

Caso Clínico

Linfoma folicular no palato duro posterior: Caso clínico



Pedro Dias Ferraz*, Daniela Pereira Coelho, Beatriz Dominguez,
Olimpia Delgado, José Pedro Figueiredo

Serviço de Estomatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 28 de setembro de 2020

Aceite a 28 de fevereiro de 2021

On-line a 30 de março de 2021

Palavras-chave:

Extranodal

Linfoma folicular

Linfoma Não-Hodgkin

Palato duro

R E S U M O

O linfoma folicular é uma neoplasia linfoproliferativa maligna de comportamento indolente associada a células B do folículo central. Apesar de ser o segundo subtipo mais comum de Linfoma Não-Hodgkin, a sua manifestação na cavidade oral é raramente descrita. O linfoma folicular oral apresenta pouca informação clínica, epidemiológica e patológica documentada. É descrito um caso de um linfoma folicular diagnosticado a partir do palato duro numa doente de 59 anos. A doente foi transferida para o Serviço de Hematologia, tendo sido submetida ao plano de tratamento que incluiu quimioterapia. Pretende-se demonstrar quão importante é a realização de uma história clínica cuidada, o domínio da patologia oral, o estudo multidisciplinar pelas diferentes especialidades médicas, bem como o prognóstico desta patologia. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2021;62(1):63-68)

© 2021 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Publicado por SPEDM. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor correspondente.

Correio eletrónico: pedro.ferraz1992@gmail.com (Pedro Dias Ferraz).

<http://doi.org/10.24873/j.rpemd.2021.03.827>

1646-2890/© 2021 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Published by SPEDM.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Follicular lymphoma in the posterior hard palate: A case report

A B S T R A C T

Keywords:

Extranodal
Follicular lymphoma
Non-Hodgkin lymphoma
Hard palate

Follicular lymphoma is a malignant lymphoproliferative neoplasm with indolent behavior associated with follicular center B cells. Although it is the second most common subtype of non-Hodgkin's lymphoma, its manifestation in the oral cavity is rarely described. There is little documented clinical, epidemiological, and pathological information on oral follicular lymphoma. A case of follicular lymphoma diagnosed from the hard palate in a 59-year-old patient is described. The patient was transferred to the Hematology Service and underwent a treatment plan that included chemotherapy. This case report is intended to demonstrate the importance of a careful clinical history, mastery of oral pathology, multidisciplinary study by different medical specialties, and prognosis of this pathology. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2021;62(1):63-68)

© 2021 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Published by SPEMD. 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 são um grupo heterogêneo de neoplasias malignas caracterizado pela proliferação de linfócitos clonais nos gânglios linfáticos e outros órgãos linfóides (baço, fígado), podendo também infiltrar a medula óssea e outros órgãos não linfóides.

Os linfomas não-hodgkin (LNH), são os linfomas mais frequentes, correspondendo a cerca de 4-5% de todos os tumores malignos. Os LNH compreendem um grupo de neoplasias malignas de células B, T ou NK em vários estádios de diferenciação, 90% destes de célula madura. Uma significativa proporção de doentes com LNH (20-30%), têm envolvimento extra-ganglionar.¹ A região de cabeça e pescoço é o segundo local mais comum de manifestação extra-ganglionar, sendo mais comum o seu aparecimento no anel de Waldeyer.² A cavidade oral é uma localização incomum LNH com uma incidência de 0,1 – 5 %.^{1,3}

O linfoma folicular (LF) é o segundo subtipo mais comum de LNH, representando cerca de 20% de todos os linfomas.⁴ O LF afeta predominantemente a população adulta, apresentando maior incidência entre a sexta década de vida, com ligeiro predomínio no género feminino.⁵

O LF é uma neoplasia derivada das células B do folículo central (tipicamente centrócitos e centroblastos) e que apresenta habitualmente um padrão folicular, dando uma aparência nodular macroscópica e microscopicamente.⁵

