

Linfoma pulmonar primário – a propósito de um caso clínico

Primary pulmonary lymphoma – a clinical case report

Carla Gil*, Carolina Correia**, Edgar Pereira***

Resumo

Descreve-se o caso de uma doente de 64 anos de idade que se apresentou no Serviço de Urgência com queixas de tosse irritativa, astenia intensa e perda ponderal não quantificada, com cerca de dois meses de evolução. Dos antecedentes pessoais destaca-se artrite reumatóide, em remissão há vários anos. A radiografia torácica evidenciava uma massa ovóide no hilo esquerdo. Foi só após a segunda broncofibroscopia com biópsia e exame anatomopatológico que se chegou ao diagnóstico de linfoma pulmonar primário.

Os linfomas pulmonares primários são raros. A forma mais habitual de apresentação é o linfoma B não-Hodgkin da zona marginal, extranodal, originado no tecido linfóide associado à mucosa brônquica (BALT - Bronchus Associated Lymphoid Tissue), também denominado linfoma pulmonar primário do tipo MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue).

Palavras chave: Linfoma pulmonar, BALT, MALT.

Abstract

The authors describe the case of a 64-year-old patient who presented to the Casualty Department with a two-month history of an irritating cough, malaise and unspecified weight loss. She had a history of Rheumatoid Arthritis in remission for several years. Her chest radiograph presented an oval nodule at the left hilum. The diagnosis was reached after a second bronchofibroscopy, when the histological exam of the biopsy revealed a Primary Pulmonary Lymphoma.

Primary Pulmonary Lymphomas are a rare entity. Their most frequent form of presentation is the marginal zone extra-nodal non-Hodgkin B Lymphoma arising from Bronchial Mucosa Associated Lymphoid Tissue (BALT) or Primary Pulmonary MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) Lymphoma.

Key words: Pulmonary Lymphoma, BALT, MALT.

Introdução

Não é raro o doente que se apresenta para estudo de nódulo pulmonar solitário ou de infiltrado pulmonar crónico localizado. Entre as lesões neoplásicas do pulmão contam-se também as proliferações linfóides/linfomas. O linfoma pulmonar pode ser (a) primário, (b) secundário a linfoma Hodgkin ou não-Hodgkin sistémico, por disseminação hematogena, linfática ou contígua dos gânglios hilares ou mediastínicos, (c) pode apresentar-se em doentes com alterações linfoproliferativas pós transplante, ou (d) em doentes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

(SIDA). O linfoma pulmonar primário (LPP) é uma entidade rara, responsável por cerca de 0.5 a 1% das neoplasias pulmonares primárias.

Caso clínico

Doente do sexo feminino de 64 anos de idade, caucasiana, doméstica, natural e residente em Tomar. Internada no Serviço de Medicina Interna para esclarecimento de nódulo pulmonar no hilo esquerdo.

A doença actual remonta de há cerca de dois meses, altura em que inicia um quadro de tosse irritativa, astenia, anorexia e perda ponderal não quantificada. Negava qualquer outro sintoma, nomeadamente febre, dispneia ou sudação.

Dos antecedentes pessoais destaca-se artrite reumatóide em remissão, tratada com sais de ouro há 15 anos, e acidente de viação com traumatismo crânio-encefálico grave aos 18 anos, do qual recuperou sem sequelas. Negava hábitos alcoólicos, tabágicos ou medicamentosos.

Apresentava um bom estado geral. Não foram

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Director do Serviço

Serviço de Medicina Interna do Hospital de Tomar, Centro Hospitalar do Médio Tejo

Recebido para publicação a 23.08.05

Aceite para publicação a 28.02.06



Radiografia do Tórax. A radiografia torácica evidencia uma massa ovóide na região hilar esquerda.

FIG. 1

encontradas adenomegalias, sinais inflamatórios articulares ou lesões cutâneas. A auscultação cardiopulmonar e palpação abdominal não apresentavam alterações.

A radiografia do tórax revelou uma massa ovóide no hilo esquerdo, sem alterações do parênquima pulmonar (Fig. 1).

