

# Caso Clínico

## Case Report

Bebiana Conde<sup>1</sup>  
Ana Fernandes<sup>2</sup>  
Manuel Cunha<sup>3</sup>  
Abel Afonso<sup>2</sup>

### Imunocitoma IgA. A propósito de um caso clínico

#### *Immunocytoma IgA. Case report*

Recebido para publicação/received for publication: 08.05.06

Aceite para publicação/accepted for publication: 08.10.01

#### Resumo

O imunocitoma é um linfoma não Hodgkin (LNH) de células B, com evolução habitualmente indolente. Representa aproximadamente 1-3% dos LNH e atinge habitualmente adultos com mais de 50 anos, podendo manifestar-se por adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia e linfocitose em 15 a 30% dos casos. Raramente tem envolvimento pulmonar. Com frequência ocorrendo picos monoclonais de imunoglobulinas, séricos, frequentemente IgM e raramente IgA.

Como exemplo desta patologia apresentamos o caso clínico de um doente do sexo masculino, 52 anos, com clínica de infecções respiratórias bacterianas de repetição, com necessidade de internamentos sucessivos, cuja investigação identificou um imunocitoma IgA, estágio IV.

#### Abstract

Immunocytoma is a non-Hodgkin's indolent evolution B cell lymphoma. It accounts for approximately 1-3% of non-Hodgkin's lymphomas and usually onsets in adults aged over 50 years old. It manifests as lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly and lymphocytosis in 15-30% of cases and is rarely seen with pulmonary involvement. Monoclonal peaks of serum immunoglobulin often occur. These are IgM and rarely IgA.

We present as an example a male patient aged 52 years old, with recurrent respiratory infections. Clinical work-up identified an immunocytoma IgA stage IV. Diagnosing an indolent lymphoma, we prophylactic polyspecific human immunoglobulin to treat the respiratory infection. Evidence of lymphoma progression leads us to prescribe combined cyclo-

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Pneumologia

<sup>2</sup> Chefe de Serviço de Pneumologia

<sup>3</sup> Assistente Graduado de Hematologia Clínica

Serviço de Pneumologia. Director: Dr. Manuel Cunha

Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

Av. da Noruega

5000 Vila Real

Correio electrónico: bebianaconde@gmail.com

Assumindo-se o diagnóstico de um linfoma indolente, decidiu-se iniciar terapêutica profilática com imunoglobulinas humanas poliespecíficas, tendo havido diminuição das infecções respiratórias. Posteriormente, a evidência de progressão do linfoma condicionou o início de poliquimioterapia, com o esquema ciclofosfamida, vincristina, prednisolona (CVP) e rituximab®, tendo-se alcançado uma resposta parcial, que se manteve durante dois anos.

**Rev Port Pneumol 2009; XV (1): 121-127**

**Palavras-chave:** Imunocitoma, linfoma não Hodgkin, envolvimento pulmonar.

phosphamide (C), vincristine (V), prednisone (P) e rituximab (R) (CVP-R), which has obtained a partial response over two years.

**Rev Port Pneumol 2009; XV (1): 121-127**

**Key-words:** Immunocytoma, non-Hodgkin's lymphoma, pulmonary involvement.

### Introdução

O imunocitoma previamente denominado linfoma linfoplasmocítico é um linfoma não Hodgkin de células B com evolução habitualmente indolente. O imunocitoma representa aproximadamente 1-3% dos linfomas não Hodgkin<sup>1,2,3</sup>. Ocorre predominantemente em adultos com mais de 50 anos, caucasianos e com predomínio do sexo masculino (2,4:1). Pode manifestar-se por adenomegalias em 15%, hepatomegalia em 20%, esplenomegalia em 15% e linfocitose em 30% dos casos. Mais raramente, tem envolvimento pulmonar. Pode manifestar-se por alterações cutâneas, sintomas neurológicos, síndrome de malabsorção ou diarreia<sup>3</sup>.

Na maioria dos casos ocorrem picos monoclonais de imunoglobulinas, no soro, mais frequentemente IgM (macroglobulinemia

de Waldenström) (57%), menos frequente IgG e mais raramente IgA<sup>1,3</sup>.

Os quadros infecciosos pulmonares de repetição estão associados a imunodeficiências. Existem, por isso, protocolos de investigação que incluem, entre outros, o doseamento de imunoglobulinas séricas<sup>4</sup>.

