

---

---

**Caso Clínico / Clinical Case**

---

---

**POLIPOSE LINFOMATOSA MÚLTIPLA**

C.GONÇALVES, F.SILVA, H. VASCONCELOS, I.COTRIM

**Resumo**

Os linfomas do tubo digestivo são entidades raras que representam apenas 1-4% de todas as neoplasias gastrointestinais. As lesões linfomatosas do cólon e recto são particularmente raras, contribuindo para apenas 0,5% dos tumores dessa topografia.

Apresentamos o caso clínico de um doente de 55 anos, do sexo masculino, com o diagnóstico de polipose linfomatosa múltipla por linfoma de células do manto. A esse respeito, fazemos uma breve revisão da literatura focando os aspectos clínicos, anatomopatológicos e terapêuticos mais relevantes.

Concluimos que o linfoma do manto é o tipo histológico que mais frequentemente se apresenta sob a forma de polipose múltipla, caracterizando-se pela positividade imunohistoquímica para a ciclina D1. É uma patologia agressiva, com sobrevivência média de apenas 3 anos apesar de quimioterapia sistémica precoce.

**Summary**

Primary gastrointestinal lymphoma is a rare pathology, representing 1-4% of all gastrointestinal tumours. Lymphomas of colon and rectum are particularly uncommon, contributing only to 0,5% of all tumours of that region. We report on a case of a 55 year old man, diagnosed with multiple lymphomatous polyposis of mantle cell type. We review the most relevant clinical, histological and therapeutic aspects. It can be concluded that mantle cell lymphomas are the ones that most frequently present as multiple lymphomatous polyposis, with characteristic immunohistochemical positivity to cyclin D1. Those are usually aggressive, with medium survival of only 3 years, in spite of early systemic chemotherapy.

*GE - J Port Gastreterol 2006, 13: 191-195*

**INTRODUÇÃO**

Os linfomas do tubo digestivo são entidades raras que representam apenas 1-4% de todas as neoplasias gastrointestinais (1). O intestino delgado é a localização mais frequente destas lesões, sendo que os linfomas colorectais constituem apenas 21,8% dos casos (1). Por outro lado, de acordo com dados da OMS, as lesões linfomatosas do cólon e recto são particularmente raras, constituindo apenas 0.5% do total de neoplasias com essa localização (1). No entanto, o tubo digestivo é o local mais frequente de apresentação dos linfomas extranodais, contribuindo para 4-20% de todos os Linfomas não Hodgkin (LNH) (2). Cerca de 85% destes são linfomas de células B, sendo que os mais frequentes são os linfomas difusos de grandes células (70%), seguidos dos de tipo MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) (15%) e dos linfomas de células do manto (5%) (2).

Apesar de continuarem a ser entidades infrequentes, há registo de uma incidência crescente nas últimas 2-3 décadas, tendo sido apontados vários factores de risco para o aparecimento deste tipo de lesões (nomeadamente a infecção pelo *Helicobacter pylori*, imunossupressão após transplante de órgãos sólidos, doença celíaca,

doença inflamatória intestinal e infecção pelo HIV) (3). No entanto, em muitos casos não é possível identificar associação com nenhuma destas situações.

O caso clínico que adiante descrevemos consiste numa polipose linfomatosa, forma rara de apresentação, caracterizada pela presença de múltiplas lesões polipoides de tamanho e morfologia variadas, que podem atingir vários segmentos do tubo digestivo.

**CASO CLÍNICO**

Doente do sexo masculino, de 55 anos, com queixas de dor abdominal difusa desde há 5 meses, tenesmo rectal e emagrecimento de 8 Kg (cerca de 10% do peso corporal habitual). Recorreu ao S. Urgências do nosso Hospital por quadro de dejeções de fezes moles, de cor negra com cerca de 24 horas de evolução. Negava outros sintomas gerais, como astenia ou anorexia. Ao exame objectivo apresentava um bom estado geral, com pele e mucosas coradas e hidratadas; estava apirético e normotenso; sem adenopatias periféricas palpáveis. O exame abdominal revelou dor à palpação da fossa ilíaca esquerda, com defesa e reacção peritoneal, não se evi-

