

Hospital do Servidor Público Municipal

**LINFOMA NÃO HODGKIN NASAL DE CÉLULAS T/NK-
RELATO DE CASO**

JAMILTON DE MEDEIROS EDUARDO

São Paulo

2013

JAMILTON DE MEDEIROS EDUARDO

**LINFOMA NÃO HODGKIN NASAL DE CÉLULAS T/NK-
RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obter o título de Residência Médica.

Área: Clínica Médica

Orientadora: Dra. Fernanda de Oliveira Santos

São Paulo

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Eduardo, Jamilton de Medeiros

Linfoma não hodgkin nasal de células T/ NK: Relato de Caso /
Jamilton de Medeiros Eduardo. São Paulo: HSPM, 2013.
28 f.: il.

Orientadora: Dra. Fernanda Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de
Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obter
o título de Residência Médica na área de Clínica Médica.

1. Linfoma Não Hodgkin. 2. Nasal. 3. Células T/ NK . I. Hospital do
Servidor Público. II. Título.

<u>SUMÁRIO</u>	Página
Resumo-----	2
Introdução-----	4
Fisiopatologia e Bases Moleculares-----	6
Manifestações Clínicas -----	10
Diagnóstico e Exames Complementares -----	12
Tratamento -----	15
Prognóstico -----	18
Relato de Caso -----	19
Discussão-----	23
Conclusão-----	25
Referências -----	26

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO,
PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E
COMUNICADO AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.**

São Paulo, 14 de outubro de 2013

Assinatura do autor:

E-mail do autor: jamiltonmed@yahoo.com.br

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL

LINFOMA NÃO HODGKIN NASAL DE CÉLULAS T/NK- RELATO DE CASO

JAMILTON DE MEDEIROS EDUARDO

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Banca examinadora designada pela Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal como parte dos requisitos necessários para obtenção do título em Residência Médica em Clínica Médica.

Banca examinadora:

Dr João Baptista dos Santos Junior

Dra. Lucila Maria Barbosa Bezerra

Dr Eduardo Kedhe

São Paulo, 10 de outubro de 2013

Dedico este trabalho aos meus mestres, que serviram de exemplo ao amor a medicina e aos pacientes, que durante estes anos de formação médica, possibilitaram-me que crescesse como profissional na prática do dia-a-dia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pelo apoio durante toda a minha formação médica, em especial a minha querida irmã, Jaqueline, por toda a sua ajuda durante a minha graduação.

Agradeço a minha orientadora, Dra Fernanda Oliveira, por toda a sua dedicação e cuidado em minha orientação e por servir de exemplo como médica e profissional que respeita e luta até o fim pelos seus pacientes.

Agradeço também a equipe de hematologia, em especial a Dra Fernanda Lemos e a Enf. Roseli, nossa querida “Rô”, pela ajuda no levantamento de dados e no entendimento do caso da paciente.

Agradeço aos meus amigos de residência por todo apoio ao longo desses dois anos, sem eles seria muito mais difícil.

RESUMO

O trabalho de conclusão de curso proposto consiste em um relato de caso de uma paciente acometida por um tipo de linfoma não Hodgkin, o linfoma extranodal T/NK tipo nasal.

Trata-se de um tumor extranodal raro, representando, aproximadamente, 0,5% de todos os linfomas extranodais localizados nessa região. Dentre os tumores extranodais os linfomas não-Hodgkin são divididos em neoplasias de células B e T e linfomas de células T Natural Killer - T/NK, são frequentes nos países orientais, mas raros na população ocidental. Em torno de 75% dos casos de linfoma nasal primário derivam da linhagem T.

O linfoma de células T/NK pode se manifestar em qualquer faixa etária, com predominância no sexo masculino. A idade avançada e o tamanho do tumor são fatores preditores de prognóstico. Essa neoplasia pode disseminar-se para outros sítios extranodais, como a pele, tecido subcutâneo, trato gastrointestinal, testículos dentre outros; além de uma invasão local extensa e de caráter rapidamente progressivo podendo gerar deformidade de face e desabamento de orbita.

A terapêutica adequada para esse tipo de tumor ainda é controversa na literatura, todavia, em nosso caso foi utilizado o esquema de radioterapia associado a cisplatina como sensibilizador seguido do esquema VIPD (Etoposideo, Ifosfamida, Cisplatina e Dexametasona). A paciente apresentou resposta satisfatória ao tratamento

Visto isso, o trabalho abordou desde o processo diagnóstico e manifestações clínicas até o tratamento radio/quimioterápico realizado, avaliando conjuntamente o impacto do tratamento na qualidade de vida da paciente, através da aplicação do questionário FACT Lym. Outrossim, foi realizada uma revisão de literatura avaliando os principais aspectos clássicos e atuais da apresentação clínica, diagnóstico, estadiamento, tratamento e prognóstico da doença.

Palavras Chave: Linfoma não Hodgkin, Nasal, Células T/NK

Abstract

This final project consists in a case report about a patient affected by a type of Non-Hodgkin lymphoma, the extranodal NK/T cell lymphoma nasal type.

It is a rare extranodal tumor that corresponds about approximately 0.5% of all the extranodal lymphomas located in this region. Among the extranodal tumors the Non-Hodgkin lymphomas are classified as B-cell lymphomas, T-cell lymphomas and natural killer/T-cell lymphoma. They are common in Eastern countries but unusual in Western population. About 75% of cases of primary nasal lymphoma come from T-cell lineage.

Natural Killer/T-cell lymphomas may occur at any age and they are more common in men. Age and tumor size are predictors of prognosis. This neoplasia can spread to other extranodal sites, such as skin, subcutaneous tissue, gastrointestinal tract, testicles and more. Furthermore, it can do an extensive and local invasion rapidly progressive leading to facial deformities and collapse of the orbits.

The appropriate therapy for this type of tumor still is controversial in the literature, however, in our case report we used the radiotherapy associated with cisplatin as a radiation sensitizer followed by DICE (Dexamethasone, Ifosfamide, Cisplatin, Etoposide) infusional chemotherapy. The patient had a satisfactory response to the treatment.

