

LINFOMA MALT DE CONJUNTIVA: O DIAGNÓSTICO AO ALCANCE DO PRIMEIRO OLHAR

CONJUNCTIVAL MALT LYMPHOMA: DIAGNOSIS AT FIRST SIGHT

Carolina Marques LOPES¹

Thamy YAMASHITA¹

Priscila Silva ARAÚJO¹

Amilcar Castro de MATTOS²

Maria Cristina Furian FERREIRA³

Marcelo ALVARENGA^{4,5}

RESUMO

O linfoma de zona marginal extranodal do tecido linfóide associado à mucosa (ou Linfoma MALT) é uma neoplasia linfocitária que surge a partir de qualquer tecido linfóide organizado. Esse linfoma pode acometer diversos órgãos, sendo raro na conjuntiva. Lesões expansivas conjuntivais podem ter vários diagnósticos diferenciais clínicos e histopatológicos, nem todos de histogênese tumoral. Este relato tem como objetivo descrever um caso incomum de tumor na conjuntiva, pouco sintomático, de fácil visibilização e de evolução clínica indolente. São também descritos dados atuais sobre o assunto, com ênfase no comportamento biológico dessas lesões.

Termos de indexação: conjuntiva; linfoma do tecido linfóide associado a mucosa; tecido linfóide.

¹ Acadêmicas, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

² Médico, Serviço de Patologia, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jd. Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.C. MATTOS.

³ Professora, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

⁴ Chefe do Serviço de Anatomia Patológica, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

⁵ Professor Doutor, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

ABSTRACT

The extranodal marginal zone lymphoma of MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) is a lymphoproliferative neoplasm that can emerge from any organized lymphoid tissue. This lymphoma can affect many organs, but rarely in conjunctiva. Growing conjunctival lesions may have many differential clinical and histopathological diagnoses and not all of them have a tumor histogenesis. The aim of this article is to describe an interesting, poorly symptomatic, easy to see and indolent conjunctival tumor. Current information on the subject is also given, emphasizing the biological behavior of these lesions.

Indexing terms: conjunctiva; lymphoma, mucosa-associated lymphoid tissues; lymphoid tissue.

INTRODUÇÃO

Os linfomas do tipo MALT são neoplasias com características especiais, podendo permanecer em seu local de origem por períodos prolongados, apresentando disseminação sistêmica apenas em estágio avançado¹. São tumores que se desenvolvem habitualmente em adultos de meia-idade usualmente em tecidos acometidos por processo inflamatório crônico¹.

A conjuntiva é local atípico para ocorrência desses tumores, onde podem ser vistos macroscopicamente, sendo, portanto, de fácil acesso para obtenção de espécime para estudo histológico¹⁻³. O diagnóstico microscópico contém os achados característicos de agressão linfocitária no epitélio conjuntival, podendo ser corroborado por avaliação imunoistoquímica, indicando, dentre outros, o caráter monoclonal da lesão, além de imunofenótipo característico¹. O objetivo desse estudo é relatar um caso de linfoma MALT de conjuntiva atendido no serviço de Patologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro, destacando os aspectos histopatológicos dessa lesão.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, de 81 anos, com história de lesão tumoral em olho direito há aproximadamente dois meses. Realizou aplicação de mitomicina 0,4%, seis vezes ao dia, por dez dias, sem melhora. Negava outros sintomas oculares ou sistêmicos.

Ao exame clínico, apresentava massa pálida justalimbar na conjuntiva do olho direito sendo submetido à biópsia da lesão. O material foi fixado em solução de formol a 10%, emblocado em parafina, tendo sido obtidos cortes histológicos múltiplos de 4-5 micrômetros, corados em hematoxilina e eosina.

A macroscopia apresentou tecido de coloração pardo-acastanhada, de consistência macia e medindo 0,3cm no maior eixo.

A avaliação microscópica revelou tecido linfóide denso com pequenas células isomórficas infiltrando epitélio difusamente (Figuras 1 e 2). O infiltrado é denso, compacto e por vezes parece "substituir" o estroma subepitelial. Não foram vistos

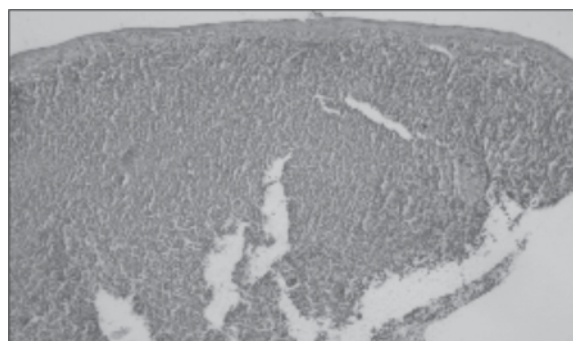


Figura 1. Microfotografia panorâmica demonstrando a presença de intenso infiltrado de células linfóides isomórficas na profundidade do estroma (todo o componente hiperplásico na porção mais profunda da biópsia), atingindo também a superfície epitelial. (HE, 40X).