Da avaliação analítica salienta-se uma anemia de 10.6 g/dl, hipocrômica e microcítica, trombocitose de 513000/ μ l, velocidade de sedimentação (VS) de 115mm/1^aH, proteína C reactiva de 9.3 mg/dl e Factor Reumatóide positivo a 237 IU/L. A função renal, enzimas hepáticos, ácido úrico, cálcio, β_2 -microglobulina sérica, electroforese das proteínas e imunofixação sérica, apresentavam parâmetros dentro da normalidade. Os anticorpos antinucleares e anticitoplásmicos foram negativos, como também as serologias para VIH 1 e 2, Hepatite B e C. O exame microbiológico da expectoração e a pesquisa directa e cultural de bacilos ácido-álcool resistentes foram negativos.

A tomografia computadorizada (TC) do tórax confirmou a presença de uma massa ovóide no hilo esquerdo, de densidade tecidual, com 4 x 6 cm de diâmetro, e ligeira densificação heterogénea do parênquima pulmonar adjacente, sugestiva de lesão neoforativa bronco-pulmonar. No mediastino, em topografia sub-carinal, evidenciou-se uma massa hipodensa com cerca de 4 cm de maior diâmetro, compatível com



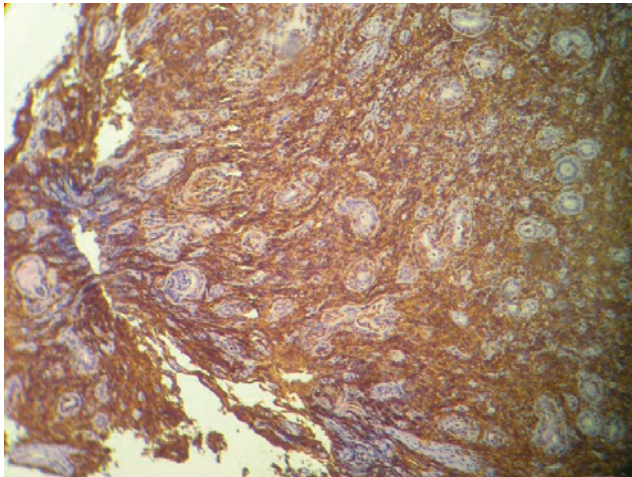
Tomografia Computorizada do Tórax. A TC torácica mostra a presença de uma massa no hilo esquerdo, de densidade tecidual com 4 x 6 cm de diâmetro, com ligeira densificação heterogénea do parênquima pulmonar adjacente.

FIG. 2

metastização ganglionar (Fig. 2).

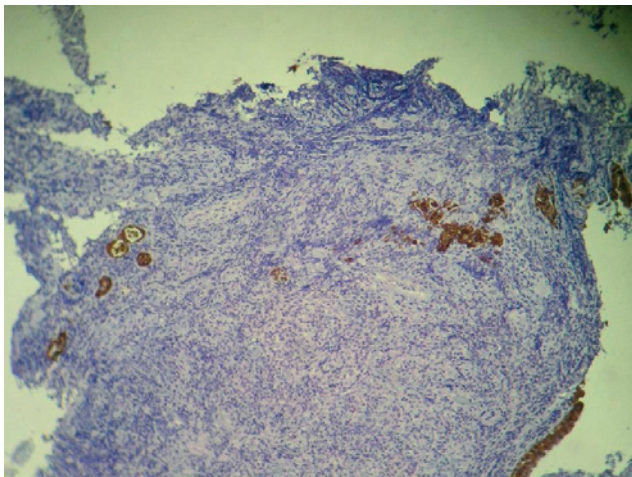
Procedeu-se a uma broncofibroscopia, que revelou uma mucosa com francos sinais de infiltração neoplásica no brônquio principal esquerdo, a menos de 1 cm da carina. Foram obtidas biopsias brônquicas que vieram a revelar uma mucosa com ligeiro infiltrado inflamatório de mono e polimorfonucleares e alterações regenerativas do epitélio, sem tecido de neoplasia.

