

---

LINFOMA DE SEIOS

---

NASAIS: RELATO

---

DE CASO E REVISÃO

---

DA LITERATURA

---

BRUNA MARA MARTINS LIMA, JOSÉ EDUARDO SIMARRO RIOS,  
RAPHAEL STECKELBERG, DARLAN NASCIMENTO,  
HAROLDO SILVA DE SOUZA

*Resumo: o linfoma de seios nasais são neoplasias incomuns, que, reconhecidamente, causam importantes lesões destrutivas no nariz e terço médio da face. Seu diagnóstico é difícil e quase sempre tardio. Neste artigo, é relatado o caso de um paciente do sexo masculino, de 52 anos de idade, com linfoma extranodal natural killer T-cell de difícil diagnóstico e péssimo prognóstico.*

*Palavras-chave: linfoma, granuloma letal da linha média, imunohistoquímica*

**O** linfoma de seios nasais, também denominado linfoma angiocêntrico, é um dos constituintes do granuloma letal de linha média, que é o termo clínico para lesão progressiva e destrutiva afetando a linha média da face. A maioria dos linfomas sinonasais, especialmente aqueles mostrando um padrão polimórfico de proliferação, portanto chamado de reticulose polimórfica (PR), foi recentemente categorizada como sinonasal NK/T cell linfoma (JAFFE *et al.*, 1996). Eles são mais prevalentes na Ásia que na Europa e na América do Norte (AOZASA *et al.*, 1989; AOZASA *et al.*, 1992) e estão associados com infecção pelo vírus Epstein-Barr vírus EBV (HARABUCHI *et al.*, 1990; TOMITA *et al.*,

1995). O diagnóstico é difícil, pois o quadro clínico é inespecífico e os métodos de imagem, como a radiografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, não mostram lesões específicas (LESSA, 2001).

Linfoma extranodal, natural killer T (NK/T)-cell, tipo nasal, é reconhecido recentemente como uma entidade distinta na classificação da WHO de tumores linfóides (JAFFE *et al.*, 2001). Incomum nos países ocidentais, linfoma extranodal NK/T-cell é mais comum na Ásia (AOZASA *et al.*, 1989; SIU, CHAN, KWONG, 2002), respondendo por 9% de todos os linfomas malignos e 74% dos linfomas originados na cavidade nasal e seios paranasais na Korea (KO *et al.*, 1998).

Na maioria, os linfomas de seios nasais são difusos de grandes células B, linfomas na população oriental, ao passo que 40-74% dos linfomas de seios nasais são NK/T-cell linfomas na Ásia (KO *et al.*, 1998; AU *et al.*, 2005). NK/T-cell linfomas usualmente ocorrem em pacientes de meia idade, e sua apresentação é caracterizada por doença localizada em cerca de 2/3 dos pacientes, com freqüente invasão de tecidos adjacentes, alta freqüência de sintomas B, apesar da doença aparentemente limitada, e rara invasão da medula óssea (KIM *et al.*, 2002; LEE *et al.*, 2005 e CHIM *et al.*, 2004). Eles são também caracterizados pelo predomínio de envolvimento extranodal, recebendo o prefixo de extranodal NK/T cell linfoma na classificação da WHO.

Porque o linfoma extranodal NK/T cell tipo nasal é relativamente novo como entidade clínico-patológica na classificação da WHO (JAFFE *et al.*, 2001; CHIM *et al.*, 2004; JAFFE *et al.*, 1996), estratégias otimizadas de tratamento e prognóstico não estão ainda totalmente definidas. Como um consenso alcançado em 1997, a importância de apresentações clínicas e localização da lesão primária foram enfatizadas na determinação do comportamento biológico e definição da doença (HARRIS *et al.*, 1999).

Alguns grupos têm demonstrado que pacientes com linfomas NK/T-cell têm baixa sobrevida, com probabilidade cumulativa de sobrevida em cinco anos em torno de 37,9 a 45,3% (LEE *et al.*, 2005 e CHIM *et al.*, 2004 e CHEUNG *et al.*, 2002). Da radioterapia isolada às grandes doses de quimioterápicos com transplante de células-tronco, várias opções de tratamento têm sido propostas para pacientes com linfoma extranodal tipo nasal NK/T cell. Uma

análise retrospectiva de uma série de linfomas NK/T cell, diversas variáveis foram associadas com baixa sobrevida, como envolvimento de linfonodos regionais (YOU *et al*, 2004), desidrogenase láctica elevada (LDH) (KIM *et al.*, 2002 e YOU *et al*, 2004), extensão paranasal (YOU *et al.*, 2004; ROBBINS *et al.*, 1985 e LI *et al.*, 1998), a presença de sintomas B (LEE *et al.*, 2005; ROBBINS *et al.*, 1985 e KIM *et al*, 2001) e altos títulos de DNA de vírus Epstein-Barr. O prognóstico, em geral, é sombrio (BRAUNWALD, 2002).

