

Linfoma Malt associado a Síndrome de Sjögren: Caso Clínico

Malt lymphoma associated with Sjögren Syndrome: clinical report

Susana Magalhães¹, Sónia Pereira¹, Isabel Bessa², Fátima Guedes³, Amélia Pereira⁴

Resumo

A Síndrome de Sjögren é considerada uma doença auto-imune das glândulas exócrinas, que envolve particularmente as glândulas salivares e lacrimais. O quadro clínico pode ser vasto, manifestar-se apenas por xerose com secura da mucosa oral e conjuntival ou cursar com envolvimento articular, pulmonar e/ou renal.

Um terço dos doentes com esta síndrome apresenta manifestações sistémicas, que incluem o linfoma de células B, nomeadamente o linfoma MALT dos órgãos-alvo do Sjögren. Apesar da sua raridade e do seu carácter indolente, apresentam um pior prognóstico em relação aos outros linfomas tipo MALT, dada a sua tendência à disseminação e às implicações terapêuticas inerentes.

Apresenta-se o caso de um doente do sexo masculino com 64 anos de idade, referenciado à consulta de Oncologia, com o diagnóstico inicial de linfoma MALT, detectado após a exérese da parótida direita devido a episódios de parotidite recorrente. Por apresentar queixas de secura oral e conjuntival, procedeu-se à determinação dos anticorpos anti SS-A(Ro) e SS-B(La) e à realização do teste de Schirmer I, cujas positivities confirmam o diagnóstico de Síndrome de Sjögren Primário. Dada a coexistência da xerostomia e linfoma MALT, optou-se pelo tratamento de quimioterapia com protocolo CHOP.

A raridade e singularidade do caso levam-nos à sua publicação.

Palavras chave: síndrome de Sjögren, Linfoma de células B, Linfoma MALT, parótida, xerostomia.

Abstract

Sjögren Syndrome is considered an autoimmune disease of the exocrine glands, which involves especially the salivary and lacrimal glands. The clinical manifestations are wide, and can only be clearly shown by dryness of the oral and conjunctival mucosa or by articular, lung and/or renal involvement.

One third of the patients with this syndrome present with systemic manifestations, which include the B cells lymphoma, namely the MALT lymphoma of the Sjögren' target-organs. In spite of its scarcity and its slow course, the patients have a worst prognosis in relation to the other type of MALT lymphoma, due to its tendency to dissemination and to the inherent therapeutic implications.

A case of a 64 years old male patient coming from the Oncology consultation is reported, with MALT lymphoma initial diagnosis, shown after the right parotid gland excision which was due to recurrent parotiditis episodes. Once the patient presented oral and conjunctival dryness complaints, SS-A(Ro) e SS-B(La) auto-antigens were determined and Schirmer's I test was performed, and their positivities confirm the Primary Sjögren Syndrome diagnosis.

Due to xerostomia and MALT lymphoma coexistence, chemotherapy treatment with CHOP protocol was chosen.

The scarcity and singularity of this case study have led the authors to its publication.

Key words: Sjögren Syndrome, B cells Lymphoma, MALT Lymphoma, Parotid gland, Xerostomia.

Introdução

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença auto-imune crónica e lentamente progressiva, caracterizada por infiltração linfocitária das glândulas exócrinas, envolvendo principalmente as glândulas salivares e lacrimais. O seu espectro clínico é variado, podendo limitar-se a xerostomia e/ou secura conjuntival, ou manifestar-se com envolvimento sistémico apresentando compromisso articular, pulmonar ou renal. Entre as manifestações iniciais e inespecíficas e o

