

# Linfoma T/NK extranodal tipo nasal de localização atípica na orofaringe

## Extranodal NK/T-cell lymphoma nasal-type with an unusual location in the oropharynx

Ana Guimarães • Ana Hebe • Filipe Freire • João Prata • Gabão Veiga

### RESUMO

O linfoma de células T/NK constitui um subtipo raro de linfoma nasossinusal, previamente conhecido por granuloma letal da linha média, caracterizando-se pela destruição progressiva das estruturas medio-faciais. Existe uma forte associação com a infecção pelo vírus Epstein-Barr. Apresenta-se o caso clínico de uma mulher de 43 anos com linfoma T/NK extranodal do tipo nasal com localização atípica na orofaringe. Apesar da sua raridade, existem actualmente esquemas terapêuticos bem definidos. Contudo, o prognóstico permanece geralmente desfavorável.

Palavras-chave: Linfoma T/NK; orofaringe.

### ABSTRACT

*NK/T-cell lymphoma is a rare subtype of lymphoma of the sinonasal tract, previously known as lethal midline granuloma. It is characterized by the progressive destruction of midfacial structures.*

*We report the case of a 43 year old woman with NK/T-cell lymphoma, nasal-type with an extremely unusual location in the oropharynx. Despite of being rare, there are well defined therapeutic modalities available in the management of this type of tumours. However, the prognosis is usually poor.*

Keywords: T/NK cell lymphoma; oropharynx.

### INTRODUÇÃO

Os linfomas T/NK extranodais do tipo nasal constituem um subtipo extremamente raro de linfoma não-Hodgkin. Esta é a designação actual para esta entidade, embora desde a sua primeira descrição em 1897<sup>1</sup> tenha sido conhecida por muitos outros nomes como granuloma letal da linha média, reticulose polimórfica, lesão imunoproliferativa angiocêntrica e linfoma angiocêntrico. Ocorre mais frequentemente na população oriental do que no ocidente<sup>2,3</sup>. A principal característica desta doença proliferativa é a sua capacidade peculiar de destruição do nariz, fossas nasais e estruturas medio-faciais adjacentes, apresentando um padrão histológico característico, com marcado infiltrado inflamatório onde se dispersam células linfóides atípicas que demonstram angiotropismo e angioinvasão, o que conduz a trombose e extensa necrose coagulativa. Clinicamente, a maioria dos casos ocorre na região nasal e, mais raramente, em outras regiões do sistema aerodigestivo superior. O diagnóstico definitivo é anatomo-patológico e, como para outros tipos de linfoma, baseia-se na aparência histológica e no imunofenótipo das células atípicas<sup>4</sup>.

#### ANA GUIMARÃES

Interna do Internato Complementar do Serviço de ORL do Hospital Fernando Fonseca

#### ANA HEBE

Interna do Internato Complementar do Serviço de ORL do Hospital Fernando Fonseca

#### FILIPPE FREIRE

Assistente Hospitalar do Serviço de ORL do Hospital Fernando Fonseca

#### JOÃO PRATA

Chefe de Serviço do Serviço de ORL do Hospital Fernando Fonseca

#### GABÃO VEIGA

Director do Serviço de ORL do Hospital Fernando Fonseca

#### Correspondência:

Ana Guimarães

Serviço de Otorrinolaringologia

Hospital Fernando Fonseca, Amadora-Sintra, Estrada IC-19, 2720 Amadora

e-mail: anaguimaraesnp@hotmail.com

Tf.: 96 607 67 21

## CASO CLÍNICO

Uma mulher de raça caucasiana, 43 anos, funcionária de supermercado, recorre ao Serviço de Urgência de Otorrinolaringologia do Hospital Fernando Fonseca com queixas de odinofagia e disfagia para sólidos, de início coincidente com o aparecimento de uma lesão na orofaringe que crescia progressivamente ao longo de 6 meses, tendo sido medicada com antibióticos e antifúngicos, sem melhoria. Durante este período registou uma perda ponderal de cerca de 20 Kg, o que correspondia a cerca de 30% do peso inicial. Dos antecedentes pessoais destacam-se apenas hábitos tabágicos de 30 UMA. No exame objectivo verificou-se a existência de uma lesão extensa, infiltrativa e destrutiva da orofaringe envolvendo o palato mole, as regiões amigdalinas, a base da língua com extensão às valéculas e parede posterior da faringe, apresentando extensas zonas de necrose (fig. 1). A rinoscopia anterior revelou uma pequena lesão granulomatosa localizada na área II do septo nasal na cavidade nasal direita. Palpavam-se adenomegalias cervicais bilaterais nas áreas II e III. Observou-se ainda uma lesão cutânea de aspecto angiomaso ao nível da 2ª falange do 3º dedo da mão esquerda (fig.2), presente sensivelmente desde o início do quadro clínico.



