



Caso clínico

Linfoma extranodal tipo nasal de células T/Natural Killer acometendo mucosa oral de paciente com histórico de Leishmaniose

Marcos Antonio Fernandes^{a,*}, Satiko Takano Peixoto^a, Nayra da Silva Freitas^a,
Tatiana Nayara Libório-Kimura^b, Luiz Carlos de Lima Ferreira^{a,b}
e Jorge Augusto de Oliveira Guerra^a

^a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Amazonas, Brasil

^b Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas, Centro Manaus, Amazonas, Brasil

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 11 de maio de 2015

Aceite a 4 de novembro de 2015

On-line a 15 de dezembro de 2015

Palavras-chave:

Linfoma extranodal de células
T/Natural Killer

Infeções por vírus Epstein-Barr
Imunoistoquímica

Keywords:

Lymphoma
extranodal Natural Killer/T-Cell
Epstein-Barr virus infections
Immunohistochemistry

R E S U M O

O presente estudo relata o caso de um paciente do sexo masculino, 40 anos de idade, com diagnóstico prévio de Leishmaniose cutâneo-mucosa. No momento do exame, o mesmo apresentou lesão em cavidade nasal estendendo-se ao palato e região orbitária, com quadro de disfagia, perda ponderal e caquexia. O diagnóstico da lesão nasal e oral foi desafiador e inicialmente confundido com Leishmaniose; porém, o diagnóstico final de linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal, atingindo mucosa oral foi estabelecido por meio de biópsias sucessivas, reações imunoistoquímicas e positividade para EBV. O paciente evoluiu para óbito após 3 meses do diagnóstico.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Extranodal nasal Natural Killer/T-Cell lymphoma affecting oral mucosa of a patient with history of Leishmaniasis

A B S T R A C T

The present study reports a case of a 40-year-old male patient with a previous diagnosis of mucocutaneous leishmaniasis. Upon examination, the patient had lesions in the nasal cavity extending to the palate and orbital region with dysphagia, weight loss and cachexia. The diagnosis of the oral and nasal lesion was challenging and initially mistaken with leishmaniasis, however the final diagnosis of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type,

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: marcosfernandes2013@yahoo.com.br (M.A. Fernandes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpemd.2015.11.002>

1646-2890/© 2015 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

affecting oral mucosa was established through successive biopsies, immunohistochemical reactions and positivity for EBV. The patient died three months after the diagnosis.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) são doenças malignas linfoproliferativas. Segundo classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicada em 2001 e atualizada em 2008, o LNH é subdividido em maduros e imaturos, e de acordo com as células principais, como de células B e de células T; entre eles, os linfomas de células T/Natural Killer (NK)¹.

Linfoma de células T/NK, tipo nasal (LNKTN), é um LNH que atinge, preferencialmente, o trato respiratório superior, sendo a cavidade nasal e os seios paranasais os principais locais afetados².

O LNKTN ocorre, predominantemente, em homens de meia-idade, idade média de 44 anos e relação de 3:1 em relação as mulheres, estando associado a mau prognóstico e, muitas vezes, óbito do paciente^{2,3}. É uma doença muito incomum na América do Norte e na Europa, onde representa menos de 1% dos LNH. Na Europa, a sua prevalência foi estimada como sendo menor do que 1-9 casos/1.000.000 de habitantes⁴. Esta doença caracteriza-se por ser uma úlcera necrotizante com características inflamatórias, angiocêntrica, angiodestrutiva, que se estende até estruturas ósseas na região central da face com crescimento centrífugo^{2,5}. Há evidência da associação da infecção do vírus Epstein-Barr (EBV) com a patogênese da doença². É importante fazer o diagnóstico diferencial do LNKTN com doenças infecciosas³, granulomatosas, autoimunes e neoplásicas, tais como: Leishmaniose, sífilis, tuberculose, granulomatose de Wegener, adenocarcinoma de células escamosas e destruição nasal por abuso de cocaína⁶.

O diagnóstico do LNKTN é difícil, em função da necrose tecidual fibrinosa encontrada no local afetado, o que dificulta a coleta adequada da lesão na biópsia e, geralmente, inviabiliza o fornecimento de tecido viável para a análise histopatológica⁷. A imunoistoquímica é fundamental para o diagnóstico da doença e comumente estabelece seu diagnóstico definitivo⁶. Em 95% dos casos, a imunoistoquímica pode confirmar o diagnóstico de LNKTN, através da positividade para os antígenos de células T, sobretudo *Cluster of differentiation* (CD)3 e CD5, sendo CD56 mais específico para NK, além da presença do EBV, que é comumente identificado por hibridização *in situ*^{1,2}.

