

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B ENTÉRICO: RELATO DE CASO

ENTERIC DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: CASE REPORT

Emily Karoline Araujo Nonato Dos Santos ^{1*}; Agnes Zanotto Manoel ²; Poliana Zanotto Manoel ²; Julia Costa Linhares ³; Samya Hamad Mehanna ⁴

1. Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR), Acadêmica de Medicina. 2. Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Acadêmica de Medicina. 3. Hospital Erasto Gaertner (Liga Paranaense de Combate ao Câncer), Médica patologista. 4. Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR), Mestre em Ensino de Ciências da Saúde e Docente de Patologia do curso de Medicina.

*<mailto:emilynatoaraujo@gmail.com>

RESUMO

INTRODUÇÃO: O linfoma é uma neoplasia maligna originada de uma proliferação anormal de linfócitos que pode acometer gânglios linfáticos ou outros órgãos. Esta entidade representa cerca de 5% das doenças oncológicas e pode ser classificada em: linfoma Hodgkin e linfoma não Hodgkin. O linfoma primário gastrointestinal é raro, representando de 10% a 20% dos casos de linfoma extranodal. Sua principal origem é nas células B, sendo o subtipo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) a forma mais frequente. Os acometidos, normalmente, são do sexo masculino após os 55 anos. **RELATO:** Mulher, 57 anos, procurou atendimento médico após quadros de inapetência, dor e distensão abdominal, constipação, diarreia e vômito. Após avaliação, suspeitou-se de um quadro de abdome agudo e foi solicitada tomografia de abdome que identificou formação expansiva na alça ileal associado a suboclusão intestinal. A paciente foi submetida a uma laparotomia exploratória em que realizou-se enterectomia. A análise anatomopatológica e imuno-histoquímica identificou a lesão como LDGCB primário entérico. Após tratamento quimioterápico composto por seis ciclos de R-CHOP, foi possível a remissão da doença. **DISCUSSÃO:** Os cânceres primários do intestino delgado são raros, representando menos de 2% de todas as neoplasias gastrointestinais. A apresentação dos linfomas nesta região pode ser inespecífica. Por este motivo, os exames de imagem são importantes para o diagnóstico, porém, para a confirmação é necessário a análise histopatológica da lesão. O tratamento geralmente envolve quimioterapia e rituximab, além da ressecção cirúrgica do tumor, e o prognóstico depende do subtipo histológico, com piores resultados em linfomas de alto grau, como o LDGCB. **CONCLUSÃO:** Linfoma primário entérico é uma condição incomum e agressiva, com sintomatologia inespecífica, por isso relatar entidades patológicas como esta é importante para informar os profissionais de saúde sobre a temática e contribuir para a difusão de conhecimento sobre o assunto.

PALAVRAS-CHAVE: Linfoma de Células B; Linfoma não Hodgkin; Imuno-Histoquímica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lymphoma is a malignant neoplasm originating from abnormal proliferation of lymphocytes that can affect lymph nodes or other organs. This entity represents about 5% of oncological diseases and can be classified as Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. Primary gastrointestinal lymphoma is rare, accounting for 10% to 20% of extranodal lymphoma cases. Its main origin is in B-cells, with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) being the most frequent subtype. Affected individuals are typically male and over 55 years old. **CASE REPORT:** A 57-year-old woman sought medical attention due to symptoms of anorexia, abdominal pain, distension, constipation, diarrhea, and vomiting. After evaluation, acute abdomen was suspected, and an abdominal tomography was requested, which revealed an expansive lesion in the ileal loop associated with intestinal sub occlusion. The patient underwent exploratory laparotomy with enterectomy. Anatomopathological and immunohistochemical analysis identified the lesion as primary enteric DLBCL. Remission of the disease was achieved after a chemotherapy treatment consisting of six cycles of R-CHOP. **DISCUSSION:** Primary cancers of the small intestine are rare, accounting for less than 2% of all gastrointestinal neoplasms. The presentation of lymphomas in this region can be nonspecific. Therefore, imaging exams are important for diagnosis, but histopathological analysis of the lesion is necessary for confirmation. Treatment typically involves chemotherapy and rituximab, along with surgical resection of the tumor. Prognosis depends on the histological subtype, with worse outcomes observed in high-grade lymphomas such as DLBCL. **CONCLUSION:** Primary enteric lymphoma is an uncommon and aggressive condition with nonspecific symptoms. Reporting pathological entities like this is important to inform healthcare professionals about the topic and contribute to the dissemination of knowledge in this field.

