

Um caso de hiperplasia nodular linfóide do pulmão *Nodular lymphoid hyperplasia of the lung. A clinical case*

J.L. Ducla-Soares^{§§}, Margarida Mendes de Almeida^{**}, Joana Boto Fernandes^{*}, Maria Jesus Morgado^{***}, Jorge Cruz[§]

Resumo

Apresenta-se o caso de um doente com nódulo pulmonar e sintomas gerais com o diagnóstico anatomo-patológico de Hiperplasia Nodular Linfóide do pulmão. Faz-se uma revisão da literatura

Palavras chave: Pulmão, hiperplasia nodular linfóide, neoplasia.

Abstract

A clinical case of a patient with systemic symptoms and a nodular lesion of the lung which proved to be a nodular lymphoid hyperplasia is described.

Key words: Lung, lung cancer, nodular lymphoid hyperplasia of the lung.

Introdução

As proliferações linfóides do pulmão constituem um conjunto heteróclito, compreendendo, entre outros, os Linfomas de células B de MALT, a Pneumonite linfocítica intersticial, a Hiperplasia folicular do BALT, e a Hiperplasia nodular linfóide. Esta última é uma entidade muito rara, cujo conhecimento em termos de significado fisiopatológico, espectro clínico, evolução e indicações terapêuticas é escasso. São a sua raridade e ignorância que justificam a apresentação deste caso de diagnóstico difícil e, infelizmente, perdido para *follow-up*.

Caso clínico

Apresenta-se o caso de um doente do sexo masculino, de 40 anos de idade, natural do Porto e residente em Lisboa, engenheiro civil, que em Março de 2002 recorreu ao seu médico assistente por um quadro de quebra do estado geral, tosse seca e sudorese nocturna. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes e não apresentava hábitos medicamentosos, tabágicos, alcoólicos ou toxifílicos. O exame objectivo não apresentava alterações, bem como a radiografia do tórax

efectuada (Figs. 1A e 1B). Das análises laboratoriais apenas se destacavam uma elevação da velocidade de sedimentação (65 mm).

O quadro manteve-se até Outubro de 2002, altura em que teve um único episódio de hemoptise de moderada quantidade, que motivou o seu internamento. Os exames complementares efectuados revelaram discreta anemia normocítica e normocrómica (Hb:12,4g/dL), trombocitopenia (Plaquetas:131.000/mm³), elevação da PCR (1,89mg/dL) e da β 2-microglobulina (2,07mg/L). As IgG, IgA e IgM eram normais. As serologias virais para HIV1 e 2, anticorpos antiplaquetares, ANA e ANCA e exame bacteriológico da expectoração foram negativos.

A TC torácica revelou nódulo com 4x3cm no segmento superior do lobo inferior esquerdo com componente atelectásico associado e discreto engurgitamento vascular envolvente e infiltrado intersticial em vidro despolido (Fig. 2). A broncofibroscopia efectuada mostrou apenas a presença de restos de sangue provenientes de B6 esquerdo. A análise do escovado brônquico, evidenciou apenas secreções brônquicas e a biópsia brônquica apresentou alterações inespecíficas.

O mielograma e a biópsia osteo-medular evidenciaram apenas hipocelularidade ligeira, sem aspectos sugestivos de doença linfoproliferativa. Foi efectuada biópsia percutânea do nódulo, examinada por dois anatomo-patologistas experientes; os seus aspectos foram considerados por ambos como inconclusivos, embora cada um sugerisse um diagnóstico diferente: 1. Linfoma não-Hodgkin de células intermédias e 2. Lesão de tipo inflamatório com fibrose intensa e pneumonia lipídica.

*Interna da Especialidade de Infeciologia

**Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

***Assistente Hospitalar de Medicina Interna

§Assistente Hospitalar de Cirurgia Torácica

§§Chefe de Serviço de Medicina Interna e Professor associado de Medicina Interna
Clínica Universitária de Medicina I, Serviço de Anatomia Patológica, Serviço de Cirurgia Cardio-torácica

Faculdade de Medicina de Lisboa / Hospital de Santa Maria

Recebido para publicação a 27.07.04

Aceite para publicação a 01.03.05



Radiografia do Torax PA.

FIG. 1A

A cintigrafia com gálio evidenciou um nódulo no lobo inferior do pulmão esquerdo, com grande avidéz para gálio, e hipercaptação mediastínica e hilar pulmonar bilateral, de padrão não habitualmente observado nas doenças linfoproliferativas mais comuns, não se excluindo processo inflamatório “puro” (Fig. 3).

Em Dezembro de 2002 foi submetido a ressecção cirúrgica do lobo inferior do pulmão esquerdo.