Therefore, this paper approaches the case report since the diagnosis and clinical manifestations until radiotherapy/chemotherapy. It was also analysed the impact of the treatment on the patient's quality of life by the FACT-Lym questionnaire. In addition, it was reported a literature review about the main classic and current points of the clinical outcomes, diagnosis, staging, treatment and prognosis of the disease.

Introdução

Os Linfomas Não Hodgkin caracterizam-se por ser um grupo de neoplasias hematológicas originárias do tecido linfóide, o qual é responsável pela resposta imune (antígeno-específica) do corpo; este tecido, contém os linfócitos B, linfócitos T e as células NK (*natural killer*). Todas essas podem sofrer processo neoplásico ao longo de sua maturação, onde se conclui a existência de mais de 30 tipos de Linfomas Não Hodgkin. (1, 6)

Estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para novos casos de linfoma não Hodgkin giram em torno de 9640 para o ano de 2013; com estimativa de morte pela doença em torno de 3733 (1). Por ser uma enfermidade que pode acometer diferentes faixas etárias populacionais e com mortalidade alta, inclusive em pacientes mais jovens e economicamente ativos, é imperativo o conhecimento médico das suas formas de apresentação variadas e de suas diferentes possibilidades de acometimento clínico. Além disso, como em todas as neoplasias, o diagnóstico precoce constitui uma das chaves para o sucesso do tratamento e impacto na sobrevida. (1, 3, 6)

Entre os diversos tipos de linfomas relatados podemos ter os de comportamento mais indolente, agressivos e extremamente agressivos. Nesse trabalho, focaremos sobre uma espécie de Linfoma Não Hodgkin: o Linfoma Não Hodgkin Nasal de células T/ NK (LNHTNK), uma espécie de linfoma extranodal.

O Linfoma Não Hodgkin de Células T/ NK nasal, constitui um tipo raro de linfoma não Hodgkin, representando 0,44% dos linfomas que acometem essa região (2). Sua primeira descrição data de 1897, todavia, somente em 1994 chegou-se a conclusão e identificação do diagnóstico de certeza e sua classificação como um subtipo específico no universo dos Linfoma Não Hodgkin. (18); Atualmente, através da classificação utilizada pela OMS, este linfoma é classificado com um subtipo das neoplasias de célula T maduras. (18). É mais comum em alguns países da Ásia e da América (Peru, México, Guatemala), sendo pouco frequente em países da Europa e EUA. (2, 3, 12, 18)

Trata-se de uma doença mais prevalente no sexo masculino, apresentando-se por volta da quinta à sexta década de vida, todavia, a idade pode variar, abrangendo de uma faixa etária muito mais jovem até os idosos. (2, 18), a idade avançada constitui fator de mau prognóstico, assim como o tamanho da massa e o estágio clínico ao diagnóstico (18, 19)

Clinicamente, o linfoma não Hodgkin nasal de células T/ NK, caracteriza-se por ser um linfoma de comportamento agressivo, com caráter invasivo e deformante na linha média facial, fossas nasais e seios paranasais; além de uma resposta pobre a quimioterapia o que justifica suas outras denominações: “linfoma angiocêntrico/ angioinvasivo”, “granuloma letal de linha média”, “lesão imunoproliferativa angiocêntrica”, “reticulose maligna de linha média” (3, 12). Devido o local e forma de apresentação, seus diagnósticos diferenciais incluem a Granulomatose de Wegener, Carcinoma de Células Escamosas da Nasofaringe, outros linfomas (linfomas B de linha média), Leishmaniose tegumentar e Sífilis terciária (4).

Trata-se de um tumor com alta capacidade de invasão e destruição local, também são relatados quadros recorrentes de sangramento. Infecções podem estar presentes, tanto locais devido a áreas de necrose proeminentes, quanto sistêmicas, principalmente na fase de imunossupressão relacionada à terapêutica.

A resposta ao tratamento é melhor quando o diagnóstico é realizado na fase inicial, em indivíduos mais jovens e sem comorbidades. As fontes divergem em relação ao tratamento ideal, principalmente em fases mais iniciais do tumor; são relatados o uso de quimioterapia isolada, radioterapia isolada e a combinação de radio e quimioterapia. Em estágios mais avançados, há certa unanimidade em indicar a quimioterapia como tratamento de escolha; contudo, além de alguns casos não responderem de forma satisfatória, o grau de recorrência é alto e a morbidade associada à doença é significativa (2, 5, 18, 20).

Fisiopatologia e Bases Moleculares

O linfoma não Hodgkin nasal de células T/ NK pode se apresentar de forma indolente, todavia, na maioria dos casos, o comportamento é agressivo (6), com sobrevida em meses se não houver rápido diagnóstico e terapêutica adequada.

Histologicamente, esta doença caracteriza-se por um infiltrado polimorfo difuso de células linfoides de aspecto e morfologia normal entremeadas com células linfoides atípicas de tamanho e morfologia variados (5, 12). É notório seu padrão angiocêntrico, angioinvasivo e angiodestrutivo (3), esta característica confere à neoplasia a capacidade de invasão e destruição da vascularização local, com necrose coagulativa, pois há invasão e oclusão dos vasos da massa tumoral; este comportamento, por vezes, pode dificultar o processo diagnóstico, visto que a biópsia pode compreender apenas tecido necrosado, sem a possibilidade do correto diagnóstico histológico, assim, é importante salientar que a biópsia deve ser realizada por um cirurgião experiente, com margem ampla e seleção adequada do local (5)

O padrão variado das células neoplásicas inclui células grandes, médias, pequenas e de caráter anaplásico. Esses linfócitos têm o núcleo e nucléolos pequenos ou ausentes (3), frequentes figuras de mitose, além de apoptose e necrose coagulativa, secundárias ao rápido crescimento tumoral e a invasão vascular já relatada (3, 5, 6). Associados as células neoplásicas, temos também um conjunto de células de caráter reativo, composto por (fig 1.): Histiócitos, Linfócitos B e T, células Plasmáticas e Eosinófilos (3, 5, 7).

