

# Linfoma pulmonar

## *Pulmonary lymphoma*

Agnaldo José Lopes<sup>1</sup>, Thaís Emanuele Ribeiro Escaleira<sup>1</sup>,  
Kristiane Rocha Moreira<sup>1</sup>, Domenico Capone<sup>1</sup>, Stella Beatriz Gonçalves de Lucena<sup>2</sup>,  
Andrea Ribeiro Soares<sup>2</sup>, Carlos Frederico Ferreira Campos<sup>3</sup>,  
Mario Lucio Cordeiro Araujo Junior<sup>3</sup>, Daurita D. Paiva<sup>3</sup>, José Manoel Jansen<sup>1</sup>

### RESUMO

*Pulmão RJ 2005; 14(2): 158-161*

Linfomas não-Hodgkin constituem um grupo de doenças linfoproliferativas malignas com diferentes padrões de comportamento, tratamento e prognóstico. Podem acometer as estruturas intratorácicas, particularmente os linfonodos mediastinais e o parênquima pulmonar, em alguma fase do curso da doença. Os autores descrevem um caso de linfoma não-Hodgkin com manifestação atípica nos pulmões e discutem o diagnóstico diferencial.

**Descritores:** linfoma não-Hodgkin, neoplasia pulmonar, anatomopatologia.

### ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphomas belong to a group of lymphoproliferative malignancies with different behavior, treatment and prognostic patterns. During the course of the disease, they may affect the thoracic structures – especially the mediastinal lymph nodes and the pulmonary parenchyma. The authors describe a case of non-Hodgkin's lymphoma with atypical manifestation in the lungs and discuss its the differential diagnosis.

**Keywords:** non-Hodgkin's lymphoma, lung neoplasm, pathology.

## Introdução

O envolvimento linfomatoso do pulmão pode ser classificado, de acordo com a origem da neoplasia, em duas categorias: linfoma pulmonar primário e linfoma pulmonar secundário. Dentre estas categorias, a forma secundária é a mais comum e pode resultar da extensão direta de linfonodos mediastinais ou da disseminação linfática ou hematogênica de sítios distantes<sup>1</sup>. Já o linfoma pulmonar primário é neoplasia extremamente rara, correspondendo a 3,6% dos casos de linfoma não-Hodgkin extranodal<sup>2</sup>.

Uma das características mais proeminentes dos linfomas é o fato de poderem apresentar-se de formas

as mais variadas. Os autores relatam um caso de envolvimento linfomatoso do pulmão cujo diagnóstico só foi estabelecido após realização da biópsia pulmonar “a céu aberto” e discutem o diagnóstico diferencial.

## Relato do caso

Mulher de 47 anos, branca, solteira, costureira, natural da Paraíba, residente no Rio de Janeiro, atendida no Hospital Universitário Pedro Ernesto com queixas de dispnéia aos pequenos esforços e tosse. Referia início do quadro atual há dois anos, com dispnéia progressiva, tosse seca, febre esporádica de

1. Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2. Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

3. Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Local de realização: Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

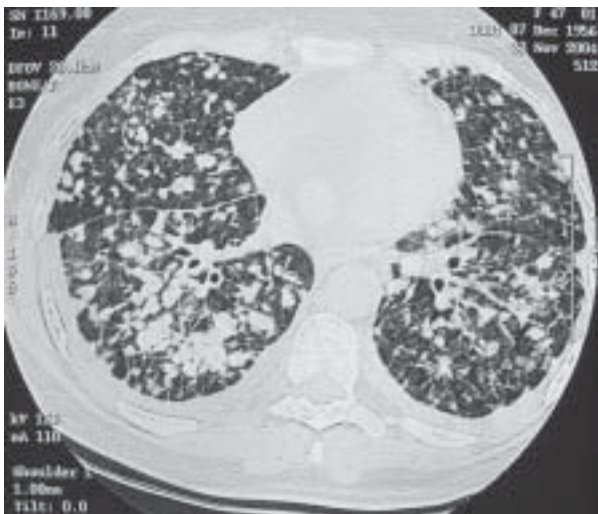
**Endereço para correspondência:** Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405 Grajaú 20560-160 Rio de Janeiro - RJ.

Tels.: (21) 2587-6537, 98536162. E-mail: phel.lop@uol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 05/05/2005 e aceito no dia 31/05/2005, após revisão.