Por se suspeitar de lesão neoproliferativa pulmonar, foi pedido um novo exame fibroscópico que evidenciou um brônquio lobar inferior esquerdo



Exame histológico com imunomarcção para CD20 positiva.

FIG. 3



Exame histológico com imunomarcção para células epiteliais (AE1/AE3) negativa.

FIG. 4

de reduzido calibre, por acentuada prociência da parede externa, com mucosa muito edemaciada e hiperemiada. O exame anatomo-patológico da mucosa brônquica mostrou agora infiltração difusa por uma população linfocitária do fenotipo B, constituída por pequenos e médios linfócitos, células linfoplasmocitoides e raros blastos. Documentou-se a presença de lesões do tipo linfo-epitelial. O estudo imuno-histoquímico, com os marcadores MNF 116 (negativo), AE1/AE2 (negativo), CD45 (positivo), CD20 (positivo), CD3 (negativo) cromagranina e sinaptofisina

(negativo), veio a confirmar o diagnóstico de Linfoma não-Hodgkin fenotipo B de baixo grau, do tipo *BALT* (*Bronchial Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) (Figs. 3 e 4). Atribuiu-se a dificuldade de diagnóstico e a necessidade da 2ª broncofibroscopia ao facto de não ter sido inicialmente efectuado o estudo imuno-histoquímico da 1ª biopsia.

Para estadiamento efectuou-se ainda um mielograma e biopsia osteo-medular, que foram normais, e TC abdomino-pélvico que excluiu a presença de infiltrados hepatosplénicos e de adenomegalias.

Diagnóstico definitivo: Linfoma não Hodgkin extranodal marginal do tipo *MALT* ou *Baltoma*, estadi actual II/N/E.

A doente foi avaliada em Consulta de Cirurgia Cardiotorácica, não existindo indicação cirúrgica. Foi referenciada à Consulta de Hematologia e iniciou programa de quimioterapia com COP (vincristina, ciclofosfamida e dexametasona). Realizou 4 ciclos de quimioterapia sem resposta clínica, pelo que se decidiu a alteração da terapêutica para o programa CHOP (vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e dexametasona). Veio a falecer 8 meses após o diagnóstico, na sequência de um quadro de sépsis (neutropenia febril) sem ter sido isolado o agente patogénico.

Discussão

O pulmão é, frequentemente, alvo de linfoma secundário. 25-40% dos casos de linfoma, particularmente na Doença de Hodgkin, complicam-se com disseminação pulmonar. O Linfoma Pulmonar Primário (LPP) é raro, sendo responsável por cerca de 0.5 a 1% das neoplasias pulmonares primárias. O LPP, não associado a SIDA ou doença linfoproliferativa pós transplante, é muito raro e responsável por cerca de 3-5% dos Linfomas não-Hodgkin (LNH) extranodais, e por menos de 1% do total dos LNH. Os LPP são definidos por proliferação linfóide monoclonal no parênquima pulmonar ou tecido brônquico, em localização unilateral ou bilateral, em que não existe evidência de envolvimento extra-pulmonar na altura do diagnóstico ou nos 3 meses posteriores. A forma mais comum de apresentação (90%) é o LNH-B de baixo grau com origem no tecido linfóide associado à mucosa (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue – MALT*). Neste caso a origem está na mucosa brônquica (*Bronchial Mucosa Associated Lymphoid Tissue – BALT*) ou *Baltoma*. Menos frequente são (a) os LPP de baixo grau não associados a *MALT* (LNH centro-folicular,

LNH das células do manto ou Linfoma associado a Leucemia Linfóide Crónica (LLC) e (b) os LPP de alto grau (Linfoma B de células grandes), que são mais frequentes nos doentes sob terapêutica imunossupressora no pós-transplante, na infecção pelo Vírus de Imunodeficiência Humana e na Síndrome Gougerot-Sjögren.^{1,2,3,4}

A associação histológica de alguns Linfomas extranodais com o tecido linfóide associado à mucosa foi descrita pela primeira vez, em 1983, por Isaacson e Wright. Esta descrição, inicialmente restrita ao sistema gastrointestinal, foi mais tarde alargada para incluir linfomas extranodais noutras localizações, nomeadamente nas glândulas salivares, pulmão e glândula tiroideia, entre outras.^{2,5}

