

# Linfomas da nasofaringe: A propósito de um caso clínico

## Nasopharyngeal lymphomas: A case report

Leandro Ribeiro • Raquel Robles • Sandra Gerós • Teresa Bernardo • António Faria e Almeida • Artur Condé

### RESUMO

**Introdução-** Os Linfomas constituem a segunda neoplasia maligna mais frequente da cabeça e pescoço. Destes, 60 a 70% localizam-se no Anel de Waldeyer, principalmente nas amígdalas palatinas. Os linfomas da nasofaringe, apesar de pouco frequentes, constituem um desafio diagnóstico ao apresentarem-se com um quadro clínico que poderá mimetizar entidades nosológicas bem distintas da patologia de base.

**Metodologia-** Estudo de caso de Linfoma de Células do Manto do cavum faríngeo inicialmente diagnosticado como Rinossinusite Bacteriana Aguda.

**Resultados-** Descreve-se o caso de uma doente do sexo feminino, 80 anos, reformada (ex- empregada doméstica), com quadro de obstrução nasal, rinorreia purulenta, autofonia e sensação de plenitude aural com 3 semanas de evolução. Sem melhoria sintomática com antibioterapia. O estudo posterior mostrou uma massa na nasofaringe cuja biópsia revelou um Linfoma Não Hodgkin de Células do Manto. No estadiamento apresentou múltiplas adenopatias cervicais e envolvimento da medula óssea (Estadio IV de Ann Arbor). Foi sujeita a 6 ciclos de poliquimioterapia segundo o esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina e prednisolona), com remissão parcial.

**Conclusão-** As doenças linfoproliferativas da nasofaringe integram o diagnóstico diferencial da Rinossinusite, sobretudo se associada a derrame do ouvido médio

**Palavras-chave:** Linfoma, nasofaringe, Rinossinusite, otopatia serosa

### ABSTRACTS

**Introduction-** Lymphomas are the second most common malignant neoplasm of the head and neck. Most cases 60 to 70% are located in the Waldeyer's Ring, especially in the tonsils. Despite being less frequent, nasopharyngeal lymphomas usually represent a diagnostic challenge as their clinical presentation may mimic other nosological entities, distinct from the underlying pathology.

**Methodology-** Case study of Mantle Cell Lymphoma (MCL) of the pharyngeal cavum, initially diagnosed as Acute Bacterial Rhinosinusitis.

**Results-** Female, 80 years old, retired (former housemaid) with a condition of nasal obstruction, purulent rhinorrhea, autophony and a sensation of aural fullness with 3 weeks of evolution. No symptomatic improvement after antibiotic therapy. Complementary study detected a nasopharyngeal mass which, upon biopsy, was consistent with a Non-Hodgkin's Mantle Cell Lymphoma. Complete tumour staging procedures revealed multiple cervical lymphadenopathy and bone marrow involvement (Ann Arbor Stage IV). The patient was subjected to 6 cycles of polychemotherapy according to the R-CHOP regimen (rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine and prednisolone), with partial remission.

**Conclusion-** The lymphoproliferative disorders of the nasopharynx integrate the differential diagnosis of rhinosinusitis, especially if associated with middle ear effusion.

**Keywords:** Lymphoma, nasopharynx, Rhinosinusitis, middle ear effusion.

### INTRODUÇÃO

Os linfomas compreendem várias entidades que podem, genericamente, ser divididas em Linfomas de Hodgkin (LH) e Linfomas não-Hodgkin (LNH). Em 25-30 % dos LNH a apresentação é extra-nodal, sendo este número mínimo nos LH (cerca de 1%).<sup>1-4</sup>

Os linfomas constituem 2,5% dos tumores malignos da cabeça e pescoço, representando a segunda neoplasia mais comum deste segmento.<sup>5</sup> A adenopatia cervical, associada ou não a sintomas B (perda de peso, febre e sudorese noturna), constitui a sua principal forma de apresentação.

