

Linfoma não-Hodgkin de células do manto: relato de caso

Mantle cell non-Hodgkin's lymphoma: case report

Luciano Carvalho Campos¹, Diocésio Alves Pinto de Andrade²

RESUMO

Relata-se o caso clínico de paciente feminino, de 80 anos de idade, com o diagnóstico inicial de pênfigo vulgar. Após um ano de evolução, identificou-se linfoma de células do manto. Trata-se de linfoma não-Hodgkin agressivo com resposta quimioterápica limitada e prognóstico ruim. A obtenção do diagnóstico exigiu extensa propedêutica inicial (biópsias de lesão de pele de medula óssea e de linfonodo inguinal e ultrassonografia abdominal), que não estabeleceu diagnóstica. Evoluiu com linfocitose, tendo sido submetida à imunofenotipagem, que permitiu o diagnóstico. A quimioterapia inicial consistiu de fludarabina, entretanto, em decorrência de efeito adverso (pancitopenia), necessitou de hemotransusão e fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF).

Palavras-chave: Linfoma não-Hodgkin; Linfoma de Célula do Manto; Imunofenotipagem.

¹ Hematologista pelo Hospital das Clínicas da UFMG; Membro do Serviço de Onco-Hematologia da Santa Casa de Lavras
² Médico Residente. R-2. Oncologia do Hospital do Câncer de Barretos - SP.

ABSTRACT

An eighty-year-old woman initially presented with skin lesions suggestive of Pemphigus vulgaris, one year later diagnosed as mantle cell lymphoma. Even after extensive investigation (skin lesion biopsy, abdominal ultra-sound, myelogram, bone marrow biopsy and inguinal lymph node biopsy) no diagnosis could still be firmed. At that time, however, the patient presented lymphocytosis, which leads to immunophenotyping, eventually defining the above-mentioned diagnosis. Fludarabine was selected for initial therapy, but the patient didn't tolerate it well (pancytopenia) and needed to receive blood transfusion and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). It is a non-Hodgkin's aggressive lymphoma with bad response to chemotherapy and poor prognoses.

Key words: *Lymphoma, Non-Hodgkin; Lymphoma, Mantle-Cell; Immunophenotyping.*

INTRODUÇÃO

Os linfomas de células do manto (LCM) são neoplasias linfoides usualmente disseminadas ao diagnóstico, que representam aproximadamente 6% dos linfomas não-Hodgkin (LNHs). São incuráveis e de comportamento agressivo, com sobrevida média de três a cinco anos. Os pacientes são, comumente, masculinos, com idade mediana de 60 anos, apresentando sintomatologia B, linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia e infiltração da medula óssea. Pode haver envolvimento do trato gastrointestinal com múltiplos pólipos linfomatosos.

O objetivo deste relato é mostrar as características clínicas e imunofenotípicas de um caso de LCM e discutir a respeito de seu tratamento.

Instituição:
Santa Casa de Misericórdia de Lavras
Endereço para correspondência:
Luciano Carvalho Campos
Rua Dra. Dâmina 21, sala 205
Lavras-MG
CEP 37200.000
E-mail: lucarcam@bol.com.br

RELATO

Paciente feminina, de 80 anos de idade, leucodérmica, costureira aposentada, inicialmente com características clínicas de pênfigo vulgar (Figura 1) em abril de 2001. Ao exame clínico, foi constatada esplenomegalia. Após realização de alguns exames laboratoriais, diagnosticou-se anemia normocítica leve (hemoglobina: 10,5 g/dL), leucopenia ($3.300/\text{mm}^3$ (segmentados: $1.502/\text{mm}^3$; linfócitos: $1.297/\text{mm}^3$), plaquetopenia ($76.000/\text{mm}^3$) e leve aumento de gamaglobulinas 2,2; (valor de referência: 0,5-1,6) à custa de IgG.



Figura 1 - Lesões de pele sugestivas de pênfigo vulgar.

Foi realizada ultrassonografia abdominal, que mostrou esplenomegalia (comp. longitudinal: 199 mm; valor de referência: 120 mm), colelitíase, linfadenomegalia para-aórtica esquerda e periportal. A seguir, foi submetida ao mielograma (normocelular, índice G/E: 2,0 e maturação normoblástica), biópsia de medula óssea (celularidade aumentada, sem distúrbios de topografia, maturação, fibrose ou evidências de infiltração neoplásica) (Figura 2) e biópsia de linfonodo inguinal (hiperplasia reacional). A imuno-histoquímica da lesão bolhosa foi compatível com pênfigo vulgar. Outros exames laboratoriais, como fator antinuclear, anticorpo antiendomísio e anticorpo anti gliadina não apresentaram alterações. A μ_2 -microglobulina estava aumentada (5,5; valor de referência <2,6).

A paciente evoluiu com aumento da leucometria ($9.800/\text{mm}^3$; 68% de linfócitos). Foi realizada imunofenotipagem de sangue periférico, com o seguinte resultado: Células linfoides de linhagem B (CD 19+, CD 22+, CD 10-) e coexpressão de CD 5+ e Ig monoclonais Kappa de intensidade moderada. São CD 79b+, CD 23-, FMC 7-. Compatível com LNH de zona do manto.

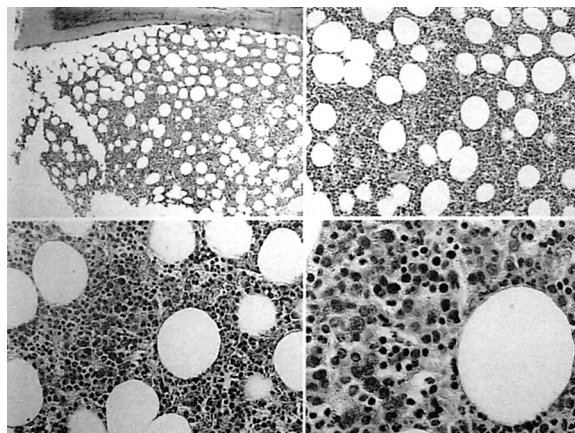


Figura 2 - Biópsia de medula óssea.