KEYWORDS: *Lymphoma B-Cell; Lymphoma Non-Hodgkin; Immunohistochemistry.*

INTRODUÇÃO

O linfoma pertence a um grupo de neoplasias malignas de caráter heterogêneo decorrente de acúmulo e proliferação excessivas de linfócitos (B, T ou Natural-Killer) devido a alterações no DNA (Ácido desoxirribonucleico) desses tipos celulares, resultando em formações de massas tumorais nos gânglios linfáticos (acometimento intra-nodal) ou em outras topografias do organismo (acometimento extranodal).^{1,2}

Ainda, correspondem a cerca de 5% das doenças oncológicas, sendo categorizados em dois grupos principais: linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin. O tipo não Hodgkin é mais comum, sendo o subtipo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) responsável por 25-30% dos casos.²

O trato gastrointestinal é o local mais comum de envolvimento por linfoma extranodal representando de 10-20% de todos os casos, sendo a maioria do tipo não Hodgkin (NH).³ O linfoma gastrointestinal é uma entidade linfoproliferativa pouco frequente e, na maioria das vezes, é secundário a doenças nodais disseminadas, por este motivo o seu aparecimento como primário no trato gastrointestinal é considerado raro.⁴

Em relação à histopatologia, mais de 95% dos linfomas gastrointestinais primários são os de origem nas células B ou de mucosa associada ao tecido linfoide (MALT) e estão divididos em tumores de baixo grau e de alto grau.⁵ O LDGCB possui

um caráter agressivo, sendo considerado a forma mais frequente na fase adulta de linfoma gastrointestinal primário, com discreta predominância na população masculina. A grande parte destes pacientes manifesta a doença depois dos 55 anos de idade, sendo a idade média de diagnóstico em torno dos 64 anos.⁶

Nota-se a importância clínica deste relato na educação médica devido a raridade, agressividade e sintomatologia inespecífica da doença que necessita então de diagnóstico precoce e preciso. Sendo assim, é de suma importância descrever sobre o assunto, com o intuito de difundir informações por meio da apresentação em uma paciente portadora de linfoma atendida em um Hospital Universitário de Curitiba. Nesse contexto, este trabalho tem por objetivo detalhar as características do caso de linfoma difuso de grandes células B primário entérico que provocou suboclusão da luz intestinal em uma mulher de 57 anos.

RELATO DO CASO

Mulher, 57 anos, diabética e hipertensa, procurou o serviço de atendimento médico após 3 meses de inapetência, dor e distensão abdominal, referindo constipação nos 7 dias anteriores à consulta, além de alguns episódios de diarreia e vômito. Após avaliação clínica, suspeitou-se de um quadro de abdome agudo. Por este motivo, foi solicitado tomografia de abdome com contraste que identificou distensão de alças entéricas com

conteúdo líquido formando nível em alguns segmentos, destacando-se espessamento da parede e realce concêntrico com filamento intraluminal no íleo distal com comprimento de cerca de 60 mm associado a leve densificação dos planos adiposos adjacentes. Além disso, foi sinalizada a possibilidade de suboclusão intestinal ocasionada por formação expansiva na alça ileal localizada ao nível da fossa ilíaca direita (Figura 1). Os linfonodos na raiz do mesentério estavam proeminentes. O fígado apresentava dimensões normais, com contornos lobulados e densidade heterogênea.

