

Aspectos clínicos e histopatológicos do linfoma nasossinusal

Clinical and histopathological aspects of the sinonasal lymphoma

**Bernardo C. Araújo Filho¹, Flavio A. Sakae²,
Marcus M. Lessa², Maura C. das Neves²,
Richard L. Voegels³, Ossamu Butugan³**

Palavras-chave: linfoma não-Hodgkin, trato nasossinusal, histopatologia.
Key words: non-Hodgkin's lymphoma, sinonasal tract, histopathology.

Resumo / Summary

Os linfomas do trato nasossinusal são neoplasias incomuns, que reconhecidamente causam importantes lesões destrutivas no nariz e terço médio da face. Sua raridade pode levar os profissionais da área médica a erros no diagnóstico clínico, além de representar um verdadeiro desafio aos patologistas, por sua natureza inflamatória. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é determinar os aspectos clínicos e histopatológicos do linfoma não-Hodgkin (LNH) do trato nasossinusal, correlacionando sítio tumoral e comportamento biológico com os subtipos do LNH. **Forma de estudo:** Estudo de série. **Material e Método:** Foi realizada uma análise retrospectiva que incluiu 7 pacientes atendidos no ambulatório do serviço de otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1985 a 2003. **Resultados:** As linhagens de células B e T/NK têm comportamento biológico diferente, assim como o sítio e apresentação clínica, sendo o diagnóstico histopatológico de extrema importância. **Conclusão:** A biópsia realizada adequadamente favorecerá um diagnóstico mais precoce e preciso, instituindo rapidamente a terapêutica adequada e melhorando o prognóstico e a sobrevida destes pacientes.

Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract is relatively uncommon and is now recognized as an important cause of destructive lesions of the nose and midface, which show a progressive course. It is this rarity that may cause clinicians to dismiss them as a benign inflammatory infiltrate and may present a considerable diagnostic challenge to the pathologist. **Aim:** The objective of the present study was to identify epidemiological, clinical and histopathological aspects of the non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract, correlation site and natural history with histopathological types. **Study design:** Series review. **Material and Method:** The study group consisted of seven patients (4 men and 3 women) with clinical diagnosis of sinonasal non-Hodgkin lymphoma seen at the Clinic of the Division of Otorhinolaryngology, University of Sao Paulo, between 1985 and 2003. Patients age ranged from 22 to 54 years (mean: 38,2 years). The patients data obtained were analyzed regarding epidemiological, clinical, therapeutic and outcome factors. **Results:** The site of tumor, clinical manifestations and natural history of the sinonasal lymphomas of the B-cell phenotype and T/NK cell phenotype were different, so the histopathological diagnosis is very important. **Conclusion:** The diagnosis can be extremely difficult. Biopsy specimens were necessary to establish the diagnosis of each patient. Early diagnosis and efficient therapy must be developed to improve patient outcome.

¹ Médicos Residentes da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

² Médico Pós-Graduando da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

³ Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Trabalho realizado na Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Apresentado no II Congresso de Otorrinolaringologia da USP, realizado de 5 a 7 de agosto de 2001, em São Paulo.

Endereço para Correspondência: Bernardo Cunha Araújo Filho – Av. Dr. Ovídio Pires de Campos, 171 ap. 617 05403-010 São Paulo SP

Tel (0xx11)8146-5405 – E-mail: bcaf@terra.com.br

Artigo recebido em 07 de abril de 2004. Artigo aceito em 20 de maio de 2004.

INTRODUÇÃO

Os linfomas do trato nasossinusal são neoplasias incomuns, que reconhecidamente causam importantes lesões destrutivas no nariz e terço médio da face¹. Os linfomas não-Hodgkin (LNH) correspondem a 1,5% de todos os tumores detectados no organismo. Cerca de 20 a 30% dos linfomas não-Hodgkin são extranodais e apenas 0,44% destes linfomas está localizado no trato nasossinusal, especialmente na Ásia²⁻⁴. Sua raridade pode levar os profissionais da área médica a erros no diagnóstico clínico, representando um verdadeiro desafio aos patologistas por sua natureza inflamatória^{5,6}. Os LNH estão crescendo a uma taxa de 3,3% ao ano desde 1970 e não somente o advento da AIDS é responsável por este aumento. Lesões antigamente chamadas de granuloma letal da linha média, reticulose polimórfica, lesões linfoproliferativas angiocêntricas, pseudolinfoma, doença destrutiva idiopática e outras eram usadas para denominar esta entidade, marcada pelo aspecto destrutivo e pela presença de infiltrado inflamatório polimórfico^{1,4}. Com a imuno-histoquímica e técnicas de biologia molecular está sendo possível diagnosticar a verdadeira base histopatológica desta entidade, que se trata de um LNH^{7,8}.