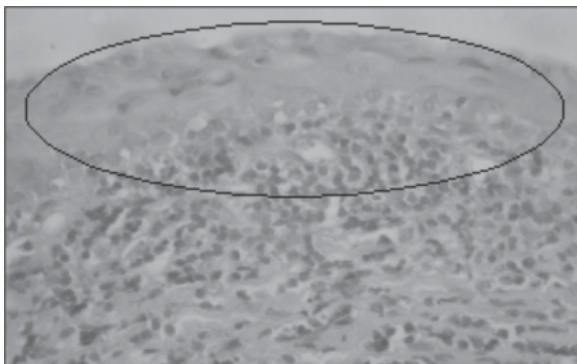


Figura 2. Detalhe demonstrando áreas onde as células linfóides de aspecto isomórfico infiltram o epitélio superficial. (HE, 100 X).

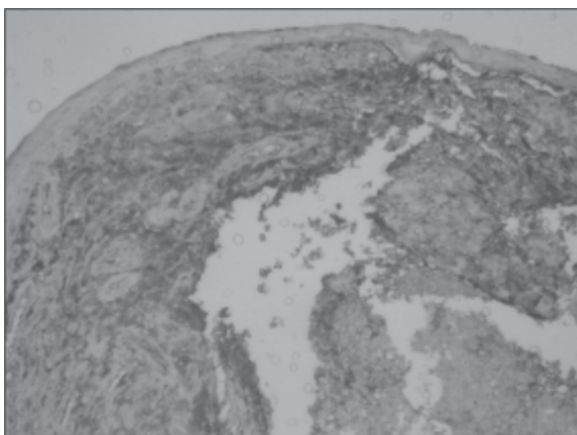


Figura 3. Intensa positividade (coloração mais escura na profundidade da biópsia) difusa das células linfóides para imunoglobulina Kappa. (40 X, Dako, 1/400.000).

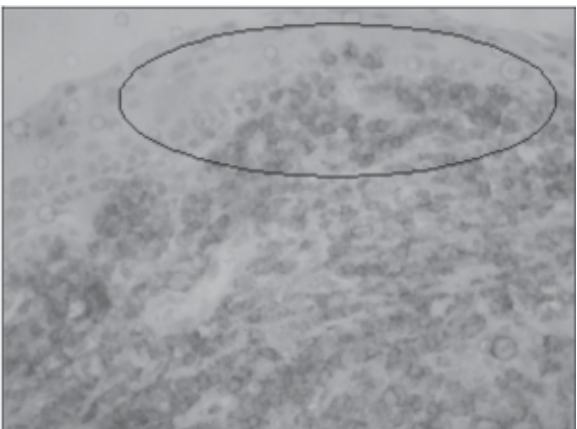


Figura 4. Positividade das células linfóides de aspecto isomórfico para marcador Pan B, com infiltração do epitélio conjuntival. (40 X, CD20/L26, Dako, 1/200).

sinais de processo inflamatório agudo (ou agudizado), células gigantes ou granulomas em padrão tipo corpo estranho, em todo o material examinado.

Foi efetuado estudo imunistoquímico com positividade para Pan B (CD20/L26, Dako, diluído a 1/200) e cadeias leves de imunoglobulina (kappa, Dako, diluído a 1/400.000) e Bcl-2 (gene regulador da apoptose, 124, Dako, diluído a 1/200), com infiltração neoplásica nítida em epitélio glandular (Figuras 3 e 4).

Após realizar exames para estadiamento tumoral, que demonstrou tratar-se de doença localizada, o paciente perdeu seguimento ambulatorial sem ter apresentado sintomas de nova doença neoplásica ou inflamatória sistêmicas. Houve total regressão da massa tumoral em conjuntiva pela realização da biópsia.

DISCUSSÃO

As doenças linfoproliferativas podem ser subdivididas em diversas categorias. Dentre as neoplasias linfóides, há os linfomas que podem ser de imunofenótipo B ou T. Cerca de 85% dos linfomas não-Hodgkin ao redor do mundo são originados de células B maduras. Os linfomas nodais mais comuns (difuso, de grandes células B e o folicular) compreendem cerca de 50% dos linfomas de diversas grandes séries¹. Por outro lado, há um grupo de linfomas extranodais que possuem características morfológicas e de comportamento biológico distintos. Dentre eles, há o linfoma de zona marginal extranodal do tecido linfóide associado à mucosa (ou linfoma MALT)^{1,3}. Os linfomas do tipo MALT fazem parte de um grupo específico de linfomas considerados variantes do linfoma de células B da zona marginal extranodal, que habitualmente se originam em tecidos acometidos por distúrbios inflamatórios crônicos de origem auto-imune ou infecciosa como na tireoidite de Hashimoto, síndrome de Sjögren e infecção gástrica por *H. pylori*^{1,4}.

