

Linfoma de células do manto

Mantle cell lymphoma

Anabela Oliveira*, Luís Dutschmann**

Resumo

Nos últimos anos, têm sido identificadas novas neoplasias linfóides com características clínicas, morfológicas e imunofenotípicas distintas das descritas pela Working Formulation. O linfoma de células do manto é uma variante do linfoma não Hodgkin descrito desde 1992.

Os autores descrevem o caso de um homem de 72 anos internado no nosso hospital por anemia, mau estado geral, adenopatias generalizadas, esplenomegália e linfocitose no sangue periférico. A avaliação analítica inicial revelou uma desidrogenase láctica de 1487U/L e uma b2-microglobulina de 9.4mg/L. Após avaliação que incluiu biópsia óssea, mielograma, estudo imunofenotípico do sangue medular, biópsia ganglionar, tomografia axial computadorizada toraco-abdomino-pélvica chegou-se ao diagnóstico de linfoma de células do manto, estadio IV do sistema de classificação de Ann Arbor.

A endoscopia digestiva alta revelou a presença de múltiplas lesões nodulares no estomago e bulbo duodenal cujos achados histológicos revelaram um envolvimento difuso por células B linfomatosas. O doente fez até agora 4 ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida, vincristina, mitoxantrona e prednisona com remissão parcial após reavaliação.

Os autores fizeram a propósito deste caso clínico uma revisão da literatura sobre linfoma de células do manto.

Palavras chave: linfoma de células do manto, estudos imunofenotípicos, terapêutica

Abstrat

In the last years, newly lymphoid neoplasms were recognized with clinical, morphologic and immunophenotypic characteristics distinct from the common forms described in the Working

Formulation. One of the newly variant of lymphoma recently recognized were the mantle cell lymphoma in 1992.

Case report: the authors report a case of 73-year-old man admitted in our department with symptomatic anemia, poor performance status, generalized lymphadenopathy, splenomegaly and lymphocytosis in the blood peripheral. He presented a elevated lactate dehydrogenase and b2 microglobulin levels.

After evaluation of disease, that included bone marrow biopsy, immunophenotypic studies of blood marrow, lymph node biopsy, chest-abdomen-pelvic computed tomographic scan, we made the diagnosis of diffuse mantle cell lymphoma, stage IV of Ann Arbor staging classification.

We made a gastrointestinal endoscopy that revealed multiple nodules in stomach and duodenal bulb which histologic findings shows a diffuse involvement by lymphomatous B cells. The patient was treated until now, with four cycles of cyclophosphamide, vincristine, mitoxantrone and prednisona with partial remission after reevaluation. We review the literature about this subject.

Key words: mantle cell lymphoma, immunophenotypic studies, therapy

Introdução

Nos últimos anos têm sido identificadas novas neoplasias linfóides com características clínicas, patológicas e imunofenotípicas distintas das descritas pela Working Formulation (WF)¹. Dentro destas destaca-se o linfoma de células do manto definido em 1992 e que corresponde ao linfoma de pequenos linfócitos clivados da WF, linfoma centrocítico da classificação de Kiel e linfoma do manto descrito em 1982 por Weisenberger².

Apresentamos o caso clínico de um homem de 72 anos, internado no nosso serviço, cuja investigação levou ao diagnóstico de linfoma de células do manto, difuso, no estadio IV, com envolvimento do tracto gastro-intestinal e respiratório.

Fizemos a este propósito uma actualização bibliográfica sobre este tema.

Caso clínico

Homem de 73 anos, raça branca, casado, internado no nosso serviço por queixas de cansaço, astenia e desconforto no hipocôndrio esquerdo. Cerca de 1 mês antes, iniciou queixas de cansaço com agravamento progressivo, dispneia e enfartamento pós-prandial.

