

# Linfomas não-Hodgkin extraganglionares: uma análise retrospectiva

## *Extranodal non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective study*

Isabel Trindade, Marta Almeida, Frederica Coimbra, Catarina Portela, Sofia Esperança, Herlander Marques

### Resumo

Na maioria dos linfomas não-Hodgkin (LNH), o envolvimento extraganglionar surge durante o curso da doença. Contudo, alguns LNH têm origem em locais que não os gânglios linfáticos ou o baço, sendo designados por LNH extraganglionares. Este estudo tem como objectivo ilustrar as características clinicopatológicas dos doentes com LNH extraganglionares primários (LNH-EP).

Foram avaliados 125 casos de LNH, dos quais 37 (30%) foram considerados LNH-EP.

A proporção sexo masculino/feminino foi 1:1, com uma média de idades de 61 anos. Surgiram 8 casos (20%) de LNH de fenótipo T e 29 casos (80%) de LNH de fenótipo B. Os locais mais atingidos foram a pele em 12 casos (32,4%) e o tracto gastrointestinal em 11 (29,7%); 24% tinham sintomas B; 81% eram localizados (estadio IE e IIE). De acordo com a histologia, segundo a classificação da Organização Mundial Saúde, 1 caso (3%) era altamente agressivo (Linfoma Burkitt), 68% agressivos e 29% indolentes. O Linfoma B Difuso de Grandes Células (LNH B DGC) constituiu 51% e o Linfoma de MALT 14% de todos os casos. O Índice de Prognóstico Internacional (IPI) demonstrou que 7% dos pacientes pertenciam ao grupo de risco alto, 3% intermédio alto, 20% risco intermédio baixo e 70% risco baixo.

Em conclusão, os LNH-EP são um grupo heterogéneo de doenças, sendo as localizações mais frequentes a pele e o tracto gastrointestinal. Há uma maior percentagem de LNH T extraganglionar comparativamente ao descrito para o LNH ganglionar. O tipo histológico mais frequente foi o LNH B DGC. O IPI revelou-se discriminativo relativamente à sobrevivência, mas a sua aplicabilidade nos LNH extra-ganglionares é questionável, porque não divide homogeneamente os doentes.

Palavras chave: linfoma não-Hodgkin extraganglionar primário, pele, sistema gastrointestinal, índice prognóstico internacional.

### Abstract

*The involvement of extranodal sites is a common feature during the course of most non-Hodgkin lymphomas (NHL). However, some NHL emerge from different places other than the lymph nodes or spleen and are referred to as primary extranodal lymphoma (PE-NHL). The purpose of this study is to illustrate the clinicopathological features of patients presenting PE-NHL.*

*Among 125 patients studied with NHL, 37 cases (30%) were PE-NHL.*

*The ratio men/women was 1:1, with a mean age of 61 years old. There were 8 lymphomas (20%) of T-phenotype and 29 (80%) of B-phenotype. Skin and gastrointestinal tract were the most common sites, 32.4% and 29.7% respectively; 24% had B symptoms; 81% were localized (stage IE or IIE). Histologically (WHO classification), 3% of all cases had high aggressive features (Burkitt lymphoma), 68% aggressive and 29% indolent. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) accounted for 51% and MALT lymphoma for 14% of all cases. According to International Prognostic Index (IPI), 7% of our patients were in the high risk group, 3% in the intermediate high, 20% in the intermediate low and 70% in the low risk group.*

*In conclusion, PE-NHL is a heterogeneous group of diseases, most of them localized in the skin and gastrointestinal tract. We found a higher percentage of T phenotype cases than those for nodal NHL. DLBCL was the most frequent histological subtype lymphoma. IPI was predictive of survival, but its use is uncertain on PE-NHL, because it can not stratify patients homogeneously.*

*Key-words: primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma, skin, gastrointestinal tract, international prognostic index.*

## INTRODUÇÃO

Os Linfomas não-Hodgkin (LNH) constituem o 6º cancro mais prevalente no mundo. A sua incidência aumentou a uma taxa de 4% ao ano nos últimos 25 anos do século XX, tendo, praticamente, duplicado a sua incidência nesse período.<sup>1</sup>

O atingimento extraganglionar surge frequentemente durante a evolução dos LNH. Contudo, cerca

de um terço, têm origem primariamente em tecido linfóide extra-ganglionar ou no baço.<sup>2</sup>

A definição de LNH extraganglionar primário torna-se controversa quando se está em presença concomitante de doença ganglionar e extraganglionar. Actualmente, a maioria dos autores<sup>2</sup> assumem que doença extraganglionar primária é definida em presença de, pelo menos, 75% do volume tumoral extraganglionar com clínica de órgão dominante.