FIGURA 1. Tomografia de Abdômen. Na imagem, observa-se espessamento da parede de íleo distal ocasionando suboclusão intestinal, identificada pela seta em vermelho.

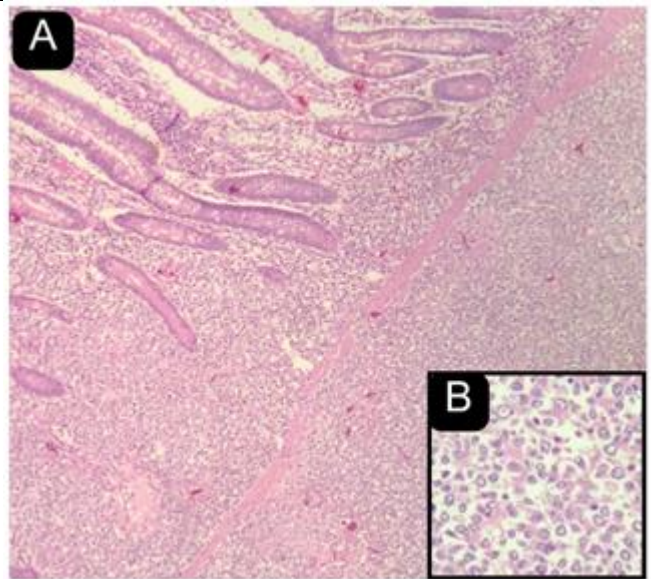


Fonte: Autoria dos pesquisadores.

A partir dos achados, a paciente foi submetida a laparotomia exploratória, e posteriormente a enterectomia. No intraoperatório, foi identificada massa endurecida de 5 cm de diâmetro na porção de íleo terminal à 60 cm da válvula íleo cecal, linfonomegalia em mesentério e alças de intestino delgado espessas.

A peça cirúrgica foi enviada ao laboratório de Patologia. A análise macroscópica, constatou segmento de intestino delgado medindo 49,0 cm de comprimento, e, aos cortes, presença de lesão esbranquiçada e irregular na parede intestinal, com ulceração da mucosa, medindo 5,0 cm no maior eixo, associado a identificação de múltiplas estruturas nodulares firmes e esbranquiçadas dissecadas de tecido adiposo perientérico. Já no exame microscópico, notou-se que a lesão entérica correspondia a neoplasia maligna pouco diferenciada de células redondas e azuis (Figura 2), somado a presença de um linfonodo alterado pelo mesmo padrão histológico.

FIGURA 2. Lâmina Histopatológica. Microscopicamente, temos a presença de neoplasia composta por células arredondadas e basófilicas (características nucleares observadas na figura B no maior aumento) infiltrando a parede entérica.



Microscopia Óptica, Hematoxilina e Eosina, A: 100x, B: 400x.
Fonte: Autoria dos pesquisadores.

A avaliação da lesão foi complementada com estudo imunohistoquímico, sendo negativa para anticorpos de citoqueratinas (CKAE1/AE3), CDX2 e marcadores de linfócitos T, e demonstrando positividade para LCA, CD20, CD10, Bcl6, Bcl2 e MUM1 e com índice proliferativo (Ki-67) de 98% nas células neoplásicas. Dessa forma, o quadro morfológico associado ao perfil imunohistoquímico foi condizente com linfoma difuso de grandes células B do tipo centro germinativo.

Ademais, para o correto estadiamento do Linfoma, realizou-se biópsia de medula óssea, não sendo observada infiltração medular pela neoplasia. A paciente apresentou boa evolução ao ser submetida a tratamento quimioterápico composto por 6 ciclos de R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona), estando assintomática e sem evidências de recidiva mesmo após 2,5 anos.