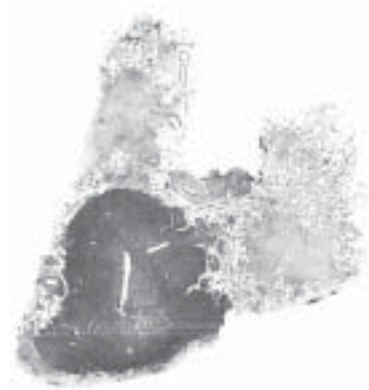


**Figura 1** – Radiografia de tórax evidenciando infiltrado intersticial do tipo reticulonodular, predominando nas bases pulmonares.

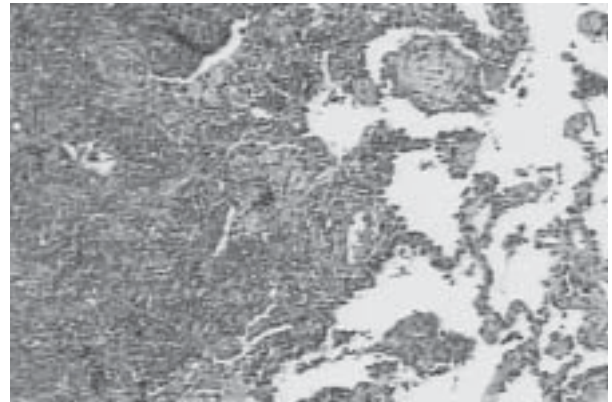


**Figura 2** – TCAR de tórax demonstrando nódulos e micronódulos difusamente distribuídos, com áreas de confluência alveolar.

38°C e sudorese noturna. Relatava, há um ano e meio, início de tratamento empírico para tuberculose pulmonar com esquema 1 (rifampicina, isoniazida e pirazinamida), obtendo melhora temporária dos sintomas. Entretanto, há quatro meses, evoluiu com reaparecimento dos sintomas, época na qual foi introduzido o esquema 3 (estreptomicina, etionamida, etambutol e pirazinamida) – este foi utilizado por 15 dias e suspenso após aparecimento de *rash* cutâneo generalizado. Há dois meses, após progressão importante da dispnéia, procurou atendimento, quando foi iniciada prednisona (20mg/dia) devido a gravidade do quadro respiratório e solicitado internação neste hospital.



**Figura 3** – Infiltrado nodular do parênquima pulmonar e áreas de fibrose (Hematoxilina e eosina – imagem macroscópica da lâmina).



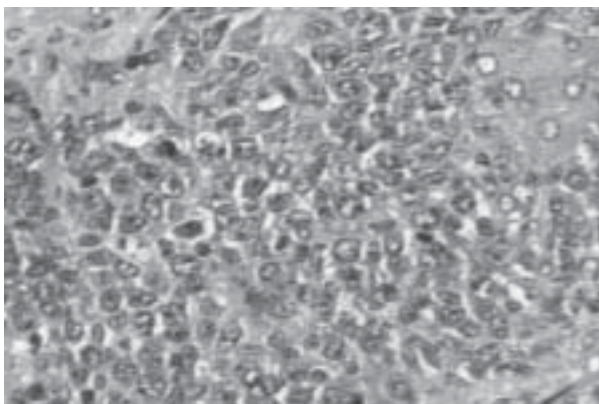
**Figura 4** – Infiltrado linfóide nodular (Hematoxilina e eosina X5).

Na admissão, a paciente já apresentava melhora significativa da dispnéia, entretanto, referia persistência da tosse seca e surgimento de linfonodomegalias em regiões cervical e supra-clavicular. Após cinco dias de internação, houve regressão das adenomegalias periféricas, impossibilitando a abordagem cirúrgica.

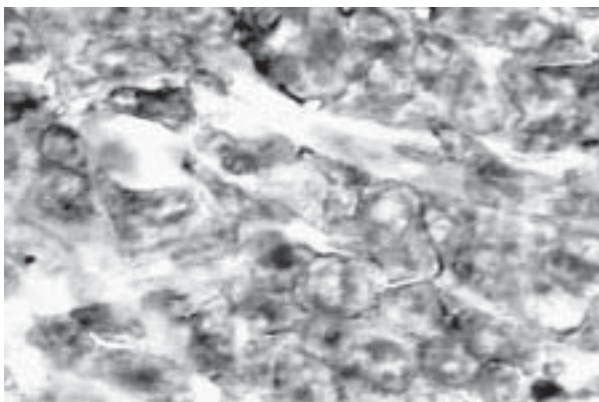
Na anamnese dirigida, negava perda ponderal, história de alcoolismo e de contato prévio com portador de tuberculose. Era tabagista (15 maços-ano) e referia trabalho com costura de cortinas há 10 anos.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, corada, hidratada, acianótica e anictérica. Ausculta cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, sem sopros. Ausculta respiratória: murmúrio vesicular universalmente audível, sem ruídos adventícios. Restante do exame físico sem alterações.