Os linfomas não-Hodgkin podem se apresentar com fenótipos celulares diferentes: ser de linhagem de células B, linhagem de células T e recentemente em linhagem de células Natural Killer (NK)^{4,7}. Os LNH apresentam, de acordo com seu fenótipo, comportamento biológico, distribuição geográfica e implicações terapêuticas diferentes.

Neste estudo iremos determinar os aspectos clínicos e histopatológicos dos LNH do trato nasossinusal, correlacionando sítio tumoral e comportamento biológico com os subtipos do LNH, baseado na experiência da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

CASUÍSTICA E MÉTODO

Foi realizado um estudo retrospectivo que incluiu 7 pacientes atendidos no ambulatório do serviço de otorrinolaringologia do HCFMUSP, no período de 1985 a 2003. Estes pacientes tinham diagnóstico de LNH de trato nasossinusal, confirmado por estudo anatomopatológico e histoquímico da lesão. Foram correlacionados aspectos epidemiológicos, clínicos, histológicos e evolutivos de cada paciente.

RESULTADOS

A idade variou de 22 a 54 anos, sendo que a média foi de 38,2 anos. Houve predominância do sexo masculino (4:3), com intervalo do início dos sintomas até o diagnóstico, em média de 2,7 meses (Quadro 1).

O quadro clínico foi bastante inespecífico, insidioso e progressivo, mimetizando sintomas nasais comuns (Gráfico 1). Sintomas como edema facial são bastante sugestivos, apesar de sua inespecificidade. Os pacientes foram estadiados

Quadro 1. Relação dos pacientes e correlação com dados clínicos, histopatológicos e evolutivos

Paciente	Sexo	Idade	Sítio inicial	Tempo p/ diagnóstico	Tipo histológico	Tratamento	Evolução
1	M	38	Cavidade nasal	5 meses	Grau intermediário Difuso c/grandes cel T	Quimioterapia	Radioterapia e óbito em 60 dias
2	M	33	Palato duro	2 meses	Grau intermediário Difuso c/grandes cel T	Quimioterapia	Radioterapia e óbito em 45 dias
3	F	22	Palato duro	5 meses	Grau intermediário Difuso c/grandes cel T/NK	Quimioterapia + Radioterapia + Ressecção cirúrgica	Sem recidiva 01 ano após quimioterapia e radioterapia
4	M	32	Cavidade nasal	2,5 meses	Grau intermediário Difuso c/grandes cel T	Quimioterapia + Radioterapia	Sem recidiva 2 meses após tratamento
5	M	43	Seio Frontal	3 meses	Alto grau Difuso c/grandes cel B	Sem tratamento	Óbito após diagnóstico
6	F	54	Cavidade Nasal	2 meses	Grau intermediário Difuso c/grandes cel T/NK	Quimioterapia + Radioterapia	Em tratamento no momento com radioterapia e quimioterapia
7	F	46	Cavidade Nasal	3 meses	Grau intermediário Difuso c/grandes cel T/NK	Quimioterapia + Radioterapia	Em tratamento no momento com radioterapia e quimioterapia

segundo a classificação Working Formulation para linfomas e o grau intermediário difuso foi o tipo mais prevalente^{7,9} (Quadro 2). O tratamento preconizado, individualizando-se segundo o paciente, incluiu quimioterapia, ressecção cirúrgica e radioterapia. A sobrevida em 5 anos foi muito baixa, refletindo o alto grau de malignidade deste tumor. Os pacientes diagnosticados mais recentemente e submetidos a quimioterapia e radioterapia loco-regional combinada apresentaram uma sobrevida maior que os pacientes submetidos apenas à radioterapia. Os pacientes possuíam sorologia negativa para o HIV, com exceção de um paciente que desenvolveu um linfoma em um sítio atípico e muito raro, o seio frontal. Os pacientes não eram tabagistas e nem faziam uso de bebida alcoólica.