## RELATO DE CASO

N. R. C., 52 anos de idade, sexo masculino, casado, natural, residente e procedente de Pontalina (GO), profissão carroceiro (faz fretes na cidade). Com queixa de ferida no nariz há cinco meses.

Paciente relata que em fevereiro de 2005 iniciou quadro de obstrução nasal acompanhado de coriza amarelada. Evoluiu com edema em região nasal e perioral. Em seguida, as narinas ficaram hiperemiadas e com vesículas, e, após ruptura destas, surgiu uma ferida em região nasal. Esta lesão foi aumentando de tamanho e profundidade, estendendo-se para região oral (gengiva superior e palato). Procurou assistência médica neste período, sendo tratado com vários esquemas antibióticos para sinusite [sic]. Fez uso de Amoxicilina, Penicilina, Benzatina, Ciprofloxacino e Gatifloxacino, sem melhora. Há vinte dias, iniciou quadro de febre diária (não aferida).

No Isda, sintomas gerais como cefaléia parietal ocasional, astenia, perda de 8kg em cinco meses (dificuldade em se alimentar), sem nenhuma outra queixa sistêmica.

No interrogatório sobre antecedentes patológicos, nega qualquer doença crônica. Refere três episódios de cólica renal. Sobre antecedentes familiares, afirma que o pai faleceu com DPOC.

Sobre os hábitos de vida, mora em casa de alvenaria, com rede de esgoto e água encanada. Nega tabagismo. Relata etilismo social. Nega uso de drogas ilícitas ou viagens recentes.

Ao exame, apresentou REG, eupneico, hidratado, corado, afebril, anictérico, acianótico. Peso: 54kg. Ausência de linfadenomegalia. Presença de edema em região nasal e perioral superior e orbital esquerda, com crostas em narinas, apresentando secreção amarelada e lesões ulceradas em palato superior.

## Exames Complementares

Inicialmente, o hemograma evidenciava discreta anemia normocítica-normocrômica (Hb 11, VCM 81,8, HCM 27,78), sem leucocitose importante ou desvio da série branca (Tabela 1).

Tabela 1: Hemograma segundo a Data de Realização

HEMOGRAMA	20.07.05	28.07.05	02.08.05	08.08.05	20.08.05	05.09.05
Hemácias	3,96	3,58	3,93	3,75	2,75	2,80
Hemoglobina	11	9,8	10,9	10	8,1	7,4
Hematócrito	32,4	28,8	31,8	30,5	21,8	22,1
VCM	81,82	80,45	80,92	81,33	79,27	78,93
HCM	27,78	27,37	27,74	26,67	29,45	26,43
RDW	10,8%	10,7%	11,5%	12,3%	12,1%	14,9%
Leucócitos	5.300	4.500	4.000	4.200	2.800	3.000
Bt/Se/Eo	3/76/13	3/84/0	3/70/0	3/73/0	2/80/0	3/72/0
Ba/Li/Mo	0/16/4	0/11/2	0/21/6	/20/4	0/15/3	0/20/5
Plaquetas	218.000	255.000	261.000	236.000	196.000	232.000

Provas de função renal normais, eletrólitos normais, discreto aumento de TGO, TGP e Gama GT (82/33/88 respectivamente), TAP normal. EAS normal. Proteinograma mostrando hipoalbuminemia (2,8), globulina 2,8, relação A/G: 1.

Eletroforese de proteínas mostrando aumento policlonal de globulinas. Aumento de VHS (66) e PCR (48). Reações imunológicas, Machado Guerreiro, PPD, HIV e VDRL negativos. Bacterioscopia p/ BK de raspado da lesão negativo.

## Evolução

O paciente foi admitido na clínica médica do HGG no dia 20 de julho de 2005, com o quadro descrito na anamnese, persistindo

com febre, sendo solicitados exames laboratoriais, RX dos seios da face, TC dos seios da face e parecer da Infectologia. Pela avaliação da Infectologia, foi sugerido iniciar com Clavulim, pela provável infecção sobreposta ao quadro de base, enquanto se aguardava confirmação do agente etiológico. Foram solicitados cultura e antibiograma do material colhido da lesão, além de sorologias para fungos (LTA e Paracoccidioidomicose), e parecer da cirurgia de cabeça e pescoço para a realização de biópsia da lesão.

Após cinco dias de Clavulim, persistiam os picos febris, sendo introduzido Vancomicina ao esquema antibiótico.

