

Linfoma ocular de células B da zona marginal: relato de caso e revisão da literatura

Ocular B-cell marginal zone lymphoma: case report and literature review

Rafaela Freiria Mateus¹, Bruna de Moraes Camisa¹, Francine Zanella Miotto¹, Julia Ricardi Scherer¹, Mariana Juliato Becker¹, Wener Augusto da Silva²

RESUMO

Paciente feminina, 70 anos, apresentou-se com queixas de prurido ocular à esquerda, lacrimejamento e hiperemia há 2 meses. Ao exame físico, apenas hiperemia conjuntival discreta. Foi solicitada biópsia, que sugeriu a hipótese de pseudolinfoma pela insuficiência de critérios classificatórios. Após um ano a paciente retornou com os mesmos sintomas e proptose ocular à esquerda, associado a proliferação de aspecto linfático em conjuntiva bulbar, com presença de vasos sanguíneos, ocupando toda região superior e maior parte da medial, se estendendo até o limbo, sem oclusão do eixo visual e mobilidade ocular extrínseca preservada. Nova biópsia e imuno-histoquímica, foram compatíveis com linfoma de células B da zona marginal. Foram realizadas tomografias computadorizadas (TC) de crânio, pescoço e órbitas, revelando aumento do volume do músculo reto superior esquerdo, com intensa impregnação pelo contraste, acometendo ventre e tendão, com borramento de gordura adjacente. Foram programados 6 ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona, CHOP, a cada 21 dias. Houve melhora dos sintomas oculares após o primeiro ciclo. Após o quarto, nova TC de órbitas evidenciou regressão do espessamento do músculo reto superior esquerdo, ainda melhor na TC realizada após o sexto ciclo. Os linfomas MALT são responsáveis por 5-17% de todos os casos de LNH, respondem por mais de 90% dos linfomas que acometem os anexos oculares, mas podem se originar em diversos tecidos. Devido a raridade da doença, carecem estudos prospectivos randomizados que definam um consenso terapêutico. A literatura sugere que o tratamento deve ser individualizado.

Descritores: Linfoma ocular; Linfoma não-Hodgkin; Linfoma MALT; Hiperplasia linfoide; Pseudolinfoma; Relatos de casos

ABSTRACT

Female patient, 70 years old, presented with complaints of left eye pruritus, tearing and redness, for 2 months. Physical examination revealed only mild conjunctival hyperemia. Biopsy was ordered, and suggested the hypothesis pseudo lymphoma by insufficient classification criteria. After a year, the patient returned with the same symptoms, and left ocular proptosis associated with lymphatic aspect of proliferation in bulbar conjunctiva, with the presence of blood vessels, occupying the entire upper region and most of the medial, extending into the limbo without occlusion the visual axis, extrinsic ocular motility preserved. Another biopsy and immunohistochemistry were compatible with a B cell marginal zone lymphoma. Tomographic studies of cranium, neck and orbits were performed, and the orbit showed enlargement of the left superior rectus muscle volume, with intense contrast uptake, affecting belly and tendon and blurring of adjacent fat. Six cycles of chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone, CHOP, were done every 21 days. There was improvement in ocular symptoms after the first cycle. After the fourth, new scans from the orbits revealed regression of thickening of the left superior rectus muscle, and even better after the sixth cycle. The MALT lymphomas account for 5-17% of all cases of NHL, accounting for over 90% of lymphomas affecting the eye attachments, but can originate in different tissues. Due to the rarity of the disease, there are no randomized prospective studies to define a therapeutic consensus. The literature suggests that treatment should be individualized.

Keywords: Ocular lymphoma; non-Hodgkin's lymphoma; MALT lymphoma; Lymphoid hyperplasia; Pseudolymphoma; Case reports

¹ Curso Acadêmico de Medicina, Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel, Paraná, Brasil.

² Disciplina de Hematologia, Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel, Paraná, Brasil.

