

# LINFOMA PRIMÁRIO DE ESTÔMAGO DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B - UM RELATO DE CASO

PRIMARY GASTRIC DIFFUSE LYMPHOMA OF LARGE CELLS B - A CASE REPORT

LUIS FÁBIO BARBOSA BOTELHO<sup>1</sup>, MARIA FERNANDA BARBOSA DE MEDEIROS<sup>2</sup>, RUAN CARLOS SILVESTRE DE SOUZA<sup>3\*</sup>

1. Hematologista, docente e preceptor do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal da Paraíba/Hospital Universitário Laureano Wanderley; 2. Médica pela Universidade Federal da Paraíba; 3. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal da Paraíba.

\* Rua Diogenes Chianca, 881, Água Fria, João Pessoa, Brasil. CEP 58053-000, [med.ruan@gmail.com](mailto:med.ruan@gmail.com)

Recebido em 05/01/2017. Aceito para publicação em 10/03/2017

## RESUMO

**Introdução:** O sítio mais comum do linfoma não Hodgkin (LNH) extranodal é o trato gastrointestinal, sendo o estômago o órgão mais acometido. Neste, o LNH primário representa a segunda doença maligna mais frequente, atrás apenas do adenocarcinoma. Os principais tipos histológicos nessa topografia são o linfoma MALT (tecido linfóide associado à mucosa) e o linfoma difuso de grandes células B (DGCB). **Casuística:** Foi relatado o caso de uma paciente idosa com diagnóstico de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB), extranodal, primário de estômago. **Discussão:** O linfoma gástrico tem aumentado em incidência ao longo dos anos. Apresenta-se inicialmente com sintomatologia dispéptica inespecífica, o que pode levar a um atraso do diagnóstico, que é feito por endoscopia com biópsia. Apesar de classificado como agressivo, o LNHDGCB responde bem a quimioterapia com esquema R-CHOP (Rituximab+ Ciclofosfamida+ Doxorubicina+ Vincristina+ Prednisona). **Conclusão:** O objetivo do trabalho é relatar um caso de paciente com sintomas dispépticos, diagnosticada com LNHDGCB primário de estômago, tratada com R-CHOP, acompanhada em serviço médico em João Pessoa – PB.

**PALAVRAS-CHAVE:** Linfoma não Hodgkin, câncer gástrico; neoplasias, dispepsia, quimioterapia.

## ABSTRACT

**Introduction:** The most common site of extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is the gastrointestinal tract, the stomach being the most affected organ. In this, the primary NHL is the second most frequent malignancy, behind adenocarcinoma. The main histological types in this topography are MALT lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue) and diffuse large B-cell lymphoma (DGCB). **Patients:** We report the case of an elderly patient diagnosed with lymphoma non-Hodgkin diffuse large B-cell (LNHDGCB), extranodal, primary stomach. **Discussion:** The gastric lymphoma has been increasing in incidence over the years. It is presented initially with nonspecific dyspeptic symptomatology, which may lead to a delayed diagnosis, done with endoscopy with biopsy. Although classified as aggressive NHL

DGCB responds well to chemotherapy with R-CHOP regimen (rituximab + Cyclophosphamide + Doxorubicin + vincristine + prednisone). **Conclusion:** The objective of this study is to report a patient with dyspeptic symptoms, diagnosed with NHL primary DGCB stomach, treated with R-CHOP, followed in a medical clinic in João Pessoa - PB.

**KEYWORDS:** Lymphoma non Hodgkin, gastric cancer, neoplasms, dyspepsia, drug therapy.

## 1. INTRODUÇÃO

Linfomas não Hodgkin (LNH) são proliferações malignas de células do sistema imune que afetam predominantemente órgãos linfóides, mas que podem acometer qualquer órgão ou tecido onde estas células estejam<sup>1</sup>.

A incidência mundial dos linfomas não Hodgkin tem sido crescente. Esta tendência também se aplica às formas extranodais<sup>2</sup>. A incidência aumenta com a idade, especialmente acima dos 40 anos, e é mais comum no sexo masculino<sup>3</sup>.

Os linfomas extralinfonodais representam aproximadamente 1/3 de todos os LNH, sendo esta apresentação mais comum que na doença de Hodgkin<sup>4</sup>. O sítio extranodal mais comum é o trato gastrointestinal, representando de 4-20% de todos os LNHs e de 30-45% dos LNH extranodais<sup>5</sup>. O órgão mais acometido é o estômago, sendo o linfoma MALT e o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) os tipos histológicos mais frequentes. O linfoma representa 8% das neoplasias malignas do estômago, sendo o adenocarcinoma ainda o tumor mais comum<sup>3</sup>.

Estimam-se cerca de 10.240 novos casos de LNH no Brasil, no ano de 2016, sendo 51% em homens e 49% em mulheres. O LNH ocupa a 11ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes<sup>6</sup>.

A maior parte apresenta-se com queixas dispépticas inespecíficas, sendo a dor epigástrica o achado principal. Inapetência, náuseas, vômitos e hemorragias digestivas

também podem ocorrer. A presença de sintomas B – sudorese noturna, febre e emagrecimento superior a 10% do peso corporal em seis meses – é menos comum<sup>3</sup>.