O objetivo deste estudo foi destacar o desafio diagnóstico de um caso de LNH de células T/NK, extranodal, tipo nasal, estendendo-se ao palato duro de um paciente cuja lesão foi inicialmente confundida com lesão infecciosa, tendo seu diagnóstico estabelecido, por meio de biópsias sucessivas, reações imunoistoquímicas e positividade para EBV.

Relato de caso

Paciente G.F.N., sexo masculino, 40 anos, natural de Humaitá, Amazonas (AM), apresentou história de Leishmaniose cutânea (LC) há 18 anos, sendo a doença tratada com medicação caseira à base de copaíba e andiroba. Em 2011, o paciente iniciou quadro clínico de obstrução nasal, rinorreia purulenta e eliminação de crostas em fossas nasais. Em agosto de 2012, procurou o ambulatório da Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), em Manaus/AM, tendo diagnóstico sugestivo de LC mucosa (LCM) através de biópsia de mucosa nasal, realizando tratamento com antimoniais, com melhora do quadro. Neste mesmo ano, após quadro de cefaleia frontomaxilar, obstrução nasal, rinorreia mucopurulenta, foi feito o diagnóstico de sinusite, sendo internado para tratamento com Ceftriaxona, inicialmente, na dose de um grama (g), em uso endovenoso de 12 em 12 horas; e, após o quinto dia, como não havia resposta terapêutica satisfatória, foi associado a Clindamicina na dose endovenosa de 600 miligramas (mg) de 12 em 12 horas; após 15 dias de internação, recebeu alta hospitalar com melhora clínica.

Em abril de 2013, apresentou piora do quadro, com disfagia para sólidos, perda ponderal de 21 quilos e surgimento de lesão em região supraorbitária direita, com ponto de drenagem de secreção seropurulenta. Procurou novamente a FMT-HVD e, na consulta, apresentava estado geral regular, lúcido e orientado no tempo e espaço, afebril, hipocorado (+ 2/4+), acianótico, anictérico, mucosas polipoides obstruindo ambas as narinas, rinorreia mucopurulenta, além de lesões atroficas em membro inferior direito, compatíveis com cicatrizes da LC prévia.

Na oroscopia, observaram-se lesões granulomatosas e ulceradas atingindo palato duro e mole, com comunicação para a cavidade nasal e destruição da úvula (fig. 1). A videolaringoscopia mostrou lesões granulomatosas entremeadas por pólipos hemorrágicos, atingindo principalmente parede posterior da faringe e intenso infiltrado inflamatório em epiglote, laringe posterior e pregas vocais. Não foi possível realizar nasofibrosopia, pois as cavidades nasais estavam preenchidas com lesões polipoides e rinorreia purulenta. O resultado do teste rápido de HIV foi não reagente.

A tomografia computadorizada (TC) dos seios da face (figs. 2 e 3) mostrou formação expansiva com atenuação homogênea de partes moles ocupando rinofaringe e todas as cavidades paranasais, indissociável dos cornetos nasais inferiores e médios, não possuindo limites definidos e obliterando os complexos óstios meatais, levando a um alargamento dos infundibulos maxilo-etmoidais, adelgaçamento das estruturas ósseas, parecendo haver comprometimento do septo nasal. No palato duro notou-se área de erosão tecidual reposicionando a úvula e causando estreitamento da rinofaringe.



Figura 1 – Aspeto clínico: lesão necrosante em palato duro, com destruição de úvula e lesões granulomatosas.

O paciente foi tratado para LCM com base na clínica, teste Montenegro positivo (10mm) e exame histopatológico da mucosa nasal e oral sugestivo de LCM. Foi realizado um esquema de Anfotericina B e associação dos seguintes antimicrobianos (para tratamento de infecções secundárias): Oxacilina (500 mg de 6 em 6 horas [h]), Ceftazidima (1 g de 8 em 8 h), Cefepime (1 g de 12 em 12 h), Ciprofloxacino (500 mg de 12 em 12 h) e Clindamicina (600 mg de 12 em 12 h), sem melhora satisfatória do quadro clínico. Um fragmento de mucosa oral foi submetido a cultura e PCR para pesquisa de Leishmaniose; porém, mostraram-se negativos. Paciente evoluiu com piora progressiva durante internação, com disfagia para líquidos e caquexia. Após sangramento abundante das lesões orais, optou-se pela realização de nova biópsia de mucosa do palato