Os folículos linfóides, compostos por linfócitos B, plasmócitos e células T, que se encontram nos gânglios peribrônquicos, estão também presentes na mucosa brônquica na infância e adolescência e são fundamentais na prevenção de infecção por organismos patogénicos inalados. No adulto, a presença destes agregados (*BALT*) não é comum, surgindo nos casos de infecção respiratória crónica ou recorrente, tabagismo, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e asma, Pneumonite Crónica de Hipersensibilidade, Fibrose Quística, doença auto-imune e doença do tecido conjuntivo com envolvimento pulmonar. Sob estimulação crónica, este tecido pode vir a sofrer hiperplasia focal ou difusa e eventual proliferação monoclonal para Linfoma *BALT* ou *Baltoma*.^{1,2,3,6,7}

A nossa doente apresentava uma história de Artrite Reumatóide (AR), clinicamente em remissão, tratada com sais de ouro, anos antes da sua apresentação com um LNH do tipo *MALT*. Os LNH-B ocorrem com mais frequência (2,5 x) nos doentes com AR, particularmente nos doentes com Síndrome de Felty, e são até 10 vezes mais frequentes nos doentes com AR sob terapêutica imunossupressora. A associação de doença linfoproliferativa e AR pode relacionar-se com activação e proliferação das células imunitárias, eventual associação com infecção latente pelo vírus de Epstein-Barr (EBV), tratamento imunossupressor crónico ou mutações secundárias a terapêutica citotóxica (sais de ouro, azatioprina, metotrexato). Há casos descritos da regressão espontânea dos LNH na AR com a interrupção de terapêutica com metotrexato.⁸⁻¹¹

Devido à necessidade de estimulação antigénica crónica ou de alterações na imunidade para o desenvolvimento destes linfomas, existe uma associação

inegável entre os Linfoma *MALT* e doença auto-imune, doença do tecido conjuntivo e patologia inflamatória/infecciosa, como a SIDA e outras imunodeficiências, Lúpus Eritematoso Sistémico, Artrite Reumatóide, Miastenia Gravis, Esclerose Múltipla, Síndrome de Gougerot-Sjögren, Tiroidite de Hashimoto, Anemia Perniciosa e gastrite por *Helicobacter pylori* (associada especificamente a *MALT* gástrico). Apesar de se ter demonstrado uma associação entre o Linfoma *MALT* gástrico e infecção por *H. pylori*, a correlação de um agente infeccioso específico com o *Baltoma* é menos clara; entretanto, há casos descritos com infecção concomitante por *Mycobacterium tuberculosis*, casos possivelmente relacionadas com infecção por *Mycoplasma*, ou pelo Vírus de Hepatite C e, nalguns casos de LPP de alto grau, foi feita a correlação com infecção pelo EBV.^{1,2,5,6,7,12}

As alterações genéticas associadas ao desenvolvimento de *Maltomas* são eventualmente provocadas por danos oxidativos ou outros factores tóxicos presentes nas situações inflamatórias crónicas. Em estudo genético, as anomalias cromossómicas mais frequentemente documentadas são a trissomia 3 (60%) e a trissomia 18. A anomalia do cariótipo mais constante no Linfoma *MALT* é a translocação t(11;18)(q21;q21) que ocorre em 20-50% dos casos gástricos e pulmonares. Esta translocação promove a fusão *API2-MALT1* que resulta na supressão de apoptose das células *MALT*, assim permitindo a sua proliferação sob estimulação antigénica crónica. Esta anomalia foi estudada principalmente em relação ao *Maltoma* gástrico e tem significado clínico importante porque se associa a tumores mais agressivos, que se apresentam em estadios mais avançados, e que não respondem a terapêutica de erradicação do *H. pylori*. Contudo, esta mesma alteração do cariótipo associada ao LPP tipo *MALT* parece conferir uma evolução mais indolente. A segunda translocação destacada é a t(1;14)(p22;q14) que aumenta a expressão da proteína *bcl 10*, facultando a sua ligação ao *MALT1*. Este complexo está implicado na modificação da sinalização para apoptose celular ou na imitação da estimulação antigénica que resulta no desenvolvimento e progressão do Linfoma. A t(1;14)(p22;q32) é mais raramente encontrada, correlaciona-se apenas com os Linfomas *MALT* gástricos e pulmonares, e é também ligada à expressão de *bcl 10*. A análise molecular destes tumores demonstra uma mutação genómica monoclonal das imunoglobulinas com alteração so-