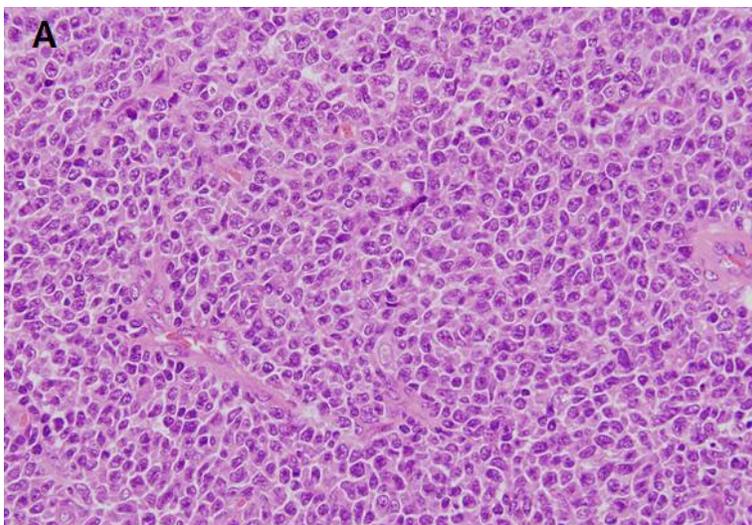


Figura 1 – Coloração em hematoxilina/ eosina demonstrando grandes células com contorno irregular e proliferação difusa. Extraído de: AOSAZA, K *et al*, p 423. (7)

Na imunofenotipagem, encontramos células CD56 positivo (marcador de célula NK), CD2 positivo, CD3 citoplasmático (ou épsilon) positivo, CD3 de superfície negativo, CD4 e CD8 negativos, todavia, pode haver positividade para estes últimos, além do CD7 positivo (5, 12). Outros marcadores, como o CD16 e CD17, são expressos nas células NK normais, todavia, são negativos nas células neoplásicas(12). Há negatividade também para CD19, CD20, CD22 e CD79. (3, 5, 22). A pesquisa de grânulos citotóxicos associados à granzima B, perforina e TIA 1 também reforçam esse diagnóstico quando positivas. (3, 5, 7, 20). No caso do fenótipo característico de células NK (CD2+, CD 56 +), pode haver rearranjo do gene da cadeia gama do linfócito T (TCR).

Outro achado relevante é a associação com o vírus Epstein baar (tanto o tipo A quanto o B) (7), o que reforça a pesquisa de hibridização *in situ* para Epstein Baar nas células neoplásicas como uma importante ferramenta diagnóstica / confirmatória do linfoma não Hodgkin T/ NK nasal (3, 5, 7).

O vírus Epstein Baar (EBV) é um herpes vírus comum na população, estima-se que, em países subdesenvolvidos, 90% da população apresenta sorologia positiva na idade adulta (12). Os mecanismos fisiopatológicos da infecção viral induzindo a

neoplasia ainda não são totalmente compreendidos, todavia, sabe-se que, após a infecção do EBV pelas células susceptíveis (linfócitos B e T), seu DNA é carregado para o núcleo e persiste com uma molécula circular cromossômica (epissoma), este DNA permite a “imortalidade” da célula linfoblástica infectada, o que caracteriza a infecção latente. (12). O linfoma não Hodgkin T/ NK nasal apresenta diversas células positivas para a infecção por EBV. Quando há positividade para CD56 podemos encontrar o EBV em 100% das células atípicas (7, 12) .

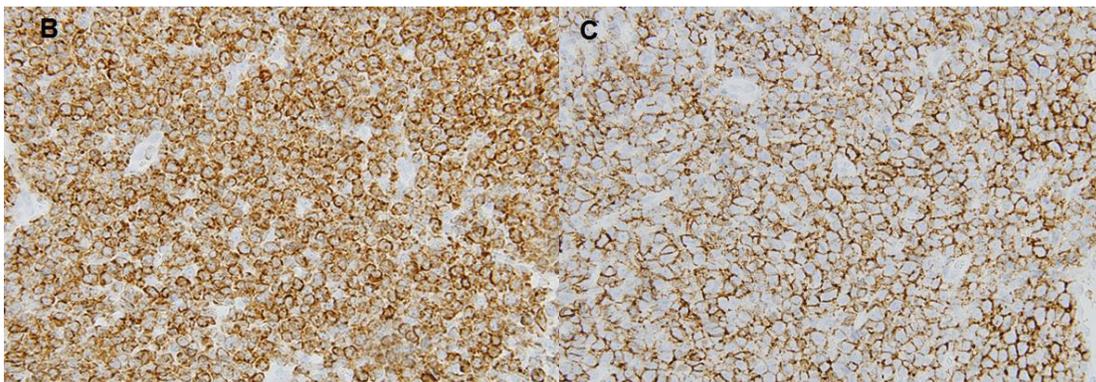


Figura 2 - Imunohistoquímica mostrando positividade para CD3ε- citoplasmático (B) e CD56 (C) Extraído de: AOSAZA, K *et al*, p 423. (7)

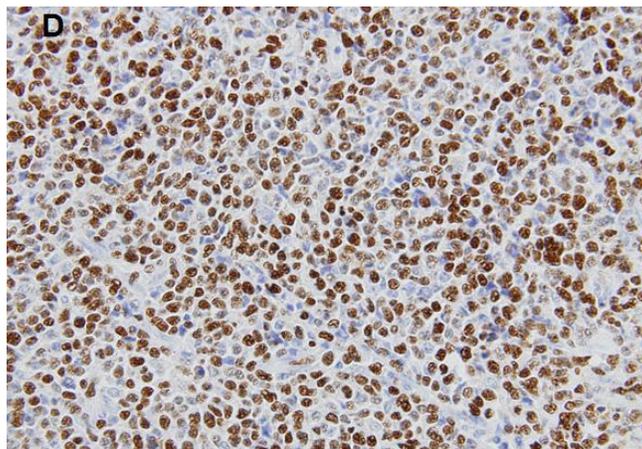


Figura 3- Hibridização in situ demonstrando positividade para Epstein Baar. Extraído de: AOSAZA, K *et al*, p 423. (7)

Alterações genéticas tem sido estudadas com diferentes padrões

epidemiológicos nas distintas populações acometidas. Dentre as alterações podemos citar anormalidades no gene p53 (gene supressor tumoral), k-ras, c-kit e B catenina (oncogenes) (7, 6), as diferenças nas expressões desses genes podem estar relacionadas a fatores ambientais (como a exposição a pesticidas) e populacionais próprios, como exemplo, podemos citar a alta frequência da mutação p53 em populações orientais e baixa frequência na população da América Central para a mesma mutação. (7, 12, 13)

Outro mecanismo genético envolvido é a mutação da FAS, uma proteína de membrana que pertence à família de receptores de necrose tumoral e tem seu mecanismo de ação associado à ligação ao peptídeo FAS (FAS-L) induzindo a apoptose; embora as células tumorais expressem a FAS/ FAS -L, estas se mostram resistentes ao mecanismo de morte celular programada induzida por esse processo. (7, 6).