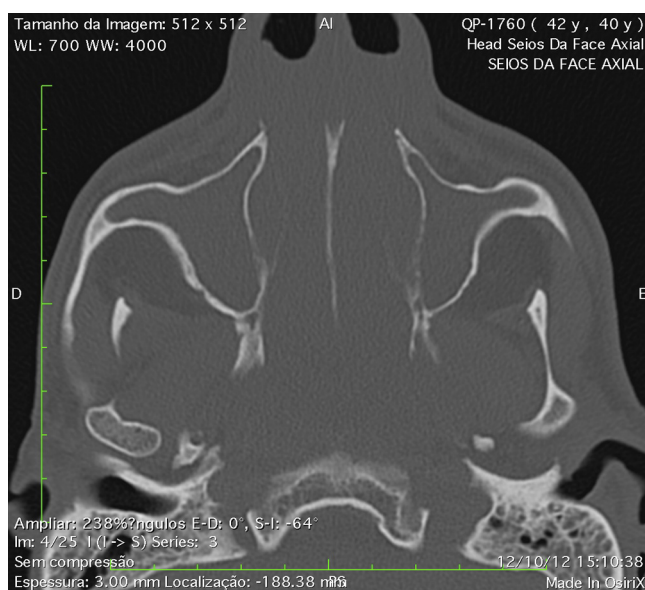


Figura 2 – Tomografia computadorizada dos seios paranasais: corte axial mostrando lesão expansiva ocupando seios esfenoidais com extensão para rinofaringe.



Figura 3 – Tomografia computadorizada dos seios paranasais: corte coronal mostrando lesão expansiva ocupando seios maxilares e etmoidais, assim como cavidade nasal com desvio do septo nasal para direita.

duro, uma vez que havia dificuldade de biópsia da região nasal, em função da necrose e secreção seropurulenta.

No exame histopatológico do palato duro, observou-se fragmento revestido por epitélio ulcerado e presença de neoplasia linfóide infiltrando cório subjacente, além de células grandes e intermediárias de núcleos atípicos, hiper cromáticos, de contornos irregulares, e escasso citoplasma infiltrando e destruindo estruturas glandulares. Notou-se ainda presença de figuras de mitoses, restos apoptóticos e focos de necrose (fig. 4). O estudo imunoistoquímico revelou positividade para os marcadores CD3 (fig. 5), CD68, granzima B, ki-67 (40-70%) e positividade focal para CD56, além de positividade para EBV por meio de hibridização *in situ* (fig. 6). Adicionalmente, a

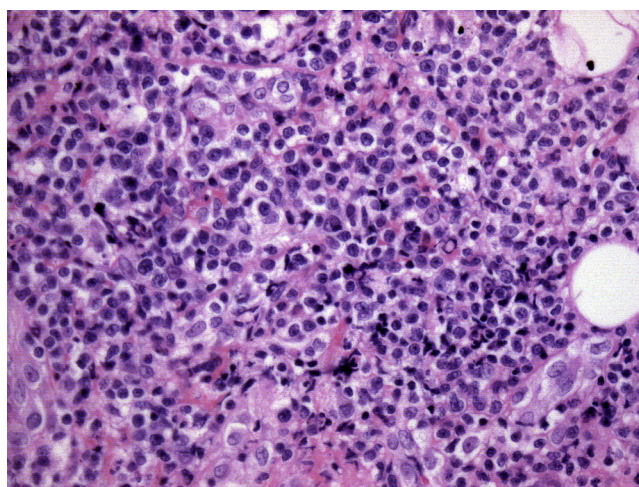


Figura 4 – Microfotografia em mucosa oral de palato duro: presença de infiltrado composto por uma mistura de células linfóides atípicas de tamanhos variados de permeio a plasmócitos, histiócitos e eosinófilos com distribuição angiocêntrica (H&E 400 X).

