

# LINFOMA ANGIOTRÓPICO MALIGNO com envolvimento primário do pulmão

CARLOS GLÓRIA, NELSON DIOGO, HELENA VILELA, DAVID LOPES, VICTOR LOPES  
Serviço de Pneumologia e Unidade de Cuidados Intensivos. Centro Hospitalar de Conde S. Januário. Macau.

## RESUMO

O linfoma angiotrópico maligno (LAM) é uma neoplasia rara que se caracteriza pela proliferação intravascular de grandes células linfóides. Na maioria dos casos é predominante o envolvimento dos sistemas nervoso central e cutâneo. Embora qualquer órgão possa ser afectado, o envolvimento primário do pulmão é pouco frequente. Os autores descrevem um caso de LAM em que a sintomatologia pulmonar dominou o quadro clínico. As células tumorais presentes no lúmen dos pequenos vasos pulmonares foram identificadas como sendo do fenotipo B por coloração com imunoperoxidase para CD-20, o que é característico desta forma agressiva de linfoma.

*Palavras-chave: linfoma angiotrópico, linfomatose intravascular, linfoma pulmonar, angioendoteliomatose, doenças do interstício pulmonar*

## SUMMARY

### Angiotropic Malignant Lymphoma with Primary Involvement of the Lung

Angiotropic malignant lymphoma (AMLy) is a rare neoplasm characterized by the intravascular proliferation of large lymphoid cells. Most of the cases reported in the literature describe a predominant involvement of the central nervous system and skin. Although any organ may be afflicted, primary involvement of the lung is unusual. We report a case of AMLy in which the pulmonary symptoms dominate the clinical picture. The tumour cells inside the small vessels of the lung were positively identified as B-phenotype lymphoid cells by immunoperoxidase stains for CD-20, which is typical of this aggressive type of lymphoma.

*Key words: angiotropic lymphoma, intravascular lymphomatosis, lung lymphoma, angioendoteliomatosis, interstitial lung disease*

## INTRODUÇÃO

O linfoma angiotrópico maligno (LAM) ou linfomatose intravascular é uma doença linfoproliferativa rara que se caracteriza pela proliferação maciça de células linfóides neoplásicas no lúmen das vénulas, arteríolas e pequenas artérias<sup>1-4</sup>.

A primeira descrição desta variante de linfoma foi feita em 1959 por Pflieger e Tappeiner com a denominação de angioendoteliomatosis proliferans systemisata<sup>5</sup>. Até finais dos anos 80 foi considerada uma neoplasia endotelial<sup>1-4,6,7</sup>. Mais recentemente demonstrou-se por

imunofenotipagem<sup>8-10</sup> e por Southern blot analysis<sup>11</sup> que as células intravasculares observadas nos tecidos envolvidos pela angioendoteliomatose maligna são clonais e derivam das células linfóides.

O LAM envolve principalmente os pequenos vasos do sistema nervoso central (SNC) e da pele, mas pode também observar-se envolvimento dos gânglios linfáticos, rim, pulmão, baço e órgãos endócrinos. Sendo assim, embora as manifestações clínicas predominantes surjam ao nível do SNC e sistema cutâneo, podem estar presentes sintomas relacionados com outros órgãos<sup>12</sup>.

Descrevemos um caso de linfoma angiotrópico com envolvimento primário do pulmão.

### CASO CLÍNICO

Um indivíduo de 37 anos, do sexo masculino, caucasiano, foi internado por febre arrastada, dispneia e alterações na radiografia do tórax.

Referia ter iniciado febrícula três meses antes, tendo-se automedicado com doxiciclina. Após alguma melhora inicial a febre aumentou para 38-39 °C, sendo sobretudo vespertina. Duas semanas mais tarde consultou um médico tendo negado sintomas sugestivos de envolvimento orgânico ou queixas osteoarticulares. O exame objectivo foi normal. O hemograma revelou trombocitopenia ( $93.000/\text{mm}^3$ ) e leucopenia ligeira ( $4.400/\text{mm}^3$ ). A hemoglobina era de 14,6g/100 ml e não se observaram aspectos anómalos no esfregaço do sangue periférico. Os valores bioquímicos foram normais excepto um ligeiro aumento da desidrogenase láctica (302 UI/L). Os valores das imunoglobulinas e complemento foram normais. Os exames culturais do sangue, expectoração e urina foram negativos. Os exames serológicos para VIH 1 e 2, hepatite B, C, D e para toxoplasmose foram negativos. A IgM CMV foi negativa mas a IgG CMV foi positiva. O Monoteste, Widal, Huddleson e VDRL foram negativos. A radiografia do tórax não mostrava alterações. O teste cutâneo da tuberculina (PPD, 2TU) foi negativo.

