

Relato de Caso

Granuloma letal da linha média: abordagem clínica e terapêutica de três casos

D. M.M. BORDUCCHI, G. W. B. COLLEONI, J. S. R. DE OLIVEIRA, A. C. ALVES, O. CERVANTES, R. A. SEGRETO, J. KERBAUY

Departamento de Anatomia Patológica e Disciplinas de Hematologia e Hemoterapia; Cirurgia de Cabeça e Pescoço e de Radioterapia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

RESUMO – OBJETIVO. Relato de três casos do GLLM acompanhados pela Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Unifesp-EPM que tiveram boa resposta à terapêutica e evolução favorável.

MÉTODOS. Após confirmação histológica e histoquímica, os pacientes foram submetidos à tratamento quimio e radioterápico com boa resposta terapêutica.

RESULTADOS. Atualmente estes pacientes encontram-se em remissão total da doença, com

sobrevida média de 45 meses.

CONCLUSÃO. Levando-se em consideração nossa pequena experiência, acreditamos que o tratamento radioterápico e a abordagem quimioterápica inicial agressiva são fundamentais para uma boa evolução deste tipo de linfoma.

UNITERMOS: Linfoma não-Hodgkin. Linfoma angiocêntrico. Tratamento.

INTRODUÇÃO

O granuloma letal da linha média (GLLM) corresponde a um grupo de doenças raras, caracterizadas por processo destrutivo de partes moles envolvendo estruturas do trato respiratório superior (nariz, seios paranasais, palato e tecidos moles faciais). Alguns casos com envolvimento pulmonar e de SNC representam uma entidade diferente¹. O curso clínico desta doença parece depender da proporção de células grandes observadas no exame anatomopatológico, podendo assumir forma indolente ou agressiva¹.

O quadro citológico característico é de invasão da parede vascular e, usualmente, oclusão do lúmen por células linfóides com variados graus de atipia. Na maioria dos casos as células atípicas expressam antígenos pan-T (CD2+, CD5+/-, CD7 +/-), mas são frequentemente CD3 -, podendo ser CD4+ ou CD8+ e CD56+^{2,3}.

Atualmente o GLLM é considerado um linfoma de origem T e foi recentemente incluído na classificação R.E.A.L. (Revised European-American Classification) pelo *International Lymphoma Study Group* sob a denominação de linfoma angiocêntrico⁴. Apesar da evolução clínica de pacientes com GLLM na maioria dos casos ser bastante desfavorável⁵, relatamos três casos de GLLM acompanhados pela Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Unifesp-EPM que tiveram boa resposta à terapêutica e evolução favorável.

RELATO DE CASO

Relatamos três casos de GLLM, diagnosticados entre março/1995 e fevereiro/1997 no ambulatório de LNH da Unifesp-EPM. Um paciente pertencia ao sexo masculino e dois ao feminino, com idades ao diagnóstico de 28, 35 e 58 anos, respectivamente. Todos foram considerados como estadio I B E (Tabela 1), de acordo com os critérios de *Ann Arbor*⁶, e classificados como linfoma T devido à positividade ao CD45 Ro e negatividade do CD20, na imuno-histoquímica. A revisão das biópsias dos três casos, de acordo com a classificação R.E.A.L., revelou o diagnóstico de linfoma angiocêntrico (Figuras 1 e 2). Os pacientes foram submetidos à tratamento local com radioterapia (3.600 - 4.000 cGy) e tratamento sistêmico com quimioterapia, esquema MVPP (4 - 6 ciclos). Esse esquema quimioterápico consiste de mostarda nitrogenada 6 mg/m² IV no primeiro e oitavo dias, vinblastina 6 mg/m² IV no primeiro e oitavo dias, procarbazona 100 mg/m² VO por 14 dias e prednisona 60 mg/m² por 14 dias. A sobrevida dos pacientes em janeiro/1998 era de 32, 24 e 34 meses, respectivamente. Atualmente, todos encontram-se em remissão completa da doença, em acompanhamento ambulatorial periódico.