¹Médica do Internato Complementar de Medicina Interna

²Assistente Hospitalar de Medicina Interna

³Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

⁴Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE

Recebido para publicação a 13.02.07

Aceite para publicação a 29.07.09

QUADRO I

Manifestações sistêmicas associadas à Síndrome de Sjögren

Musculoesqueléticas	Artralgias (53) Mialgias (12)
Cutâneas	Pele seca (66) Púrpura (15) Vasculite (11)
Pulmonar	Xerotraqueia (66) Infiltrados pulmonares (20)
Gaстрintestinal	Dismotilidade esofágica (90) Pancreatite (5) Hepatite (38-72)
Renal	Acidose tubular renal (12) Nefrite intersticial (12)
Neurológico (11)	Neuropatia periférica Envolvimento SNC
Hematológico	Anemia (6) Leucopenia (22) Linfoma (5-10)
Os números entre parêntesis correspondem a percentagens médias. Adaptado de: Carsons S. A review and update of Sjögren's Syndrome: manifestations, diagnosis and treatment. Am J Manag Care. 2001;7, 433-443	

quadro completo da doença pode observar-se um período de 8 a 10 anos.

Esta doença pode ocorrer isoladamente e denominar-se Primário (prevalência aproximada de 1 a 3 % da população),¹ ou pode ocorrer em associação com outras doenças reumáticas auto-imunes (tendo expressão em 30% destes doentes), geralmente lúpus e artrite reumatóide, sendo chamado Secundário.

A doença tem expressão maioritária em doentes do sexo feminino (razão de 9:1) com idade média de diagnóstico de 50 anos.²

A maioria das células que caracterizam o infiltrado tecidual das glândulas exócrinas (60-70%) é de linfócitos TCD₄ e apenas uma minoria de linfócitos B; no entanto, existe uma hiper-reatividade destas, com produção oligomonoclonal de imunoglobulinas IgM e IgG. A resposta auto-imune é dirigida às ribonucleoproteínas Ro/SS-A e La/SS-B, sendo a primeira um auto-antígeno que consiste em dois polipeptídios de 52 e 60 kDa ligados a RNA citoplasmático, e a segunda uma proteína nuclear de 48kDa, ligada a transcrição de RNA-polimerase III. Estes auto-antígenos estão associados ao início precoce da doença, maior du-

ração da mesma, hipertrofia das glândulas salivares, gravidade da infiltração linfocitária das glândulas salivares menores e manifestações extraglandulares. O mecanismo responsável pelo processo auto-imune é a apoptose das células epiteliais.^{3,4}

A clínica é dominada pela secura da mucosa oral (xerostomia) e ocular (queratoconjuntivite seca). Os doentes apresentam dificuldade na deglutição e conversação, aumento de cáries dentárias, sensação de corpo estranho ocular, ardor e fadiga ocular, diminuição do lacrimejo e fotossensibilidade. Pode existir também envolvimento das outras glândulas exócrinas, com diminuição das secreções das glândulas mucosas da árvore respiratória superior e inferior, com secura da mucosa nasofaríngea e traqueia (xerotraqueia) e das glândulas da mucosa gastrintestinal, com atrofia da mucosa esofágica, gastrite atrófica e pancreatite subclínica.

As manifestações extraglandulares observam-se em 33% dos doentes com SS, no entanto a sua ocorrência é mais rara na síndrome associado à artrite reumatóide. As manifestações sistêmicas podem incluir vasculite, hepatite auto-imune, fibrose pulmonar, envolvimento do sistema nervoso central, acidose tubular renal e linfoma não Hodgkin (LNH)⁵ (Quadro I).

A ausência de um exame definitivo ou “gold-standard” na SS, criou uma diversidade de estudos com diferentes critérios de diagnóstico, dificultando a interpretação dos dados da literatura internacional. Recentemente, um estudo multicêntrico realizado em 12 países, orientado pelo Grupo de Estudo da Comunidade Europeia sobre critérios para o Diagnóstico da Síndrome de Sjögren, e actualmente aprimorado por um grupo de estudo europeu e americano, propôs uma classificação com sensibilidade/especificidade de 95%, com significativo interesse na prática clínica.^{1,6} (Quadro II)

O tratamento da SS tem por objectivo o alívio sintomático da xerostomia e queratoconjuntivite seca, repondo as secreções ausentes. Deve ser evitado o uso de fármacos que provoquem uma hipofunção lacrimal e salivar, como diuréticos, anti-hipertensores e anti-depressivos. A pilocarpina (5 mg 3id) e a cevimelina (30 mg 3id) melhoram as queixas e são bem toleradas. A hidroxiquina é útil na artrite e os glicocorticóides (1 mg/Kg/dia) e/ou imunossuppressores, como a ciclofosfamida, estão indicados no tratamento da vasculite sistémica.