O doente era um engenheiro sem história conhecida de exposição a produtos tóxicos. Negava contactos com animais. Era um fumador de 20 U.M.A., heterossexual, sem história de toxicoddependência ou ingestão de fármacos, vivendo em Macau. Referia ter permanecido recentemente na China durante dois dias mas a febre tinha aparecido antes dessa permanência. Os seus pais e uma filha com três anos estavam vivos e eram saudáveis.

Nas semanas seguintes o doente manteve febre elevada (38,5-40 °C) acompanhada de sudação noturna e perda de peso moderada (3 Kg), sendo internado para continuar a investigação. O exame objectivo era completamente negativo excepto pela existência de pequenas máculas avermelhadas e de limites mal definidos visíveis no tronco e nos membros superiores. Não se palpavam adenopatias or organomegalias. As plaquetas tinham diminuído para  $53.000/\text{mm}^3$ , os leucócitos para  $3.800/\text{mm}^3$  (60% neutrófilos, 27% linfócitos, 13% monócitos) e a hemoglobina era de 12,7g/100 ml. A velocidade de sedimentação era de 3 mm. A tomografia axial computadorizada do tórax e abdómen, radiografia dos seios perinasais, ecocardiografia e exame oftalmológico foram normais. A mielocultura foi negativa mas o mielo-

grama foi considerado inadequado para diagnóstico. O doente recusou repetir a biópsia da medula óssea e teve alta hospitalar.

Três semanas depois (quase dois meses depois do início das queixas) o doente regressou ao hospital referindo queixas de astenia, fadigabilidade fácil e emagrecimento de cerca de 6 Kg. Estava lúcido, pálido, desidratado e dispneico. Os lábios e leitos ungueais estavam cianosados mas a observação pulmonar era negativa. Não se auscultavam sopros cardíacos. As máculas avermelhadas no tronco e membros superiores tinham um aspecto idêntico à observação inicial. A temperatura axilar era 39 °C, o pulso era de 108/min e a frequência respiratória era de 24/min. A pressão arterial era 92/43 mmHg. A radiografia do tórax mostrava acentuação discreta do retículo vasculobronquico nos campos pulmonares inferiores. A TAC torácica mostrou também discreta acentuação do retículo vasculobronquico nos lobos inferiores e derrame pleural bilateral de pequenas dimensões.

O doente foi reinternado na enfermaria. Os sinais vitais e saturação periférica de oxigénio foram monitorizados. A gasimetria arterial mostrou hipoxémia grave sem administração suplementar de oxigénio (PaO<sub>2</sub>=43 mmHg, PaCO<sub>2</sub>=25 mmHg, pH=7,50). Iniciou oxigénio por máscara nasal com FiO<sub>2</sub> de 40%.

A hemoglobina tinha diminuído para 10,4g/100 ml. Os leucócitos eram  $5.300/\text{mm}^3$ , com 69% neutrófilos, 16% linfócitos, 13% monócitos e 2% eosinófilos numa contagem diferencial automatizada. As plaquetas eram  $41.000/\text{mm}^3$  e a velocidade de sedimentação era de 42 mm. O tempo de protrombina e o tempo parcial de tromboplastina eram normais. A ureia era de 17,9 mmol/L, a creatinina era 143 mmol/L, as proteínas totais eram 42 g/L e a albumina era 22 g/L. Os iões eram normais. A bilirrubina total era de 11 mmol/L, a TGO era de 168 UI, a gGT era de 146 UI e a DHL era de 468 UI. A electroforese das proteínas mostrou: a<sub>1</sub>=7,1g/L (15,1%), a<sub>2</sub>=2,8g/L (6,2%), b=7,1g/L (15,5%), g= 4,9g/L (10,7%). As imunoglobulinas tinham diminuído para os seguintes valores: IgA=0,64g/L, IgG=3,99g/L, IgM=0,25g/L. O C3 e C4 mantiveram-se dentro dos limites normais. Iniciou eritromicina e reposição de líquidos por via endovenosa.