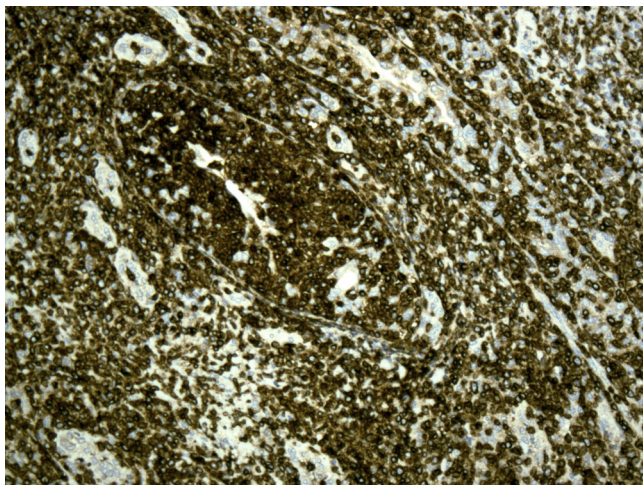


Figura 5 – Estudo imunoistoquímico em mucosa oral de palato duro: expressão para marcador CD3 positivo (100 X).

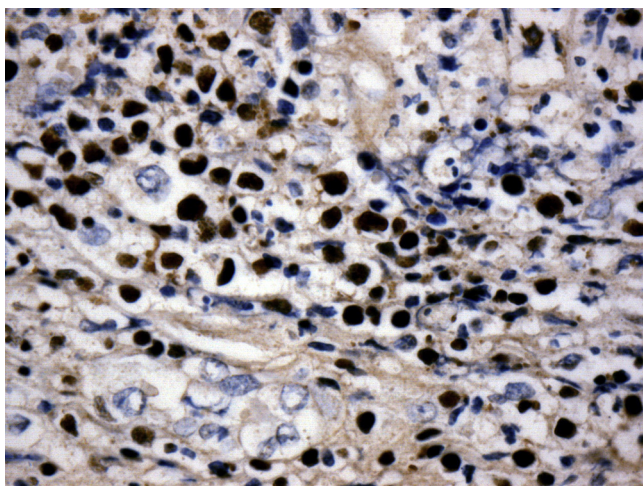


Figura 6 – Estudo de hibridização in situ positivo para pesquisa de EBV (400 X).

imunoistoquímica mostrou-se negativa para CD20 e ciclina D1. Com base nesses achados, o diagnóstico foi consistente com LNKTN, feito estadiamento, segundo Ann Arbor, sendo classificado como IIB.

Após diagnóstico, o paciente optou por ser transferido para continuidade de tratamento com quimioterapia e radioterapia em outro município, evoluindo para óbito após 3 meses.

Discussão e conclusões

O LNKTN é um dos linfomas mais agressivos e raros na população ocidental. Há maior incidência em adultos mais velhos, sobretudo homens, sendo este um fator de risco para a doença, o que corrobora com as características encontradas em nosso paciente^{1,7,8}.

De maneira semelhante a outros trabalhos publicados na literatura, nota-se a dificuldade no diagnóstico do LNKTN, devido à sintomatologia inespecífica da doença,

representada por dor em orofaringe, odinofagia, obstrução nasal, rinorreia purulenta, epistaxe e cefaleia. Na maioria das vezes, uma única biópsia não é suficiente para o diagnóstico da doença, devido a extensas áreas de necrose tecidual comumente observadas. Dessa forma, é necessária mais de uma intervenção para análise do material coletado, retardando tanto o diagnóstico quanto o tratamento e, consequentemente, levando a um prognóstico reservado para o paciente^{9,10}.

Como o desafio em diagnosticar precocemente o LNKTN se dá pelos sintomas iniciais serem inespecíficos, pode haver confusão com doenças infecciosas, sendo uma delas a Leishmaniose⁶. Além disso, as lesões necróticas na mucosa nasossinusal, juntamente com o edema e a destruição de estruturas adjacentes, sugerem a realização de múltiplas biópsias por dificultarem a coleta de material de boa qualidade para a realização da análise histopatológica. Com isso, é imprescindível realizar o diagnóstico diferencial dessa malignidade com doenças crônicas e de difícil controle na região nasal.¹¹

A clínica da doença avançada inclui sinais de febre, perda de peso, avanço do infiltrado para outras áreas da face, principalmente da linha média, havendo doentes que apresentam quadro extranasal isolado. O quadro de sinusite crônica refratária ao tratamento pode ser decorrente do LNKTN já instalado^{2,5-7}.