Relativamente à imunohistoquímica as células tumorais expressam antígenos associados às células B (CD19, CD20, CD22, CD79a) e são usualmente positivos para BCL2, BCL6 e CD10 e negativos para CD5 e CD43.⁶

Pode ser classificado quanto ao grau consoante o número de centroblastos por campo de alta potência: grau 1 (≤ 5), grau 2 (6-15) e grau 3 (>15). LF de grau 1-2 são tipicamente linfomas de baixo grau de proliferação, enquanto grau 3 podem manifestar-se com maior agressividade.⁷

O LF está tipicamente associado à translocação cromossómica t(14;18)(q32;q21), entre o gene IGH e BCL2. Esta

translocação resulta na sobre-expressão da proteína anti-apoptica intracelular BCL-2 que permite que as células B neoplásicas inibam o processo apoptótico programado, apresentando desta forma, sobrevida prolongada.⁸ A translocação t(14;18)(q32;q21) é identificada em até 85-90% dos LF grau 1-2.⁹

Relativamente ao curso clínico, o LF corresponde ao mais comum linfoma indolente. Os linfomas indolentes geralmente são incuráveis com as abordagens terapêuticas *standard* e são caracterizados por um curso crónico com repetidas recidivas; no entanto, muitos doentes sobrevivem largos anos com doença estável, na ausência de tratamento específico.

O linfoma folicular envolve predominantemente os gânglios linfáticos, assim como baço, medula óssea, sangue periférico e menos comumente o anel Waldeyer. Qualquer grupo de gânglios linfáticos pode estar envolvido e a maioria dos doentes apresentam adenopatias periféricas. Apresentações puramente extra-ganglionares são extremamente raras.

O linfoma folicular oral (LFO) apresenta pouca informação clínica, epidemiológica e patológica documentada.¹⁰

Os linfomas com envolvimento extra-ganglionar que se manifestam na cavidade oral compreendem menos de 5% de todas as neoplasias que afetam a cavidade oral, sendo que a grande maioria surge predominantemente no palato duro, seguido da língua.⁽¹¹⁾ A maioria dos linfomas relatados na literatura (68%) que se manifestam na cavidade oral correspondem a linfoma B difuso de grandes células (LBDGC).¹²

Caso clínico

É descrito um caso clínico de uma doente de 59 anos, género feminino, sem antecedentes pessoais relevantes, referenciada para a consulta externa do Serviço de Estomatologia do Hospital Geral dos Covões/ Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), com queixas de edema na região do palato com cerca de dois meses de evolução. A doente referiu que a lesão se apresentava indolor, de crescimento gradual. Sem outra sintomatologia associada, nomeadamente sintomas constitucionais.

O exame físico revelou um abaulamento assimétrico do hemi-palato duro esquerdo revelando uma lesão dura, edemaciada e restrita à região edemaciada (Figuras 1 e 2).

A ortopantomografia não revelou qualquer envolvimento dos tecidos ósseos (Figura 3).

As hipóteses colocadas para diagnóstico diferencial desta lesão apresentadas foram tumores de células salivares (adenoma pleomórfico, carcinoma muco-epidermoide e adenocarcinoma polimórfico de baixo grau), abscesso de origem dentária/ endôntica ou de origem periodontal, e neoplasia linfoproliferativa.

Deste modo, procedeu-se à biópsia incisional que revelou, a nível submucoso, a existência de glândulas mucosas rodeadas por denso infiltrado de células linfoides com vago padrão nodular, assim como espessamento hialino acentuado peri-

ductal (Figura 4). Os linfócitos apresentavam tamanho pequeno a intermédio com núcleos hipercromáticos e irregulares, sem lesões linfoepiteliais. A análise imunohistoquímica, revelou expressão de CD20 generalizada com CD10 positivo em áreas nodulares, assim como BCL-2 e BCL-6 (Figuras 5, 6 e 7). Estas alterações eram compatíveis com linfoma B folicular, com envolvimento de glândulas salivares menor.