Subsistem algumas controvérsias: a definição dos estadios III e IV em que se terá que assumir como secundários o atingimento ganglionar e de outros

Serviço de Medicina Interna do Hospital de Braga

Recebido para publicação a 23.06.10

Aceite para publicação a 22.07.2010

órgãos como secundários.

Não há dúvida de que o estímulo antigénico crónico, um sistema imune desregulado, uma instabilidade genómica, ou o descontrolo da infecção por organismos oncogénicos, são componentes importantes na etiologia e patogenia desta entidade.

A distribuição de LNH extra-ganglionares pelos diferentes locais, varia conforme as instituições. A localização gástrica tem-se revelado consistentemente o local predominante, seguido pelo anel de Waldeyer ou pelo intestino e pele. Mais raramente, qualquer órgão do corpo humano pode ser sede de LNH extra-ganglionares.<sup>2-4</sup>

O padrão de recidiva nos LNH extra-ganglionares respeita o conceito de organotropismo ou *homing*, em que o movimento de circulação de linfócitos se efectua entre os órgãos linfóides análogos aos de onde provêm. Esta tendência de recircular ou de recidivar em locais extra-ganglionares deve-se às moléculas (interginas e selectinas) complementares entre endotélio e os linfócitos correspondentes.<sup>5</sup>

## OBJECTIVOS

Neste trabalho os autores revêm a frequência, as características clinicopatológicas e imunofenotípicas dos LNH extra-ganglionares de uma única instituição, contribuindo para a caracterização desta população portuguesa. Foi também avaliada a aplicabilidade do índice clínico e prognóstico IPI.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo, por revisão de processos clínicos de todos os pacientes com diagnóstico de LNH, com mais de 15 anos de idade, seguidos na consulta do serviço de Oncologia do Hospital de S. Marcos, entre 1 Setembro de 2006 e 30 Setembro de 2008.

Foram considerados como linfomas ganglionares aqueles que tinham atingimento ganglionar, do baço e da medula óssea. Todos os outros órgãos foram considerados extraganglionares, incluindo o anel de Waldeyer.

Foi utilizada a classificação histológica da Organização Mundial de Saúde,<sup>6</sup> o sistema de estadiamento Ann Arbor e a estratificação por risco mediante o Índice de Prognóstico Internacional (*International Prognostic Index-IPI*).

A sobrevivência foi calculada entre a data de diagnóstico e a data de morte dos doentes; os grupos analisados foram comparados utilizando o teste qui-

-quadrado, com correcção de Breslow para pequenas amostras. A sobrevida global foi aplicada nas curvas de Kaplan-Meier.

Foram observados 125 casos de LNH, tendo sido considerados 37 casos (30%) extra-ganglionares primários.

## RESULTADOS

Nos 37 casos analisados, a média de idades foi de 61 anos, com mínimo de 21 e máximo de 82 anos. A proporção homem/mulher foi de 1:1. A sobrevivência global foi de 78,6% aos 24 meses.

Somente 2 pacientes (5%) tinham atingimento primário de dois ou mais órgãos. Como se pode observar no *Quadro I* em 23 casos (62,1%) a manifestação inicial localizava-se na pele e sistema gastrointestinal; 29 casos (78,4%) eram do fenótipo B e 8 do fenótipo T (21,6%). O subtipo histológico mais frequente foi o LNH DGC (19 pacientes, 51,4%) seguido pelo Linfoma de MALT (5 casos, 13,5%), Mucose Fungóide (3 casos, 8,1%) e Linfoma Anaplásico de Grandes Células CD30+ (3 casos, 8,1%).

A pesquisa de *Helicobacter pylori* pelo método Giemsa foi negativa em 4 dos 5 pacientes com linfoma de MALT gástrico, assim como nos cinco doentes com LNH DGC gástrico.

De acordo com a classificação histológica da OMS, no nosso estudo, 62,2% dos LNH são agressivos, 35,1% indolentes e 2,7% altamente agressivos.

O fenótipo B classifica-se em agressivo (59,5%) e indolente (18,9%); o fenótipo T apresenta-se nos restantes 21,6% dos casos.

As características clínicas e laboratoriais da nossa amostra podem ser consultadas no *Quadro II*.

Comparou-se a presença de sintomas B nos grupos de doença localizada (estádios I e II) e doença disseminada (estádios III e IV), encontrando-se uma associação estatisticamente significativa ( $p < 0,005$ ) entre a presença de sintomas B e o grupo com doença disseminada.

