

LINFOMA DE CÉLULAS B TIPO MALT, DE BAIXO-GRAU, PRIMITIVO DA DURA-MÁTER

Relato de caso

Pedro Raso¹, Eduardo Rossi Monteiro², Alexandre Tafuri³

RESUMO - Relatamos um caso raro de linfoma maligno não-Hodgkin, nodular e de baixo grau, tipo MALT, com aspecto morfológico e imuno-histoquímico linfoplasmocitóide (classificação de REAL), de imunofenótipo de linfócitos B e monoclonalidade para a cadeia leve de imunoglobulina Kappa, com índice de proliferação < 10% (baixo grau). O tumor era primitivo da dura-máter parietal esquerda, em mulher de 36 anos de idade, cujos sintomas neurológicos surgiram quatro meses antes da cirurgia. Após a cirurgia, foi tratada com quimioterapia e radioterapia, com bom resultado.

PALAVRAS-CHAVE: dura-máter, linfoma MALT primário.

Primary low grade B-cell lymphoma MALT type of the duramater: case report

ABSTRACT - We describe a rare case of nodular and low grade non-Hodgkin malignant lymphoma, MALT type, with morphological and immunohistochemical features of lymphoplasmocytic (REAL classification), of immunophenotype of B lymphocytes and detected monoclonal of immunoglobulin kappa light chains, with low proliferation grade (<10%). The tumor was primitive of the left parietal duramater in a 36 years old woman, who presented neurological clinical symptoms four months before the surgery. After surgery, she was submitted to chemotherapy and radiotherapy with good results.

KEY WORDS: duramater, primary lymphoma MALT.

Consideram-se como linfoma primário do sistema nervoso central (SNC) tumores linfáticos do cérebro ou do canal medular e/ou da parte interna do olho, não acompanhados de tumores semelhantes em outras localizações. São raros, constituindo 0,3 a 1,5 % de todas as neoplasias intracranianas e 0,7 a 0,9 % dos linfomas de todas as sedes^{1,2}.

A maioria dos casos descritos é de linfoma não-Hodgkin de tipo agressivo^{3,4} ou de grau intermediário⁵, muitas vezes como manifestação de doença disseminada, sobretudo em doentes com AIDS e em indivíduos com imunodeficiência congênita, iatrogênica ou por outras causas⁶. Por outro lado, o linfoma primário de células B das meninges é excepcional⁷⁻⁹. Kumar et al.¹⁰ descrevem cinco casos do ponto de vista clínico e histológico, sugerindo que esses tumores fazem parte do linfoma tipo MALT, representando muitos, senão a maioria dos casos de localização extra-nodal do linfoma de baixo grau de células B¹¹⁻¹³. Do ponto de vista histológico, é

idêntico ao linfoma tipo MALT do tubo digestivo e de outras sedes. É composto por células semelhantes aos pequenos centrócitos ou células B monocitoides, com formação de centros germinativos que podem conter numerosos grandes linfócitos transformados¹⁴. A definição histopatológica e imuno-histoquímica deste tipo de tumor é extremamente importante devido à implicação terapêutica. Os linfomas de tipo B de baixo grau respondem bem à quimioterapia e à radioterapia local e têm prognóstico favorável, ao contrário dos outros tipos de linfomas com envolvimento do sistema nervoso.

CASO

Mulher de 36 anos, melanoderma, internou-se em 15/06/2001 no Hospital Santana, Belo Horizonte, queixando-se de cefaléia frontal intensa com irradiação para a região occipital, com quatro meses de evolução e sem melhora com medicação sintomática; tinha náuseas e vômitos frequentes e episódios paroxísticos de alteração

¹Professor Emérito de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brasil; ²Neurocirurgião do Hospital Santana, Belo Horizonte MG, Brasil; ³Patologista do Laboratório Tafuri de Patologia, Belo Horizonte MG, Brasil.

Recebido 2 Maio 2003, recebido na forma final 12 Agosto 2003. Aceito 22 Setembro 2003.