Manifestações clínicas

Por ser uma doença agressiva e de curso rápido, o linfoma não Hodgkin nasal de células T/NK necessita de diagnóstico precoce para melhora dos índices prognósticos. Por vezes a apresentação clínica é assintomática no período inicial da doença ou mesmo oligossintomático sendo confundido com outras entidades clínicas benignas, o que atrasa o início da terapêutica.

A apresentação clínica inicial mais comum se dá na forma de obstrução nasal unilateral, rinorréia e epistaxe (5), também pode ocorrer secreção nasal purulenta e, com o progredir da doença, destruição óssea e cartilaginosa, levando a deformidades da face (3, 8), devido ao rápido crescimento e a invasão já descrita dos vasos, ocorre necrose e conseqüente infecção superposta, o que acarreta odor fétido e piora do caráter purulento da secreção (8, 5). É importante citar que rápida destruição, necrose e lesões granulomatosas também estão presentes em outras doenças que acometem essa região, como a granulomatose de Wegener, carcinoma de pele não melanoma, reticulose polimórfica e granuloma de linha média idiopático (9), sendo esses diagnósticos diferenciais a serem considerados na fase avançada. Outrossim, na fase inicial, a obstrução nasal associado à rinorréia muitas vezes é confundida com sinusopatia aguda/ crônica (8, 5, 3, 9).

Com o avançar da doença, devido ao caráter agressivo e invasivo, o diagnóstico vai se tornando mais fácil, já que as entidades clínicas confundidoras mais comuns (sinusopatia, rinite) deixam de fazer parte do diagnóstico diferencial; nessa fase, já pode haver destruição da parede óssea dos seios da face com conseqüente colapamento e deformidades da face, acometimento do trigêmeo e parestesia associada (8); lesões endurecidas, vegetantes, com evolução para ulceração e necrose na região do palato (8); lesão de órbita com conseqüente uveíte, infiltração orbital e acometimento de pares cranianos. Todos característicos da invasão local.

Os sintomas B (febre, sudorese e perda ponderal) são raros, estando presentes em 10 % dos casos, outra manifestação infrequente é o acometimento da medula óssea. O sistema nervoso pode ser invadido por contiguidade e pode haver

linfonomegalia cervical e submandibular associada (8, 9). Uma entidade rara, todavia de consequência clínica catastrófica é a Síndrome Hemofagocítica, que pode estar associado à neoplasia e tem prognóstico reservado (5,8). A doença avançada, além da invasão local já citada, pode acometer pele, pulmão, pâncreas, testículos e cérebro (5)



Figura 4- Lesão ulcero- necrotizante palatina.
Extraído de TORRE, AL *et all*, p. 104. (18)

O estadiamento é realizado de forma semelhante aos outros linfomas não Hodgkin, com o uso da classificação de Ann Arbor; todavia, como se trata de um tumor extranodal, a letra E acompanha os estádios clínicos. (14, 17). Assim, temos:

- 1) Estagio I: em apenas uma cadeia de linfonodo.
- 2) Estagio II: em duas cadeias de linfonodos, porém do mesmo lado do diafragma.
- 3) Estagio III: localizado em mais de uma cadeia de linfonodos e dos dois lados do diafragma.
- 4) Estagio IV atingindo medula óssea e outros órgãos (exceto o baço).

Diagnóstico e Exames complementares

Diante de uma apresentação clínica típica o diagnóstico rápido se faz imperativo, visto que é fundamental para o sucesso do tratamento. Embora na maioria das vezes seja um tumor localizado ou localmente avançado, a triagem deve seguir o padrão dos outros tipos de linfoma, assim, deve-se realizar biopsia de medula óssea, radiografia ou tomografia de tórax, usg ou tomografia de abdome (3, 17). Outrossim, podemos realizar tomografia de face e cervical para avaliar a extensão do tumor, embora o estadiamento do tumor local não seja obrigatório no sistema de Ann Arbor. (17).

Em um paciente com queixa de rinorreia unilateral, obstrução nasal persistente, eliminação de secreção com odor fétido pelas narinas, ou até mesmo naqueles oligossintomáticos, mas com queixas persistentes, é importante a realização de rinoscopia e, se necessário, a nasofibroscopia. Nesta última, poderemos observar a massa tumoral, geralmente de aspecto friável e com área de necrose, pode haver ainda destruição óssea e cartilaginosa (6), todavia, esse exame pode não observar lesão. Além disso, existem casos de apresentação primária como granuloma de face podendo inferir, inicialmente, um diagnóstico dermatológico para lesão (8,9).

Os exames de imagem são fundamentais para auxiliar no diagnóstico, estadiamento e possíveis complicações da doença, outrossim, o acompanhamento pós-tratamento tem como pilar fundamental a realização de exames de imagem. A radiografia de seios da face é pouco característica e não tem valor no diagnóstico, pode demonstrar velamento dos seios da face e deformidades ósseas no caso de doença mais avançada (11, 17)

Na tomografia podemos observar apresentações diversas. Em geral, nota-se massa com reforço parcial após contraste, de caráter expansivo que pode se estender para os seios paranasais, órbita, osso alveolar, palato duro, espaço bucinador, espaço parafaríngeo e até mesmo ocupar toda a cavidade nasal; além disso, podemos observar erosão e destruição óssea - cartilaginosa das estruturas da

linha média- facial como desvio do septo nasal, erosão óssea sem destruição osteoblástica e acometimento dos ossos maxilar, alveolar, orbital, palato duro e mastoide (10, 17).