Dos antecedentes pessoais há a registar hipertensão arterial e diabetes mellitus não insulino-dependente. O exame objectivo revelou: doente lúcido, idade aparente coincidente com a real; mau estado geral; pulso 80 ppm rítmico, tensão

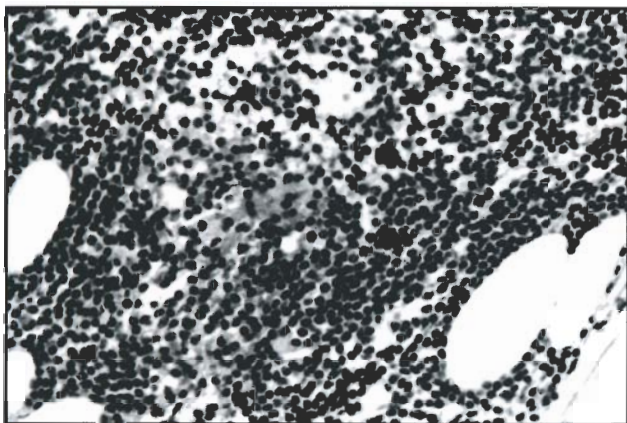
* Assistente Eventual de Medicina Interna

** Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina 2 do Hospital Fernando da Fonseca, Amadora-Sintra

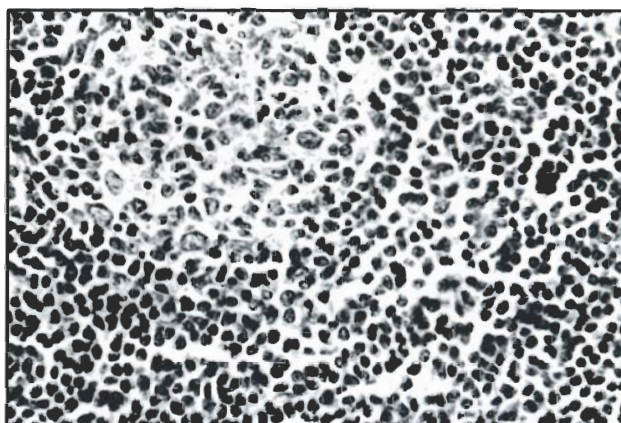
Recebido para publicação a 22.11.97

Figura 1



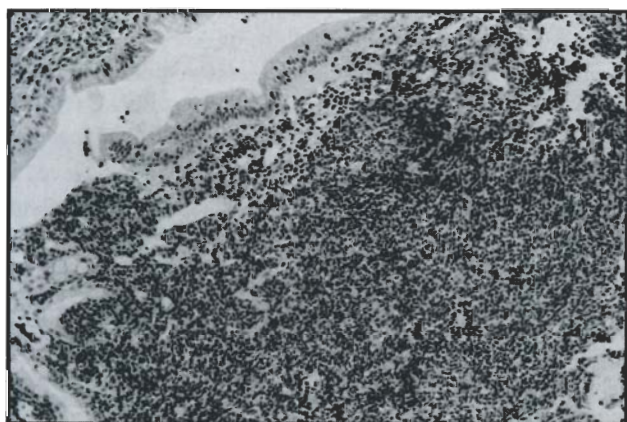
Biópsia óssea- infiltração difusa por pequenos linfócitos

Figura 2



Biópsia ganglionar- proliferação difusa de pequenos linfócitos, fenótipo B

Figura 3



Biópsia duodenal- infiltração difusa por pequenos linfócitos do córion e submucosa

arterial 180/90 mmHg. A observação cardíaca e pulmonar era normal. Na avaliação abdominal destacava-se a presença de uma esplenomegália palpável \pm 10 cm abaixo do rebordo costal. Palpavam-se múltiplas adenopatias nas cadeias ganglionares cervical e supraclavicular de consistência elástica, móveis sobre os planos superficial e profundo.