denciando massas ou organomegalias. No exame rectal detectou-se massa endoluminal, circunferencial, dura ao toque, existindo sangue vivo no dedo de luva. Analiticamente sem alterações relevantes (hemoglobina 12.2 g/dl). Fez colonoscopia total, sendo que no cólon ascendente se observaram vários pólipos de reduzidas dimensões; no ângulo hepático existia formação polipoide volumosa, com superfície lisa e telangiectásica (Figura 1). Nos 30 cm distais observavam-se pregas pseudo-polipoides (Figura 2) e áreas de mucosa nodular, também com erosões aftoides e telangiectasias. Foram feitas múltiplas biopsias, sendo que a histologia revelou presença de tecido linfoide que "empurra" o componente glandular e condiciona expansão da lâmina própria, ultrapassando a muscularis mucosae (Figura 3).

Ausência de imagens linfo-epiteliais. A imuno-histoquímica revelou tratar-se de linfoma não Hodgkin de células B. A positividade para o CD5 e para a ciclina D1 (Figura 4), é diagnóstica de linfoma do manto (na forma de polipose linfomatosa múltipla).

Para o estadiamento da doença fez biopsia óssea, não se observando infiltração medular pelo processo linfomatoso. O exame otorrinolaringológico efectuado não detectou alterações. A TC cervical e torácica foi normal; o estudo abdominal e pélvico identificou pequenas adenopatias peri-aórticas e junto aos vasos mesentéricos, bem como nas regiões ílaca direita e inguinal bilateral. Confirmou ainda marcado espessamento do cólon transversal junto ao ângulo hepático (com cerca de 4 cm de maior diâmetro). O sigmoide e recto estavam também espessados, com contorno externo um pouco irregular, densificação da gordura mesentérica e pequenas

adenopatias da gordura adjacente.

Os restantes exames complementares efectuados não revelaram quaisquer alterações (nomeadamente o hemograma, proteinograma electroforético, função hepática e renal, VS, PCR, LDH, B2 microglobulina, CEA, Ca 19.9, cinética do ferro, serologias dos VIH, VHB, VHB e CMV; a serologia do Vírus Epstein-Barr é compatível com infecção não recente).

Fez-se, assim, o diagnóstico de Linfoma do Manto, no estadio II da classificação internacional, pelo que foi orientado para a consulta de hematologia de outro Hospital onde iniciou quimioterapia com protocolo CHOP (ciclofosfamida 1,4 g, doxorubicina 80 mg, vimbastina 10 mg, prednisolona 100 mg). Encontra-se assintomático após 6 meses de *follow-up*, tendo feito colonoscopia de controlo que revelava significativa regressão das lesões.

## DISCUSSÃO

O tubo digestivo é a localização mais comum dos linfomas não-Hodgkin (LNH) extra-nodais, representando 4-20% (2) de todos os LNH. Dentre estes, os linfomas difusos de grandes células são os mais frequentes, apresentando-se geralmente como lesão polipoide única. Ao contrário, a polipose linfomatosa múltipla é uma forma rara de apresentação, que tem sido descrita sobretudo associada aos linfomas do manto (embora essa associação não seja específica, como veremos adiante). Tal como no caso que apresentámos, os linfomas do manto atingem sobretudo homens nas 5<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> décadas de vida (4), sendo as manifestações clínicas variadas e inespecíficas (podem consistir em astenia, anorexia, emagreci-

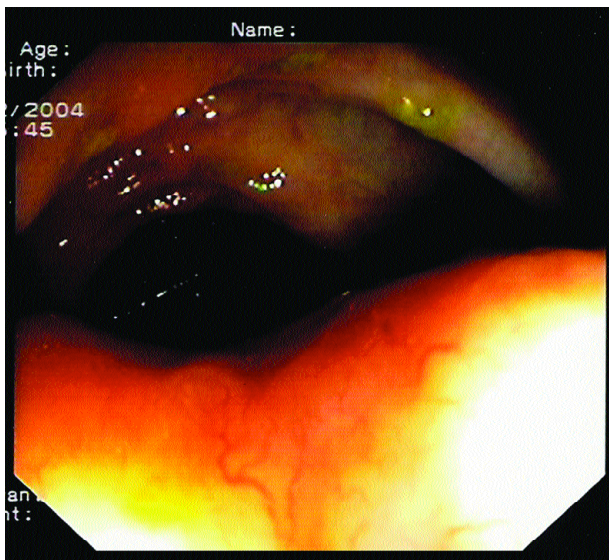


Figura 1 - Formação polipóide volumosa no ângulo hepático, com superfície lisa e telangiectásica.