Dado o diagnóstico em causa, procedeu-se ao pedido de colaboração do Serviço de Hematologia do CHUC que deu seguimento ao estudo, estadiamento e tratamento da patologia.

Do estudo analítico realizado, não apresentava alterações, nomeadamente linfocitose ou citopenias ou aumento da LDH. A imunofenotipagem do aspirado medular que revelou a presença de 1,1% de linfócitos com fenótipo sugestivo de LF. Não foi possível confirmar a t(14;18) por FISH, uma vez que as célu-



Figura 1. Lesão intra-oral localizada no hemi-palato duro (com prótese removível esquelética colocada)



Figura 2. Lesão intra-oral localizada no hemi-palato duro (sem prótese removível esquelética colocada)



Figura 3. Ortopantomografia no momento da avaliação demonstrando ausência de envolvimento ósseo da lesão

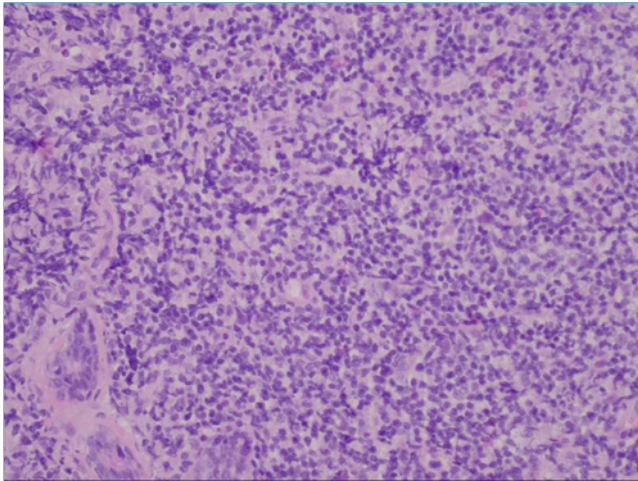


Figura 4. Anatomia patológica da biópsia incisional, revelando existência de glândulas mucosas rodeadas por denso infiltrado de células linfóides com vago padrão nodular

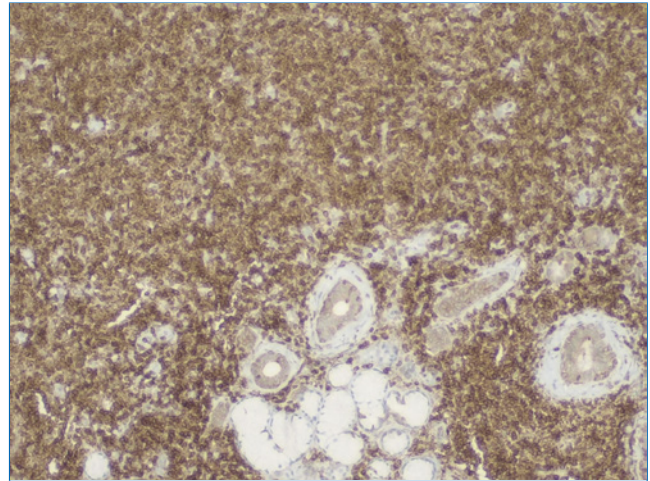


Figura 7. Análise imunohistoquímica, evidenciando positividade para BCL-2 e BCL-6