Sete pacientes (18,9%) tinham níveis elevados de DHL na altura do diagnóstico; três destes pacientes pertenciam ao grupo IPI de baixo risco e quatro pertenciam ao grupo IPI de alto risco.

Os pacientes com DHL elevada apresentaram sobrevivência média de 9 meses e os demais (DHL normal) 27 meses. Demonstrou-se uma correlação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre a elevação de DHL e a sobrevida dos doentes.

## QUADRO I

## Distribuição dos subtipos histológicos dos LNH-EP

	Fenótipo B						Fenótipo T				Total
	Difuso Grandes Células	Folicular	MALT	Zona Marginal	Células manto	Burkitt	Hepatoesplénico-gama-delta	S. Sezary	Anaplásico Grandes Células CD30+	Micose Fungóide	
T. GI	5	–	5	–	1	1	–	–	–	–	11
Pele	4	–	–	1	–	–	–	1	3	3	12
Waldeyer	4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6
SNC	4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	4
Osso	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Fígado	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	1
Gland salivar minor	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Seios perinasais	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Total	19	1	5	1	2	1	1	1	3	3	37

Legenda: T. GI: Tracto Gastrointestinal; SNC: Sistema Nervoso Central; MALT: *Mucosa associated lymphoid tissue*.

Aqueles com doença localizada (estádios I e II) apresentaram uma sobrevivência média de 25 meses; os que tinham doença avançada 14 meses. Parece, assim haver uma tendência para uma sobrevivência mais longa nos estádios precoces sem, no entanto, atingir diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,074$ ).

Os pacientes pertencentes aos grupos de risco baixo e intermédio baixo (IPI 1 e 2) apresentam uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,003$ ) na sobrevida global em relação aos pacientes de risco intermédio alto e alto (IPI 3 e 4). A sobrevivência média do grupo de baixo e alto risco foi respectivamente, de 25 meses e 10 meses (Fig. 1).

Trinta e um pacientes encontravam-se vivos no final do estudo; 6 pacientes (16,2%) faleceram. Destes, dois doentes eram portadores de LNH gástrico difuso de grandes células; um doente tinha Síndrome de Sézary, outro LNH cutâneo difuso de grandes células da coxa, outro LNH do Sistema Nervoso Central e por fim um LNH T hepatoesplénico Gama-Delta. O tempo médio de seguimento foi de 11 meses.

## DISCUSSÃO

Os LNH extraganglionares constituem 1/3 de todos os linfomas LNH, estando o número dos primeiros a

aumentar, na última década, devido à melhoria dos meios complementares de diagnóstico e ao registo mais cuidado dos dados existentes. Podem apresentar-se em qualquer órgão, com incidência preferencial no tracto gastrointestinal, anel de Waldeyer,<sup>7</sup> pele e osso.<sup>4</sup>

No nosso estudo, os 37 casos (30%) de LNH extraganglionares têm uma incidência semelhante à descrita na literatura. A maioria dos casos apresentou-se na pele, seguido do tracto gastrointestinal e anel de Waldeyer.

Não é completamente conhecida a razão pela qual alguns órgãos são mais atingidos do que outros; contudo foi sugerido que a estimulação antigénica num sistema imune desregulado contribui para a patogénese dos LNH extraganglionares primários. Assim, os órgãos mais atingidos por doenças auto-imunes ou por infecção crónica (como o *Helicobacter pylori*) podem estar mais sujeitos ao aparecimento do LNH.

Independentemente da distribuição global multi-institucional, foi descrita a influência da experiência do centro na frequência dos LNH extra-ganglionares encontrados. No presente estudo, por exemplo, os linfomas mais frequentes foram os de origem cutânea, porque o hospital dispõe de um serviço de Dermatologia de referência.