Os autores apresentam o caso clínico de um doente cuja investigação diagnóstica se iniciou com o estudo de infecções respiratórias de repetição, constatando-se um pico monoclonal IgAK, com diminuição de IgG, cuja investigação culminou no diagnóstico de imunocitoma IgAK.

### Caso clínico

Doente do sexo masculino, 52 anos, rural, não fumador, com clínica de infecções respiratórias de repetição, com necessidade de

internamentos sucessivos após o diagnóstico e tratamento de uma tuberculose pulmonar (de Janeiro a Julho de 2001). Iniciou seguimento na consulta de pneumologia em Fevereiro de 2002, com avaliação clínica, endoscópica e imagiológica seriadas. A endoscopia respiratória realizada em Julho de 2002 mostrava apenas sinais inflamatórios da mucosa brônquica de grau II, tendo sido isolado um *Streptococcus pneumoniae* no aspirado brônquico. A telerradiografia do tórax, da mesma data, mostrava opacidade retráctil justa-hilar direita e engurgitamento hilar homolateral. Indefinição das hemicúpulas diafragmáticas (Fig. 1). Fez antibioterapia dirigida ao agente isolado, tendo obtido resposta clínica, embora com manutenção das alterações radiológicas encontradas.

Nos meses seguintes manteve infecções respiratórias de repetição, sem novo isolamento de agente microbiológico, pelo que, em Outubro de 2002, iniciou estudo na procura de eventual imunodeficiência, o que mostrou um pico monoclonal IgAK (1638 mg/

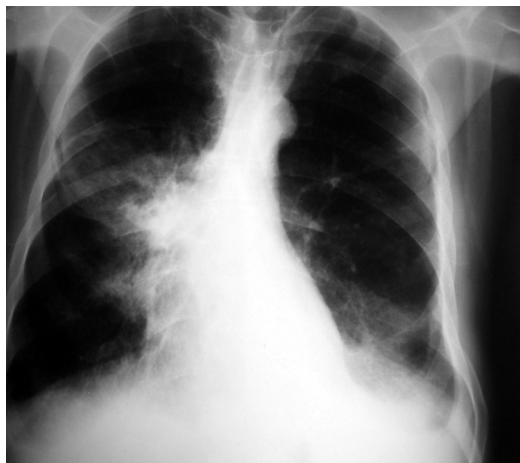


Fig. 1 – Telerradiografia do tórax, PA, Julho de 2002. Opacidade retráctil justa-hilar direita e engurgitamento hilar homolateral. Indefinição das hemicúpulas diafragmáticas

dl; valores de referência: 82-453 mg/dl) e uma deficiência de IgG (664 mg/dl; valores de referência: 751-1560 mg/dl). Apresentava em hemograma 12900/ $\mu$ l leucócitos com 45.5% (5870/ $\mu$ l) de linfócitos.

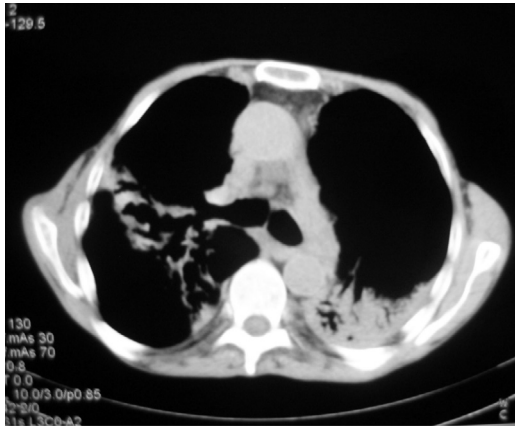
O estudo efectuado pela hematologia clínica incluiu imunofenotipagem de populações linfocitárias do sangue periférico, biópsia de medula óssea e tomografia computadorizada (TC) toracoabdominal.

A imunofenotipagem do sangue periférico mostrava uma população de 26% de linfócitos dos quais 5% eram linfócitos B e, destes, 60% tinham um fenótipo heterogéneo, mas anormal com diferenciação terminal até plasmócito CD19+, CD5-, CD20 (+, heterogéneo), CD22 (+, heterogéneo), CD11c+, CD23-, CD38 (+, variável), CD79b (+, heterogéneo), FMC7 (+, heterogéneo), Ig de superfície + (IgA, K), compatível com linfoma não Hodgking de células B (LNH-B) com diferenciação linfoplasmocitária.