O Anel de Waldeyer encontra-se envolvido em 60-70% dos LNH da cabeça e pescoço,<sup>1</sup> dos quais 12-35% se localizam na nasofaringe (NF).<sup>6</sup> Apesar de ser funcionalmente equivalente ao tecido linfoide associado à mucosa (MALT) do trato gastrointestinal,<sup>7</sup> as neoplasias não glandulares e não linfomatosas do cavum faríngeo, coletivamente denominadas de carcinoma da nasofaringe, são as mais frequentes.<sup>3</sup>

#### Leandro Ribeiro

Interno Complementar de ORL- Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho, EPE

#### Raquel Robles

Interna Complementar de ORL- Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho, EPE

#### Sandra Gerós

Interna Complementar de ORL- Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho, EPE

#### Teresa Bernardo

Interna Complementar de ORL- Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho, EPE

#### António Faria e Almeida

Assistente Hospitalar Graduado- Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho, EPE

#### Artur Condé

Diretor Serviço ORL- Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho, EPE

#### Correspondência:

Leandro Ribeiro  
Serviço ORL  
Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho  
Rua Conceição Fernandes  
4434-502 Vila Nova de Gaia  
E-mail: leandro.ribeiro@live.com.pt

A propósito de um caso clínico de Linfoma de Células do Manto da NF os autores propõem-se fazer uma breve revisão bibliográfica acerca das doenças linfoproliferativas desta localização.

### DESCRIÇÃO DO CASO

Doente de 80 anos, sexo feminino, raça caucasiana, reformada (ex-empregada doméstica), solteira. Antecedentes de hipertensão arterial, dislipidemia- medicada com losartan, ticlopidina e lovastatina- e sem antecedentes cirúrgicos.

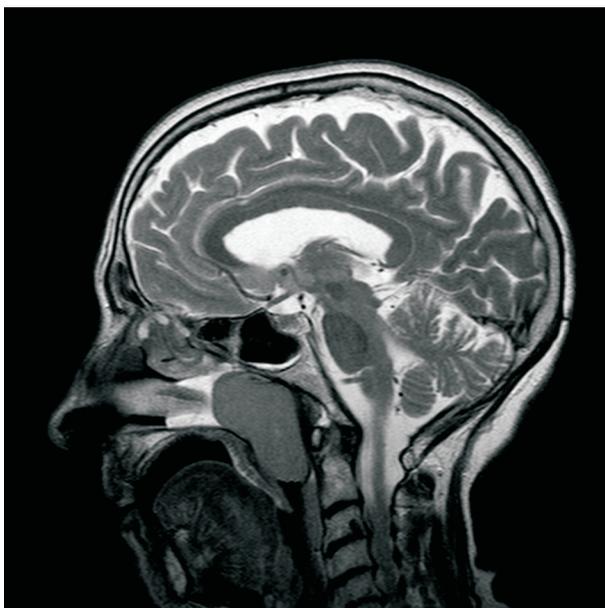
Recorreu ao serviço de urgência de Otorrinolaringologia (ORL) do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho com quadro de obstrução nasal, rinorreia purulenta, autofonia e sensação de plenitude aural com 3 semanas de evolução, sem resposta a tratamento com moxifloxacina 400 mg/dia e omeprazol 40 mg/dia, instituído nos cinco dias anteriores. Sem história história prévia de sintomatologia nasal ou perinasal.

À rinoscopia anterior apresentava desvio posterior direito do septo nasal e secreções purulentas abundantes, sendo observáveis escorrências posteriores à observação faríngea. A otoscopia era bilateralmente compatível com a presença de derrame no ouvido médio. A doente teve alta com o diagnóstico provável de Rinossinusite Bacteriana Aguda. Manteve a dose de moxifloxacina, tendo-se adicionado Furoato de Mometasona nasal e desloratadina 5 mg/dia.