Local de realização da pesquisa: O presente trabalho foi realizado no CEONC – Centro de Oncologia Cascavel, Cascavel, PR, Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido para publicação em 25/03/2015 - Aceito para publicação em 28/06/2015

INTRODUÇÃO

O linfoma orbitário é raro e compreende aproximadamente 10% de todas as neoplasias orbitais. A maioria dos linfomas não Hodgkin (LNH) dos anexos oculares são linfomas extranodais de células B da zona marginal, também conhecidos como linfomas MALT. (1-4)

Linfomas da zona marginal (LZM) se originam de linfócitos B de memória normalmente presentes em um compartimento micro-anatômico distinto chamado de zona marginal nos folículos linfoides secundários. De acordo com o sítio de origem e características moleculares podem ser classificados em 3 subtipos de acordo com a Organização Mundial da Saúde: linfoma da zona marginal extranodal do tecido linfóide associado a mucosa (MALT), linfoma da zona marginal esplênico e linfoma da zona marginal nodal. (5)

Os linfomas MALT são responsáveis por 5-17% de todos os casos de LNH, dependendo da série. (6) Em relação aos sítios de acometimento, respondem por 50% de todos os linfomas gástricos e mais de 90% dos linfomas que acometem os anexos oculares, mas podem se originar em muitos outros tecidos epiteliais como glândula salivar, tireóide, pulmão, mama, pele, fígado, intestino delgado, sistema urogenital e dura-máter. A maioria dos casos envolve adultos, com mais de 60 anos, com uma leve predominância pelo sexo feminino. (7-9)

Postula-se que a hiperplasia linfóide ocorra em resposta a estimulação por antígenos, seguida por eventos oncogênicos adicionais, incluindo alterações cromossômicas que perpetuam o desenvolvimento da doença. (10) Foram encontradas 4 translocações cromossômicas recorrentes: t(11;18) (q21;q21), t(14;18)(q32;q21), t(1;14)(p22;q32) e t(3;14)(p13;q32) que resultam em ativação do NF-Kappa B, fator implicado na sobrevivência dessas células. (11-13)

Uma variedade de doenças autoimunes tem sido associada ao desenvolvimento dos LZM, como artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose de Wegener e tireoidite de Hashimoto, sendo que mecanismos autoimunes podem ter seu papel na patogênese. (14)

Este trabalho objetiva descrever um caso de linfoma de células B da zona marginal ocular, enfatizando as características clínico epidemiológicas e as opções de tratamento descritas na literatura, uma vez que não existem estudos randomizados prospectivos comparando as opções terapêuticas.

RELATO DE CASO

Paciente feminino, 70 anos, procurou atendimento em fevereiro de 2012, com queixas de prurido ocular à esquerda, lacrimejamento e hiperemia há 2 meses. Ao exame físico, apenas hiperemia conjuntival discreta. À biomicroscopia do olho esquerdo, densidade endotelial diminuída para a idade. Foi solicitada biópsia, cuja amostra representava tenon de região limbar, mucosa e membrana intermuscular, onde foi realizada imuno-histoquímica, que identificou infiltração linfoepitelial, sugerindo a hipótese de pseudolinfoma pela insuficiência de critérios classificatórios. Houve perda de seguimento, até que em setembro de 2013 a paciente retornou com os mesmos sintomas e proptose ocular à esquerda, associado a extensa proliferação de aspecto linfático em conjuntiva bulbar (Figuras 1A e 1B), com presença de vasos sanguíneos, ocupando toda região superior e maior parte da medial, se estendendo até o limbo, porém sem oclusão do eixo visual e mobilidade

ocular extrínseca preservada. Optou-se por nova biópsia (Figuras 2-4) e imuno-histoquímica (Tabela 1), que se apresentou compatível com linfoma de células B da zona marginal extra nodal. Foram realizados estudos com tomografia computadorizada (TC) de crânio, pescoço e órbitas, revelando achado isolado de aumento do volume do músculo reto superior esquerdo, com intensa impregnação pelo contraste, acometendo ventre e tendão, com borramento de gordura adjacente (Figuras 5A e 5B). Uma vez identificada natureza localizada da doença, estágio IE (Ann Arbor System) e considerando a localização da lesão, foram programados 6 ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona, CHOP, a cada 21 dias. A paciente evoluiu com melhora dos sintomas oculares e regressão da proliferação em conjuntiva bulbar já após o primeiro ciclo. Após o quarto, nova TC de órbitas evidenciou regressão do espessamento do músculo reto superior esquerdo, que estava ainda melhor na TC realizada após o sexto ciclo (Figuras 6A e 6B).