A radiografia de tórax mostrava infiltrado reticulonodular difuso, predominantemente nas bases pulmonares (Figura 1). A tomografia computadorizada de alta resolução evidenciava nódulos e micronódulos difusamente distribuídos, com áreas de confluência alveolar (Figura 2), além de comprometimento do mediastino por linfonodomegalias e pequeno derrame pleural bilateral



**Figura 5** – Infiltrado linfóide constituído por células grandes com freqüentes figuras de mitose (Hematoxilina e eosina X40).



**Figura 6** – A marcação com anticorpo L26 (CD20) mostra intensa positividade em membrana celular (X40).

Outros exames complementares – Hemograma: hemoglobina = 12g/dL; Leucometria = 5.790/mm<sup>3</sup>, sem desvio para esquerda. Contagem de plaquetas = 203.000/mm<sup>3</sup>. Cálcio sérico = 9mg/dL. Anti-HIV = negativo. PPD = não reator. Provas de função respiratória: distúrbio ventilatório restritivo moderado e redução acentuada da capacidade de difusão ao monóxido de carbono. Broncofibroscopia: normal (as pesquisas diretas e culturas para germes comuns, micobactérias e fungos foram negativas). Biópsia transbrônquica: parênquima pulmonar com leve fibrose, discreta hiperplasia de células alveolares, discreto infiltrado linfocitário e ausência de células neoplásicas ou granulomas. Ultrassonografia de tireóide: glândula móvel à deglutição e apresentando contornos regulares. Ultrassonografia de abdome e pelve: normal.

A paciente evoluiu com piora progressiva da dispnéia, sendo submetida a biópsia pulmonar “a céu aberto”. Diagnóstico histopatológico: linfoma difuso de grandes células (Figuras 3, 4 e 5). Em estudo de imunohistoquímica, a marcação com anticorpo monoclonal L26 (*cluster designation*; CD20) mostrou

intensa positividade em membrana celular, o que confere diagnóstico para linhagem B das células neoplásicas (Figura 6).

## Discussão

No presente caso, além da dispnéia progressiva e da cronicidade da doença, chama a atenção o aspecto micronodular observado na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Esse padrão radiológico aponta para algumas possibilidades diagnósticas, principalmente tuberculose, sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade, metástases hematogênicas, granulomatose linfomatóide e linfoma.

A tuberculose miliar, especialmente na sua forma obscura, é de diagnóstico difícil e de evolução crônica e, muitas vezes, diagnosticada apenas à autópsia. Costuma apresentar-se com poucas manifestações sistêmicas e tem como principal alteração a febre. Além do PPD reator, o rendimento do lavado broncoalveolar com biópsia transbrônquica costuma ultrapassar os 70%, tornando improvável essa hipótese diagnóstica no caso em questão. Ademais, não houve remissão da doença após instituição de tuberculostáticos.

Na sarcoidose, quando há envolvimento pulmonar, o padrão micronodular é a anormalidade mais freqüentemente detectada na TCAR<sup>3</sup>. O acometimento de linfonodos periféricos e mediastinais é achado comum da doença. Além disso, a sarcoidose costuma responder prontamente a corticoterapia, o que foi observado no caso em questão. Entretanto, é doença que predomina em adultos jovens, acomete preferencialmente os lobos superiores e raramente cursa com derrame pleural

Pneumonite de hipersensibilidade é outra hipótese diagnóstica que deve ser colocada em discussão, especialmente pelo seu caráter intermitente que resulta da exposição não continuada ao agente agressor. Contudo, além da impossibilidade de definir claramente um estímulo antigênico na história de exposição da paciente, a doença habitualmente apresenta áreas de vidro fosco e/ou sinais de fibrose na TCAR, o que não foi observado.

Em vista da freqüente participação das metástases hematogênicas como causa de nódulos pulmonares, torna-se imperioso colocá-las no diagnóstico diferencial. Dentre os sítios primários, podemos destacar: tumor de tireóide, *cavum*, esôfago, rim, melanoma e osteossarcoma<sup>4,5</sup>. Entretanto, a paciente não apresentava nenhuma sintomatologia que indicasse uma destas possibilidades e, além disso, a doença tinha evolução de dois anos.

A granulomatose linfomatóide é caracterizada pela infiltração de tecidos por linfócitos maduros, linfócitos

atípicos, histiócitos e plasmócitos, havendo tendência atual em classificá-la como linfoma de células T. A doença atinge especialmente pessoas na faixa etária de 30 a 50 anos e pode envolver os pulmões, a pele, o sistema nervoso central e os rins. A TCAR pode revelar infiltrado intersticial reticulonodular, predominante-mente basal<sup>3</sup>.