Foi observada na consulta externa de ORL cerca de 1 mês depois, mantendo queixas de plenitude aural e obstrução nasal bilaterais. A nasofibrosopia revelou massa esbranquiçada, homogénea, friável, não ulcerada e não pulsátil no terço posterior da cavidade nasal esquerda com obliteração completa de ambas as coanas. A biópsia mostrou tratar-se de um Linfoma Não-Hodgkin de Células do Manto

### FIGURA 1

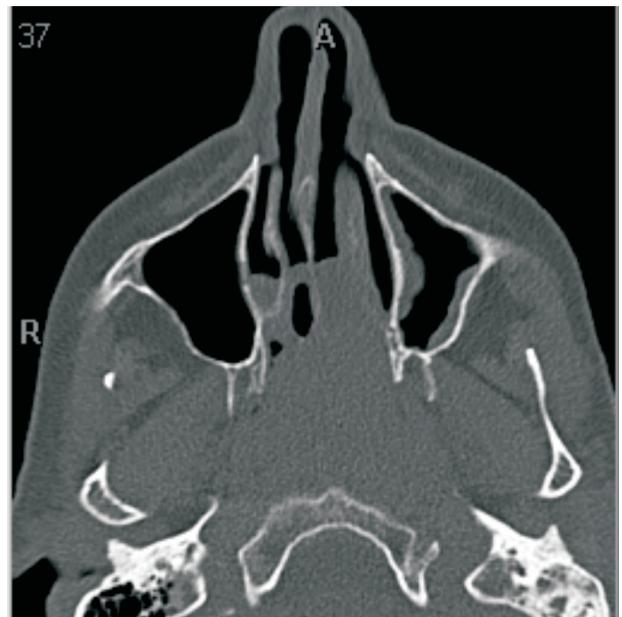
RMN do crânio onde se constata massa nasofaríngea que invade cavidade nasal e se prolonga inferiormente pelo palato mole.



(LCM) cuja imunocitoquímica foi positiva para CD5, BCL-2 e Ciclina-D1, e o OncoFish (Filter in Situ Hybridisation) para a translocação (11;14). Apresentava conglomerados adenopáticos com cerca 3 cm, consistência dura, indolor e aderente aos planos profundos, localizados nos triângulos cervicais posteriores. A ressonância magnética nuclear (RMN) do crânio (fig. 1) confirmou a presença de massa nasofaríngea que se prolongava pelas coanas, vertente posterior da fossa nasal esquerda, e pelos pilares amigdalinos ipsilaterais; ocluía bilateralmente os orifícios das Trompas de Eustáquio, invadindo os espaços retrofaríngeo e parafaríngeo esquerdo. Não era aparente, no entanto, extensão lesional intracraniana. A tomografia computadorizada (TC) dos seios perinasais (fig. 2) e cervico-toraco-abdominal de estadiamento mostrou áreas focais de captação anómala de contraste na base da

### FIGURA 2

TC dos seios perinasais onde se constata massa nasofaríngea com invasão das cavidades nasais (sobretudo esquerda).



### TABELA 1

TC dos seios perinasais onde se constata massa nasofaríngea com invasão das cavidades nasais (sobretudo esquerda).

| Estadio | Definição   |
|---------|---|
| I       | Comprometimento de uma cadeia ganglionar ou de um único órgão extra-linfático   |
| II      | Comprometimento de duas ou mais cadeias ganglionares ou estruturas linfóides do mesmo lado do diafragma   |
| III     | Comprometimento de cadeias ganglionares ou estruturas linfóides em ambos os lados do diafragma  |
| IV      | Comprometimento disseminado de um ou mais locais extralinfáticos, com ou sem envolvimento ganglionar. Qualquer comprometimento medular ou hepático. |

língua e na parede lateral esquerda da epiglote sugestivas de tecido neoplásico. Apresentava adenomegalias bilaterais nos diversos compartimentos cervicais, nomeadamente, I, II, III, IV e V, bem como adenopatias mediastínicas, hilares, retroperitoneais e inguinais. A biópsia da medula óssea confirmou o envolvimento medular por doença linfoproliferativa B CD5+, o que corresponde ao estadio IV do sistema de estadiamento de Ann Harbor (ver tabela 1).

Cumpridos 6 ciclos de quimioterapia segundo o protocolo R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisolona), apresenta-se em remissão parcial da doença (Fig. 3) (seguimento de 6 meses).

### FIGURA 3

TC dos seios perinasais após 6 ciclos de quimioterapia onde se constata redução da massa centrada na nasofaringe.