DISCUSSÃO

Os cânceres primários de intestino delgado são muito raros, correspondendo a menos de 2% de todas as malignidades gastrointestinais. Ao analisar o linfoma de intestino delgado, esta entidade representa de 15-20% de todas as neoplasias malignas intestinais desta região.³ Os linfomas podem ser encontrados em qualquer parte do trato gastrointestinal, entretanto originam-se preferencialmente no estômago, seguido então pelo acometimento do intestino delgado e região íleo cecal.⁶

A apresentação clínica dos linfomas que acometem o intestino delgado pode ser inespecífica e os sintomas referidos incluem: dor abdominal, vômitos, diarreia, náusea, perda de peso e de forma mais incomum podem haver também sintomas agudos de obstrução intestinal.⁷ Entretanto os sintomas de obstrução intestinal podem não ser específicos, como no caso da paciente relatada, por isso há importância de realização de exames complementares e atenção para os diagnósticos diferenciais que incluem: neoplasia epiteliais, como adenocarcinomas, e situações não neoplásicas abrangendo enterites infecciosas ou inflamatórias.⁶

Para categorizar o linfoma como gastrointestinal primário podemos utilizar os critérios de Dawson, que compreendem: ausência de acometimento de linfonodos periféricos palpáveis no início da apresentação clínica da doença, ausência de alargamento dos linfonodos mediastinais, contagem diferencial e total dos leucócitos com valores normais, preponderância de lesões restritas ao trato gastrointestinal no momento da laparotomia ou associada apenas ao acometimento dos linfonodos das imediações e não envolvimento dos linfonodos à distância, como do fígado e baço.⁸

Nos exames de imagem, o tumor aparece como uma lesão grande e volumosa centrada em submucosa entérica. Quando utiliza-se bário, além de observar as características anteriormente citadas, nota-se mais claramente o espessamento difuso ou estreitamento circunferencial da parede intestinal do segmento acometido pela neoplasia, que também pode ser observado durante a ultrassonografia (hipoecoico). Já na ressonância magnética, apesar de não ter sido realizada nesse caso, pode ser melhor analisado presença ou não de linfadenopatia mesentérica, dilatação aneurismática e obstrução intestinal, a última inclusive pouco observada em linfomas entéricos.⁶ O diagnóstico definitivo requer análise histopatológica da lesão, muitas vezes com necessidade de posterior estudo imunoistoquímico para correta imunofenotipagem.⁹

Macroscopicamente, o LDGCB do trato gastrointestinal apresenta-se como uma lesão em forma de massa que pode conter áreas de ulceração nas regiões em que a mucosa encontra-se com penetração de células linfomatosas. Geralmente, ocorre infiltração na parede intestinal desde a submucosa até a serosa, podendo haver invasão de estruturas adjacentes. Já a nível microscópico, é observado a proliferação difusa de grandes células linfóides que apresentam núcleos com o dobro do tamanho habitual dos linfócitos e infiltração da lâmina própria com desorganização da arquitetura mural, sem desmoplasia perilesional.⁶

Para confirmar o diagnóstico de LDGCB, o uso da imunoistoquímica é essencial, a qual é capaz de identificar, na maioria das vezes, um padrão de expressão positivo do marcador CD20 nas células neoplásica demonstrando seu imunofenótipo tipo B.⁹ Aplicando-se o algoritmo de Hans, é possível

classificar os linfomas de células B (LCB) em centro germinativo (CG) e não centro germinativo (NCG). Para isto, são utilizados os marcadores CD10, BCL6 e MUM1. Na presença de CD10+, o LGB é classificado como CG. Já diante da negatividade para CD10, na constatação de BCL6+ e MUM1- também será definido como CG.¹⁰ O anticorpo Ki-67 é útil para análise do índice proliferativo da neoplasia, sendo frequentemente altos com imunomarcção em torno de 70% na maioria dos casos.¹¹