A Ressonância Nuclear Magnética (RM) observa e caracteriza melhor a invasão dos tecidos moles; neste exame, podemos observar sinal isointenso em relação ao músculo da massa tumoral em T1 e sinal hiperintenso com realce leve a moderado após contraste em T2. (17). Todavia, chama atenção o fato das imagens não serem características somente desse tumor, podem estar presentes imagens semelhantes em outras entidades nosológicas que acometem a região, como a granulomatose de Wegener, outros linfomas, infecções granulomatosas, carcinoma adenoide cístico, neuroblastoma olfativo, melanoma maligno e carcinoma de células escamosas (11, 17)

Embora a nasofibroscopia e os exames de imagem possam ajudar na suspeição, o diagnóstico de certeza exige a biópsia; o material para a mesma pode ser de difícil aquisição, devido à característica necro-hemorrágica do tumor, por vezes, o material obtido pode ser composto apenas de áreas de necrose impedindo a avaliação histopatológica e imunofenotípica necessária (3, 6, 7).

Os achados histopatológicos e morfológicos característicos incluem infiltrado misto com linfócitos de aspecto habitual, células linfóides de aspecto atípico, grandes, médias e pequenas com citoplasma claro; essas células estão misturadas com um infiltrado de células inflamatórias, polimórficas e não neoplásicas, incluindo eosinófilos, histiócitos e células plasmáticas. Padrão angiocêntrico e angiodestrutivo com invasão da parede dos vasos sanguíneos e extensas áreas de necrose de coagulação e corpos apoptóticos. Já o fenótipo antigênico, adquirido pela imunofenotipagem, demonstra positividade dos marcadores CD56, CD2, CD3 (componente citoplasmático), por vezes podem ser positivas para CD7, geralmente são negativas para CD19, 20, 22 e 79; pode ser observado ainda, grânulos citotóxicos associados à proteína granzima B, antígeno celular restrito de células T (TIA-1) e perforina (3, 5, 12, 20).

A captura *in situ* para o vírus Epstein Baar, que tem forte associação com o tumor , deve ser realizada, a positividade desse achado chega a 100% em algumas series (12, 13). A reação em cadeia de polimerase demonstra as alterações nos genes e oncogenes supressores tumorais como anormalidades no p53, K-ras, C- kit e genes da B-catenina. (7, 12, 13).

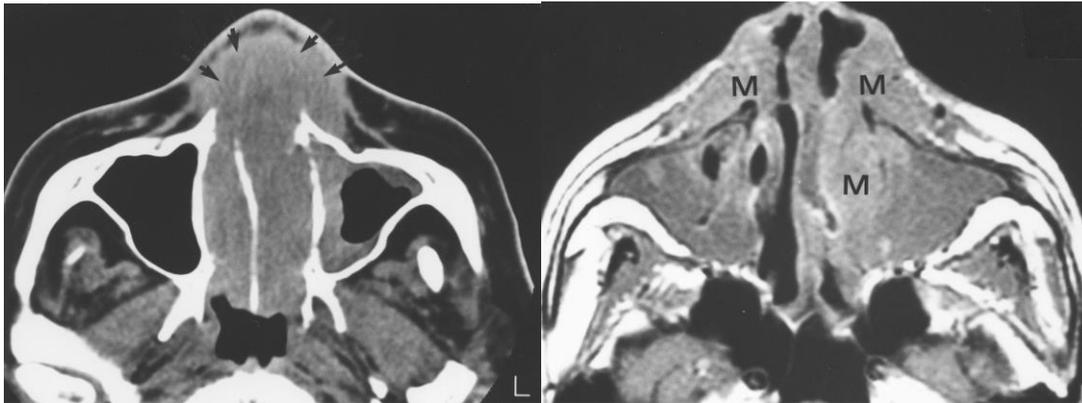


Figura 5 - Tomografia com contraste mostrando grande massa preenchendo toda a cavidade nasal, com erosão e desvio do septo nasal. Extraído de OOI, GC et all, p. 1143. (17).

Figura 6- Ressonância em T1 demonstrando massa isointensa envolvendo a cavidade nasal. Extraído de OOI, GC et all, p. 1144. (17).

Tratamento

A base do tratamento do linfoma não Hodgkin nasal de células T/NK ainda é muito divergente na literatura, isso pode se dever ao fato de ser uma entidade de descrição relativamente nova, além de rara, o que dificulta a realização de grandes estudos; sendo assim, a maioria dos protocolos de tratamento são baseados em estudos retrospectivos e prospectivos pequenos (20). Essas divergências são ainda maiores quando se referem ao tratamento dos estágios iniciais da doença, sendo proposto desde radioterapia isolada, quimioterapia isolada até a combinação de radio e quimioterapia.

Trata-se de tumor radio sensível, o que reforça a importância da radioterapia nas fases localizadas, podendo levar a remissão completa em 70% dos casos. (18, 20). A radioterapia deve ter um rigoroso planejamento com o auxílio de exames de imagem, além da utilização de doses otimizadas (entre 30 e 60 Gy), todavia, a recorrência é praticamente norma quando optado pelo tratamento com radioterapia isolada, essa recorrência é ainda maior quando não ocorre o planejamento cuidadoso da radioterapia com o auxílio de exames de imagem e quando doses inferiores a 45 a 50 Gy são aplicadas. A recorrência local é rara após dois anos, recaídas sistêmicas são mais frequentes quando optado pelo o uso de radioterapia isolada (20). A quimioterapia isolada mostra uma taxa de remissão inferior (40 a 45% dos casos) (5), além disso, o uso isolado de quimioterapia esta ligada há um maior risco de sangramento local e de complicações infecciosas que, associadas à imunossupressão, podem evoluiu para sepse grave e morte (18). Assim, recomenda-se o seu uso com adjuvante ao tratamento radioterápico. (5, 18)

Em geral, o tumor mostra uma resposta pobre à quimioterapia baseada em antraciclina, como o esquema clássico CHOP (constituído de Doxorubicina, Vincristina, Ciclofosfamida e Prednisona), assim como a resposta não é favorável com esquemas "CHOP like", como exemplo podemos citar o esquema CHOP associado à Bleomicina, COBVP (Cisplatina, Bleomicina, Vincristina e Prednisona) e COPP (Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina e Prednisona) (15, 16).