Nas 24 horas seguintes observou-se um agravamento progressivo da dispneia. A gasimetria arterial com máscara de Venturi (FiO<sub>2</sub>=50%) mostrava os seguintes valores: PaO<sub>2</sub>=58 mmHg, PaCO<sub>2</sub>=27 mmHg, pH=7,47. Foi transferido para a UCI. A frequência cardíaca era 110 batimentos/min e a pressão arterial 83-37 mmHg. Foi entubado e conectado ao ventilador. Iniciou dopamina e

noradrenalina. Manteve hipertermia (38-40.5°C) nos dias seguintes. A radiografia do tórax mostrou infiltrados reticulonodulares bilaterais, sobretudo nos lobos inferiores. A broncofibroscopia mostrou mucosa brônquica com aspecto normal. O exame citológico do lavado broncoalveolar mostrou 95% de macrófagos, 3,7% de linfócitos e 1,2% de neutrófilos. O exame microscópico não revelou a existência de *pneumocystis carinii*, bacilos álcool-ácido resistentes ou fungos. Não se observaram inclusões citoplasmáticas de citomegalovírus. As culturas para bactérias foram negativas. Os exames serológicos para mycoplasma, legionella, febre Q, *chlamydia*, *coxiella burnetti*, adenovirus, Hantaan, Epstein-Barr, *influenza*, *parainfluenza*, citomegalovírus, vírus respiratório sincicial, enterovirus foram negativos. Foi repetida a pesquisa de anticorpos VIH 1 e 2 e os antígenos VIH 1 sendo ambos negativos. Os AAN, anti-DNA e c-ANCA foram negativos. Os marcadores tumorais (a1-FP, ACE, CA19-9, CA125) não estavam aumentados. Os CD4 eram 291 células/mL, os CD8 eram 226 células/mL e a relação CD4/CD8 era 1.28. A biópsia cutânea mostrou uma vasculite linfocítica. A biópsia da medula óssea mostrou medula hiperreactiva, não se observando células malignas. A ecografia abdominal e o ecocardiograma foram normais. Ao sétimo dia de internamento na UCI repetiu-se a TAC torácica e abdominal que mostrou aumento das dimensões do derrame pleural e infiltrados pulmonares do tipo reticulonodular, sobretudo nas regiões periféricas e posteriores de ambos os pulmões (figura 1). Não se observaram adenopatias

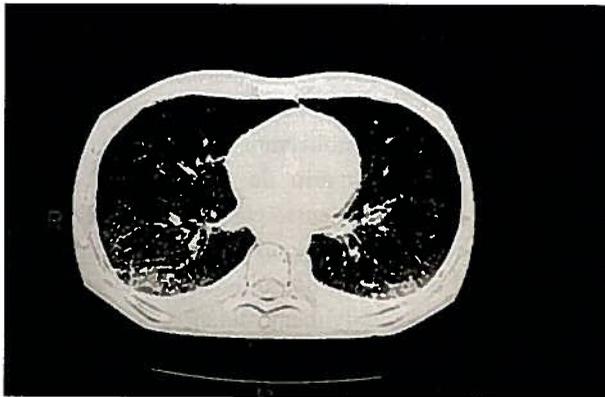


Fig. 1 - Tomografia computadorizada do tórax. Infiltrados reticulonodulares bilaterais, sobretudo nos lobos inferiores

mediastínicas ou abdominais. Foi efectuada toracentese bilateral tendo o líquido pleural características de transudado. Repetiu-se a broncofibroscopia com lavado broncoalveolar. As biópsias brônquicas mostraram inflamação inespecífica. A contagem diferencial das células do lavado broncoalveolar foi semelhante à anteriormente

efectuada. Não se detectaram bactérias, fungos, parasitas ou bacilos álcool-ácido resistentes.

Ao décimo dia de internamento na UCI foram associadas de forma empírica a ceftazidina e a amicacina. Dois dias depois associou-se a vancomicina após se ter observado crescimento de staphylococcus epidermis nas hemoculturas.

Ao 18º dia de internamento na UCI o doente concordou em realizar uma biópsia pulmonar por toracotomia. Depois de ser efectuada a biópsia iniciou-se prednisolona na dose de 100 mg por dia. A hipoxémia melhorou ligeiramente e foi possível suspender o suporte ventilatório e extubar o doente. A febre também diminuiu. A gasimetria arterial com FiO2 de 40% mostrou os seguintes valores: PaO2=93mmHg, PaCO2=37mmHg, pH=7.43.

A biópsia pulmonar (figura 2) mostrou agregados de grandes células linfóides atípicas com núcleos irregulares, alguns nucléolos proeminentes e escasso citoplasma. Foram efectuadas colorações com imunoperoxidase para CD-34 (um marcador vascular) e CD-20 para células B tendo-se demonstrado o fenotipo B das células linfóides.