DISCUSSÃO

Segundo Cleary e Batsakis (1994)⁴, os linfomas não-Hodgkin nasossinusais são predominantemente da linhagem de células T na Ásia, e no mundo ocidental, são em sua

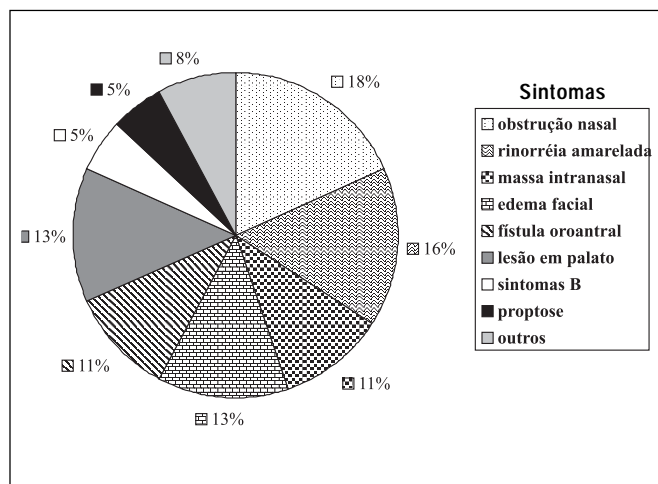


Gráfico 1. Distribuição dos sintomas nos pacientes com linfoma não-Hodgkin nasossinusais

maioria, pertencentes à linhagem B. Os linfomas de células T e NK apresentam comportamento clínico e histológico semelhantes, diferenciando-se apenas no aspecto molecular; assim consideraremos parte do mesmo grupo^{7,8}. Em nosso estudo, a grande maioria dos casos (85%) tinha linhagem de células T/NK. O aumento no diagnóstico de linfomas, com as novas técnicas imuno-histoquímicas, tem mudado este panorama, já que os LNH de células T eram os mais submetidos, pois as áreas de necrose eram bem abundantes, dificultando o diagnóstico^{1,7}. A vasculite, angiocentrismo e presença de grande quantidade de células inflamatórias em detrimento de poucas células linfóides tumorais são fatores que tornam o diagnóstico dos LNH de células T e NK um desafio^{2,5}. Nos tumores de linhagem B, o angiocentrismo e a necrose são bem menos encontradas, sendo um tumor que pouco ulcerou e tem geralmente localização subepitelial^{1,4,7}. A presença de marcadores CD56, CD2 e CD7 colaboram para que os LNH de células T/NK tenham um tropismo maior aos vasos, aumentando sua adesão aos vasos e levando a efeitos mais devastadores^{1,10,11}.

O sítio mais comum do LNH do trato nasossinusal encontrado em nossa casuística foi a fossa nasal. Devaney et al. (1999)⁷, Cleary et al. (1994)⁴ e Sheahan et al. (2001)⁶ enfatizam em seus artigos a preferência dos tumores de linhagem T pela fossa nasal e sua agressividade, evoluindo frequentemente com fistulas oro-antrais e erosão do palato. Os linfomas de células B acometem preferencialmente os seios paranasais, principalmente o maxilar e etmóide^{3,7,9}. Em um dos pacientes, o seio acometido foi o frontal, sendo que esse paciente era HIV positivo. Os linfomas preferencialmente acometem pacientes com faixa etária de 50 anos, porém em nossos pacientes foi mais precoce⁷. Os tumores NK, por possuírem o marcador CD56, acometem indivíduos mais jovens e são mais agressivos, o que explica a baixa faixa etária envolvida⁷. O grau intermediário foi o predominante, de acordo com os dados relatados por Fajardo-Dolci et al. (1999)⁸ e Devaney et al. (1999)⁷. Os sintomas mais comuns foram obstrução nasal, rinorréia, edema de face e erosão de palato. A presença, quase absoluta, de linfomas T e NK se refletiu em quadros mais agressivos e destrutivos;

Quadro 2. Sistema de classificação empregado para classificar os linfomas não-Hodgkin.