A biópsia de medula óssea mostrou “um infiltrado tipo nodular, por linfócitos de pequeno tamanho monomórficos, misturados com células com características plasmocitóides, cujo estudo imunocitoquímico revelou positividade CD20, negatividade CD5 e CD10, compatível morfológicamente com o diagnóstico de linfoma linfoplasmocitário”. A radiografia do esqueleto não mostrava lesões líticas. Tendo ficado assim excluído um quadro de mieloma múltiplo.

A TC toracoabdominal de Março de 2003 evidenciava “múltiplas consolidações pulmonares bilaterais disseminadas, predominando na base à esquerda. Adenopatias mediastínicas subcarinais e janela aortopulmonar. Hepatoesplenomegalia sem lesões focais” (Fig. 2).

Estabeleceu-se, assim, em Maio de 2003, o diagnóstico de imunocitoma IgAK estágio



**Fig. 2** – TC torácica, janela mediastínica (Março de 2003). Hipotransparências dispersas bilaterais, predominantemente nos lobos inferiores, exibindo broncograma aéreo. Adenopatias mediastínicas (subcarinais, janela aortopulmonar)

IV A, por atingimento da medula óssea e leucemização. Nesta ocasião assumiu-se que as imagens pulmonares eram sequelas de infecções de repetição.

Dado o bom estado geral do doente e a clínica estar confinada às infecções respiratórias de repetição, em Outubro de 2003, iniciou-se tratamento de substituição com imunoglobulinas (EV) humanas poliespecíficas (400mg/kg/3 em 3 semanas), tendo sido obtida uma excelente resposta relativamente à clínica das infecções respiratórias. No entanto, apesar da ausência de quadros infecciosos, ocorreu um lento, mas progressivo, atingimento do estado geral do doente, agravamento das lesões pulmonares e aparecimento de epigastralgias, pelo que se realizou um novo estudo, em Agosto de 2004, agora com endoscopia digestiva alta (EDA) e lavado broncoalveolar.

A broncofibroscopia mostrava uma árvore brônquica direita com sinais inflamatórios da mucosa brônquica, de grau II, e a árvore brônquica esquerda mostrava estenose em

fenda do brânquio lobar inferior esquerdo que se prolongava para os basais, com acentuada rotação anti-horária. Foi realizado lavado broncoalveolar cuja contagem diferencial dos leucócitos alveolares, mostrava 97% de linfócitos e 9% de granulócitos e monócitos. A imunofenotipagem, por sua vez, indicava células de linfoma B a representar 59% dos linfócitos alveolares, com positividade para CD20, CD19, cadeias leves kappa e positividade fraca para CD38, com negatividade para CD5, CD10 e CD23. Havia, à semelhança do sangue periférico, linfócitos B com fenótipo linfoplasmocítico (CD38+, CD20-, FMC7-), compatível com envolvimento pulmonar pelo imunocitoma.

A EDA mostrava corpo gástrico com pregas aumentadas e erosão, local onde se realizou biópsia que mostrava: “Mucosa substituída por processo linfoproliferativo difuso B ... gastrite em actividade, encontrando-se estruturas com características morfológicas de *Helicobacter pilory*”. Ficou assim documentado o envolvimento pulmonar e gástrico por este imunocitoma.

Dada a progressão da doença, tanto a nível pulmonar como gástrico, e o aparecimento de gânglios abdominais, associados ainda ao atingimento do estado geral do doente, com emagrecimento e hipoalbuminemia, foi iniciado em Outubro de 2004 o tratamento com quimioterapia para o linfoma não Hodgking (LNH), com CVP-R (Rituximab® -375mg/m<sup>2</sup>; vincristina -1,4mg/m<sup>2</sup>; ciclofosfamida -750mg/m<sup>2</sup> e prednisolona -100mg), cumprindo profilaxia com isoniazida (300mg). Em associação implementou-se o protocolo de irradiação do *Helicobacter pilory*.

Após oito ciclos de CVP-R (7/10/04 a 14/3/05), o doente alcançou apenas respos-

ta parcial, segundo os critérios do *Workshop Meeting in Athens*<sup>5</sup>, com correcção da linfocitose, diminuição do pico IgA em mais de 50% e melhoria sintomática. Manteve sempre tratamento com imunoglobulinas humanas poliespecíficas, mostrando estabilidade até Abril de 2007.