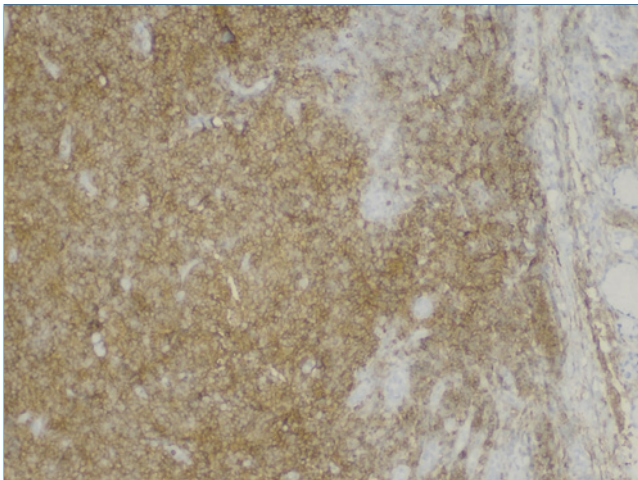


Figura 5. Análise imunohistoquímica, evidenciando positividade para CD10

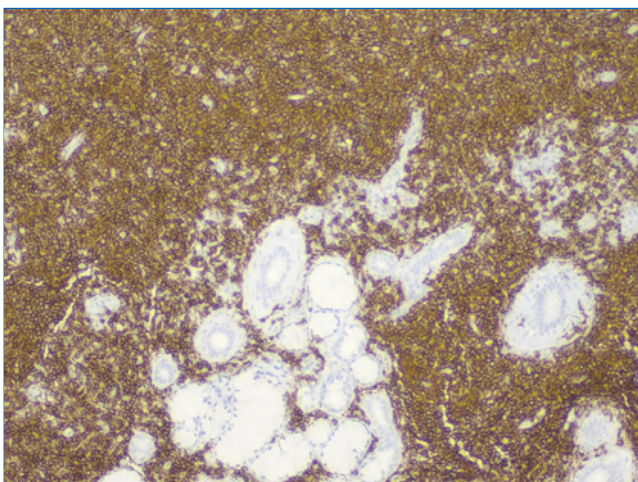


Figura 6. Análise imunohistoquímica, evidenciando positividade para CD20

las eram escassas. A biópsia óssea demonstrou envolvimento nodular paratrabecular por linfoma não-Hodgkin B, cujo padrão folicular sugeria LF.

Foi efetuado o estudo por tomografia computadorizada (TC) cervical, torácica e abdômino-pélvico (Figura 8), que identificou adenopatias nas cadeias linfáticas supra e infradiafragmáticas nível as maiores ao longo dos compartimentos mediastínicos, a maior com 36-300 mm; cadeias lombo-aórticas (35x20 mm) e regiões ilíacas (49x29 mm).

A doente iniciou tratamento com imuno-quimioterapia segundo o protocolo R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxor-



Figura 8. Estudo por tomografia computadorizada (TC) cervical, torácica e abdômino-pélvico



Figura 9. Regressão total da lesão anteriormente observada hemi-palato (com prótese removível esquelética)



Figura 10. Regressão total da lesão anteriormente observada hemi-palato (sem prótese removível esquelética)

rubicina, vincristina e prednisolona), durante 6 ciclos. No fim do 3.º R-CHOP foi possível observar a total regressão da lesão do palato (Figuras 9 e 10). A doente completa os 6 ciclos de quimioterapia com resposta completa e prossegue tratamento com rituximab de manutenção a cada 2 meses, durante 2 anos.

Discussão e conclusões

A afeção do palato no linfoma folicular é rara.¹³ O LF é observado em 6% dos casos,¹⁴ e a transformação deste para um subtipo histologicamente agressivo (alto grau), como linfoma difuso de grandes células B ocorre em 20-30% dos casos.¹⁰

Muitos doentes são assintomáticos ao diagnóstico. As manifestações clínicas podem mesmo não existir, podendo na maioria das vezes manifestar-se apenas por fadiga ou astenia prolongada. Noutros casos, poderá incluir febre, sudorese noturna ou perda ponderal. Devido ao seu comportamento clínico indolente, a maioria dos doentes com LF apresenta doença disseminada no momento do diagnóstico inicial. Este tipo de linfoma geralmente é diagnosticado por biópsia excisional de um gânglio linfático. Biópsias de core também poderão ser usadas quando não há gânglios acessíveis. Biópsias por punção aspirativa de agulha fina não são adequadas. Mais raramente o diagnóstico é feito por biópsia de massa extra-ganglionar, como foi o caso desta doente.