### DISCUSSÃO

As neoplasias malignas da NF constituem um desafio tanto em termos diagnósticos como terapêuticos, sendo dos tumores mais subdiagnosticados e talvez menos compreendidos de todo o trato respiratório superior.<sup>3</sup> A sua incidência é baixa nos países ocidentais ao passo que no Oriente correspondem a 7% de todos os LNH.<sup>8</sup>

O tecido linfóide da NF pode ser sede de virtualmente todo o tipo de linfomas. Nas populações ocidentais a maioria dos casos correspondem a LNH de células B, ao passo que as neoplasias das células B compreendem apenas 50-60% dos linfomas da NF nas populações asiáticas.<sup>9</sup> De acordo com a classificação dos Linfomas da Organização Mundial de Saúde (OMS) (tabela 2), e segundo as séries consultadas, o Linfoma Difuso de Grandes Células B constitui o subtipo histológico mais comum (66-83%), logo seguido pelo Linfoma Folicular (26%) e pelo Linfoma de Células do Manto (3-4%).<sup>3,5,7,10</sup> Os Linfomas MALT, embora relativamente frequentes noutro tipo de localizações, são raros no cavum faríngeo, e estão possivelmente ligados a estados de auto-imunidade.<sup>10,11</sup> A apresentação extraganglionar do Linfoma de Hodgkin (LH)

**TABELA 2**

Classificação dos Linfomas da OMS

| Neoplasias de células B                                     |
|---|
| Neoplasias de Células B precursoras                         |
| Leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras     |
| Neoplasias de células B Maduras                             |
| Leucemia linfocítica crónica/linfoma de pequenos linfócitos |
| Leucemia pró-linfocíticas de células B                      |
| Linfoma linfoplasmocitário                                  |
| Linfoma de células B da zona marginal esplénica             |
| Leucemia de células pilosas                                 |
| Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas                 |
| Linfoma de células B extranodal MALT                        |
| Linfoma Folicular   |
| Linfoma das Células do Manto                                |
| Linfoma Difuso de Grandes Células B                         |
| Leucemia/ Linfoma de Burkitt                                |
| Neoplasias de células T                                     |
| Neoplasias de Células T precursoras                         |
| Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras     |
| Neoplasias de células T Maduras                             |
| Leucemia linfocítica de grandes células T Granulares        |
| Leucemia agressiva de células T NK                          |
| Leucemia/linfoma de células T do adulto                     |
| Linfoma de células T hepatoesplénico                        |
| Linfoma de células T/NK extranodal do tipo nasal            |
| Linfoma das Células T tipo enteropatia                      |
| Micose Fungóide/Síndrome de Sezary                          |
| Linfoma de células T Angioimunoblástico                     |
| Linfoma Anaplásico de células grandes                       |

é pouco frequente, e menos de 1% destes atingem a NF.<sup>8,9</sup> Acredita-se que o vírus Epstein-Barr (EBV) seja um dos responsáveis nesses casos.<sup>7</sup> Existem três formas bem definidas do Linfoma de Burkitt (LB). O LB da NF é endêmico na África Equatorial e Nova Guiné,<sup>12</sup> onde atinge principalmente crianças e adultos jovens, e está ligado à infeção pelo EBV, virtualmente presente em todos os casos. Na sua forma esporádica, que compõe 1-2% dos linfomas dos adultos e 40% nas crianças dos países ocidentais,<sup>13</sup> é raro no tecido linfóide associado à NF, onde o genoma do EBV está presente em apenas 30-50% dos casos.<sup>10,12</sup> Trata-se do linfoma humano mais agressivo, caracterizado pela ativação do oncogene c-myc, o que faz com que 100% das suas células se encontrem em fase proliferativa. A sua incidência está a aumentar em todo o mundo com o aumento da prevalência das imunodeficiências, sobretudo adquiridas- forma associada à imunossupressão. Nesse sentido, Barbosa et al<sup>13</sup> descreveram um caso de Linfoma de Burkitt naso-sinusal que consistiu na manifestação inicial da SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) e que levou ao óbito do doente em menos de sete dias.