O Rx de seios da face mostrava espessamento mucoso do seio maxilar esquerdo. TC de crânio mostrava velamento do seio maxilar esquerdo, desvio do septo nasal para a esquerda, estruturas ósseas regionais íntegras.

Sorologia para paracoccidioidomicose: negativa. Sorologia para LTA (Elisa): indeterminada. Anatomopatológico (vestíbulo nasal): intenso infiltrado inflamatório com PMN (neutrófilos +++/4+), e pesquisa de parasitas negativa. Cultura e antibiograma (material colhido da lesão): não houve crescimento de bactérias.

Paciente fez 21 dias de Clavulin e 14 dias de Vancomicina. Durante o uso, esteve afebril somente por cinco dias. Como persistia a febre e terminou o esquema de antibióticos, foi solicitado novo parecer da Infectologia, sendo orientado iniciar Clindamicina e Ciprofloxacina (por 14 dias) e sugerido realizar nova biópsia (com maior profundidade).

Também foi avaliado pela Dermatologia, que orientou realização do IDRm e IFI para LTA.

IDRM: negativa. IFI para LTA: 1/40 (limite inferior).

Realização de uma nova biópsia mais profunda, colhido novo material para anatomopatológico.

Recebemos ainda novos exames: FAN – negativo; FR – negativo; Bacterioscopia para pesquisa de BAAR ( linfa do cotovelo, orelha D e E) – negativa.

Novo histopatológico também inconclusivo, mostrando lesão necrotizante de natureza indeterminada com comprometimento bacteriano secundário, não evidenciado vasculite neste material.

Paciente continuava apresentando picos febris, apesar da cobertura antibiótica, e a lesão em mucosa nasal progredia com piora, apresentando necrose em bordas. Foi reavaliado pela cirur-

gia de cabeça e pescoço, que nos orientou a transferir paciente para Oncologia Clínica do Hospital Araújo Jorge, onde seria tratado empiricamente com radioterapia, enquanto seria submetido a nova biópsia para confirmar diagnóstico de granuloma de linha média.

Paciente submetido à biópsia de congelação em 20 de setembro de 2005. O anatomo-patológico da lesão mostra lesão necrótica, infiltrada por células grandes, pouco diferenciadas, nucléolos proeminentes, compatível com neoplasia pouco diferenciada, podendo corresponder a linfoma de grandes células.

Colhidas novas hemoculturas em 21 e 29 de setembro de 2005, em virtude da manutenção da febre, com resultados negativos. Paciente submetido a traqueotomia e gastrotomia em 22 de setembro de 2005).

Aguardou ambulatorialmente o resultado da imunohistoquímica realizada em 14 de outubro de 2005, que mostrou aspecto imunomorfológico condizente com linfoma maligno, difuso, de grandes células T, imunofenotipo T.

- Pan-citocromatina (AE1/AE3): negativo.
- Ag. Leucocitário comum (DAKO-LCA): positivo.
- Vimentina (VIM3B4): positivo.
- Anti-células T- CD3 (policlonal): positivo.
- Pan-B CD20 (L26): negativo.
- Anti Kil CD30 (MP1): negativo.

## Estadiamento

Mielograma realizado em 28 de outubro de 2005 mostrou medula óssea de forma global normonuclear e normoplásica, processando a mielopoese dentro dos parâmetros da normalidade em todos os setores, sem desvios ou atípias. Quanto à patologia de base, sem indícios quali-quantitativos de infiltração pelo linfoma (LNH), bem como por neoplasias autóctones e/ou metastáticas técnicas utilizadas: Leishman, peroxidase). Nova eletroforese de proteínas, mantendo padrão anterior com hipoalbuminemia e aumento policlonal de globulinas.

Ultra-sonografia de abdome inferior normal. B2 microglobulina (26 de outubro de 2005).

5,3 microg/ml (referência até 60 anos <2,0).

Paciente apresentou intercorrência clínica com sangramento no local da lesão em 04 de novembro de 2005, com instabilidade hemodinâmica. Realizada ligadura de carótidas externas bilateralmente na tentativa de reduzir o sangramento.

Apesar dos esforços, constatado óbito em 05/11/05.

## CONCLUSÃO

Apresentamos um caso clínico com desfecho não desejável, tanto pela agressividade da patologia em questão, quanto pela dificuldade de se estabelecer o diagnóstico, feito por exclusão, de uma doença rara em nosso meio, com acometimento quase exclusivamente local sem marcadores laboratoriais característicos.

Além disso, apresenta confusão com vários diagnósticos diferenciais comuns em nosso meio, como tuberculose, hanseníase, paracoccidiodomicose, Leishimaniose Tegumentar Americana (LTA), doenças auto-ímmunes granulomatosas como granulomatose de Wegener.