mática da região variável da cadeia pesada, que parece comprovar a estimulação antigénica crónica como factor patogénico dos Linfoma MALT.^{2,5,13-15}

O Baltoma, previamente conhecido como *pseudolinfoma* (Saltzenstein), é classificado, de acordo com a classificação REAL (*Revised European-American Lymphoma Classification*) e a Classificação da Organização Mundial de Saúde das Doenças Neoplásicas do Tecido Hematopoiético e Linfático, como um Linfoma B extranodal da zona marginal do tipo MALT.^{1,2,3,16}

São tumores mais frequentes entre os 50 a 70 anos de idade, sendo ambos os sexos igualmente afectados, embora algumas séries mostrem uma ligeira preponderância no sexo feminino. A maioria dos doentes está assintomática na altura do diagnóstico, podendo, entretanto, haver queixas de tosse, dor torácica ou dispneia ligeira, e raramente hemoptises. Sintomas B (febre, sudação e emagrecimento) são muito menos frequentes (<25%), ocorrendo com mais frequência nos LPP de alto grau.^{1,2,3,13}

O diagnóstico é muitas vezes feito após o achado incidental numa radiografia torácica de uma opacificação alveolar (>50%), na maioria dos casos com menos de 5 cm de diâmetro, margens que podem ser bem ou mal definidas, e sem predominância na localização. Na tomografia computadorizada (TC), as lesões mais frequentemente relatadas são os nódulos, que, na sua maioria, são bilaterais e, em geral, caracterizadas por consolidação densa, homogénea, com broncograma aéreo e sinal angiográfico, e pela presença de espessamento intersticial peribroncovascular. As alterações descritas são muitas vezes dificilmente distinguidas de uma pneumonia crónica, atelectasia ou adenocarcinoma pulmonar. Podem também apresentar um padrão de vidro despolido ou padrão reticulonodular difuso (<10%), e atelectasias na presença de lesão endobrônquica. A presença de adenomegalias, derrame pleural ou infiltração da pleura é rara; o derrame pericárdico é raríssimo.^{1,2,17,18}

O diagnóstico definitivo depende do exame anatomo-patológico da biopsia brônquica efectuada por broncofibroscopia, biopsia transtorácica guiada por TC ou ecografia, ou biopsia cirúrgica por toracotomia ou vídeo-toracoscopia. A histologia pode ser interpretada incorrectamente como um processo inflamatório, se for efectuada apenas coloração com hematoxilina-eosina, devido à presença de linfócitos pequenos e uniformes, com pouca irregularidade nuclear. Esta dificuldade pode resultar num atraso diagnóstico.

Verifica-se invasão linfocitária do epitélio brônquico (lesão linfo-epitelial), dos vasos e raramente da pleura. A marcação imunológica é imprescindível para comprovar a monoclonalidade do infiltrado, com positividade para linfócitos B (CD19, CD20, CD79), mas com marcação para antígenos CD5/CD10 negativas, excluindo assim o Linfoma associado a LLC, LNH centro-folicular e LNH das células do manto. Os marcadores para células epiteliais (citoqueratina e EMA) e para células T (CD3) são negativos. A presença de depósitos de amiloide é associada a pior prognóstico. Utilizam-se métodos de biologia molecular em amostras de tecido congeladas, para se demonstrar a presença de mutações monoclonais da cadeia pesada das imunoglobulinas.^{1-4,19}

