

Relato de Caso

LINFOMA NÃO-HODGKIN PRIMÁRIO DE VESÍCULA BILIAR: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

PRIMARY NON-HODGKIN LYMPHOMA OF THE GALLBLADDER:
CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

CARLOS MARCELINO DE OLIVEIRA*; DANIELA DE OLIVEIRA WERNECK RODRIGUES**; KÁTHIA LAVÍNIA
FAJARDO DE MELLO***; ANDRÉ CARVALHO FELÍCIO****; CLÁUDIA VEIGA CHANG****

RESUMO

Os linfomas primários de vesícula biliar são extremamente raros. Relatamos caso de linfoma não-Hodgkin de grandes células B, primário da vesícula biliar, em paciente de 50 anos, do sexo masculino. Os sinais e sintomas foram náuseas, vômitos e emagrecimento de cerca de 8 Kg nos últimos meses, sudorese noturna e dor em cólica no quadrante superior direito do abdome. Na ultrasonografia, observou-se vesícula biliar com presença de “barro” em seu interior. A colangiografia percutânea evidenciou imagem sugestiva de colecistite alitiásica, sendo realizadas laparotomia e colecistectomia. Os exames anatomopatológico e imunohistoquímico definiram o diagnóstico. Além da colecistectomia, realizou-se quimioterapia: ciclofosfamida, hidroxorrubicina, vincristina e prednisona (protocolo CHOP). O paciente faleceu meses após o tratamento. Fez-se revisão da literatura referente ao tema.

Palavras-chave: Linfoma não-Hodgkin; Linfoma de Grandes Células B; Vesícula Biliar.

Os linfomas são neoplasias malignas do tecido linfóide, podendo ser nodais ou extranodais. O trato gastrointestinal, principalmente estômago (58%) e intestino delgado (22%), é o sítio mais comum de envolvimento extranodal.¹⁻⁵

Cerca de 98% das neoplasias da vesícula biliar correspondem a adenocarcinomas⁶, sendo o linfoma primário desse órgão^{1,2,6-12} e das vias biliares^{1,8,13,14} muito raro.

No presente artigo, relatamos caso de linfoma não-Hodgkin de grandes células B, primário de vesícula biliar, com revisão de literatura.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 50 anos, branco, casado, fazendeiro, foi admitido com náuseas, vômitos, emagrecimento (cerca de 8 kg nos últimos meses), sudorese noturna e dor em cólica no quadrante superior direito do abdome. Funções excretoras preservadas. Não havia relato de doença prévia ou história de contato com agentes carcinógenos. História positiva para câncer de estômago e esôfago em familiares de primeiro grau. Não-tabagista e etilista social. Ao exame físico, o paciente estava afebril (36,5°C), acianótico, icterico (+++/4), com mucosas hipocoradas (++/4) e hipohidratadas (++/4). Havia dor à palpação superficial e profunda do quadrante superior

direito, ausência de linfadenomegalias, baço e fígado impalpáveis. Sem outras alterações no exame físico.

Os exames laboratoriais revelaram: hemoglobina 9,5g/dl (VR:13,5-17,5g/dl), leucócitos globais 8400/mm³ (VR:4,5-11x10³/mm³), com diferencial normal, velocidade de hemossedimentação 112 mm/h, desidrogenase láctica 553 U/l (VR:208-378U/l), uréia 88 mg/dl (VR:14-36mg/dl), creatinina 1,4 mg/dl (VR:0,7-1,3mg/dl), AST/TGO 85U/l (VR:10-30U/l), ALT/TGP 56U/l (VR:8-20U/l), fosfatase alcalina 168 U/l (VR:53-128U/l), atividade de protrombina 100%, bilirrubina total 14,30 mg/dl (VR:0,2-1,0mg/dl), bilirrubina conjugada (direta) 9,7 mg/dl (VR:0-0,2mg/dl) e bilirrubina não-conjugada (indireta) 4,6 mg/dl.