A observação da anatomia patológica incidiu sobre uma peça operatória composta de gânglio linfático com 1 cm de diâmetro, fragmento brônquico com 1,5 cm e nódulo de tecido pulmonar com 3,8x3,2 cm, branco e de limites bem definidos. Microscopicamente, o gânglio linfático apresentava padrão reaccional; o tecido brônquico não apresentava alterações e o tecido pulmonar estava preenchido por folículos linfóides com centros germinativos (Fig. 4). A imunofenotipagem revelou uma população linfocítica policlonal, CD20+ nos centros germinativos e CD3+ na periferia dos folículos (Fig. 5), permitindo o diagnóstico de hiperplasia nodular linfóide do pulmão.

Revisão

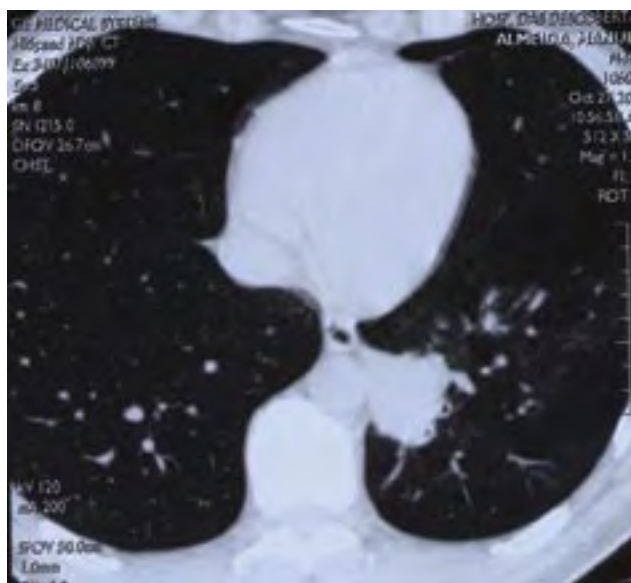
Em 1963 Saltzstein, ao sistematizar as patologias linfóides do pulmão, isolou uma entidade caracterizada por ter evolução clínica indolente, só raramente apresentar envolvimento ganglionar e que, histologicamente, se caracterizava pelo predomínio de linfócitos, apresentando numerosos centros germinativos¹.

No seu entender, o aspecto “linfomatoso” desta



Radiografia do Torax perfil.

FIG. 1B



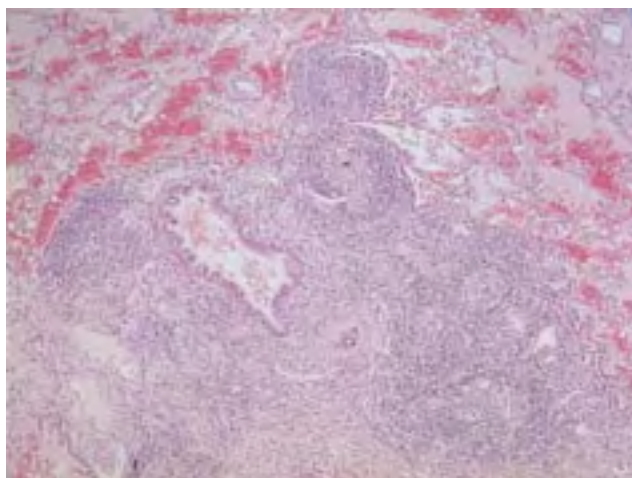
TAC torácica.

FIG. 2



Cintigrafia com Gálio.

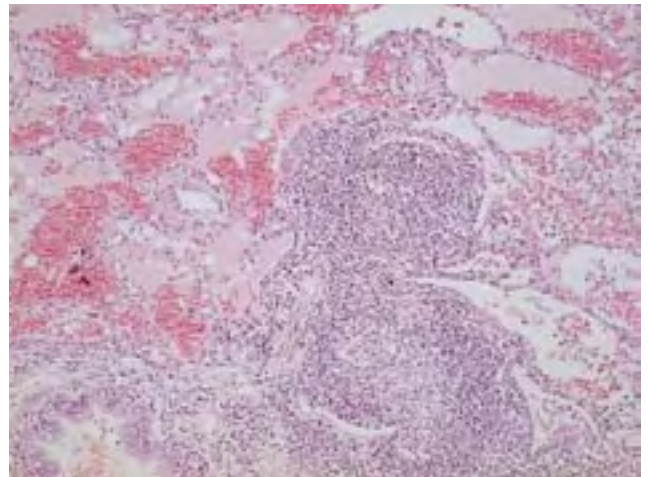
FIG. 3



Exame anatomo-patológico (5x).