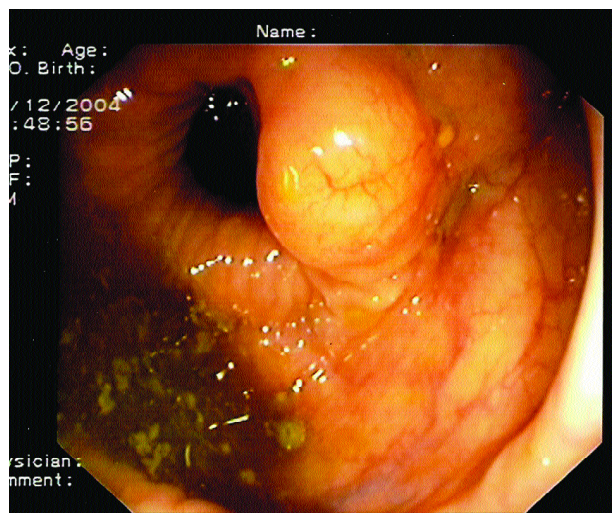
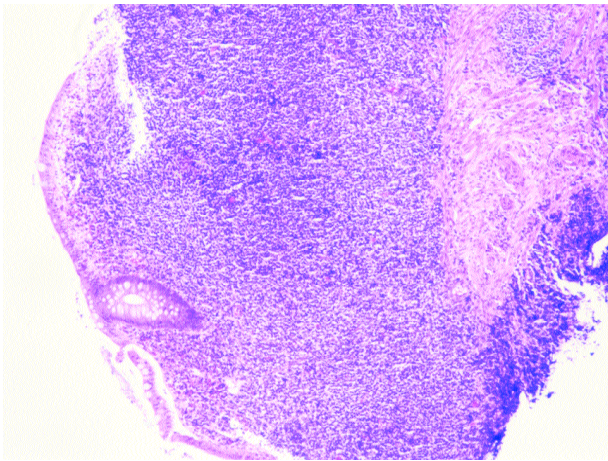


Figura 2 - Pregas pseudo-polipoides nos 30cm distais, também com telangiectasias superficiais.



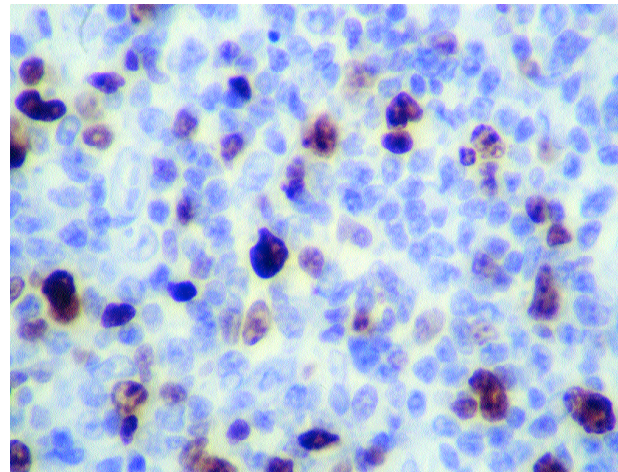
**Figura 3 - Imagem histológica de proliferação do tecido linfóide, que desvia o componente epitelial (glandular) e condiciona expansão da lâmina própria, ultrapassando a *muscularis mucosae*.**

mento, aparecimento de massa abdominal ou rectal, adenopatias periféricas, alterações do trânsito intestinal ou mesmo episódio de hemorragia digestiva ) (4). Em termos endoscópicos, a apresentação mais frequente é sob a forma de massa tumoral (85%), podendo ainda surgir como lesão infiltrativa (8.4%), polipose múltipla (3.5%) ou lesão ulcerada (1.4%) (2).