O LNH é, geralmente, a complicação de maior

QUADRO II

Critérios de diagnóstico da Síndrome de Sjögren, segundo o Grupo de Consenso Americano-Europeu

I. Sintomas oculares de diminuição do lacrimejamento
II. Sintomas orais de diminuição da salivação
III. Sinais de comprometimento ocular Teste de Schirmer I (< ou = 5 mm em 5 min) Rosa Bengala (> ou = a 4)
IV. Histopatologia: 1 ou mais focos (aglomerados de 50 ou mais células inflamatórias) em biópsia de glândula salivar menor
V. Envolvimento de glândula salivar Cintigrafia salivar Sialografia da parótida Sialometria com fluxo salivar não estimulado < ou = a 1,5 ml em 15 min
VI. Anticorpos anti Ro (SS-A) e/ou La (SS-B)
Critérios de exclusão: radioterapia anterior da cabeça e pescoço, hepatite C, SIDA, linfoma pré-existente, sarcoidose, doença do enxerto vs hospedeiro, uso de anticolinérgicos
Síndrome de Sjögren primário: quatro dos seis, desde que item IV (histopatologia) ou VI (serologia) seja positivo, ou três dos quatro itens de critério objectivo (III, IV, V ou VI)
Síndrome de Sjögren secundários: presença de item I ou II, mais dois entre os itens III, IV e V

gravidade nos doentes com SS, e a sua detecção precoce deve ser tarefa prioritária para quem trata estes doentes. Foi estimado que um doente com SS primária tem um risco de sofrer um LNH 16 vezes superior.⁷ Os linfomas têm, na sua maioria, origem nas células B extranodais, nomeadamente nas glândulas salivares, podendo também ocorrer no tracto gastrointestinal, pulmão e tiróide.

O aumento significativo de dimensões das glândulas salivares (nomeadamente se houver massa dominante) e o aparecimento de adenopatias periféricas, esplenomegalia ou infiltrados pulmonares são sinais sugestivos de linfoproliferação. Também a monitorização longitudinal dos parâmetros laboratoriais podem ser sugestivos de desenvolvimento de LNH, como a detecção de proteína monoclonal, leucopenia, anemia e a perda de anticorpos específicos previamente presentes (ANA e anti-SSA/B).⁸ Num estudo recente, demonstra-se que baixos níveis de C₄ e a crioglobulinemia conferem um risco aumentado de LNH.⁹

Vários subtipos histológicos de LNH foram

descritos na SS, incluindo linfomas foliculares, de grandes células, imunoblásticos e linfomas MALT (“mucosal-associated lymphoid tissue”).¹⁰ O linfoma MALT constitui, segundo alguns autores, 46-56% de todos os linfomas malignos na SS.^{10,11} O linfoma MALT origina-se em células com diferenciação pós-folicular, em ambientes de estimulação antigénica persistente, como acontece num processo auto-imune. Os locais primordiais para o linfoma MALT são os órgãos-alvo da SS, as glândulas salivares e os anexos oculares, com particular incidência na glândula parótida.⁹

O tratamento preconizado no LNH associado a SS não difere do tratamento padrão; no entanto, se a quimioterapia apresenta toxicidade medular e outros efeitos sistémicos, a radioterapia induz queixas dolorosas, exacerbando a xerostomia e secura ocular prévias típicas da SS.¹²

Apesar do curso indolente do linfoma MALT, a doença tem tendência a progredir e a disseminar-se no período de vigiância,¹³ e os factores de prognóstico mais importantes são a transformação histológica e a idade do doente.¹⁴