Diante da impossibilidade de estabelecer o diagnóstico por método não invasivo, a paciente foi submetida a biópsia pulmonar por toracotomia, tendo sido feito o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin. Os critérios para o diagnóstico de linfoma primário de pulmão são a ausência de diagnóstico prévio de linfoma extratorácico e de manifestações extratorácicas em período superior a três meses após o início da doença<sup>1</sup>. No caso em questão, a demora em se estabelecer o diagnóstico nos impossibilita firmar a categoria do linfoma (se primário ou secundário), apesar da evolução da doença ser mais sugestiva de linfoma primário”.

Aproximadamente 30 a 40% dos linfomas não-Hodgkin são primariamente extranodais. Os linfomas primários de pulmões são neoplasias extremamente raras, correspondendo a 0,4% dos casos de linfomas não-Hodgkin e 0,5 a 1% de todas as neoplasias pulmonares<sup>2</sup>.

Do ponto de vista histopatológico, os linfomas não-Hodgkin foram classificados, de acordo com a *Working Formulation for Clinical Usage* em linfomas de baixo grau de malignidade, grau intermediário e alto grau, havendo diversos subgrupos em cada uma dessas categorias<sup>6</sup>. Mais recentemente, entretanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs nova classificação que abandona o agrupamento dos linfomas de acordo com o prognóstico, uma vez que o grau de agressividade de um subtipo de linfoma apresenta ampla variação entre os pacientes<sup>7</sup>. Na classificação da OMS, as neoplasias de células B são separadas em neoplasias de células B precursoras e neoplasias de células B maduras (periféricas), estando o linfoma difuso de grandes células incluído nesta última categoria.

Nos pulmões, o linfoma difuso de grandes células, em aproximadamente metade dos casos, é primário<sup>2</sup>. Na maioria dos pacientes, nódulos múltiplos são detectados em um ou ambos os pulmões<sup>8</sup>. A história natural da doença é variável, podendo ser indolente ou rapidamente progressiva e avassaladora. Em geral, este subtipo de linfoma é assintomático, entretanto,

quando sintomas ocorrem, eles são freqüentemente inespecíficos, tornando o diagnóstico clínico bastante difícil<sup>9</sup>. Quando as linfonodomegalias aparecem, febre e sudorese noturna podem acompanhá-las, o que pode trazer confusão com o diagnóstico de tuberculose.

Não existe consenso para o tratamento dos linfomas pulmonares. As opções terapêuticas atuais incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia, estando a primeira indicada para os raros casos em que o tumor é localizado. Para os linfomas difusos de grandes células, observam-se taxas de sobrevida de 60% em cinco anos seguindo o tratamento quimioterápico<sup>2,10</sup>.

Com este trabalho, os autores chamam a atenção para as possibilidades de cronicidade, curso intermitente e para a dificuldade de se estabelecer o diagnóstico do envolvimento linfomatoso dos pulmões”.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee KS, Primack SL. Imaging of pulmonary lymphomas. *AJR* 1997;168:339-45.
2. Feller AC, Diebold J. Histopathology of nodal and extranodal Non-Hodgkin's lymphomas. Berlin: Springer; 2004.
3. Capone D, Mogami R, Miyagui T. Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares – correlação anatomopatológica. São Paulo: Atheneu; 2003. 360 p.
4. Jansen JM, Maeda TY, Noronha Filho AJ, Lopes AJ, Capone D, Siqueira HR et al. Prática pneumológica – 101 casos selecionados do dia-a-dia. São Paulo: Atheneu; 1998. 608 p.
5. Hardy K, Nicholson DP, Schaefer RF, Ming Hsu S. Bilateral endobronchial non-Hodgkin's lymphoma. *South Med J* 1995;88:367-70.
6. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49(10):2112-35.
7. Harris NL, Jaffe ES, Kiebold J, Flandrin E, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification – from controversy to consensus: the REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000;11(suppl 1):S3-S10.
8. Marchiori E, Valiante PM, Gutierrez ALTM, Bodanese L, Souza Jr AS. Linfomas pulmonares: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Radiol Bras* 2002;35(1):1-6.
9. Lewis ER, Caskey CI, Fishman EK. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. *AJR* 1991;156:711-4.
10. Lossos IS, Okada CY, Tibshirani R, Warnke R, Vose JM, Greiner TC, Levy R. Molecular analysis of immunoglobulin genes in diffuse large B cell lymphomas. *Blood* 2000;95:1795-803. ■