**Figura 1** | Lesão da orofaringe



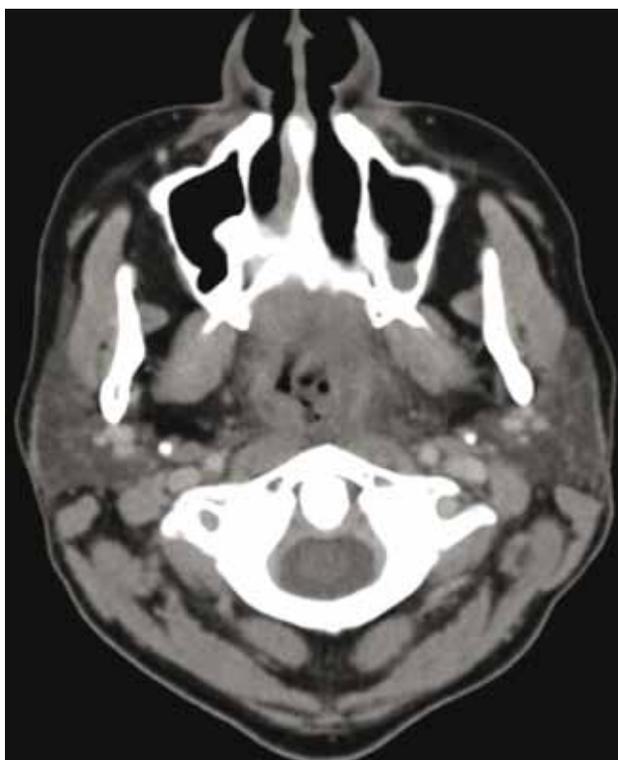
**Figura 2** | Lesão cutânea

Face aos dados descritos, colocaram-se como hipóteses diagnósticas mais prováveis: neoplasia a caracterizar - sendo o carcinoma epidermóide ou pavimentoso espi-no-celular o mais frequente, doença granulomatosa, ou infecção local agressiva em contexto de imunodepres-são, esta última excluída laboratorialmente. Procedeu-se de imediato à biópsia das lesões.

Os parâmetros analíticos avaliados encontravam-se dentro dos limites normais. As serologias para HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), CMV (Vírus Citomegálico), rubéola, toxoplasmose, HBV (vírus Hepatite B), HCV (Vírus da Hepatite C), VDRL, reacção de Widal e Huddleson, ANCA (anticorpos anti-citoplasma Neutrófilos), ANA (Anticorpos Anti-Nucleares) e factor reumatóide foram negativos. A intradermo-reacção de Mantoux foi negativa. Os anticorpos anti-EBV encontravam-se em níveis “equivocos”. O exame microbiológico do exsudado faríngeo revelou *Candida albicans*, o que foi interpretado como sobreinfecção fúngica e tratado de acordo com o teste de sensibilidade.

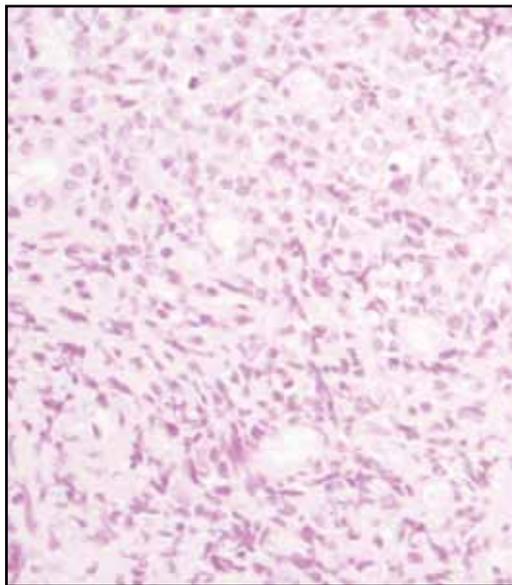
Fez Tomografia Computadorizada (TC) cervical que evidenciou lesão infiltrativa envolvendo o palato mole, as paredes laterais e posterior da orofaringe, as valéculas, o bordo livre da epiglote, as pregas ari-epiglóticas, o seio piriforme esquerdo e a banda ventricular esquerda (fig. 3). Mostrou também adenomegalias jugulo-digástricas e jugulares internas bilaterais.