O local mais comum de ocorrência do linfoma MALT é o trato gastrointestinal, podendo haver

acometimento de pulmão, pele, tireóide e mama¹. Em cerca de 12% dos casos há envolvimento de anexos oculares^{1,3-6}.

Os tumores linfóides da conjuntiva têm maior incidência a partir da sexta década, como no caso aqui relatado, e podem ocorrer como lesão isolada ou associada à doença sistêmica. Cerca de 60% das proliferações linfóides desse órgão correspondem ao linfoma MALT de baixo grau, cuja origem celular é oriunda de células B monoclonais, sendo raros os linfomas primários de conjuntiva de células T ou doença de Hodgkin^{1,3-7}.

Para o desenvolvimento de um linfoma, *latu sensu*, por definição é necessário um tecido linfóide organizado⁸. O CALT (tecido linfóide associado à conjuntiva) é constituído de células imunocompetentes, epitélio especializado e células dendríticas apresentadoras de antígenos capazes de desencadear resposta imune local⁸⁻¹⁰. Alguns autores sugerem que o CALT esteja presente desde o nascimento⁸, enquanto outros acreditam que seja adquirido a partir de fatores agressores⁸. Deixando de lado a controvérsia, acreditamos que fenômenos agressores inflamatórios podem estimular o surgimento ou estar relacionados à hiperplasia linfóide de tecido previamente existente. Assim, tem-se área "fértil" para o desenvolvimento de linfomas MALT nessas mucosas.

Nos linfomas MALT, as células linfóides da zona marginal passam aos tecidos mais distantes, quando se tornam circulantes^{1,3,6}. No entanto a agressividade se dá apenas nos tecidos de origem. Essa característica pode permanecer durante longos períodos. Caso os agentes (antígenos) deflagradores sejam controlados (como no caso do *H. pylori* em relação ao MALT gástrico), o processo neoplásico pode evoluir para cura^{1,3,6,11}, mas, por outro lado, pode tanto persistir como neoplasia de baixo grau de malignidade (como são parte dos linfomas MALT) como podem ser ponto de partida para o surgimento de neoplasia linfóide de alto grau. Assim, algumas vezes, o atraso no tratamento para esse tipo de neoplasia pode implicar o surgimento de linfoma agressivo^{1,3,4,6}.

Ao exame histopatológico, as células neoplásicas infiltram folículos pré-existentes localizados fora da zona do manto e, posteriormente, erodem, colonizam e povoam as regiões foliculares, podendo apresentar um padrão nodular, difuso, denso ou misto^{1,12,13}.

Do ponto de vista imunoistoquímico, embora não exista um marcador absoluto e isoladamente específico, independente da topografia, as células do linfoma MALT que infiltram o epitélio são usualmente positivas para CD 20. No caso aqui apresentado, as células linfóides foram maciçamente positivas para marcadores B (CD20/L26) (Figura 4).

A manifestação clínica ocular é a presença de massa de cor "salmão" em conjuntiva, acompanhada de hiperemia crônica ou prurido. Geralmente a localização da lesão conjuntival coincide com os fundos de saco, o que difere do caso aqui apresentado, onde a massa tumoral localizava-se em região justalimbar¹⁴⁻¹⁶.

Os diagnósticos diferenciais das lesões expansivas em região ocular incluem doenças auto-imunes, de depósito, presença de corpo estranho, outras proliferações linfóides, tumores benignos da superfície ocular (papiloma escamoso, granuloma piogênico e linfangectasias) e malignos (carcinoma escamoso, melanoma amelanocítico)¹⁵⁻¹⁷. Os linfomas MALT de conjuntiva, embora raros, devem entrar no escopo da avaliação clinicomorfológica dessas lesões^{15,16}.

Como essa região é de fácil acesso, a realização da biópsia de conjuntiva é fundamental para um diagnóstico precoce e tratamento adequado. A doença localizada tem um bom prognóstico, podendo-se optar por um tratamento conservador ou utilizar-se de terapêutica curativa como a radioterapia local. Sabe-se que 70% dos pacientes com diagnóstico confirmado que não recebem tratamento inicial por até oito anos apresentam sobrevida semelhante aos que receberam terapia imediata¹⁸⁻²⁰.