O diagnóstico é feito por imunohistoquímica de uma amostra obtida por biópsia colhida durante esofagogastro-duodenoscopia e o tratamento baseia-se na quimio-imunoterapia, com ou sem radioterapia associada<sup>7</sup>.

O linfoma gástrico tem melhor prognóstico que o carcinoma, possivelmente refletindo a tendência dos linfomas de permanecerem localizados no estômago por muito tempo<sup>8</sup>.

O objetivo do presente trabalho é relatar um raro tumor do estômago do tipo linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B. As informações pertinentes foram obtidas do prontuário da paciente após consentimento livre e esclarecido.

## 2. RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 69 anos, parda, maquiadora, natural e procedente da Paraíba, procurou serviço médico em dezembro de 2015 com queixas de dor epigástrica e perda de cerca de 13kg há 5 meses. Negava febre, sudorese noturna ou prurido. Fazia uso de Omeprazol diário. Tabagista (59 maços/ano) e etilista social. O exame físico era inocente, exceto por mucosas discretamente hipocoradas, abdome escavado e dor à palpação abdominal, sem megalias palpáveis.

Na ocasião, trouxe exames que constam na Tabela 1.

**Tabela 1.** Exames trazidos na primeira consulta

|  |  |
|--|--|
| Endoscopia Digestiva Alta              | Lesão ulcerada gástrica de aspecto infiltrativo. Pesquisa para <i>H.pylori</i> : negativa.   |
| Biópsia de lesão                       | Mucosa com infiltrado linfoide atípico.  |
| Imuno-histoquímica e imuno-citoquímica | Positivo: Vimentina, CD45, CD20, CD10, Bcl-2, Bcl-6, ki-67<br>Negativo: Panqueratina, CD5  |
| PET-CT                                 | Espessamento grosseiro e irregular acometendo grande curvatura e antro gástrico (SUV= 23);<br>Linfonodos: paricelíacos 1,1cm (SUV=8,5), omento menor 2,3cm (SUV=25), adjacentes a artéria mesentérica superior 2,0 cm (SUV=26,6), mesentérico (SUV=18) e interaortocavais 1,1cm (SUV=5,9). |
| Desidrogenase Láctica                  | 519 U/L  |
| Sorologias                             | HIV: não reagente, HCV: não reagente, HBsAg: não reagente.   |

A paciente foi estadiada, então, como IIEB, com IPI INT/baixo.

Foi indicado tratamento quimioterápico com esquema R-CHOP (Rituximabe + Vincristina+ Doxorubicina+ Ciclofosfamida+ Prednisona) em quatro ciclos de acordo com as medidas antropométricas e superfície corporal.

Paciente teve boa tolerância à quimioterapia, sem intercorrências de maior relevância. Ao final do quarto ciclo, retornou com novo PET-CT e nova endoscopia, como

consta na Tabela 2.

**Tabela 2.** Exames após tratamento poliquimioterápico.

|                           |  |
|---------------------------|--|
| PET-CT                    | Sem captação para doença linfoproliferativa. |
| Endoscopia Digestiva Alta | Lesão ulcerada crônica residual de 3cm.      |

Foi, então, encaminhada para radioterapia (20Gy). Retorna assintomática, com peso estável, trazendo endoscopia com esôfago normal, lesão ulcerada em cicatrização em região pré-pilórica, duodeno normal. PET-CT após a radioterapia sem sinais de doença.

Segue em acompanhamento, em remissão da doença.

## 3. DISCUSSÃO

Os linfomas primários gástricos são comumente LNH, sendo representados em mais de 95% dos casos pelo LDGCB e pelo linfoma MALT. De evolução indolente, o linfoma MALT está fortemente associado à infecção crônica pela bactéria *Helicobacter pylori*. Já o LDGCB tem patogênese incerta e pode originar-se da transformação de um LNH MALT ou ser "de novo"<sup>4</sup>.

A sintomatologia inicial de um linfoma gástrico é muitas vezes inespecífica e mais indicativa de síndrome dispéptica ou uma doença ulcerosa do que de uma neoplasia. Por esta razão, seu diagnóstico é muitas vezes tardio. Clinicamente, também não é possível diferenciá-lo do adenocarcinoma gástrico<sup>7</sup>. No caso em questão, a queixa da paciente era de dor epigástrica refratária ao uso de omeprazol, acompanhada de importante perda ponderal, o que configura uma síndrome dispéptica com sinal de alarme.

A investigação mais elaborada da dispepsia depende da idade do paciente, da presença de sinais de alarme e da refratariedade ao tratamento medicamentoso empírico inicial.<sup>8</sup> Pela idade (> 45anos) e pelo emagrecimento, indicou-se realização de endoscopia digestiva alta.

Foi visualizada lesão ulcerada gástrica e retirada biópsia. No exame endoscópico, o tipo ulcerativo é a apresentação mais frequente<sup>1</sup>. Após estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico diagnosticou-se linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B.