Obteve-se então o diagnóstico histológico das biop-sias efectuadas que revelou apenas tecido fibrinone-

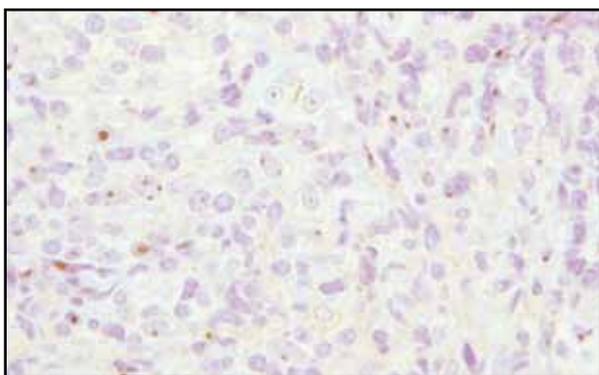


**Figura 3** | TC farínge, axial

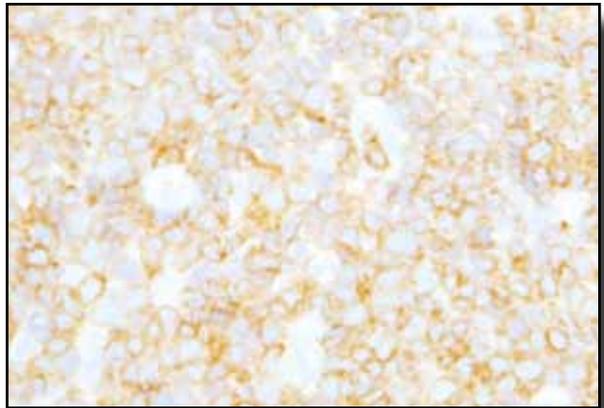
crótico de fundo de úlcera, sem evidência de neoplasia. Procedeu-se a nova biópsia cujo resultado foi coincidente com o primeiro. Após duas biópsias incisionais sob anestesia local, negativas para malignidade, optou-se pela realização de uma biópsia alargada sob anestesia geral, tendo esta última permitido finalmente o diagnóstico histológico de linfoma não-Hodgkin de células T periféricas do subtipo T/NK extranodal tipo nasal. As biópsias efectuadas evidenciavam um infiltrado inflamatório misto que incluía grandes células linfóides atípicas (fig. 4) que expressaram positividade para marcadores para células T (CD3, Bcl2 e CD30) (fig. 5) e foram negativas para marcadores de células B (CD20, CD23 e CD10) (fig. 6). Não foi possível avaliar a imunomarcação com CD56 (marcador de células NK) por não estarem disponíveis os anticorpos no laboratório. Fez-se ainda citologia aspirativa de agulha fina da lesão cutânea que foi compatível com infiltração secundária pelo linfoma.



**Figura 4** | Biópsia da lesão da orofaringe (H&E)



**Figura 5** | Imunocitoquímica (CD 3)



**Figura 6** | Imunocitoquímica (CD 20).

A TC toraco-abdomino-pélvica e a biópsia de medula óssea não mostraram localizações adicionais da doença.

A doente iniciou poliquimioterapia com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) com boa resposta local logo a partir do 1º ciclo (fig.7), tendo ainda realizado radioterapia externa após a conclusão dos 6 ciclos programados de quimioterapia.

Após terminar o tratamento, esteve assintomática e em remissão da doença até cerca de 12 meses depois, altura em que surge nova lesão cutânea supraciliar esquerda e recidiva do linfoma, desta vez a nível nasal. A doente acabou por falecer 16 meses após o diagnóstico inicial.