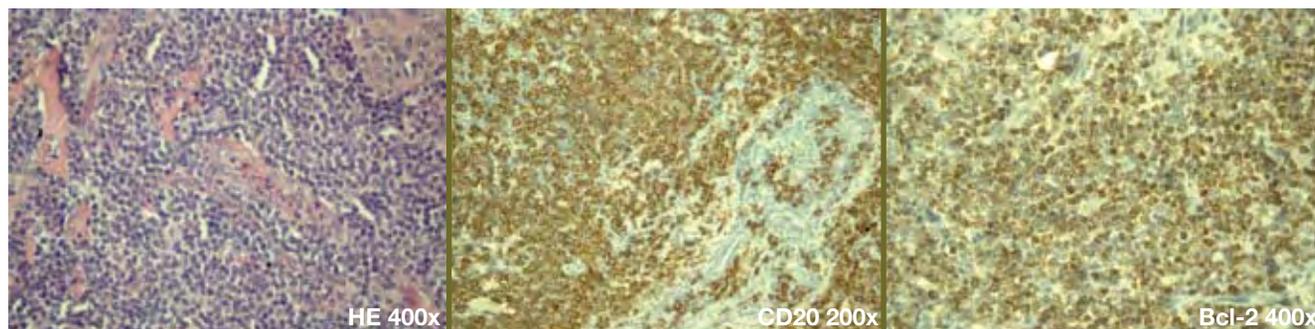
Caso clínico

Homem de 64 anos de idade, admitido em consulta externa de Oncologia do Serviço de Medicina da Figueira da Foz, EPE, em Dezembro de 2004, por linfoma não Hodgkin tipo MALT da parótida direita identificada após parotidectomia. O doente era já seguido em consulta de Cirurgia, desde 2001, por episódios recorrentes de parotidite (cinco no total), com atingimento bi ou unilateral, tendo realizado duas punções aspirativas, com material insuficiente para diagnóstico. Após exérese da parótida direita, em Setembro de 2004, complicada no pós-operatório com abscesso da loca cirúrgica, a anatomia patológica da peça revelou envolvimento por linfoma não Hodgkin, tipo MALT (Fig. 1).

Na anamnese, o doente referia queixas de secura da mucosa oral, com dificuldade na deglutição, ardor conjuntival frequente e fotofobia com anos de evolução. Negava palidez, astenia, discrasia sanguínea ou quaisquer adenopatias.

Nos antecedentes patológicos referia infecções do tracto respiratório superior, depressão major (tendo sido internado durante 6 meses), vitiligo e hiperplasia benigna da próstata. Para além da parotidectomia, o doente tinha sido submetido a herniorrafia e a safenectomia.

O doente referia hábitos tabágicos de 20 UMA,



Resultado anátomo-patológico da peça operatória (parótida direita), com coloração HE, e estudos imuno-histoquímicos.

FIG. 1

com evicção há 10 anos, ingeria cerca de 20 gr de álcool/dia e estava medicado com paroxetina 20 mg id e loflazepato de etilo 2 mg id.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Residia em habitação com água canalizada, electricidade e saneamento básico. Negava contacto com animais e viagens recentes.

Ao exame objectivo apresentava-se consciente, colaborante, orientado no tempo/espaço, com idades aparente e real coincidentes. O doente estava apirético e normotenso, com sinais vitais dentro da normalidade. Tinha 62 Kg de peso, 1,71 m de altura (IMC - 23,7 Kg/m²). As mucosas revelavam-se coradas e hidratadas. Não se evidenciaram adenopatias periféricas. A palpação do pescoço identificou um nódulo submandibular direito (compatível com fibrose pós-cirúrgica) e a tiróide era impalpável. A auscultação cardiopulmonar não apresentava alterações, o abdómen era mole, depressível, indolor e sem organomegalias aparentes. Não se evidenciaram alterações ao exame neurológico sumário. O doente apresentava lesões cutâneas de vitiligo dispersas, com envolvimento preferencial do tronco e membros superiores.

Em suma, para além do linfoma não Hodgkin tipo MALT da glândula parótida direita e do vitiligo já conhecidos, o doente apresentava clínica de xerostomia e secura da mucosa ocular, tendo sido adiantadas as seguintes hipóteses de diagnóstico: efeitos secundários do antidepressivo? síndrome de Sjögren? Realizaram-se então diversos exames complementares, com vista ao esclarecimento destas e para estadiamento do linfoma tipo MALT.