Neste caso, o diagnóstico diferencial incluiu tumores de células salivares (adenoma pleomórfico, carcinoma muco-epidermoide e adenocarcinoma polimórfico de baixo grau) assim como abscesso periodontal e o linfoma não-Hodgkin.¹⁵ O adenoma pleomórfico, é a neoplasia mais comum das glândulas salivares *major* e *minor*. O palato é local mais comum quando ocorre nas glândulas salivares *minor*. O carcinoma muco-epidermoide é o tumor salivar maligno mais comum. Depois da glândula parótida, o palato é o local mais comum de manifestação deste tumor. Por ser o tumor maligno que atinge exclusivamente as glândulas salivares *minor*, especialmente no palato duro, o adenocarcinoma polimórfico de baixo grau também era um dos diagnósticos possíveis.¹⁶ Condições benignas

como abscessos de origem dentária ou origem periodontal são hipóteses que também devem ser tidas em conta.¹⁷ Todas estas patologias têm capacidade de se manifestar por edema do palato apresentando um crescimento lento e assintomático, pelo que fizeram parte das hipóteses para o diagnóstico da lesão.

No que respeita ao estadiamento, a tomografia computadorizada (TC) é o exame de eleição no LF. O exame por TC deve incluir a região cervical, tórax, abdómen e pélvis. PET-CT poderá ser recomendada em caso de suspeita de transformação para linfoma agressivo ou para confirmar doença localizada. O estadiamento deverá ser complementado com biópsia óssea para verificar se há infiltração medular.¹⁸

Os doentes com LF são estadiados segundo a Classificação de Ann-Arbor, de I a IV, consoante o grau de extensão da doença: localizada – estádios I-II; disseminada – estádios III-IV. Esta doente encontrava-se num estágio IV de Ann Arbor.¹⁸

O tratamento irá depender do estadiamento da doença, do estado geral do doente e sinais de alta carga tumoral (critérios GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)). Na doença localizada a radioterapia (24 Gy) poderá ser potencialmente curativa. Rituximab em monoterapia poderá ser usado para evitar toxicidade da radioterapia. Em casos selecionados vigilância ou quimioterapia poderão estar indicados. Já na doença disseminada não existe tratamento curativo. Só deverá ser iniciado tratamento se estiverem presentes sinais de alta carga tumoral: massas bulky (>7 cm) ou 3 regiões ganglionares com >3 cm; esplenomegalia sintomática; compressão de órgão pelo tumor, derrame pleural ou peritoneal; elevação de LDH ou beta2-microglobulina; sintomas B (perda ponderal >10%, febre ou hipersudorese noturna). Na doença disseminada, o tratamento recomendado é a imuno-quimioterapia, sendo as combinações com rituximab com CHOP ou Bendamustina as que alcançam maior sobrevivência livre de progressão. Esquemas menos intensivos poderão ser usados em doentes mais frágeis. A manutenção com Rituximab a cada 2 meses durante 2 anos aumenta a sobrevivência livre de progressão e está recomendada após tratamento com imuno-quimioterapia.¹⁸

O prognóstico do LF encontra-se muito relacionado com a extensão da doença no momento do diagnóstico, tendo sido

desenvolvida uma escala de prognóstico específica – FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). Os 5 preditores de independentes de pior prognóstico são: idade >60 anos, hemoglobina <12 g/dL, elevada LDH, doença disseminada e >4 cadeias ganglionares envolvidas. A presença de 0-1, 2, 3-5 destes fatores, respetivamente define baixo-risco, risco-intermédio e alto risco. A sobrevivência global estimada ao 10 anos varia de 70% nos doentes de baixo risco para 35% nos doentes de alto risco (FLIPI). A doente do caso descrito apresentava um FLIPI2, que apresenta uma sobrevida estimada aos 10 anos de 50%.

