

**LINFOMA NÃO-HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B
DUODENAL: RELATO DE CASO**

**DUODENAL LARGE B CELLNON-HODGKIN LYMPHOMA: CASE
REPORT**

Autores:

1. Flávia Cristina Fernandes Pimenta –Professora Adjunto Nível III da Federal da Paraíba
2. Nayron Veloso Resende – Acadêmico de Medicina da Universidade Federal Da Paraíba

Departamento de Medicina Interna

Centro de Ciências Médicas

Universidade Federal da Paraíba

Trabalho de Conclusão do Curso

Resumo

As neoplasias linfoides são caracterizadas pela proliferação de um clone de linfócito secundário a alterações genéticas. O linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LDGCB) é caracterizado por uma proliferação difusa de células B grandes e maduras. Os linfomas primários do intestino delgado são relativamente raros, representando 4% -12% de todos os LNH e os tumores malignos primários do duodeno são incomuns, representando apenas 0,3% de todos os tumores gastrointestinais. O presente artigo é um estudo de caso de um LDGCB em paciente de 51 anos que evoluiu inicialmente sem sinais e sintomas específicos, e que, ao realizar uma endoscopia digestiva alta, descobriu uma lesão duodenal que foi biopsiada e confirmada pela anatomopatologia como um LDGCB. O tratamento inicial foi com o esquema R-CHOP, sendo porém refratário ao mesmo. Em seguida iniciou esquema R-DHAP visando um posterior transplante autólogo de células hematopoiéticas. Porém mais uma vez apresentou refratariedade, sendo tratado com o esquema de terceira linha IVAC.

Descritores: Neoplasia, Linfoma não Hodgkin, Linfócitos B, Doenças do Duodeno, Quimioterapia combinada.

Neoplasms, Non-Hodgkin Lymphoma, B-Lymphocytes, Duodenal Diseases, Drug Therapy, Combination.

INTRODUÇÃO

As neoplasias linfoides caracterizam-se pelo acúmulo progressivo de um clone de linfócito secundário a alterações genéticas que impedem a célula de responder a sinais que normalmente limitam o crescimento e o mecanismo de apoptose. Os linfomas se dividem morfológicamente em Linfomas Hodgkin (LH) e Linfoma Não Hodgkin (LNH).¹ O linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LDGCB) é caracterizado por uma proliferação difusa de células B grandes e maduras, que atingem um tamanho igual ou duas vezes maior que um linfócito normal.² As células B crescem dentro de um linfonodo em locais aleatórios em todo o linfonodo (difusamente), sem um padrão ou arquitetura específico.¹

Apesar de haver mais de 50 tipos de LNH, o LDGCB é o tipo mais comum, responsável por aproximadamente 30% de todos os linfomas¹. Os linfomas primários do intestino delgado são relativamente raros, representando 4% -12% de todos os LNH. Eles representam também 19% -38% das neoplasias do intestino delgado³.

O duodeno constitui apenas 4% do intestino delgado e os tumores malignos primário dessa região são incomuns, representando apenas 0,3% de todos os tumores gastrointestinais.⁴

A probabilidade de uma pessoa desenvolver LDGCB é afetada por fatores como idade, gênero, e etnia, sendo mais comum em indivíduos do gênero masculino de meia-idade ou idosos (idade

média no momento do diagnóstico é de 64 anos). Nos Estados Unidos, os brancos são mais propensos a desenvolver este tipo de linfoma do que os asiáticos ou os negros.¹

Os tumores duodenais apresentam diagnóstico difícil pela sua raridade, pela escassez na anamnese e exame físico e pelo fato de o duodeno ser muitas vezes negligenciado durante a endoscopia digestiva alta.³

A classificação de LNH foi baseada, inicialmente, em características morfológicas das células malignas, mas hoje em dia também se baseia em dados imunológicos e moleculares. Assim, podem ser usadas as técnicas complementares de citometria de fluxo, imuno-histoquímica, citogenética, reação em cadeia da polimerase, e a assinatura de genes por microarrays⁵

RELATO DO CASO

Paciente masculino, 51 anos, iniciou quadro de desconforto abdominal pós-prandial em epigástrico em dezembro de 2011. Em maio de 2012 apresentou episódios de epigastria intensa depois de realizar as refeições. Dias após, percebeu o surgimento de uma massa abdominal que o levou a procurar atendimento médico. Na ocasião, foram pedidos exames complementares laboratoriais para investigação, além da ultrassonografia (USG) de abdome e uma endoscopia digestiva alta (EDA).