Os LNH de células T da NF, dos quais o subtipo Natural Killer (NK) extranodal do tipo nasal é o mais frequente, são relativamente frequentes nos países asiáticos, com clusters de doença na América do Sul e México. Na Europa e América do Norte correspondem a apenas 6-28% dos tumores desta localização.<sup>1,14,15</sup> Estão claramente associados ao EBV cujo

genoma se encontra presente em virtualmente todos os casos.<sup>6,10,14</sup> O linfoma de células T/NK do tipo nasal surge, maioritariamente, em indivíduos do sexo masculino, por volta dos 40 anos<sup>14</sup>, sendo formalmente conhecido como Linfoma Angiocêntrico devido à sua propensão para a angioinvasão e necrose<sup>7</sup>; apresenta-se habitualmente como um tumor nasal ou facial da linha média altamente destrutivo-Granuloma Letal da Linha Média. Este tipo de tumor é relativamente quimio-resistente e apresenta um prognóstico sombrio (sobrevida média de 5 meses).<sup>8</sup>

De acordo com a literatura existente, os linfomas da NF são ligeiramente mais frequentes no sexo feminino. Allam et al<sup>5</sup> realizaram um estudo com 26 doentes diagnosticados com LNH primário da NF, encontrando uma relação de 1,5;1 com predominância do sexo feminino.

A maioria é diagnosticada na quinta década de vida, com um intervalo que varia entre os 20- 90 anos,<sup>5,6,8,11</sup> à exceção do Linfoma de Burkitt e do Linfoma Difuso de Grandes Células B, este último correspondendo a cerca de 25% dos casos de LNH da infância, independentemente da sua localização.<sup>15</sup>

A obstrução nasal, a hipoacusia, a epistáxis e a rinorreia são os principais sintomas de apresentação,<sup>5,12</sup> o que vem de encontro ao caso descrito. El-Banhawy et al<sup>13</sup> publicaram uma série que incluiu o estudo de 22 doentes portadores de Linfoma MALT da NF, concluindo que 63,6% se apresentavam primariamente com otopatia serosa (sobretudo bilateral), e 36,4% com obstrução nasal devida à obstrução mecânica pela própria lesão ou pela rinosinusite desencadeada. No estudo realizado por Allam et al,<sup>5</sup> a rinorreia foi a principal queixa em 15.3% dos doentes. Trata-se de sintomas que, se presentes durante um período inferior a 4 semanas, como aconteceu no caso descrito, integram o diagnóstico de Rinosinusite bacteriana aguda, segundo a European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps.<sup>16</sup>

A maioria dos doentes com Linfoma da NF não apresenta sintomas sistémicos exuberantes ou sintomas B associados, à semelhança da doente referida e de acordo com a generalidade dos relatos da literatura. Allam et al<sup>5</sup> refere a presença de sintomas B em apenas 27% dos casos. Segundo Enrique A et al<sup>2</sup>, estes são mais frequentes na doença de Hodgkin (33 versus 27%).

As adenopatias cervicais são a principal forma de apresentação dos tumores malignos da cabeça e pescoço.<sup>1,2</sup> Apesar de não constituírem o principal motivo pelo qual os doentes procuram ajuda médica, nas doenças linfoproliferativas da NF, estão presentes na altura do diagnóstico em cerca de 85% dos casos.<sup>2,5</sup>

Nas neoplasias malignas das células linfóides usa-se habitualmente o sistema de estadiamento anatómico de Ann Arbor (tabela 1), em que o estadio I corresponde a doença localizada, e o estadio IV a doença disseminada. De acordo com este sistema de classificação, e relativamente aos linfomas da NF, no momento do diagnóstico cerca de 15-17% dos doentes encontra-se no estadio I, 57-65% no estadio II, 10-12% no estadio III, e 8-15% no IV,<sup>14</sup>. O LCM encontra-se disseminado (estadio IV) em cerca de 70% dos doentes, independentemente da sua localização.<sup>15</sup>

O tratamento, genericamente, baseia-se no uso de quimioradioterapia para os estadios I e II e de quimioterapia isolada para as formas de doença disseminada (estadios III e IV).<sup>2,5,14,15</sup>

O prognóstico dos linfomas da NF é altamente dependente do estadio anatómico em que se inserem, do subtipo histológico, e de outras variáveis que saem do âmbito deste artigo. Nesse sentido, Allam et al<sup>5</sup> refere uma taxa de sobrevivência aos 18 meses de 100% para o estadio I e II versus 55% para o estadio III e 25% para o estadio IV.