Dr. Pedro Raso - Rua São Paulo 893/1009 - 30170-131 Belo Horizonte MG - Brasil. E-mail: latafuri@terra.com.br

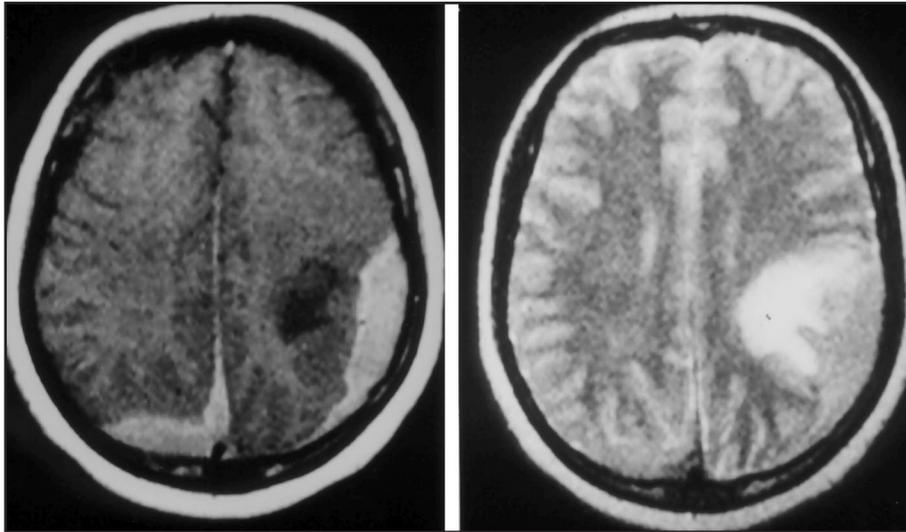


Fig 1. RM mostrando lesões em placa, na meninge, isointensas em T2, impregnadas, localizadas nas convexidades parietais e porção posterior da foice cerebral.

do sensorio. Ressonância magnética (RM) mostrou lesões em placa, na meninge, isointensas em T2, impregnadas, localizadas nas convexidades parietais e porção posterior da foice cerebral. Havia, ainda, edema na substância branca profunda cerebral, com hipossinal em T1 e hiper-sinal em T2. Estes achados sugeriram as hipóteses diagnósticas de meningioma ou metástase (Fig 1). Em 16/ Junho/2001 foi feita remoção microcirúrgica do tumor, que iniciava-se na meninge da região parietal esquerda e formava grande massa irregular, de limites imprecisos, infiltrando o cérebro. A paciente, clinicamente estável, recebeu alta hospitalar em uso de fenitoina (200 mg/dia) e foi encaminhada para tratamento radioterápico e quimioterápico. O tratamento radioterápico instituído foi de irradiação por cobalto 60 de todo o cérebro, através de campos paralelos e opostos (dose inicial de 120 cGy e, após 4 semanas, elevada para 180 cGy; dose total 4.200 cGy, no período de 24/01/2002 a 12/03/2002) e o tratamento quimioterápico foi feito com metotrexate, 5 g, em 23/12/2001 e resgate com 12 doses de leucovorin, 68 mg.

A tomografia computadorizada (TC) em 26/Fevereiro/2002 revelou dilatação do corno posterior do ventrículo lateral esquerdo e área hipodensa correspondente à lacuna cirúrgica (Fig 2). Exames clínicos recentes mostraram paciente clinicamente curada.

Exame histopatológico - Foram recebidos para exames fragmentos irregulares de dura-máter medindo em conjunto 5,0 X 5,0 X 3,0 cm e fragmentos de parênquima cerebral medindo 4,5 X 3,5 X 2,5 cm. Aos cortes ambos eram brancos e macios. O material foi fixado em formol a 10%, incluído em parafina, corado com hematoxilina e eosina (HE) e submetido a estudo imuno-histoquímico. Os cortes histológicos de várias áreas dos fragmentos enviados para exame mostraram neoplasia caracterizada pela proliferação difusa de linfócitos e células

plasmocitóides, monomórficas e com discretas atipias (núcleos irregulares, levemente aumentados de volume, com cromatina densa) e pela formação de folículos linfáticos, de diversos tamanhos, com centros germinativos bem desenvolvidos. Havia, também, hiperemia e pequenos focos de hemorragia e de fibrose (Fig 3). O parênquima cerebral apresentava edema e degeneração vacuolar da substância branca e pequenos focos de hemorragia