Desde Abril de 2007 houve agravamento clínico marcado, traduzido por insuficiência respiratória, o que implicou a necessidade de oxigenoterapia domiciliária (OLD), acompanhado de agravamento radiológico (pulmonar). O agravamento clínico progressivo condicionou a necessidade de internamento hospitalar em Julho de 2007.

Em Julho de 2007, foi realizada reavaliação clínica, analítica, radiológica e endoscopia respiratória, cujo estudo foi compatível com a progressão do processo linfoproliferativo. Apresentava anemia (Hb-10 g/dl), linfocitose (44%-3120/ $\mu$ l), agravamento das adenopatias retroperitoneais e das imagens pulmonares (Fig. 3).

Em decisão de grupo, considerou-se que o doente não tinha condições pulmonares para reiniciar quimioterapia e optou-se por manter terapêutica de suporte, que manteve em Março de 2008.

### Discussão

A publicação de casos clínicos com referência a imunocitoma IgA é muito rara.

O envolvimento pulmonar, por esta patologia, poderá ser confirmado pelo escovado brônquico, o lavado broncoalveolar (LBA) ou biópsia pulmonar<sup>6,7,8</sup>.

Existem características histológicas, imunofenotípicas e citogenéticas que distinguem os imunocitomas de outros linfomas, entre elas a presença na superfície dos linfócitos B

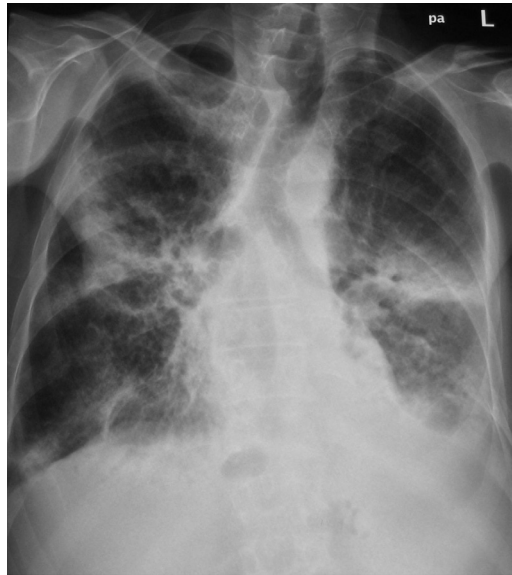


Fig. 3 – Telerradiografia do tórax PA, Julho 2007. Lesões retículo-micronodulares e nodulares dispersas bilaterais de predomínio nos campos médio e inferiores e opacidade basal esquerda com sinal de silhueta diafragmática

de imunoglobulinas (Ig), habitualmente IgM, a ausência dos antígenos de superfície CD5, CD10 e CD23, a presença dos antígenos de superfície CD19, CD20 e CD79a e a expressão variável de CD38 e CD43. A translocação t(9;14)(p13;q32), responsável pela alteração do gene PAX5, pode também ser encontrada em 50% dos imunocitomas<sup>9,2,3,10</sup>.

O envolvimento pulmonar por imunocitoma IgA na altura do diagnóstico é também uma raridade na publicação científica. Numa revisão realizada por Manju Prasad, em 1998, de oito casos de imunocitoma o envolvimento pulmonar estava presente em apenas dois casos. O único caso desta série, com pico monoclonal de IgA, não tinha envolvimento pulmonar<sup>1</sup>.

A certeza do diagnóstico neste caso, mesmo na ausência da histologia de gânglio linfáti-

co, advém da confirmação histológica em biópsia de medula óssea, da imunofenotipagem de linfócitos monoclonais e da imuno-electroforese que demonstrou pico IgAκ. Parece-nos pois inquestionável, estarmos perante um imunocitoma IgA com envolvimento pulmonar. A confirmação do envolvimento pulmonar pelo imunocitoma IgA, apesar de tardia, foi possível pelo estudo das populações de linfócitos alveolares através da imunofenotipagem. Esta confirmação tardia poderá justificar-se pela complexidade das lesões pulmonares, inicialmente interpretadas como resultantes, exclusivamente, dos quadros infecciosos de repetição.