Referia ter sido tabagista durante 20 anos e ingestão de bebidas alcoólicas aos finais de semana. Negou, na época do primeiro atendimento, febre, hematêmese, melena, diarreia, tosse, dispneia, disúria e perda de peso.

Em maio de 2012, realizou a USG de abdome que revelou múltiplas linfonomegalias. A EDA revelou a presença de uma lesão ulcerada, redonda, com cerca de 2 cm de diâmetro, de bordas lisas, halo hiperêmico, fundo coberto por fina camada de fibrina clara localizada na parede lateral do início da segunda porção do duodeno. Foi realizada biópsia nas bordas desta lesão ulcerada e enviada para a análise anatomopatológica, revelando tratar-se inicialmente de um carcinoma pouco diferenciado e invasivo. Seguindo a investigação o paciente realizou uma tomografia computadorizada (TC) de abdome que revelou a presença de linfonomegalia retroperitoneal, sem outras alterações. O exame imuno-histoquímico/ imuno-citoquímico realizado com o material da biópsia duodenal revelou uma lesão em duodeno na mucosa entérica com painel imuno-histoquímico associado aos aspectos histológicos de linfoma não hodgkin difuso de grandes células B.

Outros exames complementares como hemograma e bioquímica foram normais. A desidrogenase láctica atingiu valores elevados (715 U/L). Foram negativos os testes realizados para HIV e hepatite B e C. Além destes foram normais a TC de tórax, a citologia oncótica do líquido cefalorraquidiano e a análise anatomopatológica de biópsia da medula óssea.

Após essa avaliação, em julho de 2012 o paciente iniciou o tratamento quimioterápico (QT) com o esquema R-CHOP (Rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) por 4 ciclos além de quimioterapia utilizou-se a citarabina, o metotrexato e dexametasona intratecal.

Após os 4 ciclos, o paciente evoluiu sem melhora clínica, com persistência das adenomegalias abdominais. Uma nova EDA, realizada em outubro, mostrou aumento considerável da área afetada com relação ao exame anterior mostrando a presença de extensa lesão ulcerada acometendo quase toda a circunferência da porção inicial da segunda parte do duodeno e já invadindo o bulbo distal. O exame anatomopatológico confirmou a persistência da neoplasia linfoide.

Iniciou-se portanto em dezembro um novo esquema quimioterápico, o R-DHAP (Rituximabe, dexametasona, cisplatina, citarabina) por mais três ciclos. Todavia, o paciente evoluiu com manutenção do quadro clínico. Em março de 2013, optou-se pelo terceiro esquema QT com IVAC (ifosfamida, citarabina, etoposide e metotrexato intratecal). O paciente evoluiu desta vez com aplasia pós QT, no entanto se recuperou desta. Em abril o paciente realizou segundo ciclo com esquema IVAC e até então apresenta remissão parcial.

DISCUSSÃO

O primeiro sinal de LDGCB é na maioria das vezes um rápido crescimento de um gânglio linfático não doloroso no pescoço, região inguinal e abdome. Os pacientes também podem apresentar sintomas sistêmicos como febre, perda de peso, suores noturnos torrenciais – todos foram negados no início pelo nosso paciente que veio a apresentar quase 6 meses mais tarde uma massa abdominal.⁶

Quando o tumor é especificamente na região duodenal, a suspeita clínica pode ser difícil visto que a doença apresenta poucos sinais e sintomas específicos⁷, porém quando presentes, os mais comuns são: dor abdominal, perda de peso, náusea e vômitos, icterícia, hemorragia. No paciente deste relato, os achados foram somente o desconforto pós prandial e o episódio álgico. Uma massa abdominal palpável, como referido pelo nosso paciente, é encontrada em menos de 5% dos pacientes.⁸

Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem a doença extranodal secundária, enquanto entre 10 e 35 por cento dos pacientes terão linfoma extranodal primário no diagnóstico inicial. O local mais comum de doença extranodal primária é o trato gastrointestinal, seguido de pele. Os sintomas devido a doença extralinfática são normalmente associados com LNH agressivos e são incomuns nos linfomas indolentes.⁶

O estadiamento do paciente com LDGCB é determinado usando o sistema de estadiamento Ann Arbor modificado por Cotswold. No caso do nosso paciente, temos um estágio IIE, ou seja, está localizado em 2 ou mais grupos de linfonodos do mesmo lado (acima ou abaixo) do diafragma e se estende a partir de um único grupo de linfonodos para um órgão próximo.⁶