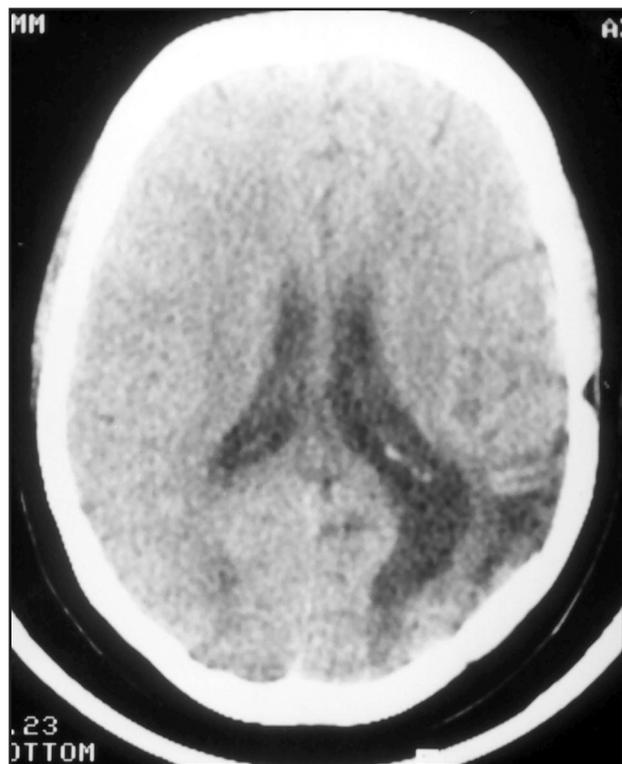


Fig 2. TC revelando dilatação do corno posterior do ventrículo lateral esquerdo e área hipodensa correspondente à lacuna cirúrgica.

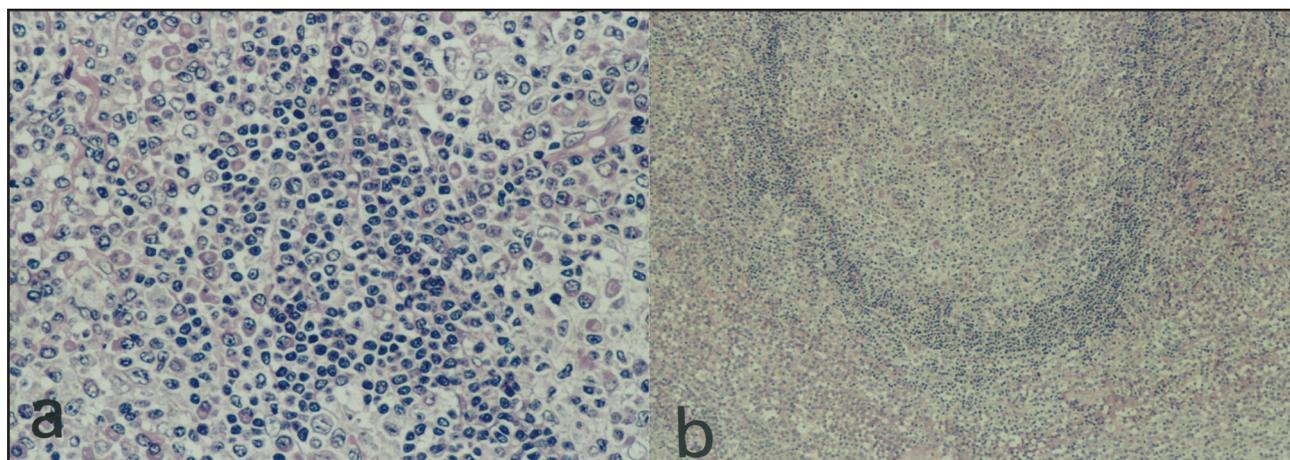


Fig 3. Cortes histológicas mostrando neoplasia caracterizada pela proliferação difusa de linfócitos e células plasmocitóides, com discretas atipias nucleares (a) e pela formação de folículos linfáticos (b)

Tabela 1. Estudo Imuno-histoquímico.

Marcador	Padrão da reação
CD 20 (linfócitos B; células dendríticas foliculares)	POSITIVO
CD 43 (linfócitos T; Monócitos)	NEGATIVO
Cadeia leve de imunoglobulina - Kappa	POSITIVO
Cadeia leve de imunoglobulina - Lambda	NEGATIVO
produto do gen bcl -2	NEGATIVO
EMA	POSITIVO
MIB1 (Ki67; proliferação celular)	POSITIVO em 10% das células

Diagnóstico final: aspectos morfológico e imuno-histológico consistentes com linfoma maligno, não-Hodgkin, padrão linfoplasmocitóide (classificação REAL), imunofenótipo de linfócitos B e monoclonalidade para cadeia leve de imunoglobulina Kappa, com índice de proliferação maior 10% (baixo grau).

recente perivasculares. Ausência de infiltração tumoral. O estudo imuno-histoquímico, sumariado na Tabela 1, mostrou massa nodular meníngea com aspectos morfológico e imuno-histológico consistentes com linfoma maligno, não-Hodgkin, padrão linfoplasmocitóide (classificação REAL), revelando imunofenótipo de linfócitos B e monoclonalidade para cadeia leve de imunoglobulina Kappa, com índice de proliferação < 10% (baixo grau).