Frequentemente, esses tumores produzem altas doses de p-glicoproteína com resistência a múltiplas drogas, o que explica a resposta pobre à terapia baseada nos esquemas tradicionais (antraciclinas) e sem a radioterapia associada. Os protocolos de tratamento atual incluem sempre a radioterapia que pode ser usada de forma isolada, dependendo do estágio, segundo alguns autores (5, 16) ou sempre combinada à quimioterapia (15).

Um dos protocolos utilizados com sucesso atualmente para os estágios IE e IIE, consiste na radioterapia com doses eficazes e minimizadas (em geral 40 Gy) visando evitar as complicações da radioterapia e até mesmo o surgimento de cânceres associados à mesma, outrossim, realiza-se, durante o curso da radioterapia, doses semanais de Cisplatina visando sensibilizar a massa a radioterapia. (15). Outros quimioterápicos utilizados são o Metotrexato, e a Ifosfamida (ambos conseguem “escapar” da p-glicoproteína) e a Prednisona; além do Etoposídeo, que atua contra a associação com o vírus Epstein Baar. Um esquema consistente na literatura atual é a radioterapia (utilizando Cisplatina como sensibilizador) seguida da quimioterapia conhecida pela sigla VIPD (Etoposídeo, Ifosfamida, Cisplatina e Dexametasona) visando a minimização de recorrência sistêmica e a melhora da sobrevida. (15). Embora esse esquema tenha demonstrado bons resultados, alguns estudos também mostraram boa resposta/ sobrevida ao tratamento com radioterapia isolada, principalmente em estágios iniciais IE e IIE (16). Alguns centros defendem a utilização de quimioterapia prévia com o esquema *SMILE* (Dexametasona, Metotrexate, Leucovorin, Ifosfamida, L-asparaginase e Etoposídeo), sendo um total de seis ciclos, três dos quais sendo administrados antes da radioterapia, também com boa resposta (20), o que reforça a inconsistência da definição do tratamento ideal e a necessidade de maiores estudo sobre o tema, principalmente em relação aos estágios iniciais.

Já em fases avançadas (estágios IIIIE e IV), há certa uniformidade em indicar a quimioterapia, com diferentes esquemas, como a terapia inicial (20). O transplante autólogo é reservado há poucos casos, suas indicações ainda não estão consolidadas, podendo ser utilizados no caso de segunda recidiva com consolidação completa

após quimioterapia (o que esta melhor estabelecida para outros tipos de linfoma); na doença avançada o transplante autólogo não tem indicações, sendo o transplante alogênico uma opção em estudo para esses casos. (5, 18, 20)

Prognóstico

Os fatores prognósticos ainda não são bem definidos na literatura, se aceita que são indicativos de mau prognóstico a idade avançada, as características histológicas e o estágio clínico no momento do diagnóstico. O valor do Índice prognóstico Internacional (IPI) tem sido muito criticado para aplicação nesse tipo de Linfoma. O IPI consiste em um conjunto de característica clínicas (idade, estágio Ann Arbor, envolvimento extranodal, níveis de LDH e estado físico do paciente.) utilizadas como preditores prognósticos para os Linfoma Não Hodgkin. Quando aplicado, apenas uma pequena parte dos pacientes é classificada como grupo de alto risco, sendo inconsistente com o alto grau de mortalidade e agressividade do Linfoma não Hodgkin nasal de células T/NK. (5, 18). A massa tumoral é descrita como fator isolado de prognóstico para alguns autores (item não contemplado no IPI); outras variáveis seriam o envolvimento de linfonodos regionais, níveis de DHL, performance status ruim, extensão paranasal, sintomas B, Ki- 67 elevado, expressão de COX 2 e carga viral do Epstein Barr (5, 18, 12, 19, 20)

Mesmo com todas as estratégias terapêuticas disponíveis e os múltiplos esquemas de tratamento, a taxa sobrevida global do LNHTNK ainda é preocupante, variando entre 49% e 82% nas fases iniciais, sendo muito menor nas fases avançadas e após recidiva (5, 20, 21). Além do caráter agressivo da neoplasia, complicações referentes a radio e quimioterapia influenciam de forma negativa na sobrevida desses pacientes (18).

Relato de caso

Id: E. A. O, feminina, casada, parda, 32 anos, natural e procedente de São Paulo, Agente de Zoonose, Católica.

Paciente com relato de obstrução nasal e coriza hialina há seis meses, associado a raros episódios de epistaxe discreta. Inicialmente foi tratada para sinusopatia e rinite alérgica, com anti-histamínicos e corticóide sem melhora, iniciado esquema de antibioticoterapia com Amoxicilina por 10 dias também sem resposta, sendo escalonado para amoxicilina e clavulonato sem resposta, negava febre, tosse e outros sintomas. Devido a persistência do quadro foi encaminhada ao serviço de otorrinolaringologia do Hospital do Servidor Publico Municipal (HSPM).

Na consulta, observou-se assimetria do dorso nasal com desvio para a direita e desvio do septo nasal a esquerda. Realizado rinoscopia com presença de massa em narina direita 1/3 superior, acima do corneto médio, consistência firme e sangramento ao toque. Optado por realização de nasofibroscopia que revelou desvio do septo grau I, secreção mucoide, meato médio, tuba e naso faringe livre a esquerda. Todavia, ao exame da narina direita observou-se lesão hemangiomatosa em topografia de corneto médio e 1/3 anterior do meato médio e de caráter sangrante. Sendo optado pela realização de Tomografia de seios da face.

A tomografia demonstrou velamento de antro maxilar direito e opacificação parcial do seio frontal ipsilateral e células etimoidas bilaterais. Realizado RM que demonstrou material expansivo com sinal intermediário em T1, hipossinal em T2 e que não apresenta realce significativo após o uso de contraste, ocupando parcialmente a cavidade nasal direita associado a aparente remodelamento ósseo das estruturas naso-sinusais regionais pela massa, sem sinais definitivos de lise óssea. Abaixo podemos observar algumas imagens:

Optado pela realização de ressecção cirúrgica da massa por via endonasal endoscópica e realização de anátomo patológico para elucidação diagnóstica; o mesmo, demonstrou quadro histológico compatível com linfoma não Hodgkin de padrão difuso (proliferação de células linfóides predominantemente pequenas e escasso citoplasma, formando mantos difusos, tendo focos de hemorragia em seu meio). Material encaminhado para realização de painel imuno-histoquímico resultando em CD3 +, CD5 +, CD20+, CD45R0 + em linfócitos reativos e CD56 +em linfócitos atípicos. Ciclina D1, EBV, Enolase e Sinaptofisina negativos. Este perfil imuno-histoquímico associado ao aspecto histológico é consistente com o diagnóstico de Linfoma de Células T/NK extranodal, tipo nasal. Diante desse resultado a paciente foi encaminhada a equipe de hematologia do HSPM.