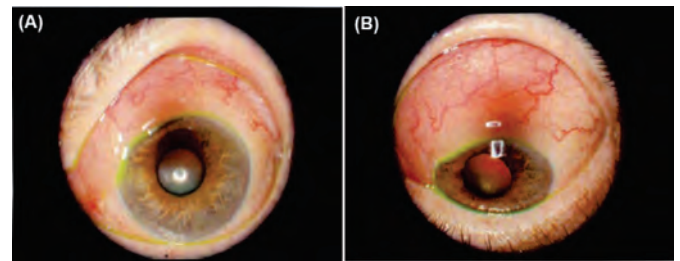


Figura 1: Extensa proliferação de aspecto linfático em conjuntiva bulbar, observada em posição neutra (A) e infradução (B), localizada em olho esquerdo

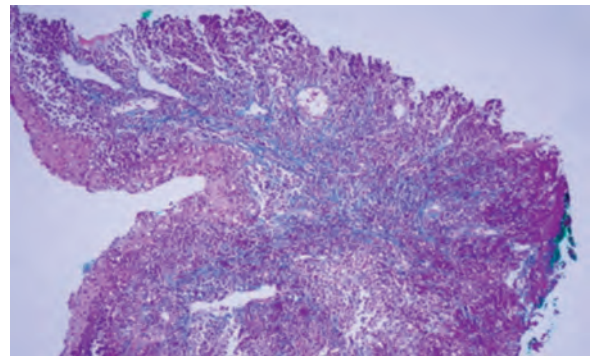


Figura 2: Linfócitos pequenos infiltrando difusamente o estroma e o epitélio da conjuntiva (H&EX100).

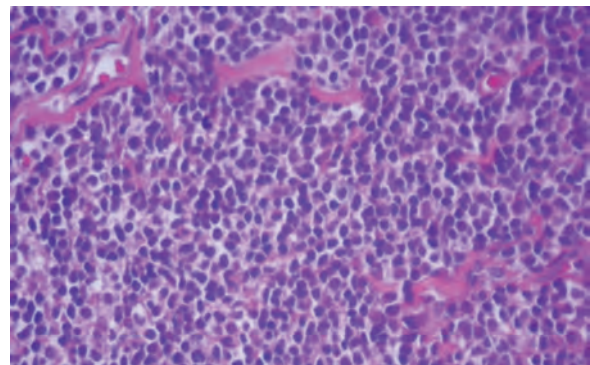


Figura 3: Detalhe dos linfócitos neoplásicos pequenos, arredondados apresentando condensação cromatínica e infiltração difusa entre os septos do estroma conjuntival (H&EX400).

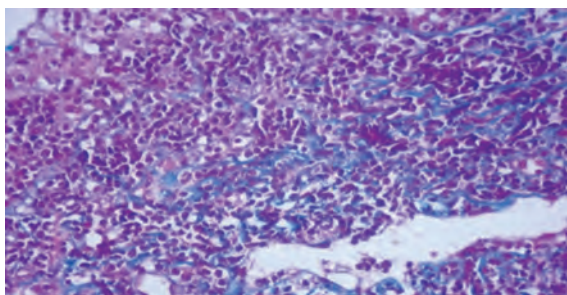


Figura 4: Detalhe da população linfocitária constituída por pequenos linfócitos arredondados que infiltram traves conjuntivas e o epitélio da mucosa conjuntival a esquerda da foto.

Tabela 1

Marcadores imunofenotípicos analisados no caso clínico.

CD20	+	
CD45 LAC	+	
PAX-5	+	
BCL-2	+	
MUM-1	+	
CD43	+	
CD79A	+	
IgM	+	
MIB-1 (Ki-67)		+<5% das células linfóides
CD23	-	
CD5	-	
CD22	-	
BCL-6	-	
CD10	-	
CD15	-	
CD30	-	
CD 3	-	
Ciclina D1	-	