**Figura 7** | Orofaringe pós-quimioterapia (1º ciclo)

## DISCUSSÃO

A classificação das lesões destrutivas medio-faciais sofreu uma revisão substancial nas últimas décadas. Após o primeiro caso clínico descrito em 1897 por McBride<sup>1</sup>, foram utilizados vários termos para designar esta entidade clínica, de entre os quais se popularizaram os de granuloma letal da linha média, granuloma de Stewart,

reticulose polimórfica e pseudolinfoma. Estas designações constituíam diagnósticos clínicos descritivos de uma lesão que pode ser produzida por uma variedade de patologias como infecções, doenças autoimunes ou do colagénio, linfomas nasosinusais ou outras neoplasias<sup>5,6</sup>. Os granulomas não são uma característica desta patologia. O atraso em reconhecê-la a dificuldade inicial de diagnóstico de linfoma deveu-se provavelmente à proeminência de células inflamatórias nos tecidos<sup>7</sup>. Os avanços na fenotipagem imunocitoquímica e na genética molecular revelaram que a maioria destas lesões são, de facto, uma forma de linfoma com origem em linfócitos T<sup>8,9,10</sup> ou, segundo evidências mais recentes, com origem também em células NK11.

Epidemiologia e características clínicas. Os linfomas não-Hodgkin extranodais nasosinusais do fenótipo T/NK são raros no mundo ocidental, representando apenas 0,5% dos casos, onde a maioria são do fenótipo B<sup>10</sup>. A sua incidência é muito maior nas populações asiáticas e das Américas Central e do Sul<sup>2,3</sup>, correspondendo a mais de 90% dos linfomas extranodais neste grupo geográfico. Existe uma forte e consistente associação com a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV)<sup>12,13,14</sup>, embora o seu papel na etiopatogenia desta entidade clínica seja ainda impreciso. Os alvos conhecidos de infecção pelo EBV são os linfócitos B e as células epiteliais da nasofaringe. No entanto demonstrou-se também que os tímócitos e alguns subgrupos de linfócitos T expressam receptores para EBV<sup>13</sup>. É possível que, uma vez estimulado, um linfócito ou um grupo de linfócitos continue a proliferar, resultando numa população clonal<sup>12</sup>.

A principal característica desta doença proliferativa é capacidade de destruição do nariz e das estruturas médio-faciais adjacentes. Clinicamente, a maioria dos casos ocorre na região nasal e, mais raramente, no sistema aerodigestivo superior. Os casos de localização nasal e sinusal apresentam-se habitualmente com obstrução nasal, edema da face, rinorreia e perfuração septal, associados a neoformações. A localização orofaríngea é extremamente infrequente.

À semelhança do que acontece com outros linfomas, a disseminação para locais distantes é rara. Contudo, os linfomas T disseminam com alguma frequência para a pele<sup>15,16</sup>. Neste processo, ocorre infiltração dérmica com invasão das paredes vasculares e oclusão do lúmen dos vasos por células linfóides que levam a necrose tecidual.

Diagnóstico. O diagnóstico diferencial está dependente da localização e forma de apresentação da lesão mas, na generalidade, inclui infecções bacterianas e fúngicas, doenças imunes (granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, lúpus, sarcoidose, etc.), trauma, inalação de cocaína e outras neoplasias, em particular carcinoma

pavimentoso-celular mas também basaliomas e rabdomiossarcomas<sup>17,18</sup>.

O diagnóstico deste tipo de lesão pode ser muito difícil e fundamenta-se nos sintomas clínicos, na aparência histopatológica da lesão, no imunofenótipo das células atípicas e na análise genética para detecção de rearranjos no gene do receptor dos linfócitos T4. Os métodos de diagnóstico imagiológicos são pouco específicos.

Ao contrário dos carcinomas que se originam num epitélio displásico, os linfomas são subepiteliais podendo ser mascarados por um epitélio não neoplásico, pelo que as biopsias superficiais podem ser negativas apesar da presença de linfoma mais profundamente<sup>11</sup>. No caso dos linfomas T/NK a dificuldade é acrescida pelo facto de ser dominante um infiltrado polimórfico de células inflamatórias benignas, onde se dispersa um número variável mas frequentemente pequeno de células linfóides atípicas. O infiltrado ocorre tipicamente num padrão angiocêntrico e angioinvasivo, com conseqüente necrose isquémica extensa. Podem ser necessárias múltiplas biopsias para obter o diagnóstico<sup>19</sup>.

O diagnóstico definitivo é fornecido pela análise imunocitoquímica da biopsia. Nesta, as células coram positivamente para os marcadores de células T e/ou células NK, sendo negativas para marcadores de linfócitos B.