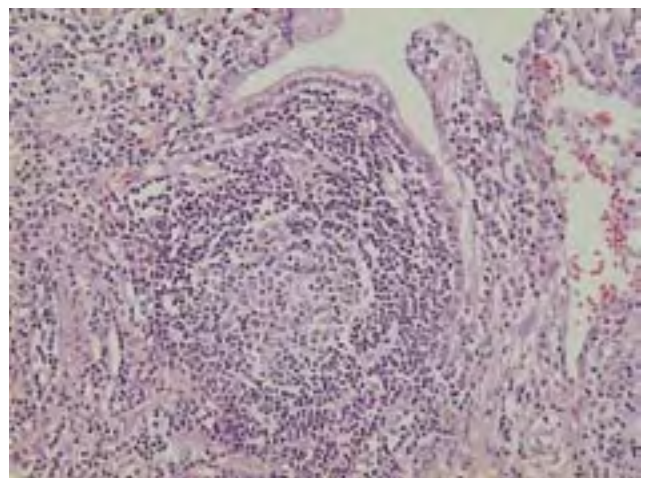
FIG. 4A

situação corresponderia a um processo reaccional benigno, pelo que a designou de “pseudolinfoma”.¹ Vinte anos mais tarde, em 1983, esta entidade foi denominada por Hiperplasia Nodular Linfóide por Mark e Kradin,² que definiram a sua posição no contexto das doenças linfóides benignas do pulmão, apontando como suas características principais: a) ser clinicamente assintomática ou apenas com sintomas mínimos; b) ser diagnosticada, em regra, em radiografia de rotina em indivíduos na idade média da vida; e c) surgir isoladamente ou associada a doenças colagénio-



Exame anatomo-patológico (10x).

FIG. 4B

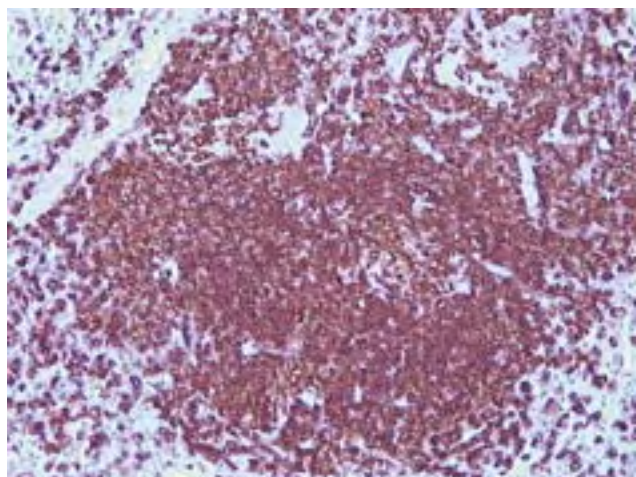


Exame anatomo-patológico (20x).

FIG. 4C

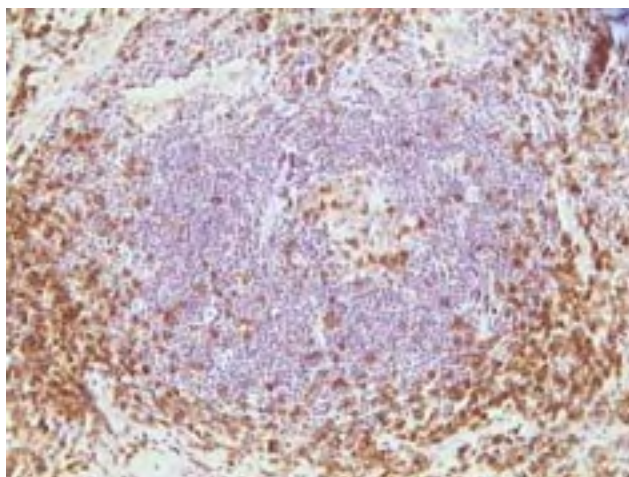
vasculares ou com disgamaglobulinemia. A entidade assim descrita consistiria num nódulo pulmonar bem circunscrito, em regra com alguns centímetros de diâmetro, rodeado de pulmão comprimido, sem atingimento da pleura e dos planos conjuntivos de suporte dos vasos e brônquios, podendo haver outros nódulos idênticos não contíguos, sendo o envolvimento hilar ou mediastínico pouco frequente.

Microscopicamente, apresentaria o centro da lesão consistindo em infiltrado intersticial de linfócitos pequenos não clivados e plasmócitos, centros germinais activos frequentes, e a análise imunoquímica identi-



Imunofenotopagem – CD 20.

FIG. 5A



Imunofenotopagem – CD 3.