A paciente recebeu fludarabina $25\text{mg}/\text{m}^2$ por cinco e dois dias, respectivamente, em maio e em junho de 2002. Foi necessária a administração de hemotransfusão e de filgrastima. Evoluiu com esplenomegalia, leucocitose, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, ascite, derrame pleural à esquerda. Faleceu em novembro de 2002.

DISCUSSÃO

Os linfomas não-Hodgkin (LNHs) constituem grupo heterogêneo de neoplasias originadas de linfócitos T ou B. A sua classificação histológica é complexa, sendo utilizados vários sistemas para este fim. O LCM está entre as neoplasias linfoides de células B periféricas, de acordo com o Grupo REAL (*Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*) (OMS).¹

São constituídos, morfologicamente, por linfócitos pequenos, com contorno nuclear irregular e nucléolo pouco evidente. Possuem, usualmente, padrão de crescimento difuso, algumas vezes nodular e raramente apresentam transformação para linfoma de grandes células (variante blastoide).²

A imunofenotipagem é de grande utilidade diagnóstica e se caracteriza por: CD19, CD20, CD22, FMC-7, Bcl-2 e CD5 positivos, CD23 negativo em contraste com a leucemia linfocítica crônica e CD10 negativo, o que auxilia no diagnóstico diferencial com os linfomas foliculares.³

Nota-se, ao estudo citogenético, em cerca de 50 a 70% dos casos, a presença de translocação t(11;14) (q13;q32). Esse fenômeno promove rearranjo bcl-1/PRAD1 no cromossoma 11, levando à expressão da proteína ciclina D1. A demonstração dessa proteína é

praticamente diagnóstica de LCM. As células observadas na tricoleucemia podem expressar a ciclina D1, mas não há translocação t(11;14). A translocação referida pode ser observada na leucemia linfocítica crônica, leucemia pró-linfocítica e mieloma múltiplo.³

Não há evidência convincente de cura com os esquemas convencionais de quimioterapia e os pacientes devem ser encorajados a participar de protocolos de estudo multicêntricos para estudo de terapêutica mais adequada.

A terapêutica instituída revela, em estudo retrospectivo realizado pela *South West Oncology Group* (SWOG) e pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), ausência de vantagem na adição de antraciclina a ciclofosfamida, vincristina e prednisona. Vários estudos preferem utilizar na terapêutica a associação CHOP (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina e prednisona) na indução, quando é esperada boa resposta global entre 50 a 80% (Tabela 1). São também usados os análogos da purina, como a fludarabina, com taxa de boa resposta terapêutica próxima de 41% dos pacientes. A utilização de anticorpo monoclonal antiCD20, como o rituximab, tem taxa de boa resposta terapêutica entre 20 e 38% dos pacientes.^{4,7}

Tabela 1 - Esquema terapêutico e taxa de resposta

Esquemas terapêuticos	Taxa de resposta global
CHOP	50 a 80%
Fludarabina	41%
Rituximab	20 a 38%
CHOP+Rituximab	97%

Em um estudo preliminar feito por Howard *et al.* utilizando CHOP associado ao rituximab, houve alta taxa de resposta (97% dos pacientes, mas 70% deles recaíram precocemente), com remissão molecular em 48%. Esses dados sugerem ser esta uma boa opção terapêutica e ainda boa oportunidade de conseguirem-se células-tronco periféricas para pos-

sível transplante de medula óssea. Como terapêutica paliativa, pode-se também utilizar clorambucil via oral em pacientes com mais de 70 anos de idade e com comorbidades.⁶

As experiências com transplante de medula óssea autólogo utilizaram baixo número de pacientes e todos recidivaram precocemente. O transplante alogênico possui índice de recorrência mais baixo que o autólogo. Em publicação feita por Khouri *et al.*⁴, que usaram hiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona) seguido por transplante alogênico de medula óssea, notou-se sobrevida livre de eventos por três anos em 92% dos pacientes sem tratamento prévio e em 25% nos previamente tratados. Essa modalidade terapêutica mostra-se promissora em pacientes com LCM não tratada.^{1,4,7}

REFERÊNCIAS

- Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskervas F, Glader B. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Weisenburger DD, Kim H, Rappaport H. Mantle-zone lymphoma: a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. *Cancer*. 1982; 49:1429-38.
- Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC, Meerwaldt JH, Hagenbeek A, van Glabbeke M, *et al.* Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-hodgkin's lymphoma subtypes. *J Clin Oncol*. 1995; 13:2819-26.
- Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, Pugh WC, Korbling M, *et al.* Hyper-cvad and high-dose methotrexate/citarabine followed by stem-cell transplantation: an active regime for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998; 16:3803-09.
- Decaudin D, Bosq J, Tertian G, Nedellec G, Bennaceur A, Venuat AM, *et al.* Phase II trial of Fludarabine Monophosphate in Patients With Mantle-Cell Lymphomas. *J Clin Oncol*. 1998; 16:579-83.
- Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Freedman AS, Neuberg D, Gribben JG, Mauch P, Soiffer RJ, Fisher DC, *et al.* High-Dose Chemoradiotherapy and Anti-B-Cell Monoclonal Antibody-Purged Autologous Bone Marrow Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: No Evidence for Long-Term Remission. *J Clin Oncol*. 1998; 16:13-8.