DISCUSSÃO

São poucos os linfomas não-Hodgkin primitivos do SNC, sendo a maioria representada pelo linfoma de tipo B (LB) agressivo, de alto e médio grau, descrito especialmente em indivíduos do sexo masculino, portadores de AIDS ou de imunossupressão por outras causas. Na revisão de Fine e Mayer¹⁵ haviam sido publicados 792 casos (40 séries) de linfomas em pacientes sem AIDS e 315 (32 séries) em aidéticos, entre 1980 e 1992. Já o LB tipo MALT é excepcional, como demonstra a revisão de literatura

feita por Itoh et al.¹⁶ (oito casos originados da dura-máter e um do ângulo pontocerebelar).

Nosso caso se assemelha a outros descritos recentemente na literatura¹⁷⁻¹⁹ por ter ocorrido em paciente imunocompetente, sem doença sistêmica e por ter sido negativa a expressão imuno-histoquímica de BCL-2. Neste aspecto difere de outros linfomas tipo MALT das meninges que, em geral, se acompanham de algum comprometimento auto-imune, como a síndrome de Sjögren¹⁶. Parece existir certo parentesco entre o linfoma folicular cutâneo e da dura-máter em relação ao comportamento do BCL-2. Em ambos a expressão deste anticorpo é negativa^{20,21}.

Diante do resultado de LB tipo MALT, de baixa malignidade, a primeira preocupação foi afastar de modo conclusivo a existência desse tumor em outras sedes. Para isso nos valem de exame clínico e laboratorial rigoroso, destacando-se, entre estes,

o resultado negativo do mielograma e da endoscopia do tubo digestivo, seguida de biópsia. Assim procedemos porque a maioria dos LB tipo MALT no Brasil ocorre no estômago e, em segundo lugar, no intestino delgado. A endoscopia revelou gastrite crônica moderada, em atividade, *Helicobacter pylori* (Hp) positivo (++)/+++).

Se de um lado aceita-se existir elo entre a infecção pelo Hp e o linfoma gástrico, do outro permanece obscura a etiologia do linfoma primitivo do SNC. O primeiro tende à regressão, com desaparecimento do clone neoplásico de células B, após a erradicação da bactéria. As células T e B seriam recrutadas para a mucosa gástrica como parte da resposta imunológica ao Hp. Casos raros teriam uma alteração genética (Trissomia 3?), que lhes confeririam vantagens proliferativas, resultando na expansão monoclonal com auxílio das células T dependentes do Hp. Outras alterações genéticas, ainda não identificadas, poderiam resultar num escape da dependência das células T, resultando no crescimento autônomo. A transformação do linfoma de baixo em alto grau poderia estar ligada a outros eventos sucessivos, como mutações e deleções do gene P53²².

O tecido original ou células do linfoma não-Hodgkin do sistema nervoso central ainda não foi identificado, porque não há sistema linfático no cérebro. Shibata²³ acha razoável presumir a origem do linfoma não-Hodgkin do sistema nervoso central nos linfócitos do plexo coróide. Por outro lado, no nosso caso como nos descritos na literatura, não foram reconhecidos fatores predisponentes para o LB tipo MALT da dura-máter¹⁴. Sequências do ácido nucléico do vírus de Epstein-Barr foram reconhecidas e imputadas como responsáveis pela imortalização das células B in vitro^{24,25}.

Independentemente do fator desencadeante, poder-se-ia admitir o início do tumor nas chamadas "milk spots" ou "manchas de leite" identificadas em processos inflamatórios pelo *S. mansoni* no peritônio²⁶ e no coração, na doença de Chagas²⁷.

Essas manchas têm função hematopoiética, com produção de linfócitos, neutrófilos, plasmócitos e hemocitoblastos²⁶. Este fato nos autorizaria a levantar a hipótese da existência dessas formações também na dura-máter, de onde poderia surgir a neoplasia. Se verdadeira esta assertiva, ela viria reforçar a idéia da ocorrência de processo inflamatório prévio pelo vírus de Epstein-Barr, conforme admitem alguns autores^{24,25}, seguida da imortalização das células B, tal qual foi demonstrado in vitro.