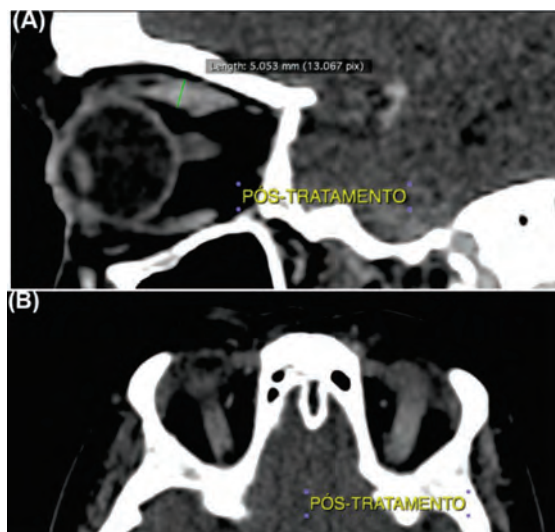


Figura 6: Tomografia computadorizada de órbitas apresentando regressão do espessamento do músculo reto superior esquerdo, em corte sagital (A) e axial (B), após seis ciclos de CHOP.

DISCUSSÃO

A apresentação clínica depende do sítio envolvido, no caso dos anexos oculares, o paciente pode apresentar Síndrome de Sjögren, hiperemia conjuntival, proptose, quemose ou massa palpável de crescimento indolente.^(15,16)

A história natural da doença possui caráter indolente e difere em aspectos clínicos e biológicos quando comparados aos linfomas MALT do trato gastrointestinal. Um exemplo, consiste na forte associação entre estimulação antigênica crônica pelo *H pylori*, bem estabelecida no desenvolvimento do linfoma MALT gástrico. Embora, existam teorias para explicar a patogênese da doença envolvendo estímulos autoimunes ou infecciosos, linfomas extra gástricos não regrediram após erradicação do *H pylori*, mas em alguns países, linfomas dos anexos oculares foram associados a infecção por *Chlamydia psitacci* e regrediram após antibioticoterapia.⁽¹⁷⁾

Achados histológicos consistem em áreas foliculares mal definidas compostas por células B monocitóides com núcleo aumentado. Uma característica importante são as lesões linfopiteliais, definidas pela distorção das estruturas epiteliais por agregados de células linfóides neoplásicas.⁽¹⁸⁾ Transformação histológica para linfoma de grandes células é reportada em aproximadamente 10% dos casos.^(19,20)

Na imuno-histoquímica, a presença de população de linfócitos intraepiteliais positiva para antígenos associados as células B CD20, CD19, CD22, CD79a e negativa para CD3, CD21, CD35 e que são geralmente negativos para CD5, CD10 e CD23, sustentam o diagnóstico de linfoma MALT.⁽²¹⁾

O manejo da doença não gástrica não é claramente definido e estudos retrospectivos mostraram que pacientes tratados com radioterapia, cirurgia e quimioterapia, sozinhos ou em combinação, resultaram em excelente controle da doença e taxas de sobrevivência, sendo que nenhuma modalidade se mostrou superior a outra.^(16,19,20,22)

Atualmente os guidelines recomendam que a decisão terapêutica seja baseada no estágio da doença, determinado pelo sistema Ann Arbor (Tabela 2), sítio do tumor e características clínicas e individuais do paciente.⁽²¹⁾

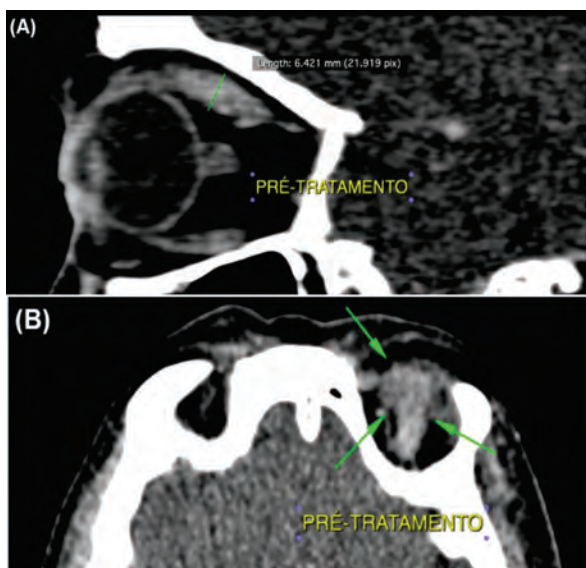


Figura 5: Tomografia computadorizada de órbitas evidenciou aumento do volume do músculo reto superior esquerdo demonstrado em corte sagital (A) e axial (B).