No caso apresentado, o paciente realizou exames complementares (hemograma, biópsia de medula óssea, tomografia computadorizada de crân-

nio, tórax e abdome, esofagoduodenoscopia e colonoscopia) para estadiamento da lesão tumoral, que demonstrou tratar-se de doença localizada. Após dois meses de acompanhamento perdeu seguimento ambulatorial sem apresentar sinais ou sintomas relevantes que sugerissem doença neoplásica sistêmica (primária ou transformação para linfoma de alto grau), bem como não apresentou quadro de doença inflamatória persistente durante esse período.

CONCLUSÃO

Os linfomas MALT de conjuntiva, apesar de raros, são lesões macroscopicamente visíveis ao exame físico, têm comportamento indolente e podem ser curados quando diagnosticadas precocemente. Por isso, o diagnóstico clínico precoce, com a subsequente confirmação histopatológica, são de vital importância diante dessas lesões oculares, porque esses tumores podem se assemelhar a lesões benignas.

Além disso, embora sejam indolentes, os linfomas MALT de conjuntiva (como os MALT de outras topografias) podem cursar com doença linfóide maligna sistêmica agressiva ou eventualmente apresentar transformação em lesão neoplásica de alto grau de malignidade.

O caso aqui relatado demonstrou tratar-se de doença localizada, com bom prognóstico, tendo o paciente perdido o acompanhamento após alguns meses do diagnóstico.

REFERÊNCIAS

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology & Genetics of tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissue. WHO Classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2001.
- Sarraf D, Jain A, Dubow S, Kreiger A, Fong D, Paschal J. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with intraocular involvement. *Retina*. 2005; 25(1):94-8.
- Lee JL, Kim MK, Lee KH, Hyun MS, Chung Hs, Kim DS, et al. Extranodal marginal zone B- cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue: type of the orbit and ocular adnexa. *Ann hematol*. 2005; 84(1):13-8.
- Tonami H, Matoba M, Yokota H, Higashi K, Yamamoto I, Sugai S. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: initial and follow-up imaging features. *Am J Roentgenol*. 2002; 179: 485-9.
- Yeung L, Tsao YP, Chen PY, Kuo TT, Lin KK, Lai LJ. Combination of adult inclusion conjunctivitis and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in a young adult. *Cornea*. 2004; 23(1):71-5.
- Mannami T, Yoshino AK, Takase S, Kondo E, Ohara N, Nakagawa H, et al. Clinical, histopathological and immunogenetic analysis of ocular adnexal lymphoproliferative disorders: characterization of malt lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia. *Mod Pathol*. 2001; 14(7):641-9.
- Nechesniuk SI, Probatova NA, Grishina EE, Kovrigina Am, Tupitsvn NN, Sholokhova EN. Lymphoproliferative diseases of the orbit and appendages of the eye. *Arkh Patol*. 2001; 63(1):27-32.
- Knop N, Knop E. Conjunctiva- associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(6):1270-9.
- Hingorani M, Metz D, Lightman SL. Characterisation of the normal conjunctival leukocyte population. *Exp Eye Res*. 1997; 64(6):905-12.
- Wotherspoon AC, Hardman-Lea S, Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the human conjunctiva. *J Pathol*. 1994; 174(1):33-7.
- Yamashita T, Mattos A C, Ferreira MCF, Alvarenga M. *Helicobacter pylori* e linfoma gástrico de células B da zona Marginal do tipo MALT. *Rev Ciênc Méd. Campinas*, 2006; 15(5):449-54.
- Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, Osterreicher C, Valencak J, Penz M, et al. Importance of extensive staging in patients with mucosa- associated lymphoid tissue (MALT) - type lymphoma. *Br J Cancer*. 2000; 83(4):454-7.
- Calvo R, Ribera JM, Vaquero M, Garcia O, Moreno I, Feliu E. Low- grade malt- type primary b- cell lymphoma of the conjunctiva. *Leuk Lymphoma*. 1997; 28(1-2): 203-7.
- Kurz-Levin MM, Flury R, Bernauer W. Diagnosis of MALT lymphoma by conjunctival biopsy: a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997; 235(9): 606-9.
- Minasian MC, Sharma A, Richman PI, Olver JM. Conjunctival MALT lymphoma: an unusual case of red eye. *Postgrad Med J*. 1999; 75(885):423-4.
- Primary lymphoma of the conjunctiva -a rare manifestation of indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2001; 80(5):311-3.

17. Cahill M, Baenes C, Moriarty P, Daly P, Kennedy S. Ocular adnexal lymphoma- comparison of MALT lymphoma with other histological types. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83(6):742-7.
18. Le QT, Eulau SM, George TI, Hildebrand R, Warnke RA, Donaldson SS, et al. Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. *Int J Radat Oncol Biol Phys.* 2002; 52(3):657-63
19. 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.
20. Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Kim S, Kagami Y, et al. Long term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol.* 2006; 17(1):135-40.

Recebido em: 23/3/2006
Versão final reapresentada em: 18/10/2006
Aprovado em: 13/11/2006