O hemograma de entrada era o seguinte: GV 3.610.000/mm³, Htc 29%, Hb 9gr/dl, VGM 80fl, HGM 25pg; leucocitos 473000/mm³ (N 13%, L 80%); plaquetas 85000/mm³.

Da avaliação laboratorial inicial destacava-se ainda uma desidrogenase láctica (DHL) 1487 U/L, velocidade de sedimentação de 90mm na 1ª hora, Coombs directo-positivo para a IgG, Coombs indirecto-negativo; doseamento de imunoglobulinas e imunolectroforese das proteínas do soro-normais; b2-microglobulina 9.7 mg/L. A teleradiografia do tórax revelava um infiltrado intersticial bilateral. O electrocardiograma apresentava uma hipertrofia ventricular esquerda por critérios de voltagem.

Foram colocadas as hipóteses diagnósticas de leucémia linfocítica crónica, leucémia prolinfocítica e linfoma, tendo sido iniciada a investigação que incluiu os seguintes exames: 1) mielograma: predomínio de células linfóides (L49%); 8% dessas células apresentam o núcleo de contornos irregulares; 2) biópsia óssea: medula óssea hiper celular com infiltração difusa por pequenos linfócitos (80%). Conclusão: infiltração por linfoma linfocítico (Fig. 1); 3) imunofenotipagem por citometria de fluxo do sangue medular 84% das células tinham o seguinte fenótipo: CD5(+), marcadores para célula B (+) CD19, CD20, CD22; CD23(-), HLADR(+); cadeias leves l (+); cadeias leves k (-); 4) tomografia axial computadorizada toraco-abdominal: adenopatias a nível pré-traqueal, retrocava e janela aorto-pulmonar; esplenomegalia de 18cm com esboço multinodular; adenopatias do hilo hepático, tronco cefálico e confluyente espleno-mesaraico; espessamento parietal gástrico; 5) biópsia ganglionar: proliferação difusa de pequenos linfócitos com núcleos redondos e clivados, fenótipo B; identificam-se ainda histiócitos com citoplasma eosinófilo granular. Conclusão: linfoma do manto, variante difusa (Fig. 2). 6) endoscopia digestiva alta: corpo e antro gástrico com lesões nodulares de dimensões variáveis, recobertas de mucosa hiperemiada; bulbo com aspecto semelhante ao descrito no estômago; 7) histologia da biópsia do bulbo duodenal: infiltração difusa por pequenos linfócitos com atingimento do córion e submucosa consistente com linfoma difuso (Fig. 3).

A observação otorrinolaringológica não mostrou alterações ao nível do anel de Waldeyer.

Após a avaliação descrita concluiu-se estar perante um linfoma do manto, variante difusa, estadio IV de Ann Arbor com polipo linfomatosa do bulbo duodenal.

Fez um primeiro ciclo de quimioterapia com ciclofosfamida, vincristina e prednisona; 15 dias após este ciclo o doente

desenvolveu um quadro de pneumonia bilateral com insuficiência respiratória grave e sépsis a *estafilococos aureus* meticilino-sensível com necessidade de ventilação mecânica durante 12 dias. Nesta altura fez uma broncofibroscopia com lavado bronco-alveolar cujo sedimento era constituído por macrófagos alveolares, polimorfonucleares e 34% de células linfóides em todos os estadios de maturação, mas com predomínio de pequenos linfócitos. A situação clínica evoluiu favoravelmente tendo sido reiniciada a terapêutica do linfoma, optando-se, dada a agressividade clínica deste, fazer novo ciclo de quimioterapia (QT) com ciclofosfamida, vincristina, mitoxantrona e prednisona.

Após 6 ciclos de QT com razoável tolerância, verificou-se aumento de peso, melhoria do “*status performace*”, regressão das adenopatias e da esplenomegália confirmada por TAC toraco-abdominal de controlo. A biópsia óssea mostrou a presença de 20% de células linfóides. A β_2 -microglobulina era 3.7mg/L e a DHL 600U/L.

