hematoxilina & Eosina, 40x) (B) Alguns linfócitos pleomórficos grandes (Hematoxilina & Eosina, 400x)

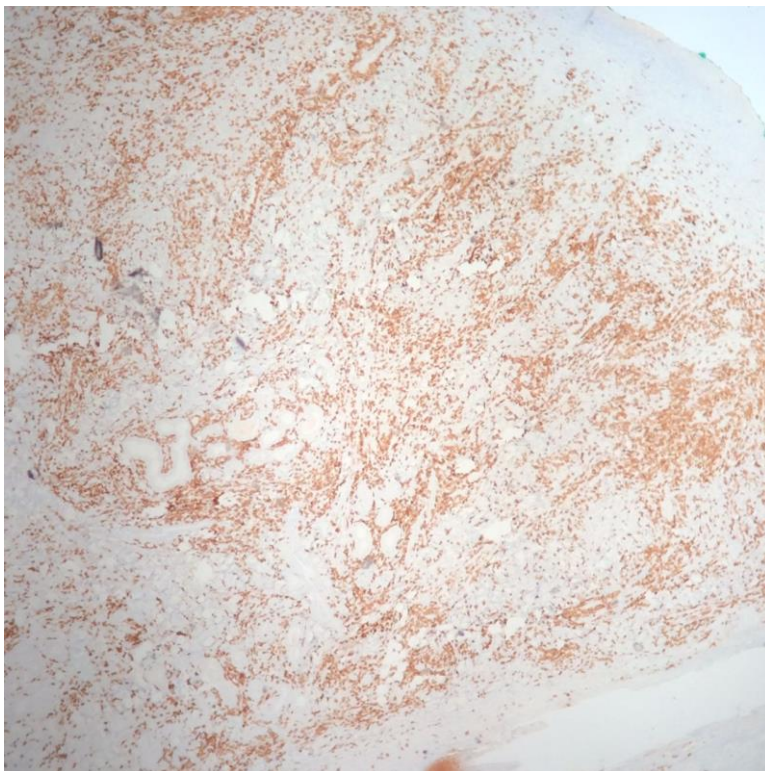


Figura 4: Imuno-histoquímica com positividade para CD3

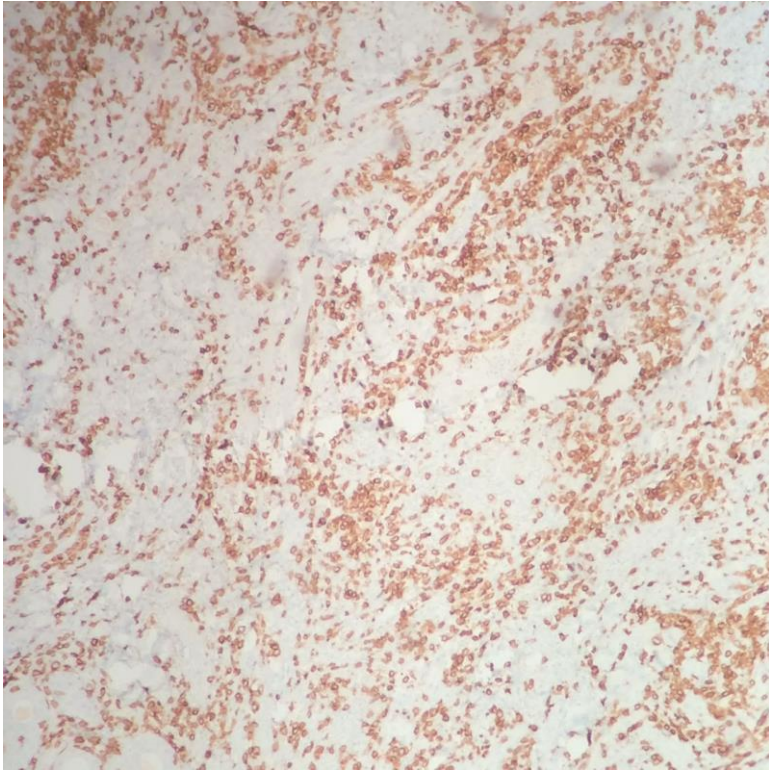


Figura 5: Imuno-histoquímica com positividade para granzima B

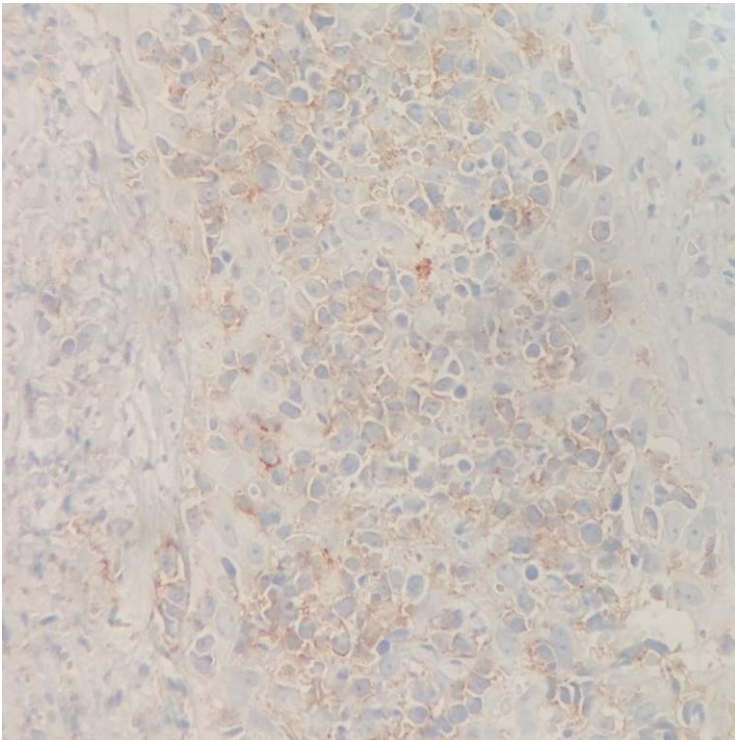


Figura 6: Imuno-histoquímica com positividade fraca para CD56

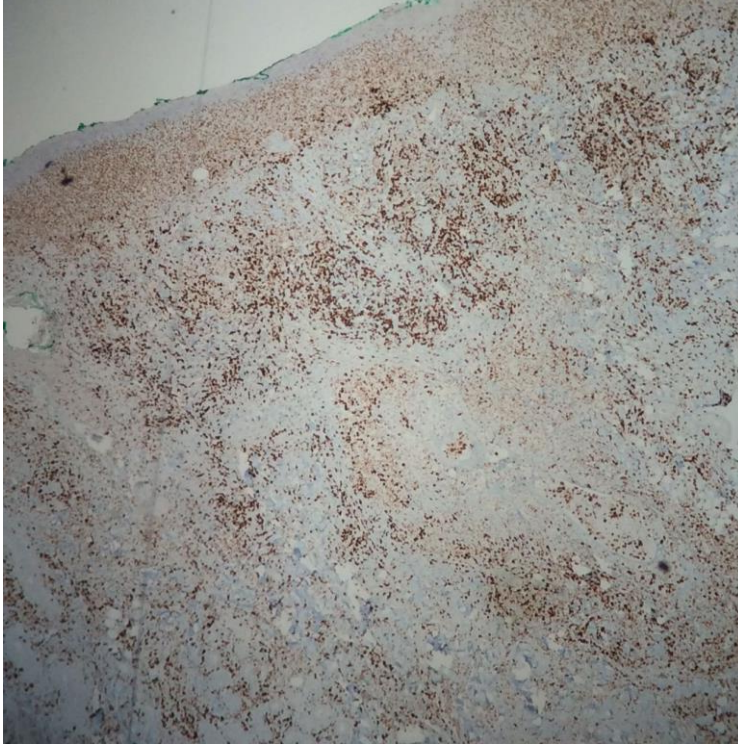


Figura 7: Índice de proliferação celular elevado pelo Ki67 (70%)

Referências bibliográficas

- 1 Miyake MM, Oliveira MV, Miyake MM, Garcia JO, Granato L. Clinical and otorhinolaryngological aspects of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014 Jul-Aug;80(4):325-9.
- 2 Bhatkule MA, Dhawle MS, Kumbhakarna NR, Bindu RS. Nasal natural killer/t cell lymphoma. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014 Sep;30(Suppl 1):292-3.
- 3 Vasconcelos P, Ferreira C, Soares-Almeida L, Filipe P. Multifocal primary cutaneous extranodal NK/T lymphoma nasal type *An Bras Dermatol*. 2016;91(2):219-21.
- 4 Laudien M. Orphan diseases of the nose and paranasal sinuses: Pathogenesis–clinic–therapy. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015;14:Doc04.
- 5 Du J, Ma PP, Wang QY, Chen CX, Li J. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a case report of 7-year natural course and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Aug 1;8(8):9620-8.
- 6 Zou H, Pan KH, Wu L, Pan HY, Ding YH, Zheng MH. Nasal NK/T cell lymphoma presents with long-term nasal blockage and fever: a rare case report and literature review. *Oncotarget*. 2016 Feb 23;7(8):9613-9617.

- 7 Ichikawa S, Takahashi T, Katsushima H, Fukuhara N, Ichinohasama R, Harigae H. Advanced Lymphocyte-rich Classical Hodgkin Lymphoma Complicated with Fatal Hemophagocytic Syndrome. *Intern Med.* 2016;55(2):191-6.
- 8 Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:178-83.
- 9 Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2015 Mar;90(3):220-4.
- 10 Brodtkin DE, Hobohm DW, Nigam R. Nasal-type NK/T-cell lymphoma presenting as hemophagocytic syndrome in an 11-year-old Mexican boy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Dec;30(12):938-40.