A apreciação do lavado bronco-alveolar (LBA) suporta o diagnóstico (a) se >10% dos linfócitos forem células B num lavado característico de alveolite linfocitária (definido pela presença de >20% linfócitos no LBA), (b) se for estabelecida a monoclonalidade dos linfócitos B na citometria de fluxo, (c) se for detectada imunoglobulina monoclonal por imuno-electroforese do LBA, ou (d) se for demonstrada reorganização genómica monoclonal das proteínas dos receptores da imunoglobulina nas células B por métodos de biologia molecular (*Southern Blot* ou *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction RT-PCR*). Estas alterações porém não distinguem entre o LPP e o envolvimento pulmonar secundário por Linfoma.^{1,2,20}

O estudo laboratorial é pouco conclusivo, podendo estar presente uma gamapatia monoclonal IgM (20-60%), ou níveis séricos elevados de β_2 -microglobulina.^{1,2,3}

O estadiamento para os Linfomas não-Hodgkin é feito de acordo com a classificação de Ann Arbor (*Quadro I*). Deve ser efectuada uma TC abdomino-pélvica e mielograma, para se proceder ao estadiamento do Linfoma. Nos imunocompetentes, o LPP de baixo grau fica confinado ao pulmão durante muito tempo, sem disseminação para os gânglios hilares ou mediastínicos, ou outros órgãos. Grande parte dos doentes apresentam-se em estadio I/II. Em <20% dos casos verifica-se infiltração da medula óssea. Alguns casos são associados a um Linfoma MALT noutra localização (25-35%), pelo que é sugerido o seu rastreio, em especial nas glândulas salivares, no território da otorrinolaringologia e no tracto digestivo.^{1,2,6,17}

A utilização da Tomografia de Emissão de Protões com 18-Fluorodeoxiglicose (FDG-PET) não tem de-

QUADRO I

Estadiamento dos Linfomas não-Hodgkin: classificação de Ann Arbor.

I	Foco localizado de doença ganglionar (I/N) ou extraganglionar (I/E)
II	Doença no mesmo lado do diafragma ≥ 2 Focos ganglionares (II/N) ou extraganglionares (II/E) ≥ 1 região ganglionar + ≥ 1 foco extraganglionar (II/N/E)
III	Doença dos dois lados do diafragma ≥ 2 Focos ganglionares (III/N) ou extraganglionares (III/E) ≥ 1 região ganglionar + ≥ 1 foco extraganglionar (III/N/E)
IV	Doença disseminada nos órgãos extralinfáticos, envolvimento do fígado ou medula óssea, com ou sem envolvimento ganglionar (IV/N/E)
A	Sem sintomas sistémicos
B	Com sintomas sistémicos: Febre > 38°C no mês anterior Sudação nocturna no mês anterior Perda ponderal > 10% nos 6 meses que precedem o diagnóstico
N	Doença nodal/ganglionar
E	Doença de tecido extranodal excluindo o fígado e medula óssea

monstrado fiabilidade na detecção e estadiamento dos LNH extranodais. Todavia, num centro de Medicina Nuclear numa avaliação retrospectiva de 42 doentes com Linfomas MALT extranodais incluindo os LPP, verificou-se positividade localizada aos focos tumorais em 81% dos casos.²¹

O Baltoma é quase sempre um Linfoma de baixo grau, com bom prognóstico. A sobrevivência em geral é de 80-90% aos 5 anos, com uma sobrevida média de 10 anos. Excepção, são os casos associados a SIDA ou outras imunodeficiências, que são geralmente de alto grau, com muito mau prognóstico. Factores de mau prognóstico no LPP do tipo BALT incluem: (1) idade superior a 60 anos, (2) elevação dos níveis séricos de β_2 -microglobulina, (3) presença de amilóide intra-tumoral, (4) falência da primeira abordagem terapêutica, e (5) no LPP de alto grau, a elevação dos níveis séricos de LDH. A transformação para um