Discussão

Desde a publicação da última classificação de linfomas, a Working Formulation, em 1982³ têm sido reconhecidas novas neoplasias linfóides usando diversos métodos morfológicos, imunológicos e genéticos. Tem assim, havido dificuldade de as enquadrar utilizando os esquemas de classificação anteriores. Em 1993, em Berlim, decorreu uma reunião de 19 hematologistas que reviram a classificação de linfomas e propuseram uma nova classificação Europeia e Americana⁴ que incluía o linfoma de células do manto. Esta nova entidade foi pela primeira vez descrita em 1974 por Berard e Dorfman⁵ como linfoma linfocítico de diferenciação intermédia, apresentando aspectos morfológicos e imunológicos entre o linfoma linfocítico bem diferenciado e o mal diferenciado. Em 1981, Weisenberger⁶ descreve-o como linfoma intermédio. Em 1982 Weisenberger designa-o como linfoma da zona do manto ou variante folicular do linfoma linfocítico intermediário difuso⁷. Esta entidade é semelhante, se não idêntica ao linfoma centrocítico da classificação de Kiel⁸. A designação de linfoma de células do manto foi introduzida recentemente, em 1992, no sentido de reduzir a confusão semântica até aqui existente em relação a este linfoma⁸.

Há autores que sugerem que a zona do manto representa um “pool” de linfócitos de longa duração em torno dos centros germinativos. Howard e colegas mostraram que os linfócitos desta zona correspondiam a linfócitos B recirculantes que residem primariamente nos folículos e no manto dos folículos⁹ Strober sugeriu que estas células são linfócitos B de memória⁹

O linfoma de células do manto caracteriza-se morfológicamente por uma população monótona de pequenos e médios linfócitos de núcleo irregular ou clivado, cromatina laxa, citoplasma escasso pálido que proliferam

em torno de centros germinativos normais residuais, num padrão de zona do manto expandido. Identificam-se três variantes: nodular, difusa e blástica com implicações prognósticas. Cerca de 2/3 dos doentes com linfoma de células do manto têm histiócitos com citoplasma eosinófilo granular dando o aspecto de “céu estrelado”^{5,10,11}.

O exame histológico do gânglio linfático do nosso doente apresentava uma proliferação de pequenos linfócitos com núcleos redondos e clivados, padrão difuso, identificando-se ainda histiócitos com citoplasma eosinófilo. No sub-tipo histológico blástico as células são grandes com cromatina finamente dispersa¹². Norton et al. verificaram em biópsias ganglionares sucessivas de doentes com este tipo de linfoma, transformação blástica em cerca de 17% dos doentes¹². Por vezes os linfócitos são bem diferenciados tornando difícil em termos morfológicos o diagnóstico diferencial com o linfoma de pequenos linfócitos/ leucémia linfática crónica¹¹.

Os estudos imunofenotípicos, nomeadamente por citometria de fluxo têm-se mostrado muito úteis no diagnóstico diferencial entre o linfoma de células do manto e outros linfomas não Hodgkin. Caracteristicamente estes linfócitos têm antigénios de superfície pan-célula B (CD19, CD20, CD22), têm o antigénio pan-célula T, CD5, cadeias leves monoclonais com uma proporção de cadeias leves C superior às cadeias k e imunoglobulinas IgM na superfície. A ausência do antigénio CD23 é no entanto, o aspecto mais característico, sendo um marcador muito útil na subclassificação das doenças linfoproliferativas de células B CD5 positivas, nomeadamente servindo de diagnóstico diferencial dos linfomas de pequenos linfócitos^{5,11,12,13}.