Sistema de Classificação WORKING FORMULATION		
BAIXO GRAU	GRAU INTERMEDIÁRIO	ALTO GRAU
Pequenos linfócitos, consistindo em leucemia linfóide crônica.	Folicular, predominando células grandes.	Imunoblástico de grandes células
Folicular, predominando células pequenas.	Difuso, com células pequenas.	linfoblástico
Folicular, mistura de células grandes e pequenas.	Difuso, com mistura de células grandes e pequenas.	Células pequenas, Burkitt ou não-Burkitt
	Difuso, com ou sem células grandes.	

sendo seu sítio mais comum a fossa nasal. O epiteliotropismo da linhagem T/NK é característico e se manifesta clinicamente com edema e hiperemia de face^{7,8}. Assim sendo, a apresentação clínica deste tumor está evidenciando de forma clara o comportamento mais agressivo dos tumores NK e T.

Os pacientes não eram tabagistas nem etilistas. Não há correlação destes tumores com álcool ou tabagismo^{1,7}. Há uma reconhecida ligação entre os pacientes com LNH de células T/NK e infecção pelo Epstein-Barr vírus, porém não foi possível observar esta correlação em nosso estudo¹².

O tratamento combinado de quimioterapia e radioterapia sem dúvida tem melhorado a sobrevida destes pacientes, fato que está sendo observado no seguimento do nosso estudo e está em concordância com diversos autores que apresentam uma casuística maior^{4,7}.

COMENTÁRIOS FINAIS

Os linfomas não-Hodgkin do trato nasossinusal são uma importante entidade que causa destruição do nariz e terço médio da face. As linhagens de células B e T/NK têm comportamento biológico diferente, assim como, sítio e apresentação clínica, sendo o diagnóstico histopatológico de extrema importância.

O diagnóstico tem sido extremamente difícil já que há presença de necrose isquêmica e poucas células tumorais nas lesões, principalmente nos tumores de células T/NK. Assim, a biópsia realizada adequadamente favorecerá um diagnóstico mais precoce e preciso, instituindo rapidamente a terapêutica adequada e melhorando o prognóstico e a sobrevida destes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berrettini S, Segnini G, Bruschini P, Marchetti G, Colosimo. Lethal midline granuloma syndrome: a case of Ki lymphoma. *Revue de Laryngologie Otolologie rhinologie* 1993; 114 (1): 37-4.
2. Calderon-Garciduenas L, Delgado R, Calderon-Garciduenas A et al. Malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses: a series of 256 patients in Mexico City and Monterrey. Is air pollution the missing link? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; Apr 122(4): 499-508.
3. Nakamura K, Uehara S, Omagari J et al. Primary non-Hodgkin lymphoma of the sinonasal cavities: correlation of CT evaluation with clinical outcome. *Radiology* 1997 Aug; 204(2):431-5.
4. Cleary KR, Batsakis JG. Sinonasal lymphomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; Nov; 103(11):911-4.
5. Quraishi MS, Bessell EM, Clark D, Jones NS, Bradley PJ. Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. *Laryngoscope* 2000 Sep; 110(9):1489-92.
6. Shehan P, Donnelly M, Murphy M. TNK cell non-Hodgkin's Lymphoma of the sinonasal tract. *The Journal of Laryngology and Otology* 2001; 115: 1032-5.
7. Devaney K, Rinaldo A, Carbone A. Sinonasal Malignant Lymphomas: A distinct Clinico-pathological category. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108:411-9.
8. Fajardo-dolci G, Magana RC, Bautista EL. Huerta Sinonasal lymphoma *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 Sep; 121(3):323-6.
9. Hanna E, Wanamaker J, Adelstein D, Tubbs R, Lavertu P. Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20-year experience *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 Dec; 123(12):1318-23.
10. Cabane J, Raphael M. Letters to the editor. *Laryngoscope* 1992; 102 april.
11. Babb MJ, Cruz RM, Puligandla B. Sinonasal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 May; 125(5):585-8.
12. Cho KH, Kim CW, Lee DY, Kim DW. An Epstein Barr virus associated lymphoproliferative lesion of the skin presenting a recurrent necrotic papulovesicles of the face. *British Journal Of Dermatology* 1996; 134:791-6.