## QUADRO II

## Características clinicohistológicas dos LNH-EP

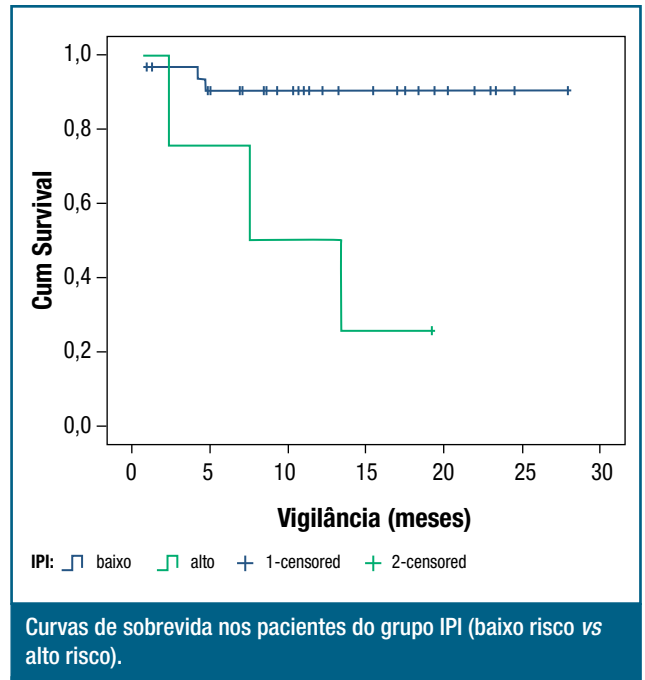
	Nº casos (n/ %)	Sobrevivência 12 meses (p)
<b>Sintomas B</b>		
Sim	9 (24,3)	53,3% (0,001)
Não	28(75,7)	96,4 %
<b>Locais atingidos</b>		
Pele	12 (32,4)	91,7% (0,92)
GI	11 (29,7)	77,1%
Outros	14 (37,9)	85,1%
<b>Subtipos histológicos</b>		
LDGC	19 (51,4)	76,6% (0,514)
MALT	5 (13,5)	100%
Outros	13 (35,1)	92,3%
<b>Fenótipo</b>		
B	29 (78,4)	84,7% (0,497)
T	8 (21,6)	87,5%
<b>Classificação OMS</b>		
Altamente Agressiva	1 (2,7)	100% (0,308)
Agressiva	23 (62,2)	76,1%
Indolente	13 (35,1)	100%
<b>Ann Arbor</b>		
I, II	30(81,1)	89,5 % (0,074)
III, IV	7 (18,9)	71,4%
<b>DHL</b>		
Normal	30 (81,1)	96,4% (0,000)
Elevada	7 (18,9)	42,9%
<b>IPI</b>		
0,1 e 2	33 (89,2)	90,5% (0,003)
3 e 4	4 (10,8)	50%

**Legenda:** GI: Gastrointestinal; LDGC: Linfoma Difuso de Grandes Células; MALT: mucosa associated lymphoid tissue; DHL: desidrogenase láctica; IPI: International Prognostic Index.

Há diferenças clínicas e biológicas entre os LNH ganglionares e extra-ganglionares. Por exemplo, os extraganglionares têm incidência em pessoas mais velhas e a relação homem/mulher é menor que um. No nosso estudo a média de idades foi de 61 anos e a relação homem/mulher foi de um.

Os sintomas B são raros e o nosso estudo não foi exceção, com incidência de 24%.

Os LNH primários da pele são, na maioria, do fenótipo T, constituindo a micose fungóide e o Síndro-



me de Sézary 65% dos casos deste estudo. Nos LNH cutâneos de fenótipo B predominam os DGC da cabeça e tronco com comportamento clínico indolente. Contudo, o subtipo DGC da perna é muito agressivo, e no nosso estudo o único caso demonstrou-se fatal.

No nosso estudo o fenótipo T tem incidência de 21,6%, teoricamente superior ao esperado, justificado pela grande incidência de LNH da pele.

Relativamente aos LNH primários gastrointestinais sabe-se que 50-60% são gástricos, 30% do intestino delgado e 10% do cólon. Os LNH DGC são o subtipo mais comum do LNH gástrico, sendo alguns resultantes da transformação dos LNH da zona marginal. Os LNH MALT gástricos surgem mais frequentemente em pessoas acima dos 40 anos de idade.

Existe uma correlação etiológica entre LNH MALT gástrico e a infecção por *H.pylori*.<sup>8</sup> Por razões que desconhecemos quatro dos nossos cinco casos de LNH MALT gástrico eram negativos para a pesquisa *H. pylori*, assim como todos os LNH gástricos de alto grau.

Globalmente, o subtipo histológico mais comum foi o LNH difuso de grandes células (51,4%) seguido do LNH MALT (13,5%), concordante com alguns estudos.<sup>9</sup> As variantes histológicas encontradas nos LNH extra-ganglionares incluem não só as apresentadas pelos LNH ganglionares como variantes próprias.