Tabela 2
Sistema de estadiamento Ann Arbor também utilizado para LZM.

<p>Estágio I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I: Envolvimento de uma única cadeia linfonodal • IE: Envolvimento isolado de órgão ou sítio extralinfático
<p>Estágio II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • II: Duas ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma • IIE: Envolvimento de órgão ou sítio extralinfático e uma ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma
<p>Estágio III:</p> <ul style="list-style-type: none"> • III: Envolvimento de cadeias linfonodais dos dois lados do diafragma <p>Crítérios adicionais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IIIS: Envolvimento do baço • IIIE: Envolvimento de sítio extralinfático
<p>Estágio IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IV: Envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extralinfáticos/tecidos, associado ou não a acometimento linfonodal <p>Sítios extranodais:</p> <p>M: medula óssea; L: pulmão; H: fígado; P:pleura; O: osso; D: pele e tecido celular subcutâneo</p>

Estudos de imagem deveriam incluir tomografia sem contraste de tórax, abdômen e pelve para excluir doença a distância. Além disso, pacientes com doença multifocal deveriam realizar aspirado e biópsia de medula óssea. ⁽²³⁾

Pacientes com doença limitada, estágios IE e IIE, deve-se considerar radioterapia locorregional com doses entre 25-30 Gy. ^(14,24) Este linfoma é muito sensível a radiação e as doses não devem exceder 30Gy pelo risco de lesão das estruturas oculares. Com essa abordagem estudos demonstraram resposta completa em mais de 90% dos casos. ⁽²⁵⁾ Contudo, radioterapia não é universalmente aceita para pacientes com LZM dos anexos oculares. ⁽²⁶⁻²⁸⁾ Beneth et al, reportou que o regime quimioterápico foi efetivo no linfoma orbital primário de alto grau ou com doença a distância. ⁽²⁹⁾

Agentes alquilantes como a ciclofosfamida e o clorambucil resultam em alta taxa de controle da doença e podem ser usados sozinhos ou combinados. ⁽³⁰⁻³²⁾ Estudos fase II utilizando anticorpos monoclonais anti-CD20, Rituximab, mostraram taxa de resposta de 70%, representando mais uma opção no tratamento da doença sistêmica. ⁽³³⁾

Quimioterápicos utilizados para o tratamento de LNH indolentes, também tem demonstrado alta efetividade. Em análises retrospectivas, 26 pacientes com linfoma MALT em recidiva receberam rituximab e ciclofosfamida, doxorubicina/mitoxantrone, vincristina e prednisona (R-CHOP/R-CNOP), sendo que 77% alcançaram remissão completa e 23% remissão parcial. Foi relatada toxicidade principalmente hematológica com esses regimes. ⁽³⁴⁾

O tratamento de pacientes com estágio avançado LMZ extranodal não está claramente definido e a maioria dos dados nesta população vem de série retrospectiva ou extrapolação de dados de outros LNH indolentes. Estes pacientes são normalmente tratados de forma semelhante àqueles com linfoma folicular estágio avançado, incluindo imunoterápicos como rituximab, com ou sem quimioterapia. ⁽¹⁹⁾

REFERÊNCIAS

- Fung CY, Tarbell NJ, Lucarelli MJ, Goldberg SI, Linggood RM, Harris NL, et al. Ocular adnexal lymphoma: Clinical behavior of distinct World Health Organization classification subtypes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(5):1382-91.
- Galienu P, Polito E, Leccisotti A, Marotta G, Lasi S, Bigazzi C, et al. Localized orbital lymphoma. *Haematologica.* 1997;82(4):436-9.
- Hasegawa M, Kojima M, Shioya M, Tamaki Y, Saitoh J, Sakurai H, et al. Treatment results of radiotherapy for malignant lymphoma of the orbit and histopathologic review according to the WHO classification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(1):172-6.
- Uno T, Isobe K, Shikama N, Nishikawa A, Oguchi M, Ueno N, et al. Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: A multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer.* 2003;98(4):865-71.
- Zinzani PL. The many faces of marginal zone lymphoma. *Hematology.* 2012;2012(1):426-32.
- Cervetti G, Galimberti S, Sord E, Buda G, Orciuolo E, Cecconi N, et al. Significant efficacy of 2-CdA with or without rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *Ann Oncol.* 2010;21(4):851-4.
- Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology.* 1992; 102(5):1628-38.
- White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove AS Jr. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology.* 1995; 102(12):1994-2006.
- Rosado MF, Byrne GE Jr, Ding F, Fields KA, Ruiz P, Dubovy SR, et al. Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with *Chlamydia psittaci*. *Blood.* 2006; 107(2):467-72.
- Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:359-64.
- Ott G, Katzenberger T, Greiner A, Kalla J, Rosenwald A, Heinrich U, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-) type. *Cancer Res.* 1997; 57(18):3944-8.
- Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, Cotter FE, Greiner TC, Sanger WG, Horsman DE. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol.* 1997; 8(10):979-85.