Para o estudo e estadiamento destas lesões recomenda-se, para além de uma adequada história clínica e exame físico, a realização de hemograma completo, doseamento de LDH, TC toraco-abdominal, exame otorrinolaringológico (para excluir envolvimento do anel de Waldeyer), medulograma e biópsia óssea (para avaliar invasão medular), bem como imunofenotipagem medular e do sangue periférico e imunoelectroforese sérica (3). No caso de linfomas intestinais, um trânsito baritado do intestino delgado (associado a uma colonoscopia total) pode ser útil, uma vez que as lesões podem ser multifocais em 10-25% dos casos. Por fim, é importante documentar a presença de outras patologias associadas, como a infecção pelo HIV, doença celíaca ou doença inflamatória intestinal. (3)

Nos casos descritos de polipose linfomatosa múltipla, as lesões polipoides podem ter morfologia e tamanhos muito variáveis (desde poucos milímetros até vários centímetros), envolvendo mais frequentemente o cólon (embora possam surgir também, em ordem decrescente de frequência, no intestino delgado, estômago e duodeno). Não é raro haver uma massa tumoral dominante, como acontece com o nosso doente, sendo esta muitas vezes localizada à região ileocecal (4).

O linfoma de células do manto é a entidade que mais frequentemente se apresenta deste modo, embora tenham sido descritos casos em que outros tipos histológicos originam aspectos endoscópicos semelhantes (de



**Figura 4 - Positividade imunohistoquímica para a ciclina D1.**

polipose múltipla), nomeadamente os linfomas MALT (5), o linfoma folicular, linfoma angioimunoblástico ou linfoma de células T (2).

Histologicamente existe um infiltrado nodular ou difuso de centrócitos, que podem provocar empurramento do componente glandular. A imunohistoquímica mostra células B, com uma positividade característica para o CD5, ciclina D1 e CD43. O estudo genético revela rearranjo do gene *bcl-1* ou *t(11;14)*, sendo estas alterações aparentes em 50% dos estudos com Southern Blot e em 90% das hibridizações in situ (6). Apesar de existirem características histológicas bem definidas, por vezes é difícil estabelecer um diagnóstico diferencial com os linfomas MALT. No entanto, a diferença na agressividade e prognóstico das duas situações impõe que essa distinção se faça de forma precoce e segura. No quadro seguinte (Quadro 1) resumem-se algumas das características mais importantes que permitem essa diferenciação (5,7). No entanto, o marcador mais específico para esse diagnóstico é a positividade para a ciclina D1 nos linfomas do manto (as outras características podem deixar dúvidas, dado que em alguns casos os achados endoscópicos, histológicos e imunohistoquímicos podem entrecruzar-se). Em trabalhos mais recentes, sugere-se que a relação ciclina D1/ ciclina D3 aumenta significativamente a especificidade diagnóstica deste marcador (2).

Apesar de muitos autores ainda usarem a classificação de Ann Arbor modificada para estadiar os linfomas gastro-intestinais, existe um sistema de estadiamento estabelecido num workshop internacional (em 1994) específico para este tipo de tumores (Quadro 2) (4). Neste contexto, a ecoendoscopia pode ser útil para classificar as lesões e prever a resposta ao tratamento.

A abordagem terapêutica destas situações é médica



**Quadro 1 - Diagnóstico diferencial entre linfomas MALT e do Manto.**

	<b>Linfomas MALT</b>	<b>Linfomas do Manto</b>
<b>Clínica</b>	- Maior frequência - Em qualquer idade - Doença localizada aquando do diagnóstico	- >50 anos - Doença geralmente disseminada
<b>Localização</b>	- Mais frequente no estômago	- Região ileo-cecal
<b>Aspecto endoscópico</b>	- Pregas espessadas e erosionadas - Quando sob a forma de lesão polipoide, esta geralmente é única	- Forma de polipose linfomatosa múltipla relativamente mais frequente
<b>Histologia</b>	- Infiltrado celular heterogéneo, incluindo linfócitos T, eosinófilos, histiocitos e células epitelioides - Lesões linfoepiteliais mais típicas	- Infiltrado monomórfico - Raramente lesão do epitélio
<b>Imunohistoquímica</b>	- CD20 + - CD 5 - ; Ciclina D1 -	- CD20 + - CD 5 + ; Ciclina D1 +
<b>Alterações do cariótipo</b>	- Trissomia 3; t(11;18)(q21;q21)	-t(11;14) com rearranjo do gene bcl-1
<b>Prognóstico</b>	- Evolução indolente - Disseminação sistémica apenas numa minoria de casos	-Doença mais agressiva, com sobrevida inferior a 3 anos
<b>Terapêutica</b>	- Possibilidade de remissão completa com terapêuticas loco-regionais	- Quimioterapia sistémica