DISCUSSÃO

Existem, habitualmente, dois problemas que necessitam ser resolvidos quando se suspeita do

Tabela 1 – Exames laboratoriais e radiológicos de estadiamento do linfoma.

Exames	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo/Idade	M/28 anos	F/35 anos	F/58 anos
Hemograma	Hb- 10,6g/dl; Ht- 31% GB- 7.400/mm ³ ; Plaquetas- 380.000/mm ³	Hb- 11,3g/dl; Ht- 34% GB- 5.100/mm ³ ; Plaquetas- 200.000/mm ³	Hb- 10,0g/dl; Ht-32g% GB- 5.500/mm ³ ; Plaquetas- 318.000/mm ³
Creatinina	1,0	0,6	1,2
TGO/TGP	09/07	16/15	29/18
VHS/DHL	55/128	33/733	67/226
Anti-HIV	Negativo	Negativo	Negativo
HTLV-I	Negativo	Negativo	Negativo
ANCA	Negativo	Negativo	Negativo
CT tórax	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações
CT abdome	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações
Biópsia	Linfoma Angiocêntrico	Linfoma Angiocêntrico	Linfoma Angiocêntrico
Imuno	T	T	T
Histoquímica			
BMO	Normal	Hipocelular	Normal

GB - glóbulos brancos; ANCA - antineutrophil cytoplasm antibodies; BMO - biópsia de medula óssea.



Fig. 1 – Caso 3: paciente apresentando extensa lesão destrutiva, de limites imprecisos, comprometendo pele, tecido cartilaginoso e ósseo da região nasal.

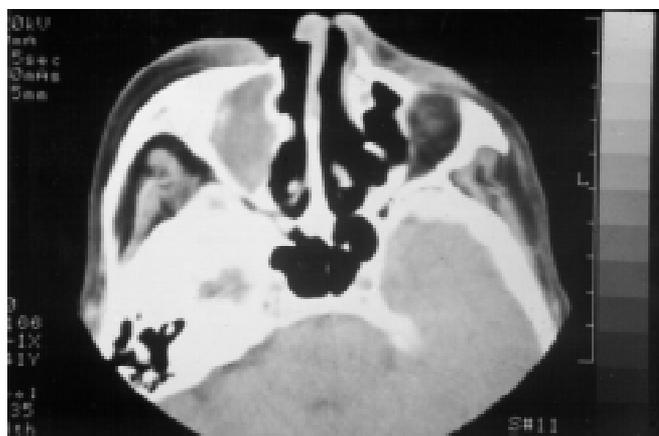


Fig. 2 – Caso 3: Tomografia computadorizada de crânio, com comprometimento de estruturas de partes moles do nariz e destruição de tecidos ósseo e cartilaginoso do septo nasal.

diagnóstico de GLLM. Primeiro, diferenciá-lo clínica, bacteriológica e epidemiologicamente dos outros granulomas, especialmente da granulomatose de Wegener (GW). Segundo, diferenciá-lo dos outros tipos de linfoma, principalmente do linfoma extra-nodal de origem B, de acordo com características imunopatológicas⁷. Mas, em contraste com a GW, a genuína vasculite nunca é observada no GLLM⁸. Outra diferença entre GLLM e GW, é a presença de ANCA (antineutrophil cytoplasm antibodies) na maioria dos casos de GW⁹, sendo a pesquisa deste anticorpo negativa nos nossos casos.

Entre as numerosas formas de tratamento propostas para GLLM, a radioterapia parece ser a de maior sucesso. Quimioterapia isolada parece ter

um efeito pequeno e quando obtida, a remissão é rara e de curta duração. Finalmente, o interferon alpha-2b recombinante tem sido utilizado em alguns casos para manutenção da remissão¹⁰.