Assim, o LNH DGC (que pode surgir em qualquer localização mas é muito frequente no testículo e SNC), o LNH centrofolicular e o LNH de células do manto (este último frequente no aparelho digestivo) são comuns ao LNH ganglionar e extra-ganglionar. Já o LNH da zona marginal do tecido linfóide associado às mucosas (*MALT*), uma outra variante, a do linfoma marginal do intestino chamada doença linfoproliferativa do intestino delgado, também chamado linfoma mediterrânico ou de cadeias pesadas, o linfoma T intestinal tipo enteropático e o linfoma NK/T tipo nasal surgem exclusivamente nos tecidos extraganglionares.

A classificação hematológica das neoplasias para a Organização Mundial de Saúde define as neoplasias em células B, células T e células *Natural Killer*. A importância desta classificação histológica reside no comportamento clínico (indolente, agressivo, muito agressivo) do LNH em questão. Os LNH indolentes (Centrofolicular, Zona Marginal incluindo *MALT*, Mucosa Fungóide) têm sobrevivência longa mesmo sem tratamento; os LNH agressivos e altamente agressivos têm cura mas são rapidamente fatais se não forem tratados ou se se revelarem resistentes. No nosso estudo não foi possível estabelecer uma relação entre sobrevivência aos doze meses nos LNH indolentes quando comparado com os agressivos. No grupo dos LNH altamente agressivos (L. Burkitt) somente existiu um caso, que permaneceu vivo e sem doença até ao fim do estudo.

Aqueles com doença localizada tiveram sobrevivência superior em relação à doença disseminada, não sendo possível, contudo, estabelecer uma correlação estatisticamente significativa. Este achado parece-nos relevante, e pode não ser, de todo, inesperado: o sistema de estadiamento Ann Arbor foi criado para a estratificação de doentes com Linfoma de Hodgkin; este, ao contrário dos LNH evolui e progride por patamares sequenciais, atingindo as cadeias ganglionares a partir de um gânglio patológico.

Quanto à biologia do LNH, o processo é distinto, podendo haver doença extraganglionar ou atingimento da medula óssea apesar de escassa massa tumoral ganglionar. Este facto traduz uma insuficiente correlação entre a massa tumoral e o patamar de evolução, mensurado pelo sistema de Ann Arbor no caso de LNH. A incapacidade discriminativa deste sistema para medir a massa tumoral e o prognóstico levou ao aparecimento do *IPI*, especificamente adaptado ao

LNH de alto grau. Posteriormente surgiu o FLIPI e MIPI adaptados do linfoma folicular e de células do manto, respectivamente.

Neste trabalho confirmou-se que o sistema de Ann Arbor não é útil para os LNH extra-ganglionares.

Demonstrou-se existir uma correlação estatisticamente significativa nos doentes com DHL elevada e *IPI* de alto grau, associando-se uma maior mortalidade. A utilidade clínica do *IPI* no LNH extra-ganglionar levanta, no entanto, alguma dificuldade, já que estratifica mal os doentes; a maioria pertencia ao grupo de baixo risco e apenas 10% estavam no grupo de alto risco, onde se poderá prever uma evolução mais agressiva.

Uma vez que o nosso estudo é retrospectivo e tem uma amostra pequena, as conclusões devem ser tomadas com precaução. Será necessário um aumento da amostra em estudo e/ou a conjugação com dados de outros centros para se estabelecer premissas com maior poder estatístico.

## CONCLUSÃO

Os linfomas cutâneos e do tracto gastrointestinal demonstraram ser os mais prevalentes, assim como o subtipo histológico de LNH difuso de grandes células. O *IPI* demonstrou ser um factor discriminatório na sobrevida dos pacientes, mas não estratifica os doentes por grupos homogêneos e portanto, é de utilização duvidosa nos LNH extra-ganglionares. ■

## Bibliografia

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin* 1999; 49(1): 33-64.
2. Zucca E et al. Primary extranodal non-hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Annals of Oncology* 1997; 8: 727-737.
3. Zucca et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. *Annals of Oncology Volume* 1999; 10(9): 1023-1033.
4. D'Amore F et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Studt Group. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1201-1208.
5. Dogan A et al. Expression of lymphocyte homing receptors and vascular addressins in low-grade gastric B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann J Pathol* 1997; 154:1361-1369.
6. Harris NL et al. World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory meeting- Virginia, November 1997. *J Clinical Oncology* 1999; 17:3835-3849.
7. Devesa SS et al. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Research* 1992; 52: 5432-5440.
8. Parsonnet J et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *New England Journal Medicine* 1994; 330: 1267-1271.
9. Economopolous T et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma in adults: clinicopathological and survival characteristics. *Leuk Lymphoma* 1996; 21: 131-136.