Linfoma B de células grandes é também associada a um pior prognóstico. O Índice de Prognóstico Internacional (*International Prognostic Index – IPI*) desenvolvido para os Linfomas agressivos, tem sido usado para caracterização dos grupos prognósticos dos LNH indolentes, embora com menos fiabilidade. Contudo, há autores que sugerem que o Índice de Prognóstico Internacional para o Linfoma Folicular (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI*) seja mais apropriado para estes linfomas indolentes.^{1,2,4,13,22}

Nos Linfomas pulmonares secundários, a terapêutica é dirigida contra a doença hematológica sistémica de base. A terapêutica para o LPP mantém-se controversa por falta de ensaios clínicos adequados; torna-se difícil comparar a eficácia da cirurgia, radioterapia e a quimioterapia. Devido à aparente indolência destes tumores há quem proponha a simples vigilância clínica. Nos tumores localizados defende-se a excisão cirúrgica, embora exista variabilidade na taxa de recidiva pós-operatória, descrita na literatura, até 50% dos casos após 2 anos. Esta incidência deve-se provavelmente à multicentricidade das lesões MALT, pelo que se deve acompanhar estes doentes, em consulta, a longo prazo. No LPP de baixo grau é preferível quimioterapia com um único fármaco (clorambucil, ciclofosfamida, azatioprina ou corticoterapia). A quimioterapia combinada (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona – CHOP) parece não trazer benefícios terapêuticos, resulta num acréscimo significativo da morbilidade, e deve ser reservada para os doentes em estadio III ou IV, doentes com recidivas ou progressão da doença, ou doentes com LPP de alto grau. A radioterapia de lesões localizadas tem proporcionado bons resultados em muitas séries, contudo não é recomendada nos tumores centrais devido às complicações mediastínicas.^{1-5,13,23-25} Outras modalidades de tratamento estão sob análise, carecendo de mais ensaios clínicos, que se tornam difíceis pela raridade da patologia. Nalguns ensaios clínicos o interferon α -2a tem sido usado com sucesso na terapêutica dos LNH extranodais.^{13,24,25} O papel do anticorpo monoclonal anti-CD20, rituximab, não está bem esclarecido; parece, entretanto, haver resultados favoráveis na doença refractária ou recidivante.^{2,3,5,26}

A regressão do Linfoma MALT gástrico foi demonstrada após erradicação de *H. pylori* em até 75% dos casos. Não se identificou um agente infeccioso na etiologia do Baltoma, portanto a terapêutica an-

tibiótica mantém-se sem fundamento científico. Há contudo um caso, descrito na literatura, de remissão completa de um Baltoma utilizando tratamento com amoxicilina clavulanato e claritromicina.^{1,2,5,27}

Conclusão

O Linfoma Pulmonar Primário é uma neoplasia rara, de difícil diagnóstico radiológico e histológico, podendo ser interpretado como um infiltrado infeccioso ou inflamatório crónico nos casos de baixo grau. É imperativo, após suspeita clínica, insistir-se na realização do estudo imuno-histoquímico do tecido obtido em biopsia. Contudo, apesar da demora no diagnóstico, na maioria dos casos o prognóstico é bom e a terapêutica recomendada não é muito agressiva. ■

Agradecimentos

O nosso agradecimento à Dr.^a Conceição Baptista e Dr.^a Isabel Lourenço, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Pulido Valente, pela cedência das imagens histológicas e pela colaboração na sua interpretação.