O tempo de evolução do GLLM é variável, entre 3 e 20 meses, e o óbito pode ocorrer por infecção secundária, hemorragia provocada pela erosão de vasos maiores da cabeça e do pescoço e caquexia⁵. Nós acreditamos que quimio e radioterapia combinadas representam a melhor forma de tratamento para esta doença, com possibilidade de reconstrução estética das lesões nasais e melhora da qualidade de vida dos pacientes que atingem remissão completa contínua. Obtivemos boa resposta com o tratamento quimio e radioterápico associados à

profilaxia de infecção dos seios paranasais (sulfametoxazol-trimetoprima 400 mg/dia) e todos os nossos pacientes encontram-se em remissão completa com sobrevida acima do esperado, sendo que apenas o caso 3 (Figura 1) necessitou de cirurgia plástica reparadora. Provavelmente a evolução favorável dos nossos pacientes possa estar associada à forma menos agressiva (indolente) de manifestação do linfoma angiocêntrico.

Concluimos, a despeito de nossa pequena experiência, que o GLLM não é sempre "letal" sendo a denominação linfoma angiocêntrico mais adequada principalmente para os casos com evolução indolente, e que a abordagem inicial agressiva é fundamental para uma boa evolução.

SUMMARY

Lethal midline granuloma: clinical management of three cases Most part of LMG (Lethal Midline Granuloma) have a more unfavorable outcome than other kinds of T non-Hodgkin's lymphoma.

PURPOSE. We report three cases of LMG followed at *Disciplina de Hematologia e Hemoterapia* from *Unifesp-EPM* with good response to conventional treatment and favorable outcome.

METHODS. After histological and histochemical analyses, patients were treated with combined chemo-and radiotherapy with favorable evolution.

RESULTS. Currently they present clinical complete remission, with mean survival of 45 months.

CONCLUSION. Despite of our small experience, we believe that combined aggressive therapy is extremely important for further favorable evolution in

this type of lymphoma. [Rev Ass Med Brasil 1999; 45(2): 194-6.]

KEY WORDS: Lethal midline granuloma. Non-Hodgkin lymphoma. Treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Lipford E, Margolich J, Longo D. Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic Tcell proliferations. *Blood* 1988; 5:1.674.
- 2- Chan J, Ng C, Lau, W. Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 418.
- 3- Ferry J, Sklar J, Zukerberg L. Nasal Lymphoma: a clinicopathologic study with immunophenotypic and genotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 268.
- 4- Harris, N.L.; Jaffe, E.S.; Stein, H.; Banks, P.M.; Chan, J.K.C.; Cleary, M.L.; Delsol, G.; De Wolf-Peeters, C.; Falini, B.; Gatter, K.C.; Grogan, T.M.; Isaacson, P.G.; Knowles, D.M.; Mason, D.Y.; Muller-Hermelink, H.K.; Pileri, S.A.; Piris, M.A.; Ralfkiaer, E.; Warnke, R.A. Revised European - American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1.361-92.
- 5- De Giovanni PP, Bosco GF, Modica R. Midline granuloma. A clinical case report. *Minerva Stomatol* 1993; 42: 107-12.
- 6- Carbone P, Kaplan HS, Musholf K. Report of the committee of Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1.860-1.
- 7- Cabane J. Qui se cache derrière le granulome malin centrofacial? *Ann Méd Interne* 1983; 134: 601-5.
- 8- Lippman SM, Grogan TM, Spier CM, Koopman CF, Gall EP, Shimm DS, Durie BGM. Lethal midline granuloma with a novel T-cell phenotype as found in peripheral T-cell lymphoma. *Cancer* 1987; 59: 936-9.
- 9- Rothacher UM, Rump JA, Herbst EW, Blum U, Maier W, Peter HH. Differential diagnostic aspects of lethal midline granulomas. *Immun Infekt* 1994; 22: 158-60.
- 10- Tsokos M, Fauci A, Costa J. Idiopathic midline destructive disease (IMDD). A subgroup of the patients with the "midline granuloma" syndrome. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 162-8.