Estes linfomas apresentam frequentemente translocações cromossómicas¹, sendo uma das mais características a T (11:14) que envolve o proto-oncogene bcl 1 do braço longo do cromossoma 11 e o gene do cromossoma 14 que codifica as cadeias pesadas de imunoglobulinas. Esta translocação resulta na expressão do gene PRAD1 que codifica a ciclina D1, que tem um papel importante na tumorigénese das doenças linfoproliferativas B^{2,4,14,15}. Esta translocação pode ser detectada através da análise pela “Polymerase Chain Reaction” (PCR)¹⁴.

O linfoma de células do manto corresponde a 2.4-4% de todos os linfomas não Hodgkin nos EUA e 7-9% na Europa⁴.

As características clínicas e biológicas destes linfomas são relativamente uniformes⁴. A idade média dos doentes é de 60 anos, sendo que 86% são do sexo masculino^{4,5}. Habitualmente apresentam-se num estadio avançado (estadio III/IV de Ann Arbor), com adenopatias generalizadas, envolvimento hepático e da medula óssea⁵; menos de metade dos doentes apresenta sintomas B⁵. A esplenomegalia está presente em 60% dos doentes. O envolvimento extra-ganglionar também é comum sobretudo o tracto gastrointestinal por vezes na forma de polipose

linfomatosa múltipla⁵ como acontecia no nosso doente.

A polipose linfomatosa é uma entidade clínico-patológica inicialmente descrita em 1961¹⁶; em 1984 separaram-na de outros linfomas gastrointestinais primários devido ao seu pior prognóstico, sendo considerado o equivalente dos linfomas da zona do manto dos gânglios linfáticos¹⁶.

Em termos laboratoriais a anemia não é rara, enquanto que a trombocitopenia ocorre em menos de 15% dos doentes⁵, como foi o caso do nosso doente. A linfocitose no sangue periférico ocorre em 20-40% dos casos, embora contagens absolutas superiores a 20.000/mm³ como se verificava no nosso doente sejam raras. A presença de um teste de Coombs positivo como ocorre no caso clínico que apresentamos também é raro.

Na Tabela I apresentamos os aspectos clínico-laboratoriais mais importantes do linfoma de células do

Tabela I

Aspectos clínicos (Mantle Cell Lymphoma- an entity comes of age; Blood 1996;87: 4483-4494)

Idade média	60A
M/F	4:1
Adenopatias generalizadas	90%
Esplenomegália	60%
Hepatomegália	30%
Linfocitose no sangue periférico	30%
Infiltração MO*	80%
Envolvimento gastrointestinal	20%
EstadioIII/IV(AnnArbor)	90%
Sintomas B	40%
↑LDH	40%
↑β2-microglobulina	55%

* MO-medula óssea

manto⁵.

Em termos de sobrevida comporta-se como os linfomas de intermédio e alto grau de malignidade e, em relação à sobrevida, livre de progressão como os linfomas de baixo grau de malignidade¹⁷. A sobrevida média destes doentes varia entre 3-4 anos; os doentes com o padrão histológico nodular têm uma sobrevida superior aos doentes com padrão difuso⁵.

O uso de quimioterapia combinada de primeira geração sem antraciclina produz taxas de remissão completa entre 20-40%⁵. Meusers et al. conseguiram taxas de remissão completa de 58% empregando uma combinação de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona⁵ sem no entanto se obter remissões a longo prazo ou cura. A experiência com análogos das purinas, fludarabina e 2 deoxicoformicina e α-interferon tem sido desapontadora⁵. Em suma, ainda não se estabeleceu um esquema de tratamento de primeira linha com maior percentagem de respostas completas e sobrevidas a longo prazo¹⁷.

Há um certo número de aspectos clínico-laboratoriais e patológicos preditivos de mau prognóstico nestes doentes: idade, estadio avançado, subtipo histológico difuso e blástico, presença de sintomas B, mau estado geral, β2-microglobulina elevada⁵. O nosso doente tem uma forma de linfoma de células do manto de mau prognóstico. Para além do envolvimento do tracto gastro-intestinal é de salientar que no nosso doente, não é de excluir o envolvimento pulmonar o que é corroborado por um lavado broncoalveolar que revelava a presença de 34% de pequenos linfócitos.