A maioria dos pacientes com LDGCB estágios I e II são tratados com terapia combinada: três ciclos de R-CHOP associado a radioterapia. Com este tratamento as taxas de sobrevivência global são de 95 e 75 % em 5 e 10 anos, respectivamente. Uma alternativa aceitável é a administração de ciclo completo (de seis a oito ciclos) de QT R-CHOP sem radioterapia.⁹

Não há estudos randomizados comparando cursos abreviados de R-CHOP mais radioterapia versus tratamento com R-CHOP sozinho. Somente estudos prospectivos não controlados e análises retrospectivas estão disponíveis.

O Linfoma do paciente porém foi refratário ao tratamento de primeira linha R-CHOP. A refratariedade é definido como uma diminuição inferior a 50 % do tamanho da lesão com o tratamento, na ausência de um novo desenvolvimento de um novo sítio. Foi indicada, portanto, terapia de segunda linha que é QT com rituximabe e posterior transplante autólogo de células hematopoiéticas (TCH), caso houvesse sensibilidade a QT.⁹

A QT destes pacientes refratários ao esquema R-CHOP pode ser o esquema R-DHAP ou R-ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposide) e posterior transplante autólogo de células hematopoiéticas.¹⁰

Nosso paciente, contudo não respondeu ao esquema R-DHAP, se tornando inelegível para o transplante. Neste caso o tratamento é particularmente difícil e está associada a uma sobrevivência muito reduzida, sendo geralmente paliativo. A inscrição em um ensaio clínico bem projetado deve ser sempre incentivada.¹⁰

Ainda não existem trabalhos definitivos sobre uma terceira linha de tratamento para os pacientes refratários ao esquema R-CHOP, que receberam posteriormente o esquema R-DHAP. Alguns estudos retrospectivos de casos clínicos sugerem o esquema IVAC que foi utilizado neste paciente que até então apresenta remissão parcial.

CONCLUSÃO

Desta maneira, observamos um caso raro de paciente com diagnóstico de LDGCB acometendo a região duodenal, sem a presença de sinais ou sintomas sistêmicos no início da doença que evoluiu sem resposta clínica aos dois tratamentos priorizados. Sendo então um paciente que, em outros países, é inscrito para o desenvolvimento de ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

1. FREEDMAN AS; FRIEDBERG JW. Patient information: Diffuse large B-cell lymphoma in adults (Beyond the Basics). **UpToDate**, 2012. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/diffuse-large-b-cell-lymphoma-in-adults-beyond-the-basics> (Acessado em 30 de março de 2013).
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. **Lyon: International Agency for Research on Cancer**. 2001, p. 171-174.
3. AMANJIT B, et al. Primary duodenal neoplasms: A retrospective clinico-pathological analysis. **World J Gastroenterol**. Feb 2007. v. 21;13(7); p. 1108-1111.
4. KERREMANS RP; LERUT J; PENNINCKX FM. Primary malignant duodenal tumors. **Ann Surg**. Aug. 1979; v. **190**: p. 179-182.
5. FREEDMAN AS; FRIEDBERG JW; ASTER JC. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. **UpToDate**, 2013. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-non-hodgkin-lymphoma> (Acessado em 01 de junho de 2013)
6. FREEDMAN AS; FRIEDBERG JW. Initial evaluation and staging of non-Hodgkin lymphoma. **UpToDate**, 2013. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/initial-evaluation-and-staging-of-non-hodgkin-lymphoma> (Acessado em 01 de junho de 2013)
7. ALWMARK A; ANDERSSON UM; LASSON A. Primary Carcinoma of the Duodenum. **Ann Surg**. Jan, 1980. V. 191 (1); p. 13-18.
8. KAMINSKI N, SHAHAM D, ELIAKIM R. Primary tumours of the duodenum. **Postgrad Med J**. 1993; v. 69: p. 136-138.
9. FREEDMAN AS; FRIEDBERG JW; ASTER JC. Initial treatment of limited stage diffuse large B cell lymphoma. **UpToDate**, 2013. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-limited-stage-diffuse-large-b-cell-lymphoma> (Acessado em 01 de junho de 2013)

10. FREEDMAN AS; FRIEDBERG JW; ASTER JC. Treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. **UpToDate**, 2013. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-diffuse-large-b-cell-lymphoma> (Acessado em 01 de junho de 2013)