13. Rinaldi A, Mian M, Chigrinova E, Arcaini L, Bhagat G, Novak U, et al. Genome-wide DNA profiling of marginal zone lymphomas identifies subtype-specific lesions with an impact on the clinical outcome. *Blood*. 2011; 117(5):1595-604.
14. Zucca E, Gregorini A, Cavalli F. Management of non-hodgkin lymphomas arising at extranodal sites. *Ther Umsch*. 2010; 67(10): 517-25.
15. Traweek ST, Sheibani K, Winberg CD, Mena RR, Wu AM, Rappaport H. Monocytoid B-cell lymphoma: its evolution and relationship to other low-grade B-cell neoplasms. *Blood*. 1989; 73(2):573-8.
16. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101(7):2489-95.
17. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(8):586-94.
18. Lim SH, Kang M, Song J. Extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type of the ocular adnexa: Retrospective single institution review of 95 patients. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(4):273-7.
19. Berger F, Felman P, Thieblemont C, Pradier T, Baseggio L, Bryon P, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood*. 2010; 95(6): 1950-6.
20. De Boer J, Hiddink R, Raderer M, Antonini N, Aleman B, Boot H, et al. Dissemination patterns in non-gastric MALT lymphoma. *Haematologica*. 2008; 93(2): 201-6.
21. Joshi M, Sheikh H, Abbi K, Long S, Sharma K, Tulchinsky M, et al. Marginal zone lymphoma. *Ther Adv Hem*. 2012; 3(5):275-90.
22. Tsang R, Gospodarowicz M, Pintilie M, Wells W, Hodgson D, Sun A, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2003; 21(22): 4157-64.
23. Harada K, Murakami N, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, et al. Localized ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy: a long-term outcome in 86 patients with 104 treated eyes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 88(3):650-4.
24. Tsang R, Gospodarowicz M. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol*. 2005; 23(1):10-7.
25. Son SH, Choi BO, Kim GW, Yang SW, Hong YS, Choi IB, Kim YS. Primary radiation therapy in patients with localized orbital marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT Lymphoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77(1):86-91.
26. Smitt MC, Donaldson SS. Radiotherapy is successful treatment for orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(1):59-66.
27. Lee SW, Suh CO, Kim GE, Yang WI, Lee SY, Hahn JS, et al. Role of radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(3):261-5.
28. Yahalom J. MALT lymphomas: A radiation oncology viewpoint. *Ann Hematol*. 2001;80:B100-5.
29. Bennett CL, Putterman A, Bitran JD, Recant W, Shapiro CM, Karesh J, et al. Staging and therapy of orbital lymphomas. *Cancer*. 1986; 57(6):1204-8.
30. Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, Lavergne-Slove A, Brousse N, Flejou J, et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(2): 292-7.
31. Zinzani P, Stefoni V, Musuraca G, Tani M, Alinari L, Gabriele A, et al. Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer*. 2004;100(10): 2190-4.
32. Simon B, Cheung N, McKelvie P, Fox R, McNab A. Oral chlorambucil for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the orbit. *Ophthalmology*. 2006; 113(7):1209-13.
33. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri A, Pruneri G, Ponzoni M, Conconi A, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(9):1979-83.
34. Raderer M, Wohrer S, Streubel B, Drach J, Jage U, Turetschek K, et al. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology*. 2006; 70(6): 411-7.

Autor correspondente:

Rafaela Freiria Mateus

Rua Pio XII, 2371. Apto 201. CEP: 85801210 Cascavel - Paraná.