Tratamento e Prognóstico. Com um tratamento combinado de quimioterapia, em especial com realce para os regimes contendo antraciclina, e radioterapia local, há redução de recorrência e metástases, resultando numa melhoria da sobrevivência<sup>2,20</sup>. Para os casos refractários à terapêutica combinada foi considerada a realização de transplante de medula óssea com resultados variáveis. Como no caso de outros linfomas, a ressecção cirúrgica não é uma opção terapêutica.

Os principais factores prognósticos são o estadió da doença e a idade do paciente. A sobrevivência média aos 5 anos é variável conforme os estudos, encontrando-se entre 52%<sup>15</sup> e 82%<sup>20</sup>. Os tumores com imunofenótipo de células NK parecem estar associados a um pior prognóstico<sup>2,3,20</sup>.

Concluindo, o diagnóstico de um linfoma T/NK pode ser extremamente difícil dada a típica exuberância do infiltrado inflamatório e extensa necrose associada, e à paucidade de células malignas que são características deste tipo de linfoma, adquirindo grande importância a utilização de uma técnica de biopsia adequada. Perante uma lesão “destrutiva” da linha média, o linfoma T/NK do tipo nasal deve ser incluído no diagnóstico diferencial desde o início, de forma a permitir um diagnóstico precoce. Feito o diagnóstico deve ser prontamente instituída uma terapêutica agressiva.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 McBride P. Photographs of a case of rapid destruction of the nose and face. *J Laryngol Otol* 1897; 12: 64-66.
- 2 Vidal RW et al. Sinonasal malignant lymphomas: a distinct clinicopathological category. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108(4): 411-9.
- 3 Cheung MM, Chan JK, Lau, Foo W. Primary non-Hodgkin lymphoma of the nose and nasopharynx: Clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncology* 1998; 16:70-7.
- 4 Harris NL, Jaffe ES, Stein HS, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
- 5 Yoshifumi I et al. Nasal T-cell lymphoma as a type of so-called "Lethal midline granuloma". *Cancer* 1982; 50: 2336-2344.
- 6 Tsokos M, Fauci AS, Costa J, Idiopathic midline destructive disease (IMDD). A subgroup of patients with the "midline granuloma" syndrome. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 162-8.
- 7 Senan S. Malignant centrofacial granulomas. *Laryngoscope* 1992. 102(4): 472.
- 8 Chan J, Ng CS, Lau WH, Stephen TH. Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 418-29.
- 9 Hartig G, Montone K, Wasik M, Chalian A, Hayden R. Nasal T-cell lymphoma and the lethal midline granuloma syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114: 653-656.
- 10 Cleary KR, Batsakis JG. Sinonasal lymphomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 911-914.
- 11 Petrella T, Delfau-Larue MH, Caillet D, et al. Nasopharyngeal lymphomas: further evidence for a natural killer origin. *Hum Pathol* 1996; 27: 827-33.
- 12 Harabuchi Y et al. Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *The Lancet* 1990; 20:128-130.
- 13 Peiper SC. Angiocentric lymphoproliferative disorders of the respiratory system: incrimination of Epstein-Barr virus in pathogenesis. *Blood* 1993; 82: 687-90.
- 14 Nagata H, et al. Characterization of novel natural killer (NK)-cell and  $\gamma\delta$  T-cell lines established from primary lesions of nasal T/NK-cell lymphomas associated with the Epstein-Barr virus. *Blood* 2001. 97(3): 708-13.
- 15 Braunwald E et al., Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. Chapter 112. Malignancies of Lymphoid Cells. McGaw-Hill 2001. 715-727.
- 16 Myamoto T, Yoshino T, Takehisa T, et al. Cutaneous presentation of nasal/nasal type T/NK cell lymphoma: clinicopathological findings of four cases. *Int J Dermatol* 1997; 36(6): 419-27.
- 17 Cummings CW, Donegan J. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. Mosby 1993, Chapter 93 - Lymphomas 1758-1763.
- 18 Borges A et al. Midline destructive lesions of the sinonasal tract: Simplified terminology based on histopathologic criteria. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 331-336.
- 19 Skarin A. Lethal midline granuloma revisited: Nasal T/ Natural-Killer cell lymphoma. *J Clin Oncology* 1999; 17: 1322-1325.
- 20 Miller TP, Dahlberg MS, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high grade non-Hodgkin lymphoma. *N Eng J Med* 1998; 339: 21-6.