Bibliografia

- Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary Pulmonary Lymphoma. *Eur Respir J* 2002; 20: 750-762.
- Viji Sankaranarayanan, Tomasz M Zeidalski, Rajinder K Chitkara. A 55-Year-Old Smoker With a Persistent Right Lower Lobe Infiltrate. *Chest* 2005; 127: 2266-2270.
- Octavian C, Ioachimescu, Sieber S, Walker M, Rella V, Kotch A. A 35-Year-Old Woman with Asthma and Polycystic Lung Disease. *Chest* 2002; 121: 256-260.
- Kim JH, Lee S, Park J et al. Primary Pulmonary Non-Hodgkin's Lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34(9) 510-514.
- Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E. MALT Lymphomas. *Hematology*, American Society of Hematology 2001: 241-258.
- Hiller AS, Tschernig T, Kleeman WJ, Pabst R. Bronchus-Associated Lymphoid tissue (BALT) and Larynx-Associated lymphoid tissue (LALT) are found at Different Frequencies in Children, Adolescents and Adults. *Scand J Immunol* 1998; 47: 159-162.
- Váróczy L, Gergely L, Illés Á. Diagnostics and Treatment of Pulmonary BALT Lymphoma: a Report on Four Cases. *Ann Hematol* 2003; 82: 363-366.
- Niewold T, Swaroop V. 78-Year-Old Woman with Fever, Weight Loss, and Rash. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 635-638.
- Sutcliffe N, Smith C, Speight P e Isenberg D. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas in two patients with rheumatoid arthritis on second-line agents, and secondary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2000; 39: 185-188.
- Celso T, Mirlé R, Ryland P et al. Methotrexate-Induced Pulmonary Lymphoma. *Chest* 2003; 123(6): 2150-2153.
- Mariette X, Cazais-Hatem D, Warszawki J et al. Lymphomas in Rheumatoid Arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002; 99(11): 3909-3915.
- Inadoma Y, Ikezawa T, Oyasu R, Noguchi M. Malignant Lymphoma of Bronchus-associated Lymphoid Tissue (BALT) coexistent with Pulmonary Tuberculosis. *Pathol Int* 2001; 51(10): 807-811.
- Grethlain S, Perez J. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *eMedicine*. com 2005.
- Ye H, Liu H, Attygalle A et al. Variable Frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT Lymphomas of Different Sites: Significant Association with CagA Strains of *H. pylori* in Gastric MALT Lymphoma. *Blood* 2003; 102(3): 1012-1018.
- Okabe M, Inagaki H, Ohshima K et al. API2-MALT1 Fusion Defines a Distinctive Clinicopathologic Subtype in Pulmonary Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Am J Pathol* 2003; 162: 1113-1122.
- Harris N, Jaffe E, Stein H et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84(5): 1361-1392.
- Takamori M, Noma S, Kobashi Y, Inoue T, Gohma I, Mino M, Taguchi Y. CT Findings of Baltoma. *Radiation Medicine* 1999; 17 (5): 349-354.
- Marchiori E, Valiante P, Telles A, Gutierrez M, Bodanese L, Souza A. Linfomas pulmonares: Correlação da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução com a Anatomopatologia. *Radiol Bras* 2002; 35(1): 1-6.
- Karadag F, Polath M, Kaçar F, Çıldag O. A Case of Baltoma Diagnosed by Transthoracic True-Cut Needle Biopsy. *Turk Respir J* 2004; 5 (3): 178-182.
- Zompi S, Couderc LJ, Cadranel J et al. Clonality Analysis of Alveolar B Lymphocytes Contributes to the Diagnostic Strategy in Clinical Suspicion of Pulmonary Lymphoma. *Blood* 2004; 103(8): 3208-3215.
- Beal KP, Yeung HW, Yahalom J. FDG-PET scanning for Detection and Staging of Extranodal Marginal Zone Lymphomas of the MALT Type: a Report of 42 Cases. *Ann Oncol* 2005; 16(3): 473-480.
- Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104(5): 1258-1265.
- Tsang R, Gospodarowicz M, Pintilie M et al. Localized Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Treated with Radiation Therapy has Excellent Clinical Outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21(22): 4157-4164.
- Zinzani P, Magagnoli M, Galièni P et al. Nongastrointestinal Low-Grade Mucosa Associated Lymphoid tissue Lymphoma: Analysis of 75 Patients. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1254-1258.
- Mounter P e Lennard. Classic diseases revisited: Management of non-Hodgkin's lymphomas. *Postgrad Med J* 1999; 75: 2-6.
- Hainsworth JD. Monoclonal Antibody Therapy in Lymphoid Malignancies. *The Oncologist* 2000; 5: 376-384.
- Lee F, Wills M. Complete Pathologic Remission of BALT Lymphoma with Antibiotics Treatment: a Case Report. *Reunião da American Society of Clinical Oncology* 2001; 2655.