A ultra-sonografia de abdome evidenciou vesícula biliar dilatada com a presença de “barro biliar” em seu interior e demais órgãos sem alterações. Foi indicada colangiografia percutânea, que evidenciou imagem sugestiva de colecistite alitiásica, sendo realizadas laparotomia e colecistectomia.

No anatomopatológico, à macroscopia, foi evidenciada vesícula biliar medindo 7 cm, parede brancacenta, firme e elástica, revestida por mucosa esverdeada. À microscopia, constatou-se neoplasia maligna de células redondas infiltrando parede de vesícula biliar, sugestivo de linfoma (Figuras 1 e 2).

A imunohistoquímica resultou fortemente positiva na membrana de quase todas as células neoplásicas, quando se pesquisou o antígeno CD20 de linfócitos B (L26). Essa reatividade demonstrou citoplasma relativamente amplo nessas células, que apresentavam núcleos grandes e redondos, com nucléolos exuberantes. O processo inflamatório infiltrava extensamente a parede da

* Professor Adjunto da Disciplina de Fisiologia da Universidade Federal de Juiz de Fora; Médico-chefe do Serviço de Hematologia do Instituto Oncológico de Juiz de Fora (IOJF); Presidente da Sociedade de Medicina e Cirurgia de Juiz de Fora

** Médica Hematologista do IOJF; Coordenadora da Fundação Hemominas

*** Médica Hematologista do IOJF; Médica da Fundação Hemominas

**** Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

Endereço para correspondência:
Carlos Marcelino de Oliveira
R. Luiz Antônio Tomaz, 299
Bairro Cidade Jardim
Juiz de Fora – MG
CEP: 36026-590
Fax: (32) 3690-8060
E-mail: marcelino@artnet.com.br

vesícula biliar com acometimento de mucosa bem menos intenso que o das demais túnicas, sendo relativamente raras as figuras de agressão do epitélio, de glândulas ou pregas mucosas. Escassos agrupamentos de linfócitos pequenos mostraram positividade para o antígeno CD3 de linfócitos T (policlonal). Não houve positividade para o CD30 (antígeno KI-1 - BER-H2), CD15 (antígeno associado aos granulócitos e a células de Reed-Sternberg - BG 7) e citoqueratinas de alto e baixo peso molecular (AE1/AE3).

Figura 1 - Neoplasia de células redondas infiltrando parede de vesícula biliar: HE, aumento original 40x

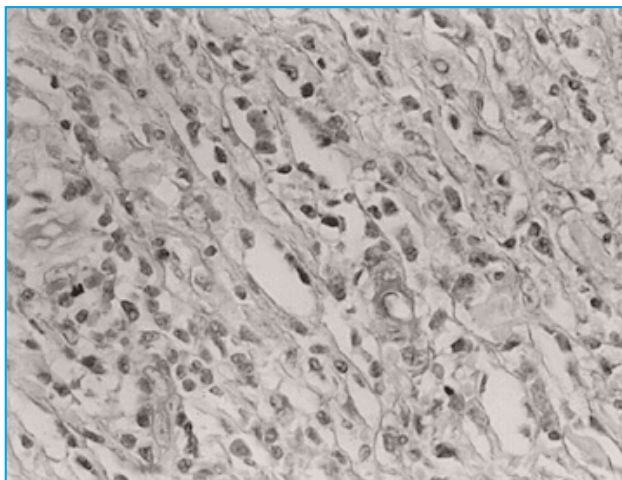
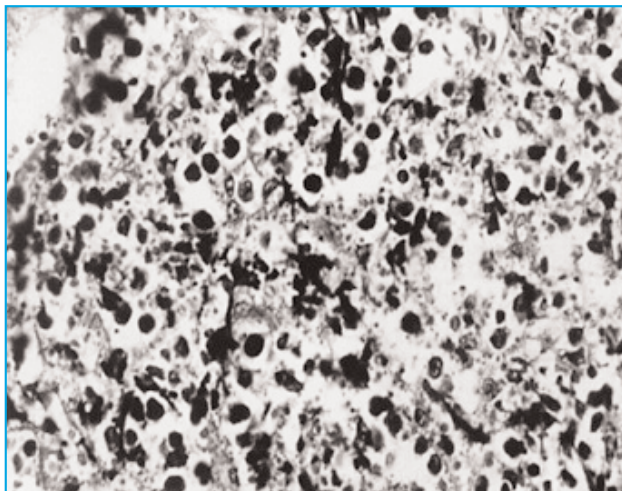