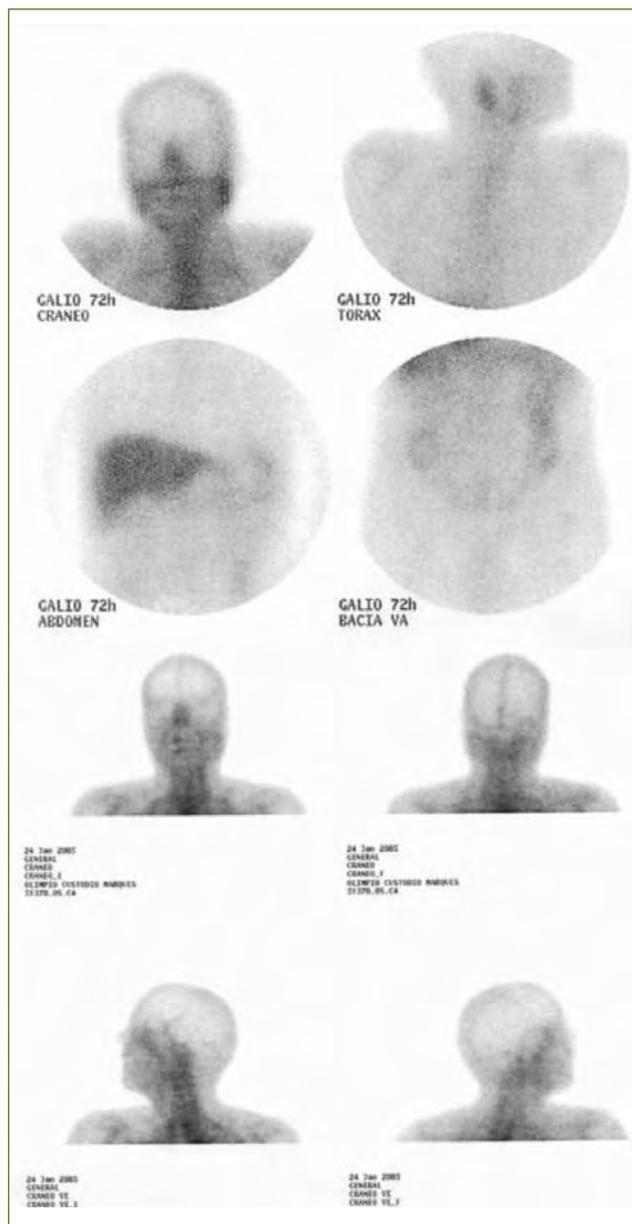
O hemograma não evidenciou alterações e a velocidade de sedimentação foi de 12 mm na 1ª hora. A bioquímica sanguínea apresentava também valores

dentro da normalidade, com proteína C reactiva de 1 mg/l e desidrogenase láctica de 278 UI/l. O doseamento da β 2-microglobulina foi de 1344,3 μ g/l (700-3400). O proteinograma electroforético não registou alterações, bem como a quantificação de imunoglobulinas (IgG-1356 mg/dl, IgA-365 mg/dl, IgM-132 mg/dl). Os marcadores de hepatite viral e HIV foram negativos e o doseamento hormonal das provas da tiróide não apresentou alterações.

O doente foi submetido a tomografia computadorizada, que não revelou alterações, nomeadamente adenopatias da região cervical e das cadeias ganglionares mediastínicas, hilares e abdominais. O medulograma não revelou invasão da medula por células linfomatosas e a fenotipagem da medula mostrava um estudo fenotípico de linfócitos B normal. Realizaram-se dois cintigramas corporais com administração de gálio 67 e glóbulos brancos marcados pelo tecnésio (Fig. 2), revelando ambos uma área de hiperfixação localizada à parótida esquerda, sugerindo provável processo linfoproliferativo em evolução. A punção aspirativa da parótida esquerda, realizada para identificação do envolvimento contralateral, mostrou apenas material purulento, células inflamatórias e células histiocitárias, aspectos compatíveis com sialoadenite, não se visualizando qualquer célula linfomatosa.