FIG. 5B

ficaria sempre uma população linfóide policlonal. A fibrose era tida como um componente importante

Esta entidade está actualmente reconhecida pela WHO na classificação dos tumores do pulmão e da pleura.³

Há referência na literatura a vários casos que terão evoluído de HNLP para linfoma. Segundo a interpretação de Kradin, corresponderiam a casos em que a insuficiência de análise anatómico-patológica permitia questionar a propriedade do diagnóstico; tratar-se-ia, assim, de casos incorrectamente diagnosticados como HNLP

Esta opinião parece ser corroborada pelo estudo de Abbondanzo e colaboradores, que publicaram a maior série conhecida⁴. Estes autores analisaram 14

casos de HNLP coligidos nos arquivos do Departamento de Doenças Pulmonares no Instituto de Patologia das Forças Armadas, em Washington, entre os anos de 1974 a 1988. Foram analisados os aspectos na coloração por hematoxilina-eosina, os dados da imuno-histoquímica por anticorpos anti CD20, CD3, CD43, CD5, bcl-2, bcl-1, CD45RAA, anti K e anti λ e ainda a imunogenética.

Nesta casuística a idade de diagnóstico foi entre os 37 e os 80 anos e não havia assimetria significativa entre homens e mulheres. Clinicamente, 10 dos doentes eram assintomáticos, 2 referiam tosse e 1 dor pleurítica.

No que se refere ao número de nódulos, tratava-se de uma lesão única em 9 casos, havia 2 nódulos

QUADRO I

	Hiperplasia nodular linfóide	Linfoma MALT
Arquitectura	Lesão bem circunscrita, localizada	Lesão infiltrativa difusa, invade pleura e cartilagem
Celularidade	Centros germinativos reactivos e cel interfoliculares	Polimórfica
Centros germinativos	Reactivos, sem cels neoplásicas	Reactivos, com cels neoplásicas
Inclusões intranucleares (Corpos de Dutcher)	—	Variável
Lesões linfoepiteliais	—	Variável
Reactividade kapa/lambda	Policlonal	Monoclonal (40%)
Reactividade BCL-2	—	+ nas cels neoplásicas

em 2 casos, 3 nódulos também em dois casos e num caso havia lesões múltiplas bilaterais. As dimensões das lesões variaram entre 0,6 e 6 centímetros, tendo a maioria entre 2 e 4 centímetros de diâmetro. Em 13 doentes a lesão era sub-pleural, sendo peribrônquica em apenas um caso. Apenas em 5 doentes havia adenopatias satélites, hilares, mediastínicas ou parasofágicas.

Histologicamente, todos os casos apresentavam limites bem definidos, padrão nodular, centros germinativos bem evidentes, feixes interfoliculares de plasmócitos e grau variável de fibrose interfolicular. Apenas em 1 caso houve atingimento pleural e, em 9 dos 14 casos, houve extensão linfangítica. Do ponto de vista imuno-histoquímico havia populações linfocitárias B e T e reactividade para as cadeias leves κ e λ , atestando o carácter policlonal.

Em nenhum caso havia rearranjo do gene da cadeia pesada das imunoglobulinas.

Todas adenopatias satélites analisadas apresentavam um padrão histológico de hiperplasia folicular reactiva.

A excisão cirúrgica foi a única terapêutica efectuada em todos os casos. No decurso de um follow-up de 30 meses em média, com valores extremos de 8 meses e 6 anos, foram perdidos 7 doentes, mas nenhum dos doentes acompanhados apresentou recorrência ou lesão linfomatosa durante este período.

Os principais diagnósticos diferenciais da HNLP colocam-se com o Linfoma de células B de MALT, a pneumonite linfocítica intersticial e a hiperplasia folicular do BAL, estando as principais diferenças entre estas entidades apresentadas na *Quadro I*.

No que diz respeito ao linfoma de células B de MALT o diagnóstico diferencial é feito através da anatomia patológica e da imunofenotipagem,

Na pneumonite linfocítica intersticial o envolvimento pulmonar é mais difuso e predominantemente intersticial, podendo ocasionalmente observar-se granulomas.

Finalmente, a hiperplasia folicular do BAL apresenta-se como nódulos linfóides nas paredes das vias aéreas e tecido peribrônquico; está frequentemente associado a síndromes de imunodeficiência congénitas, doenças do colagénio e pneumonia obstrutiva.

O nosso caso corresponde claramente aos conceitos de HNLP tal como identificado por Kradin e enquadra-se no espectro clínico observado por Abbondan-

zo. Infelizmente perdeu-se o contacto com o doente poucas semanas após a cirurgia efectuada. ■

Bibliografia

1. Saltzstein SL. Pulmonary malignant Lymphomas and Pseudolymphomas: Classification, Therapy, and Prognosis. *Cancer* 1963;16:928-955.
2. Kradin RL, Mark EJ. Benign Lymphoid Disorders of the Lung, with a Theory regarding their Development. *Hum Pathol* 1983;14:857-867.
3. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. In: Sobin LH, ed. World Health Organization International Histological Classification of Tumours, 3rd ed. NY: Springer Verlag, 1999:58-63.
4. Abbondanzo SL, Rush W, Bijwaard KE, Koss MN. Nodular Lymphoid Hyperplasia of the Lung. A clinicopathologic study of 14 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2000;24:587-597.