Figura 2 - Neoplasia de células redondas infiltrando parede de vesícula biliar: Wright, aumento original 40x



Com base, portanto, no perfil imunohistoquímico, a neoplasia foi caracterizada como linfoma não-Hodgkin de grandes linfócitos B. Após exames complementares de imagem (radiografia de tórax e ultra-sonografia de abdo-

me e pelve), mielograma e biópsia de medula óssea, não foi evidenciado envolvimento neoplásico em nenhum outro local, classificando-se o linfoma como IEB de Ann Arbor. O paciente foi submetido a quimioterapia com o esquema CHOP (ciclofosfamida, hidroxorrubicina, vincristina e prednisona). Meses após, apresentou queda progressiva do estado geral, evoluindo para o óbito.

DISCUSSÃO

O linfoma primário de vesícula biliar é extremamente raro,^{1,2,6-12} tendo sido descrito, pela primeira vez, em 1904, por Landsteiner.¹⁵ Segundo Chatila et al., até 1996 havia relato na literatura inglesa de 20 casos de linfoma não-Hodgkin de vesícula biliar,² sendo apenas nove adequadamente documentados: cinco casos eram de linfoma linfocítico, um de linfoma angiotrópico, um caso de linfoma de células reticulares e dois casos de linfoma de tecido linfóide, associado à mucosa (MALT). De 1996 até a presente data, foram relatados apenas mais dois casos na literatura com documentação satisfatória,^{2,16} sendo um caso de linfoma de grandes células B e um de linfoma MALT.

A revisão sobre linfoma primário de vesícula biliar é extremamente difícil pela diversidade de terminologias utilizadas, principalmente nos relatos de caso que precederam à Working Formulation (1982).^{8-11,15,17,18} Encontramos apenas dois casos de linfoma de grandes células B na literatura.^{2,19}

Não há acometimento preferencial do linfoma de vesícula biliar por nenhum dos sexos.² Nota-se, entretanto, discreta prevalência no sexo feminino, com faixa de idade variando de 24 a 79 anos.^{1,2,6-12,15-18}

Entre as manifestações clínicas observadas, a maioria dos pacientes inicia com quadro de náuseas, vômitos e dor no quadrante superior direito do abdome, sendo esta a manifestação mais comum.^{1,2,6,7,10-12,16-19} Vários autores já relataram colecistite como uma das manifestações das neoplasias de vesícula biliar.^{1,6,9,11,15,17,19} Icterícia, colelitíase e ascite também podem estar presentes.^{2,6,7,11,12,15,16} A maioria dos pacientes evolui para o óbito em curto período de tempo após a cirurgia, tendo sido constatado melhor prognóstico naqueles com linfoma MALT.²

Segundo Mosnier et al.⁷, os linfomas malignos da vesícula biliar se originariam a partir de colecistite folicular crônica, uma variante da colecistite crônica, caracterizada pela presença de folículos linfóides reativos.⁷ Esse processo seria semelhante ao que ocorre em linfomas MALT de baixo grau de outros órgãos, como na gastrite crônica, tireoidite de Hashimoto e sialadenite mioepitelial.¹² Essa fisiopatogenia aplica-se de forma mais plausí-

vel aos linfomas MALT, carecendo-se de explicações mais convincentes para origem dos linfomas não-MALT.