O estudo da auto-imunidade foi negativo para todos os anticorpos testados (Acs Anti SM, Acs Anti RNP, Acs Anticentrómero, Acs Anti SCL 70, Acs Anti Jo-1, Acs Anti-ribosomas e Acs Anti-histonas), com excepção dos Acs Anti SS-A(Ro) e Acs Anti SS-B (La) que se apresentaram positivos, em diferentes determinações. O teste de Schirmer I foi positivo, objectivando a diminuição da secreção lacrimal (Fig. 3).

Os diagnósticos definitivos estabelecidos foram:

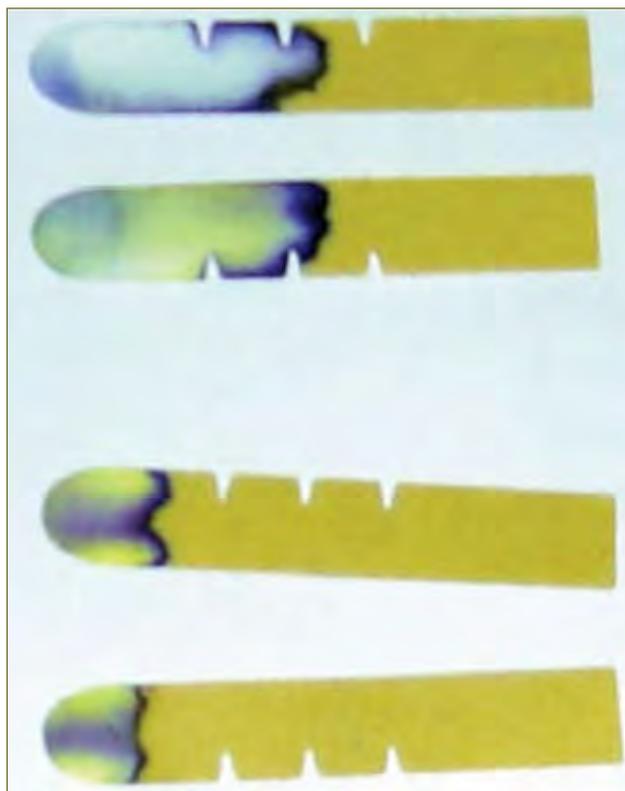


Cintigramas pré-tratamento.

FIG. 2

Síndrome de Sjögren Primário e Linfoma não Hodgkin tipo MALT da parótida, com estadiamento IIE, segundo a classificação de Ann-Harbor, e risco intermédio-baixo, segundo o “International Prognostic Index” (IPI - dois factores de risco: idade superior a 60 anos e envolvimento extranodal de duas áreas).

O doente iniciou tratamento para o linfoma com quimioterapia, cumprindo quatro ciclos segundo o protocolo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vin-



Comparação entre o teste de Schirmer do doente (em baixo) e outro resultado normal (em cima).

FIG. 3

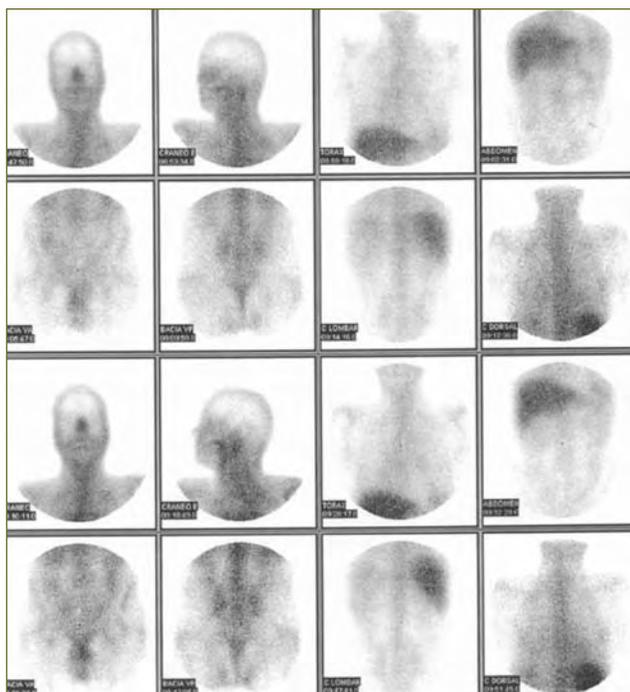
cristina e prednisona). Iniciou a administração de colírios de carbómero e comprimidos de pilocarpina nas doses convencionais, tendo sido referenciado à Oftalmologia.