O tratamento, em geral, a ser implementado inclui associação de quimioterapia e rituximabe (R-CHOP), com bons resultados clínicos, acompanhado de ressecção cirúrgica da neoplasia para maior parte dos subtipos de linfoma. O prognóstico depende do subtipo histológico, sendo pior nos linfomas de alto grau – como difuso de grandes células B, e também a depender do estadiamento do paciente, sendo a classificação Ann Arbor modificada a mais utilizada para tal finalidade. Por fim, há um alto índice de recidiva se não for instituída a terapêutica adequada.¹²

CONCLUSÃO

Apesar de ser uma condição pouco comum, é essencial tratar com atenção o linfoma primário entérico, uma vez que tal entidade pode ser inclusive mais agressiva que outros cânceres que acometem a região. O sucesso da terapêutica da doença depende principalmente do diagnóstico precoce, que pode ser difícil devido à falta de sintomatologia específica, como no caso descrito, por este motivo os exames de imagem com tomografia de abdômen e posterior análise anatomopatológica da lesão são essenciais. Além disso, o uso da imunoistoquímica é importante para confirmação e classificação do linfoma. A quimioterapia complementar, realizada após ressecção cirúrgica pelo método R-CHOP, tem demonstrado resultados positivos e pode ser comprovada pela paciente do caso. Por fim, como o linfoma primário de trato gastrointestinal é raro, torna-se importante relatar os aspectos clínicos e ferramentas diagnósticas da doença para difusão de conhecimento específico sobre a temática.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os pesquisadores afirmam que não há conflitos de interesse nesta pesquisa.

FINANCIAMENTO

Não se aplica nenhuma fonte de financiamento.

REFERÊNCIAS

1. Bueno JV, Bueno AC, Moraes Filho PE, Costa LE, Costa JV, Almeida PP, et al. O diagnóstico precoce em pacientes portadores de linfoma de hodgkin e não hodgkin: Uma revisão de literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2023; 9(5): 1035–45.
2. Jamil A, Mukkamalla SKR. Lymphoma. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809661/>
3. Yamila CC, Yamily CP, Nancy CG, Giselle CM, Amuny MR. Linfoma primario de intestino delgado: Reporte de un caso. In *Enfoque multidisciplinario paciente oncológico* [internet]; 2021 [cited 2023 jun 9]. Available from: <https://oncocienfuegos2021.sld.cu/index.php/oncocfg/conferencias/paper/view/134/0>
4. Lightner AL, Kelly KJ, Lowndes BR, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma of the small and large intestines: a systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2015; 20: 827-839.
5. Botelho LFB, Medeiros MFB, Souza RCS. Linfoma Primário De Estômago Difuso De Grandes Células B-Um Relato De Caso. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. 2017;18:77-79.
6. Mannig MA, Wahab A, Bainbridge A, et al. Gastrointestinal lymphoma radiologic-pathologic correlation. *Radiol Clin North Am*. 2016; 54(4): 765-784.
7. Olszewska-Szopa M, Wrobel T. Linfomas não-Hodgkin gastrointestinais. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(8): 1119-1124.
8. Facundo Navia H, Manrique ME. Linfoma primario del intestino delgado: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista colombiana de Gastroenterología*. 2017; 32(1): 65-71.
9. Zhang X, Aguilera N. New immunohistochemistry for B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138(12): 1666-1672.
10. Rohilla M, Garg S, Bal A, et al. Application of Hans Algorithm for Subcategorization of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytology. *Acta Cytol*. 2022; 66(1):14-22.
11. Ok CY, Medeiros LJ. High-grade B-cell lymphoma: a term re-purposed in the revised WHO classification. *Pathology*. 2020; 52(1): 68-77.
12. Tanaka Y, Narita K, Matsushita M, et al. Spontaneous regression of diffuse large B-cell lymphoma in the small intestine with multiple lymphadenopathy. *J Clin Exp Hematop*. 2019; 59(1): 17-21.