(quimioterapia sistémica), sendo a cirurgia reservada para os casos em que surjam complicações (oclusão, hemorragia ou perfuração) (4). Os protocolos actualmente recomendados são o CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) ou o COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), sendo que o seu início precoce visa prevenir a disseminação sistémica da doença e reduzir a carga tumoral (4). Recentemente foi introduzido o Rituximab, o qual usado isoladamente tem taxas de resposta de 30% mas que, quando associado a esquemas à base de antraciclina, atinge respostas de 90% (2). Outros regimes mais intensivos têm sido propostos para casos seleccionados, nomeadamente em doentes refractários ou que recidivam após um primeiro

ciclo de tratamento, nomeadamente o hiper-CVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorrubicina, dexametasona, metotrexato e citarabina) e o EPOCH (2). Apesar de tudo, o prognóstico desta situação é mau, mesmo que o diagnóstico e o início do tratamento sejam precoces, estimando-se uma sobrevida média inferior a três anos (4).

## CONCLUSÃO

Os linfomas do tubo digestivo são entidades raras que representam apenas 1-4% de todas as neoplasias gastrointestinais. Apesar de tudo, tem-se verificado uma incidência crescente nas últimas 2-3 décadas, para o que foram apontados vários factores de risco (nomeadamente a infecção pelo *Helicobacter Pylori*, imunossupressão após transplante de órgãos sólidos, doença celíaca, doença inflamatória intestinal ou a infecção pelo HIV).

A polipose linfomatosa múltipla é uma forma rara de apresentação, que tem sido descrita sobretudo associada aos linfomas do manto. Estes atingem sobretudo ho-

**Quadro 2 - Classificação do workshop internacional para linfomas do tubo digestivo.**

<b>Estádio I</b>	Limitado à parede do órgão atingido
<b>Estádio II</b>	Envolvimento de gânglios linfáticos regionais
<b>Estádio III</b>	Envolvimento de gânglios linfáticos em ambos os lados do diafragma e/ou do baço
<b>Estádio IV</b>	Envolvimento da medula óssea ou órgãos não linfóides

mens nas 5<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> décadas de vida e manifestam-se clinicamente de forma variada e inespecífica. A sua característica anatomopatológica mais típica é a positividade imunohistoquímica para a ciclina D1, embora a relação ciclina D1/ ciclina D3 aumente significativamente a especificidade diagnóstica deste marcador.

Para o tratamento, a quimioterapia sistémica com os protocolos CHOP ou COP é a abordagem recomendada, embora recentemente tenha sido associado o rituximab aos esquemas com antraciclina com vista a melhorar as taxas de resposta. A cirurgia é reservada apenas para os casos em que surjam complicações. Apesar do diagnóstico precoce e início atempado da terapêutica, o prognóstico desta situação continua a ser mau, estimando-se uma sobrevida média inferior a três anos.

*Correspondência:*

Cláudia Gonçalves  
Rua Coronel Pereira Pascoal, n°81 CV Esquerda,  
Pousos  
2410-234 Leiria  
Tel:244 852 582 / 918 721 750  
e-mail: c.goncalves@iol.pt

**BIBLIOGRAFIA**

1. Ismail H.: The profile of primary gastrointestinal lymphoma in egyptian patients. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.* 2002; 14: 169-175.
2. Okazaki K.: Multiple lymphomatous polyposis form is common but not specific for mantle cell lymphoma in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1023-1024.
3. Crump M., Gospodarowicz M., Sheperd F.A.: Lymphoma of the gastrointestinal tract. *Semin Oncol* 1999; 26: 324-337.
4. Franco M.L., Waisberg J., Lopes L.S.: Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *São Paulo Med J* 2004; 122: 131-33.
5. Yatabe Y., Nakamura S., Nakamura T., Seto M., Ogura M., Kimura M. et al: Multiple polypoid lesions of primary mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of colon. *Histopathology* 1998; 32: 116-125.
6. Alsaigh N., Fogt F.: Gastrointestinal malignant non Hodgkin's B cell lymphomas in the immunocompetent patient (Review). *Oncology Reports* 2003; 10: 3-8.
7. Chan J.K.C.: Gastrointestinal lymphomas: an overview with emphasis on new findings and diagnostic problems. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 260-296.