Paciente submeteu-se a biópsia de medula óssea e tomografia de tórax e abdome para completar o estadiamento, ambas com resultados negativos. Optado por realização de Radioterapia (45 Gy) associada a cisplatina, seguida de quimioterapia com esquema VIPD (Etoposide, Ifosfamida, Cisplatina e Dexametasona), associado Mesna para a prevenção de cistite hemorrágica por Ifosfamida.

Durante a radioterapia evoluiu com complicações locais e mucosite com boa resposta ao tratamento clínico. Após o início da radioterapia teve resposta tumoral satisfatória com remissão completa da massa, sendo optado por implantação de portocath para realização do esquema VIPD. Evoluiu com fadiga, hiporexia e náuseas, sintomas controlados com medicações sintomáticas; outrossim, apresentou infecção de portocath com boa resposta a antibioticoterapia intra-hospitalar. Ao todo, realizou três ciclo de esquema VIPD e, atualmente, encontra-se assintomática e com remissão completa do tumor.

Paciente foi submeteu-se ao questionário FACT- Lym, este, consiste em um conjunto de perguntas divididas nos itens: bem-estar físico, bem-estar social/familiar, bem-estar emocional, bem-estar funcional e preocupações adicionais. Essas questões, visam avaliar o impacto da doença na qualidade de vida (com a aplicação

do primeiro teste durante o tratamento) e compará-lo com a qualidade de vida pós - tratamento. Para cada questão é dada uma pontuação específica e a análise final avalia a qualidade de vida. Assim, quanto maior a pontuação melhor a qualidade de vida do doente. Em nosso caso, tivemos um primeiro conjunto de respostas com o total de 84 (variação de 0-168); já no segundo questionário, aplicado 45 dias após a realização da última quimioterapia, o total foi de 116 (variação entre 0 - 168), um acréscimo de 32 pontos, o que demonstra uma resposta satisfatória ao tratamento e uma melhora da qualidade de vida após o termino do mesmo. (22)

Discussão

Em nosso caso podemos observar um perfil epidemiológico que foge um pouco do habitual, tendo em vista que o Linfoma não Hodgkin de células T/NK nasal é mais comum em homens na quarta / quinta década de vida, o nosso caso relata uma paciente feminina na terceira década de vida. (3,4, 9)

Em relação à apresentação clínica, podemos observar a presença de sintomas pouco sugestivos de neoplasia, como obstrução nasal unilateral e coriza, além de raros episódios de epistaxe; em nosso caso, esses sintomas se arrastaram por seis meses, com diagnósticos de sinusopatia e tratamento para a mesma sem resposta. A persistência do quadro levou a paciente a buscar auxílio especializado da equipe de otorrinolaringologia do HSPM. (2, 3, 4, 8, 9)

As imagens obtidas demonstraram as características inespecíficas do tumor, levando em consideração que o processo de massa expansiva pode ser comum a diversos outros diagnósticos (granulomatose de Wegener, linfoma difuso de células B e etc...). Todavia, a importância dessas imagens para se estabelecer um plano cirúrgico adequado e um correto planejamento da radioterapia é essencial. A biopsia realizada com diagnóstico na primeira tentativa é reflexo disso, associado a uma equipe de otorrinolaringologia experiente em nosso serviço. (5, 10 , 11)

O estadiamento demonstrou o caráter agressivo local da lesão, visto que não foi observado lesões na região tóraco abdominal, assim como ausência de invasão da medula óssea, o que também é característico da doença. (2, 3, 14)

O tratamento realizado com o esquema de Radioterapia associado a Cisplatina como sensibilizador seguido de quimioterapia com o esquema VIPD obteve uma resposta clínica satisfatória, com regressão completa da massa tumoral. A paciente evoluiu ao longo do processo com complicações comuns ao tratamento (mucosite relacionada à radioterapia; náuseas, hiporexia e pancitopenia associada a quimioterapia). Todavia, o tratamento sintomático de cada complicação específica

conseguiu boa resposta, completando o sucesso do tratamento até esta fase. (16, 17, 20)

Mesmo com uma boa resposta o seguimento deve ser cauteloso e intensivo, visto o alto grau de agressividade da doença de base associada a grandes chances de recidiva. Podemos observar que, embora o tratamento seja agressivo e com algumas complicações, a qualidade de vida melhorou de forma rápida após o termino (FACT-Lym de 84 para 116), o que sugere que, embora a terapêutica seja agressiva e passível de complicações, a paciente se recuperou rápido das complicações. (16, 17, 20, 22)

Conclusão

Em nosso caso podemos concluir que o diagnóstico, ainda que demorado devido ao quadro oligossintomático da paciente, foi feito em uma forma precoce da doença o que auxiliou a resposta adequada ao tratamento, além disso, nossa paciente respondeu bem ao protocolo de tratamento com radioterapia sensibilizada com Cisplatina seguida do esquema VIPD. Para uma doença de caráter agressivo, deformante e com baixos índices de sobrevida, é fundamental termos uma terapêutica eficaz e com o mínimo de efeitos colaterais, proporcionando, além da sobrevida uma qualidade de vida tanto durante o tratamento e fundamentalmente após o mesmo.