## CONCLUSÃO

Os linfomas da nasofaringe são raros. O fato de na maioria das vezes se apresentarem com um quadro clínico inespecífico, faz com que o diagnóstico seja tardio com as inerentes consequências no seu prognóstico. A associação de sintomatologia nasal a derrame do ouvido médio, sobretudo se resistente à terapêutica médica e prolongada no tempo, deverá levantar a suspeita de massa da nasofaringe.

## Referências bibliográficas

1. Pinto P, Faria C, Gomes G, Pinto A. Involvement of the Palatine Tonsil by non-Hodgkin's Lymphoma: report of 3 cases. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2004; 70 (2):273-276.
2. Enrique A, Quesada JL, Lorente J, López D. Hodgkin and non-hodgkin Lymphomas in ENT. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2004; 55:387-389.
3. El-Banhawy A, El-Desoky I. Low-grade Primary Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma of the Nasopharynx: Clinicopathological study. *American Journal of Rhinology*. 2005; 19:411-416.
4. Ballin A, Koerner H, Ballin C, Pereira R et al. Palatine Tonsils Asymmetry: 10 Years Experience of the Otorhinolaryngology Service of the Clinical Hospital of the Federal University of Paraná. *Intl Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 15(1): 67-71.
5. Allam W, Ismaili N, Elmajjaoui S, Elgueddari B et al. Primary Nasopharyngeal non-Hodgkin Lymphomas: a retrospective review of 26 Moroccan Patients. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2009; 9(11): 472-479
6. Norval E, Thompson I. Non-Hodgkin Lymphomas of Waldeyer's ring: a clinicopathological and immunological study of 64 cases in the Western Cape. *SADJ*. 2001; 56(11):545-548.
7. Jaffe E. Lymphoid Lesions of the Head and Neck: A Model of Lymphocyte Homing and Lymphomagenesis. *United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2002; 15(3): 255-261.
8. Mitarnun W, Suwivat S, Pradutkanchana J. Epstein-Barr Virus-associated Extranodal Non-Hodgkin's Lymphoma of the Sinonasal tract and Nasopharynx in Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2006; 7: 91-94
9. Bensouda Y, Hassani K, Ismaili N, Lalya I et al. Primary nasopharyngeal Hodgkin's disease: case report and literature review. *Journal of Medical Case Reports*. 2010; 4:116.
10. Tan L. Lymphomas Involving Waldeyer's Ring: Placement, Paradigms, Peculiarities, Pitfalls; Patterns and Postulates. *Annals Academy of Medicine*. 2004; 33:4.
11. Prades E, Alobid I, Alós L, Guilemany J et al. Extranodal Lymphoma Originating from Mucosa-associated Lymphoid Tissue of the Nasopharynx. *Acta Otolaryngol*. 2003; 123: 1098-1101.
12. Golderberg D, Golz A, Netzer A, Rosenblatt E et al. Epstein-Barr Virus and Cancers of Head and Neck. *American Journal of Otolaryngology*. 2001; 22(3): 197-205.
13. Barbosa M, Martins C, Furtado M, Plácido M et al. Sinonasal Burkitt's Lymphoma- Case Report. *Revista Portuguesa Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-facial*. 2011; 49 (3): 197-199.
14. Li Y, Fang H, Lu J, Qi S et al. Clinical features and treatment outcome of nasal-type NK/T-cell Lymphoma of the Waldeyer ring. *Blood*. 2008; 112(8): 3057-3063.
15. Longo D. Neoplastic Diseases of lymphoid cells. In: *McGraw-Hill Companies, Inc. Harrison Principles of Internal Medicine, USA*; 2008: pp 687-700.
16. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*. 2007; 45(20):1-139.