No caso clínico que descrevemos, e dado os factores de mau prognóstico que apresentava, optamos por fazer um esquema de quimioterapia combinada com ciclofosfamida, vincristina, mitoxantrona e prednisolona, apresentando-se em remissão parcial após 7 ciclos de quimioterapia.

Bibliografia

1. Foon KA, Fisher RI. Lymphomas. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. Williams Hematology 5th ed. New York. Mc Graw-Hill 1995: 1076-1096.
2. Fisher RI, Daghberg S, Nathwani BN, Banks PM, Miller TP, Grogan TM. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: Mantle Cell Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma(including the mucosa- associated lymphoid tissue and monocytoid B- cell subcategories). A southwest oncology group study. Blood 1995; 85(4):1075-1082.
3. The non Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute Sponsored Study of classification of non-Hodgkin's Lymphoma.: summary and classification of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49: 2112-2135.
4. Harris NL, Jaffe ES, 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.
5. Weisenburger DD, Armitage JO. Mantle Cell Lymphoma- an entity comes of age. Blood 1996; 87(11): 4483-4494.
6. Weisenburger DD, Nathwani BN, Diamond LW, Winberg CD, Rappaport H. Malignant Lymphoma Intermediate Lymphocytic type: A clinicopathologic study of 42 cases. Cancer 1981; 48: 1415-1425.
7. Weisenburger DD, Kim H, Rappaport H. Mantle-Zone Lymphoma: A follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. Cancer 1982; 49: 1429-1438.
8. Banks PM, Chan J, Cleary ML et al. Mantle Cell Lymphoma. A proposal of unification of morphologic, immunologic and molecular data. Am J Surg Pathol 1992; 16: 637-640.
9. Weisenburger DD. Mantle-Zone Lymphoma. An Immunohistologic Study. Cancer 1984; 53: 1037-1080.
10. Duggan MJ, Weisenburger DD, Ye YL et al. Mantle Zone Lymphoma. A clinicopathologic Study of 22 cases. Cancer 1990; 62: 522-529.
11. Sun T, Susin M. Follicular Lymphoma VS Follicular Hyperplasia VS Mantle Cell Lymphoma. Differential diagnosis of Lymphoid disorders. Igaku-Shoin. New- York 1996; 90-101.

12. Norton AJ, Mathews J, Pappa V, Shamash J, Love S, Rohatiner AZS, Lister TA. Mantle Cell Lymphoma: Natural history defined in a serially biopsied population over a 20 year period. *Ann Oncol* 1995; 6: 249-256.
13. Killo MN, Dorfman DM. The utility of flow cytometric immunophenotypic analysis in the distinction of small lymphocytic lymphoma/ chronic lymphocytic leukemia from Mantle Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1996; 105(4) : 451-457.
14. Garcia CJ, Cabanillon F. Mantle Cell Lymphoma: a lymphoproliferative disorder associated with aberrant T function of the cell cycle. *Leukemia* 1996; 10 (2); 78-83.
15. Molot RJ, Meeker TC, Wittwer CT et al. Antigen Expression and Polymerase Chain Reaction amplification of Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 1994; 83(6): 1626-1631.
16. Lavergne A, Broulanad JP, Launay E, Nemeth J, Fourmestraux AR, Galian A. Multiple Lymphomatous Polyposis of gastrointestinal tract. *Cancer* 1994; 74:3042-3050.
17. Teodonovic I, Pittalug S, Nelemans JCK et al. Efficacy of four different regimens in 64 Mantle-Cell Lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non- Hodgkin's Lymphoma subtypes. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2819-2826.

Agradecimentos

Agradecemos à Dr^a Salette Silva, directora do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Fernando Fonseca, que amavelmente nos cedeu as fotografias do exame histológico da biópsia ganglionar, óssea e duodeno.