O estadiamento obedece à classificação de Ann Arbor, que divide os pacientes em quatro estádios clínicos (EC): (I) uma cadeia de linfonodos acometida, (II) duas ou mais cadeias do mesmo lado do diafragma, (III) duas ou mais cadeias dos dois lados do diafragma e (IV) com invasão não contígua de órgãos não linfoides. Adiciona-se a essa classificação a presença ou ausência de sintomas B e o acometimento ou não de sítios extranodais<sup>9</sup>.

Os sintomas B, a idade superior a 60 anos, o performance status, os estádios clínicos III ou IV, o nível de desidrogenase láctica (DHL) e o número de sítios extranodais determinam o Índice Prognóstico Internacional (IPI), dividindo os LNH em quatro grupos de risco, com taxa de resposta e sobrevida global distintas. Pacientes de mesmo IPI podem apresentar diferentes respostas, sugerindo a

existência de outros fatores prognósticos, como sugere a imuno-histoquímica. A expressão de CD10 e Bcl-6 associa-se a LDGCB originados do centro germinativo e estão relacionados a melhor sobrevida global do que aqueles advindos de células B ativadas. O antígeno de proliferação nuclear Ki-67 expressa o percentual de células neoplásicas em proliferação e sua alta expressão está relacionada a menor quimiorresistência do que nos linfomas indolentes.<sup>9</sup> De acordo com o supracitado, a paciente em questão foi classificada como EC IIB e com IPI baixo, com boa expectativa prognóstica.

A maior evolução no tratamento do LDGCB desde o advento do esquema CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona), foi a adição do anticorpo monoclonal Rituximabe aos esquemas de poliquimioterapia, principalmente em pacientes com doença avançada. Associação de etoposídeo ao esquema CHOP e intensificação de doses também são opções terapêuticas inovadoras<sup>10</sup>.

Cirurgia era utilizada no passado para fins diagnósticos e terapêuticos nos pacientes com doença localizada. No entanto, graças aos avanços no estadiamento e terapia, a necessidade de cirurgia para esses fins desapareceu completamente<sup>7</sup>.

Nos estádios I e II, que indicam doença localizada e geralmente têm bom prognóstico, os pacientes devem receber radioterapia de campo envolvido associada ao esquema quimioterápico, feito em 3-4 ciclos. Os pacientes com estádios III e IV são considerados com doença avançada e esquemas com 6-8 ciclos, parecem ser mais eficazes<sup>7</sup>.

A paciente do caso foi tratada com quatro ciclos de quimioterapia com R-CHOP e radioterapia com 20Gy da região, apresentando boa tolerância e remissão da doença, segundo o último PET-CT apresentado em consulta médica.

#### 4. CONCLUSÃO

No presente trabalho, foi relatado um raro tumor de estômago do tipo linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, que se apresentou inicialmente como uma síndrome dispéptica com sinais de alarme. Esta, apesar de inespecífica, é a apresentação mais comum da doença, o que demonstra a importância de conhecer esta neoplasia e elencá-la no diagnóstico diferencial.

O relato também demonstra que, apesar de agressivo, o linfoma difuso de grandes células B tem boa resposta ao tratamento poliquimioterápico, em concordância com a literatura.

#### REFERÊNCIAS

[01] Rotaru I, Ciurea T, Foarfă C, Tănase AD, Găman G. The diagnostic characteristics of a group of patients with primary gastric lymphoma: macroscopic, histopathological

and immunohistochemical aspects. *Romanian Journal of Morphology and Embriology*. 2012; 53(2): 343–350.

[02] Howell JM, Auer-Grzesiak I, Zhang J, Andrews CN, Stewart D, Urbanski SJ. Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in a North American population. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2012; 26(7): 452-456.

[03] Costa RO. Linfoma não Hodgkin extralinfonodal gástrico: estudo retrospectivo do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [Dissertação (mestrado)]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2007.

[04] Costa RO, Neto AEH, Chamone DAF, Aldred VL, Pracchia LFF, Pereira J. Linfoma não Hodgkin gástrico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010; 32, n.1, 63-69.

[05] Geramizadeh B, Keshtkar JM. Primary extranodal gastrointestinal lymphoma: a single center experience from southern Iran – report of changing epidemiology. *Archives of Iranian Medicine*. 2014; 17: 638-639.

[06] Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>. Acesso dia 15 out 2016 às 15:00 h.

[07] Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *British Journal of Haematology*. 2006; 136: 531-538.

[08] Coelho-Filho JM, Lima JWO, Furtador GB, Castelo A. Desenvolvimento de uma estratégia para otimizar a indicação de endoscopia digestiva alta em pacientes com dispepsia atendidos em nível primário de saúde. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2000; 46, n.1, p.30-38.

[09] Hallack Neto AE, Pereira J, Saboya R, Beitler B, Pracchia LF, Dulley FL *et al.* Estratificação de risco em linfoma difuso de grandes células B. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2006; 28, n.4,p.296-300.

[10] Alevizos L. Review of the molecular profile and modern prognostic markers for gastric lymphoma: How do they affect clinical practice? *Canadian Journal of Surgery*. 2012; 55(2):117-124.