A sobrevida destes doentes é, habitualmente, de 5 a 7 anos<sup>3</sup>, tipicamente longa apesar da recorrência e da disseminação<sup>1</sup>. A vigilância nos casos dos doentes assintomáticos pode representar a atitude clínica mais correcta<sup>9,2</sup>. Os esquemas de poliquimioterapia com CHOP ou CVP, associados ou não ao anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab 375mg/m<sup>2</sup>), apresentam-se como os esquemas terapêuticos de primeira linha.

No caso, em particular, apresentado, o tratamento escolhido inicialmente foi a reposição com imunoglobulinas humanas poliespecíficas, dado o comportamento clínico indolente deste linfoma, cujo envolvimento extraganglionar se pensava confinado à medula óssea e ao sangue, não afectando a função medular. Com esta estratégia terapêutica pensava-se resolver os quadros infecciosos respiratórios e, assim, o estado clínico do doente. Apesar da ausência de novos quadros infecciosos respiratórios, houve agravamento das imagens radiológicas pulmonares, associado ao atingimento do estado geral do doente e à linfocitose. Na sequência desta situação, foi investigado o provável

envolvimento pulmonar pelo imunocitoma, o qual se confirmou.

Assumindo-se a progressão da doença com envolvimento pulmonar, decidiu-se iniciar esquema de poliquimioterapia com CVP-R.

O esquema foi bem tolerado, clínica e analiticamente, sem aumento da incidência de infecções respiratórias, mas alcançando apenas uma resposta parcial, sem modificação das lesões pulmonares.

Esta estratégia terapêutica, inicialmente com profilaxia das infecções com imunoglobulinas poliespecíficas e, posteriormente, com poliquimioterapia com CVP-R, permitiu um controlo parcial da doença durante aproximadamente 5 anos, embora com deterioração da função pulmonar, que condicionou a qualidade de vida do doente.

A avaliação do contributo das sequelas pós-infecciosas e da disfunção causada pelo envolvimento neoplásico foi difícil de estabelecer e influenciou, de forma significativa, a estratégia terapêutica.

## Bibliografia

1. Prasad ML, Charney DA, Sarlin J and Keller SM. Pulmonary immunocytoma with massive crystal storing histiocytosis. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(9):1148-1153.
2. Densmore JJ, Williams ME. Lymphoproliferative diseases: non Hodgkin's lymphoma. In: ASH-SAP American Society of Hematology Self-Assessment Program, 1st ed. George JJ, Williams ME (eds.). Blackwell Publishing, Washington, 2003; cap. 11: 205-226.
3. Petryk A, Peterson BA. Indolent B-cell Lymphomas. In: Grossbard ML (Ed.), American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology Malignant Lymphomas, 1st ed., BC Decker, London, 2002; cap. 6: 103-104.
4. Bossuyt X, Moens L, Van Hoeyveld E, Jeurissen A, Bogaert G, Sauer kate, Proesmans M, Raes M and Boek K. Coexistence of (Parcial) Immune defects and risk of

- recurrent respiratory infections. *Clinical Chemistry* 2007; 53:124-130.
5. Mauch PM, Armitage JO, Coiffier B, Dalla-Favera R, Harris NL. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström's macroglobulinemia. *In: Non Hodgkin's lymphomas*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; cap. 15: 263-273.
  6. Micael CW, Richardson PH, Boudreaux CW. Pulmonary lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type: report of a case with cytological, histological, immunophenotypical correlation, and review of the literature. *An Diagn Pathol* 2005; 9:148-52.
  7. Drent M, Wagenaar SS, Mulder PH, Van Velzen-Blad H, Diamant M, Van den Bosh JM. Bronchoalveolar lavage fluid profiles in sarcoidosis, tuberculosis, Non-Hodgkin's and Hodgkin's disease. An evaluation of differences. *Chest* 1994;105: 514-519.
  8. Keicho N, Oka I, Takeuchi K, Yamane A, Yazaki Y, Yotsumoto I. Detection of lymphomatous involvement of lung by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1994;105: 458-462.
  9. Clavio M, Quintino S, Venturino C, Ballerini F, Varaldo R, Gatto S, Galbusera V, Garrone A, Grasso R, Canepa L, Miglino M, Pierri I, Gobbi M. Lymphoplasmacytic lymphoma/immunocytoma: towards a disease-targeted treatment?. *J Exp Clin Res* 2001; 20:351-8.
  10. Grogan TM, Jaramillo MA. Pathology of Non-Hodgkin Lymphoma. *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology, Malignant Lymphomas* 2002; cap.1:5.