Após terminar a quimioterapia, o doente repetiu o cintigrama da cabeça e pescoço com gálio 67 (Fig. 4), que demonstrou redução significativa da fixação do radiofármaco a nível da parótida esquerda. Realizou uma radiografia torácica e ecografia abdominal, que não evidenciaram alterações, não se tendo optado pela tomografia computadorizada por se considerar desnecessário atendendo à sua normalidade antes do tratamento.

O doente mantém-se em vigilância regular na consulta externa de Oncologia do Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE.

Discussão

Este caso revela vários pontos interessantes para discussão, para além da raridade diagnóstica inerente, ainda mais porque se trata de um doente do sexo



Cintigrama pós-tratamento.

FIG. 4

masculino, em que a SS tem uma expressão muito menor.

A associação da SS com o vitiligo é interessante, podendo ser reveladora de uma manifestação mais generalizada da auto-imunidade, não se conhecendo outros casos publicados.

O estadiamento e a classificação IPI efectuados ao linfoma podem ser controversos, dado que, apesar da cintigrafia inicial realizada ser sugestiva de envolvimento linfomatoso da parótida esquerda, este nunca foi documentado com recurso à anatomia patológica e a punção aspirativa da glândula parótida não é um método de detecção sensível. De facto, o aumento da captação dos produtos radioactivos pode ser apenas devido à inflamação crónica glandular típica da SS e esta pode sofrer variações de intensidade com o tempo, o que pode justificar a redução da fixação do radiofármaco após tratamento. No entanto, sabendo que o estadiamento IE (parótida direita apenas) ou IIE (ambas as parótidas) não implica alterações na modalidade terapêutica mais indicada para este caso, não se efectuou biopsia ou exérese contralateral para estudo anátomo-patológico definitivo.

Para este caso, as opções terapêuticas possíveis

eram a quimioterapia ou a radioterapia, mas, como já foi referido atrás, a exacerbação das queixas de xerostomia e secura ocular inerentes à última obrigou a escolha da quimioterapia.

Salienta-se o facto de a marcha diagnóstica não ter sido a ideal neste caso, dado que a SS foi apenas reconhecida após a identificação do linfoma MALT, apesar da clínica de xerostomia e secura ocular apresentar uma evolução significativa. Mais uma vez, importa salientar que o diagnóstico adequado de SS em fases mais precoces permite o acompanhamento clínico das possíveis complicações. ■

Bibliografia

- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM. The European Community Study Group On Diagnostic Criteria For Sjögren's Syndrome-Preliminary criteria for Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36:340-347.
- Bell M, Askari A, Bookman A, Frydrych S, Lamont J, McComb J, Muscopolat C, Slomovic A. Sjögren's Syndrome: a critical review of clinical management. *J Rheumatol* 1999; 26:2051-2061.
- Tapinos NI, Polihronis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome: autoimmune epithelitis. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455 : 127-134.
- Manganelli P, Fiatta P. Apoptosis and Sjögren's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2003 ;33(1):49-65.
- Carsons S. A review and update of Sjögren's Syndrome: manifestations, diagnosis and treatment. *Am J Manag Care* 2001;7: 433-443.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-558.
- Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(6):796-803.
- Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's Syndrome is a monoclonal B cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978; 299; 1215-1220.
- Skopouli FN, Dafni U, Ionnidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29: 296-304.
- Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765 -1772.
- Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J et al. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood* 1997;90:766 -775.
- Stewart A, Blenkinsopp PT, Henry K. Bilateral parotid mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Sjögren's syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994;32:318 -322.
- Tonami H et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjogren's syndrome: initial and follow-up imaging features. *Am J Roentgenol* 2002;179(2):485-489.
- Ambrosetti A et al. Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjögren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2004 ;126(1):43-49.