O primeiro fragmento de tecido retirado da mucosa nasal e oral do paciente foi sugestivo de LM, que somado a história de lesão cutânea anterior e um teste de Montenegro positivo (10 mm), levou a primeira hipótese de LCM. No entanto, a falta de resposta aos medicamentos utilizados, o resultado da cultura e PCR negativos para LCM, além do agravo das lesões orais, conduziu a uma nova biópsia dessa região, onde os achados fundamentaram o diagnóstico tardio de LNKTN, por meio da histopatologia, imunoistoquímica e hibridização *in situ*, sendo estes complementados pelo exame prévio de TC, que auxiliou no estadiamento do tumor.⁵

O exame histopatológico e a imunoistoquímica foram decisivos para a confirmação do diagnóstico de LNKTN neste paciente²⁻⁶. A caracterização do fenótipo foi feita pela imunoreatividade de marcadores como o CD3 (molécula ligada ao receptor de células T), CD56 focalmente positivo (marcador prototípico de células NK), Granzima B (serino-proteíase sintetizada especificamente no linfócito T citotóxico) e CD68 (marcador de macrófagos associados a tumores). Por outro lado, o CD20 (marcação de células B) foi negativo, favorecendo o diagnóstico de linfoma da linhagem de células T. Adicionalmente, foi verificada taxa de proliferação das células tumorais variando de 40-70%, através do ki-67, o que demonstra grande atividade tumoral, sendo este resultado condizente com a literatura^{2,6,12}.

A presença do EBV, verificada por hibridização *in situ* nos fragmentos analisados, também foi fundamental para o fechamento do diagnóstico de LNKTN do paciente em questão, pois sua relação está bem estabelecida na etiopatogenese dessa doença^{4,11,13}.

O tratamento do LNKTN depende da fase da doença e é, geralmente, feito com poliquimioterapia associada à radioterapia^{5,11}. A evolução do paciente para o óbito está relacionada com a agressividade da doença e dificuldade de

diagnóstico precoce, relacionado à inespecificidade da clínica, fato que aconteceu com o paciente relatado.

Para o diagnóstico do linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal, há necessidade do conhecimento do profissional aliado a métodos clínicos e laboratoriais, principalmente histopatológico associado a imunoistoquímica. Esta entidade nosológica pode representar um desafio diagnóstico ao simular doenças infecciosas, requerendo, muitas vezes, inúmeras biópsias para se chegar ao diagnóstico definitivo pela necessidade de fragmento representativo.

Responsabilidades Éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflicto de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

BIBLIOGRAFIA

- Sharma M, Mannan R, Madhukar M, Navani S, Manjari M, Singh T, et al. Immunohistochemical (IHC) Analysis of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Spectrum According to WHO/REAL Classification: A Single Centre Experience from Punjab, India. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:46-9.
- Chiattonne CS. Linfoma Extranodal de Células NK/T tipo Nasal. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2009;31:26-9.
- Zheng Y, Jia J, Li W, Wang J, Tian Q, Li Z, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, involving the skin, misdiagnosed as nasosinusitis and a fungal infection: A case report and literature review. *Oncol Lett.* 2014;8:2253-62.
- Lima M. Aggressive mature natural killer cell neoplasms: From epidemiology to diagnosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:95.
- Hmidi M, Kettani M, Elboukhari N, Touiheme N, Messary A. Sinonasal NK/T-cell lymphoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130:145-7.
- Sassi LM, Shussel JL, Stramandinoli RT, Zanferrari FL, Skare NG, Ioshii S. Aggressive Nasal Extranodal Nk/t Cell Lymphoma: Case Report. *Webmed Central CANCER.* 2011;2, <http://dx.doi.org/10.9754/journal.wmc.2011.001634>.
- Soon BK, Lim XR, Ng DH, Lim MY. Sinonasal natural killer/T-cell lymphoma presenting as pyrexia of unknown origin with nasal symptoms. *Singapore Med J.* 2014;55:109-11.
- Castro VLS, Ferreira JB, Guimarães VC, Nery GV, Aires TE, Alves W. Nasosinusal Lymphoma of T Natural Killer Cells: Case Report. *International Archives of Otorhinolaryngology.* 2011;15:102-5.
- Kidwai SM, Parasher AK, Lin FY. An unusual presentation of NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the United States. *Am J Otolaryngol.* 2015;36:80-3.
- Tababi S, Kharrat S, Sellami M, Mamy J, Zainine R, Beltaief N, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: Report of 15 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012;129:141-7.
- 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;80:325-9.
- Liu Y, Fan L, Wang Y, Peifeng L, Zhu J, Wang L. Tumor-associated macrophages promote tumor cell proliferation in nasopharyngeal NK/T-cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:5429-35.
- Aozasa K, Takakuwa T, Hongyo T, Yang W. Nasal NK/T-cell lymphoma: Epidemiology and pathogenesis. *Int J Hematol.* 2008;87:110-7.