REFERÊNCIAS

- Henry JM, Heffner RR, Dillard SH, Earle KM, Davis RL. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 1974;34:1293-1302.
- Jellinger K, Radaskiewicz T, Slowik. Primary malignant lymphoma of the central nervous system in man. *Acta Neuropathol (Berl)* 1975; Suppl 6:95-102.
- Herman TS, Hammond N, Jones SE, Butler JJ, Byrne GE, Mckelvey EM. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979;43:390-397.
- Oneill BP, Illig JJ. Primary central nervous system lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1005-1020.
- Nakhleh RE, Manivel JC, Hurd D, Sung JH. Central nervous system lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1050-1056.
- Schneck SA, Pen I. De-novo brain tumours in renal transplant recipients. *Lancet* 1972;1:983-986.
- Jazy FK, Shehata VM, Tew JM, Meyer RL, Boss HH. Primary intracranial lymphoma of the dura. *Arch Neurol* 1980;37:528-529.
- Miranda RN, Glantz L, Myint MA, Glantz MJ, Levy N, Medeiros LJ. Stage IE non-Hodgkin lymphoma involving the dura (Abstract). *Lab Invest* 1995;72:117.
- Nguyen D, Nathwani BN. Primary meningeal small lymphocytic lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:67-70.
- Kumar S, Kumar D, Kaldjian EP, Bauserman S, Raffeld M, Jaffe ES. Primary low-grade B-cell lymphoma of the dura. *Am J Surg Pathol* 1997;21:81-87.
- Hans NL. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell lymphoma. Related entities that are distinct from other low-grade B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:771-775.
- Parveen T, Navarro-Roman L, Medeiros IJ, Raffeld M, Jaffe ES. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the kidney. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:780-783.
- Pelstring RJ, Essell JH, Kurtin PJ, Cohen AR, Banks PM. Diversity of organ site involvement among malignant lymphomas of mucosa-associated tissues. *Am J Clin Pathol* 1991;96:738-745.
- Kambham N, Chang Y, Matsushima AY. Primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) arising in dura. *Clinical Neuropathology* 1998;17:311-317.
- Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Int Med* 1993;119:1093-1104.
- Itho T, Shimizu M, Kitami K, et al. Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type in the CNS. *Neuropathology* 2001;21:174-180.
- Beriwal S, Hou Js, Miyamoto C, Garcia-Young JA. Primary dural low grade BCL-2 negative follicular lymphoma case report. *J Neuro-Oncol* 2003;61:23-25.
- Estevez M, Chu C, Pless M. Small B-cell lymphoma presenting as diffuse dural thickening cranial neuropathies. *J Neuro-Oncol* 2002;59:243-247.
- Altundag MK, Ozisik Y, Yalcin S, Akyol F, Uner A. Primary low grade B-cell lymphoma of the dura in an immunocompetent patient. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:249-251.
- Level L, Harris NL, Longtine J, Ferry JA, Duncan LM. Cutaneous b-cell lymphomas of follicular and marginal zone types: use of Bcl-6, CD10, Bcl-2, and CD21 in differential diagnosis and classification. *Am J Pathol* 2001;25:732-741.
- Pimpinelli N, Santucci M. The skin-associated lymphoid tissue-related B-cell lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19:124-129.
- Isacson PG. Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. *Am J Surg* 1996;20 (Suppl 1):51-57.
- Shibata S. Site of origin of primary intracerebral malignant lymphoma. *Neurosurgery* 1989;25:14-19.
- De Angelis LM, Wong E, Roseblum M, Furneaux H. Epstein-Barr virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and non-AIDS primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 1992;70:1607-1611.
- Rovah E, Rogers BB, Wilson DR, Kirkpatrick JB, Buffone GJ. Demonstration of Epstein-Barr virus in primary central nervous system lymphomas by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Hum Pathol* 1990;21:545-550.
- Lenzi HL. A dinâmica da resposta hematológica e celular na esquistossomose mansônica murina, com ênfase nas séries eosinofílica e mastocitária. Tese, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 1991.
- Raso P, Tafuri WL. Alterações do pericárdio na fase crônica da tripanossomíase cruzi humana e nas fases aguda e crônica da moléstia experimental. *Rev Soc Bras Med Trop* 1971;5:135-153.