Por diversas vezes, o diagnóstico de neoplasia foi questionado e tentou-se exaustivamente firmar tal diagnóstico com duas biópsias, com laudo do anatomopatológico inconclusivos. Somente com a realização da biópsia de congelação e imunohistoquímica tivemos sucesso no diagnóstico já nove meses após o início dos sintomas.

O tratamento proposto seria a quimioterapia, em altas doses, aliada a radioterapia. Mesmo assim, trabalhos têm mostrado uma sobrevida baixa para esses casos, com sobrevida em cinco anos em torno de 37,9% a 45,3% (LEE *et al.*, 2005 e CHIM *et al.*, 2004 e CHEUNG *et al.*, 2002).

## Referências

AOZASA, K. et al. Lethal midline granuloma in Seoul (Korea) and Shanghai (China). *Int. J. Cancer.*, v. 52, p. 673-674, 1992.

AOZASA, K. et al. Nation-wide study of lethal midline granuloma in Japan: frequencies of Wegener's granulomatosis, polymorphic reticulosis, malignant lymphoma and other related conditions. *Int. J. Cancer.*, v. 44, p. 63-66, 1989.

AU, W.Y. et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-

cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years. *Ann. Oncol.*, v. 16, p. 206-214, 2005.

BRAUNWALD, E. et al. *Harrison Medicina Interna*. 15. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2002. V.1, p. 770.

CHEUNG, M.M. et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 54, p.182-190, 2002.

CHIM, C.S.; et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: Long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood*, v. 103, p. 216-221, 2004.

HARABUCHI, Y. et al. Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet*, v. 335, p. 128-130, 1990.

HARRIS, N. L. et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting- Airlie House, Virginia, November 1997. *J. Clin. Oncol.*, v. 17, p. 3835-3849, 1999.

JAFFE, E. S. et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC Press, p. 204-207, 2001.

JAFFE, E. S.; et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphoma. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am. J. Surg. Pathol.*, v. 20, p. 103-111, 1996.

JAFFE, E.S. Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T-cell malignancies. *Blood*, v. 87, p. 1207-1210, 1996.

KIM, K. et al. Clinical features of peripheral T-cell Lymphomas in 78 patients diagnosed according to the Revised European-American lymphoma (Real) classification. *Eur. J. Cancer.*, v. 38, p. 75-81, 2002.

KIM, W.S. et al. Chop followed by involved field radiation: Is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma? *Ann. Oncol.*, v. 12, p. 349-352, 2001.

KO, Y. H. et al. Real classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. *Cancer*, v. 83, p. 806-812, 1998.

LEE, J. et al. Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma: elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy. *Eur. J. Cancer.*, v. 41, p.1402-1408, 2005.

LESSA, M. M. et al. Midline Granuloma: review of 17 Cases. *Arq. Fund. Otorrin.*, v. 5, p., 2001.

LI, Y.X. et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: Prognostic significance of paranasal extension and the role of radiotherapy and chemotherapy. *Cancer.*, v. 83, p. 449-456, 1998.



ROBBINS, K.T. et al. Primary lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer.*, v. 56, p. 814-819, 1985.

SIU, L. L.; CHAN, J. K.; KWONG, Y.L. Natural killer cell malignancies: Clinicopathologic and molecular features. *Histol. Histopathol.*, v. 17, p. 554, 2002.

TOMITA, Y. et al. The presence and subtype of Epstein-Barr virus in B- and T-cell lymphomas of the sinonasal region from the Osaka and Okinawa districts of Japan. *Lab. Invest.*, v. 73, p. 190-196, 1995.

YOU, J. Y.; CHI, K. H.; YANG, M. H. et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann. Oncol.*, v. 15, p. 618- 625, 2004.

*Abstract: lymphoma of nasal air sinuses is uncommon neoplasm that admittedly cause important destructive injuries in the average nose and middle of the face, its diagnosis is difficult and almost always delayed. In this article the case of a patient of the masculine sex, 52 years old with lymphoma is told extranodal killer T cel of difficult diagnostic and terrible prognostic.*

*Key words: lymphoma, lethal midline granulom, immunohistochemistry*

BRUNA MARA MARTINS LIMA

Graduanda em Medicina, em regime de internato no Hospital Geral de Goiânia (HGG). *E-mail:* brunamara@pop.com.br

RAPHAEL STECKELBERG

Graduando em Medicina, em regime de internato no HGG.  
*E-mail:* raphael\_steckelberg@hotmail.com

JOSÉ EDUARDO SIMARRO RIOS

Graduando em Medicina, em regime de internato no HGG.  
*E-mail:* zé\_eduardu@uol.com.br

DARLAN NASCIMENTO

Residente de Clínica Médica no HGG.

HAROLDO SILVA DE SOUZA

Preceptor de Clínica Médica no HGG.