Em série de 1269 casos de linfoma, observou-se em trinta o comprometimento da vesícula biliar pelo linfoma decorrente de invasão secundária e nenhum caso de linfoma primário deste órgão,⁵ o que está de acordo com a literatura, em que a maioria dos linfomas é secundária a um processo disseminado.^{10,12,14}

A maioria dos casos em que se detecta linfoma primário de vesícula biliar correlaciona-se com indicações de colecistectomia.¹¹ Se para o caso aqui relatado não fosse indicada colecistectomia em fase inicial, provavelmente teria sido dado o diagnóstico de linfoma acometendo secundariamente esse órgão. Assim, é válido questionar se o linfoma primário de vesícula biliar não seria entidade subdiagnosticada por sua rápida evolução.

SUMMARY

Primary lymphomas of the gallbladder are extremely rare. One case of primary large B cells lymphoma of the gallbladder in a 50-year-old male patient is described. Nausea, vomiting, weight loss (8 kg in the last few months), nocturnal sweating and pain in the right upper quadrant of the abdomen were reported. Ultrasonographic examination showed "biliary sludge". Percutaneous cholangiography revealed a suggestive image of acalculous cholecystitis. Laparotomy and cholecystectomy were performed. Histopathological examination and immunohistochemistry defined the diagnosis. Beyond cholecystectomy, chemotherapy was instituted: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP protocol). In spite of the treatment, the patient died a few months later.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma; Large B cell lymphoma; Gallbladder.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Friedman EP, Lazda E, Grant D, Davis J. Primary lymphoma of the gallbladder. *Postgrad Med J* 1993; 69: 585-7.
- 2- Chatila R, Fiedler PN, Vender RJV. Primary lymphoma of the gallbladder: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(10):2242-4.
- 3- Au E, Ang PT, Tan P et al. Gastrointestinal lymphoma – a review of 54 patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1997; 26:758-61.
- 4- Casado MJM, Oláiz AP, Rey PD. Linfoma del tracto gastrointestinal. *Sangre* 1998; 43 (6):493-505.
- 5- Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. *Medicine* 1961; 40:31-84.
- 6- Laurino L, Melato M. Malignant angioendotheliomatosis (Angiotropic lymphoma) of the gallbladder. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 417:243-6.
- 7- Mosnier JF, Brousse N, Sevestre S et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue arising in the gallbladder. *Histopathology* 1992; 20:273-5.
- 8- Slyck EJV, Schuman BM. Lymphocytic lymphosarcoma of the gallbladder. *Cancer* 1972; 30:810-6.
- 9- Botha JBC, Kahn LB. Primary lymphoma of the gall bladder. Case report and review of the literature. *S Afr Med J* 1974; 48:1345-8.
- 10- Gillespie JJ, Ayala AG, MacKay B, Silliman YE. Diagnosis of lymphoma from a cholecystectomy specimen: case report and review of the literature. *South Med J* 1977; 70(3):353-4.
- 11- Carpentier Y, Lambilliotte JP. Primary sarcoma of the gallbladder. *Cancer* 1973; 32(2):493-7.
- 12- McCluggage WG, Mackel E, McCusker G. Primary low grade malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of gallbladder. *Histopathology* 1996; 29:285-7.
- 13- Tartar VM, Balfe DM. Lymphoma in the wall of the bile ducts: radiologic imaging. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 53-7.
- 14- Brouland JP, Molimard J, Nemeth J, Valleur P, Galian A. Primary T-cell rich B-cell lymphoma of the common bile duct. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423:513-7.
- 15- Yasuma T, Yanaka M. Primary sarcoma of the gallbladder – report of three cases. *Acta Pathol Jpn* 1971; 21(2):285-304.
- 16- Bickel AB, Eitan A, Tsilman B, Cohen HI. Low-grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) arising in the gallbladder. *Hepato-Gastroenterol* 1999; 46:1491-2112.
- 17- Hussain AS, English WE, Lytle LH, Thomas DW. Pseudolymphoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 1976; 65:152- 5.
- 18- Vaitinen E. Sarcoma of the gallbladder. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1972; 61:186-9.
- 19- Tishler M, Rhamani R, Shilo R, Armon S, Abramov AL. Large-cell lymphoma presenting as acute cholecystitis. *Acta Haemat* 1987; 77:51-2.