Referências:

- 1) BRASIL, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância, **Estimativa 2012 : incidência de câncer no Brasil**, Rio de Janeiro, 2011 (acesso em: 18/07/2013), disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=1>.
- 2) CASTRO, VLS; FERREIRA, JB; GUIMARÃES, VC; NERY, GV; AIRES, TFC; ALVES, W. Linfoma Nasossinusal de Células T Natural Killer: relato de caso. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 15, n. 1, p 102-105, Jan/Fev/Março – 2011.
- 3) KHOSRAVI SHANI, P; DIAZ MUNOZ DE LA ESPADA, VM. Linfoma T/ NK extraglanglionar tipo nasal: caso clínico y revisión de La literatura. **Anales de Medicina Interna**, Madrid, v. 22, n 12, p 597-600, 2005.
- 4) TLHOLOE, MM; KOTU, M; KHAMMISSA, RA; BIDA, M; LEMMER, J; FELLER, L. Extranodal Natural, Killer/T-cell lymphoma, nasal type: ‘midline lethal granuloma.’ A case report. **Head Face Med**, 17 de Janeiro 2013 (acesso em: 15/07/2013), v 9, edição 1, disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1186/1746-160X-9-4>.
- 5) CHIATTONE, CS. Linfoma Extranodal de Células NK/T tipo Nasal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v 31, supl. 2, p 26-29, Agosto – 2009.
- 6) ASTER, JC. Doenças de Leucócitos, Linfonodos, Baço e Timo, In: KUMAR; V; ABBAS, AK, FAUSTO, N. **Bases Patológicas das Doenças – Robbins & Cotran – Patologia**, Rio de Janeiro, Elsevier, 2005, 7ª edição, cap 14, p 695 – 747.
- 7) AOZASA, K; ZAKI, MAA. Epidemiology and Pathogenesis of Nasal NK/T Lymphoma: A Mini-Review. **The Scientific World Journal**, v 11, p 422-428, Fevereiro 2011. (acesso em 15/07/2013), disponível em: www.thescientificworld.com
- 8) CALUZA, ACV; GIORDANI, EE; GUIMARÃES, HP; LOPES, RD; LOPES, AC. Sinusite Complicada ou algo mais? Relato de Caso. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 7, p. 140-143, 2009.
- 9) LESSA, MM; GOTO, EY; VOEGELS, RL; KOISHI, HU; BUTUGAN, O; MINITI, A. Granuloma de Linha Média: revisão de 17 casos. **International Archives Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 1, num. 1, Jan/Mar 2001 (acesso em 19/07/2013), disponível em: http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/acervo_port.asp?id=146

- 10) GARCIA, MM; AZEVEDO, AFF; ARGOLO, DEC. Linfoma em cabeça e pescoço: varias faces de um tumor. **Revista Imagem**, Belo Horizonte, v. 30, p. 103-111, Abril 2009.
- 11) RIBEIRO, BNF; BAHIA, PRV; OLIVEIRA, ALVSM; JUNIOR, JLM. Síndrome do Granuloma de Linha Média: um dilema diagnóstico. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 45, n. 6, p353-355, Out/ Nov 2012.
- 12) KULKA, ACPB. **Características do Linfoma Nasal de Células T/NK entre brasileiros**, 2002, 53 f. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.
- 13) NG, SB; LAI, KW; MURUGAYA, S; LEE, KM; LOONG, SLE; FOOK-CHONG, S; TAO, M; SNG, I. Nasal-type extranodal natural killer/t-cell lymphomas: a clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore. **Modern Pathology**, v. 17, p. 1097-1107, Junho 2004 (acesso em 22/07/2013), disponível em: www.modernpathology.org.
- 14) BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Instituto Nacional do Câncer, **TNM: classificação dos Tumores Malignos, traduzido por Ana Lucia Amaral Eisemberg**, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, 2004.
- 15) KIM, SJ; KIM, K; KIM, BS; KIM, CY; SUH, C; HUH, C; LEE, SW; KIM, JS; CHO, J; LEE, GW; KANG, KM; EOM, HS; PYO, HR; AHN, YC, KO, YH; KIM, WS. Phase II Trial of Concurrent Radiation and Weekly Cisplatin Followed by VIPD Chemotherapy in Newly Diagnosed, Stage IE to IIE, Nasal, Extranodal NK/T-Cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma Study, **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 35, p. 6027-6032, Dezembro – 2009.
- 16) LI, YX; YAO, B; JIN, J; WNAG, WH; LIU, YP; SONG, YW; WANG, SL; LIU, XF; ZHOU, LQ; HE, XH; LU, N; YU, ZH. Radiotherapy as Primary Treatment for Stage IE and IIE Nasal Natural Killer/t-Cell Lymphoma, **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 1, p. 181-189, Janeiro – 2006.
- 17) OOI, GC; CHIM, CS; LIANG, R; TSANG, KWT, KWONG, YL. Nasal T-Cell/Natural Killer Cell lymphoma: CT and MR Imaging Features of a New Clinicopathologic Entity, **American Journal of Roentgenology**, v. 174, p. 1141-1145, Abril – 2000.
- 18) TORRE, AI; PENDAS, AL; RODRIGUEZ, JCV; JUNQUERA, LMG; ARRANZ, JSLA. Relato de Caso – Linfoma de Células Y/ NK Nasal. **Spanish Journal of Oral e Maxilofacial**, Madrid, v. 27, n.2, p. 100-108, Mar/Abr – 2005.

- 19) LEE, J; SUH, C; PARK, YH; KO, YH; BANG, SM; LEE, JH; LEE, DH; HUH, J; OH, SY; KNOW, HC; KIM, HJ; LEE, SI; KIM, JH; PARK, J; OH, SJ; KIM, K; JUNG, C; PARK, K; KIM, WS. Extranodal Natural Killer T-Cell Lymphoma, Nasal-Type: A Prognostic Model From a Retrospective Multicenter Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 4, p. 612-618, Fevereiro –2006.
- 20) GILL, H; LIANG, RHS; TSE, E. Review Article- Extranodal Natural-Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. **Advances in Hematology**, v. 2010, article ID 627401, 5 p, Dezembro—2010. (acesso em 15/07/2013), disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/ah/2010/627401/>.
- 21) KWONG, YL. The Diagnosis and Management of Extranodal NK/T-Cell lymphoma, Nasal-Type and Aggressive Leukemia. **J. clin Exp Hematopathol**, v.51, n. 1, p. 21-28, Maio – 2011.
- 22) FACT- Lym (version 4). **FACIT. Org, questionnaires**. Disponível em: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. (Acesso em 14/06/2013)