Com os tratamentos atuais, a sobrevida mediana dos doentes com LF é superior a 12 anos. No entanto 25 a 35% dos doentes com LF ocorre transformação para LBDGC, linfoma agressivo e de prognóstico sombrio. Mais raramente poderá haver transformação noutro tipo de linfoma agressivo como: Linfoma de Burkitt, Linfoma de Hodgkin ou Linfoma linfoblástico B.¹⁹

Em suma, os tumores Não-Hodgkin, apesar de raros na cavidade oral, devem ser sempre considerados no diagnóstico diferencial quando se suspeita de doenças malignas intra-orais. Pela sua raridade, todos os relatos de caso são importantes para cimentar o conhecimento existente. A identificação precoce e o encaminhamento imediato para o especialista diferenciado resultariam no manejo oportuno, e determinantes de um melhor prognóstico do doente.

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 do acesso aos dados de pacientes e sua publicação.

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 está na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Varun BR, Varghese NO, Sivakumar TT, Joseph AP. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity: A case report. *Iran J Med Sci.* 2017;42:407-11.
2. Scherfler S, Freier K, Seeberger R, Bacon C, Hoffmann J, Thiele OC. Cranio-maxillofacial non-Hodgkin's lymphoma: Clinical

- and histological presentation. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40:e211-3.
3. Seehra J, Sherriff M, Winchester L. Craniofacial characteristics of successful responders to mandibular advancement splint therapy: A pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52:314-6.
 4. Mamessier E, Broussais-Guillaumot F, Chetaille B, Bouabdallah R, Xerri L, Jaffe ES, et al. Nature and importance of follicular lymphoma precursors. *Haematologia.* 2014;99:802-10.
 5. Jaffe ES. Follicular lymphomas : a tapestry of common and contrasting threads. *Haematologica.* 2013;98:1163-5.
 6. Boyd SD, Natkunam Y, Allen JR, Warnke RA. Selective Immunophenotyping for Diagnosis of B-cell Neoplasms: Immunohistochemistry and Flow Cytometry Strategies and Results. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013;21:116-31.
 7. Martinez AE, Lin L, Dunphy CH, Follicular C. Grading of Follicular Lymphoma Comparison of Routine Histology With Immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:1084-8.
 8. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Review series Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122:3424-31.
 9. Ott G, Rosenwald A. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma. *Haematologic.* 2008;93:1773-6.
 10. Argyris PP, Dolan M, Piperi E, Tosios KI, Pambuccian SE, Koutlas IG. Oral follicular lymphomas. A short report of 8 cases with assessment of the IGH/BCL2 gene fusion with fluorescence in situ hybridization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116:343-7.
 11. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92:519-25.
 12. Bhattacharyya I, Chehal HK, Cohen DM, Al-Quran SZ. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Oral Cavity : Germinal Center Classification. *Head Neck Pathol.* 2010;4:181-91.
 13. Milgrom SA, Yahalom J. Indolent non-Hodgkin lymphoma primarily involving the hard palate: Outcome following radiotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1208-11.
 14. Solomides CC, Miller AS, Christman RA, Talwar J, Simpkins H. Lymphomas of the oral cavity: Histology, immunologic type, and incidence of Epstein-Barr virus infection. *Hum Pathol.* 2002;33:153-7.
 15. Leduc J, Dao TV, Kauzman A, Mainville GN. A swelling of the lateral portion of the hard palate. *J Am Dent Assoc.* 2017;148:44-8.
 16. Elhakim MT, Breinholt H, Godballe C, Andersen LJ, Primdahl H, Kristensen CA, et al. Polymorphous low-grade adenocarcinoma: A Danish national study. *Oral Oncol.* 2016;55:6-10.
 17. Jayakrishnan R, Thomas G, Kumar A, Nair RA, Mathews S. Non-Hodgkin's lymphoma of the hard palate. *J Indian Med Assoc.* 2011;109:755-6.
 18. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v83-90.
 19. Sakhdari A, Medeiros LJ. Update on Lymphoma classification: The 2016 revised World Health Organization Classification of Hematopoietic and Lymphoid Neoplasms. *Adv Cell Gene Ther.* 2019;2:e57.