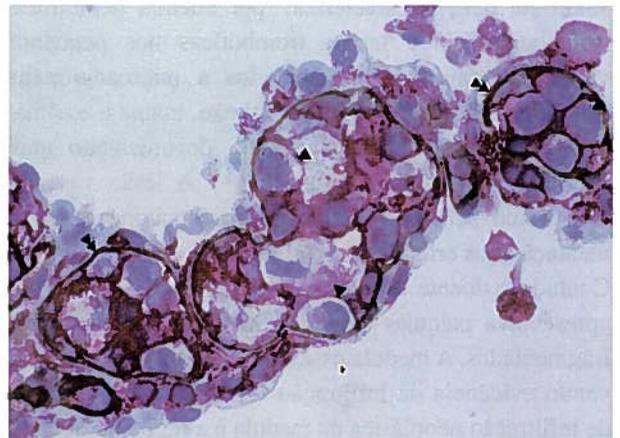


Fig. 2 - Biópsia pulmonar por toracotomia. Agregados intravasculares de células B coradas por CD-20 (setas simples) com núcleos irregulares e escasso citoplasma. O endotélio está corado com CD-34 (setas duplas).

Estes achados são típicos do linfoma angiotrópico maligno.

Foi iniciada quimioterapia com CHOP (ciclofosfamida, epidoxorubicina, vincristina e prednisolona). Observou-se uma ligeira melhoria inicial, mas ao fim de alguns dias surgiram graves sintomas constitucionais com rápida deterioração da situação clínica. Foi observado um episódio de convulsões generalizadas. Desenvolveu-se um quadro de insuficiência renal e hepática graves tendo o doente falecido três semanas depois.

## DISCUSSÃO

O LAM é uma neoplasia rara e altamente maligna. Até

sem evidência de consolidação, massas ou cavitação. Apenas num dos casos se documentou infiltração neoplásica medular. Os achados clínicos observados no caso por nós descrito são bastante semelhantes à descrição de Yousem e Colby.

O LAM tem um mau prognóstico. Os raros doentes que tiveram uma sobrevida prolongada receberam quimioterapia sistémica<sup>14</sup>. O diagnóstico é muitas vezes tardio, o que pode contribuir para que a mortalidade observada seja de cerca de 80%<sup>4</sup>. O LAM deve ser abordado com uma doença sistémica requerendo quimioterapia sistémica agressiva. Contudo, esta doença extremamente grave evolui por norma para um quadro de insuficiência multiorgânica rapidamente progressiva<sup>14,19</sup>. Os esteróides são benéficos no tratamento dos linfomas e estão incluídos na maioria dos esquemas terapêuticos destas neoplasias. Não achamos por isso surpreendente a evolução clínica observada neste caso, e que foi inicialmente favorável após um curso de prednisolona. Contudo a quimioterapia foi ineficaz e o doente faleceu três semanas depois de efectuar o primeiro ciclo.

Concluimos que o LAM do pulmão é uma doença linfoproliferativa agressiva que deve ser incluída no diagnóstico diferencial das doenças do interstício pulmonar. A maioria dos doentes apresenta um quadro clínico de febre arrastada, dispneia e um padrão intersticial nos exames radiográficos e tomografia axial computadorizada do tórax. O LAM deve ser distinguido de outras doenças malignas do pulmão devido à sua distribuição intravascular e ao fenotipo B das células linfomatosas.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Thomas Colby e Kevin Leslie do Department of Pathology of Mayo Clinic, Scottsdale, USA, pela disponibilidade na revisão das biópsias pulmonares.

## BIBLIOGRAFIA

1. STROUTH JC, DONAHUE S, ROSS A, ALDRED A: Neoplastic angioendotheliosis. *Neurology* 1965; 15:644-48
2. FULLING KH, GERSELL DJ: Neoplastic angioendotheliosis: Histologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings in two cases. *Cancer* 1983; 51:1107-18
3. KITAGAWA M, MATSUBARA O, SONG SY, KURASHIMA C, OKEDA R, KASUGA T: Neoplastic endotheliosis: immunohistochemical and electron microscopic findings in three cases. *Cancer* 1985; 56:1134-43
4. WICK MR, BANKS PM, MCDONALD TJ: Angioendotheliosis of the nose with fatal dissemination. *Cancer* 1981; 48:2510-17
5. PFLEGER L, TAPPEINER J: Zur Kenntnis der Systemisierten Endotheliomatose der Cutanen Blutegefasse (Reticulo-endotheliose) *Hautarzt* 1959; 10:359-63
6. SCOTT PWB, SILVERS DN, HELWIG EB: Proliferating angioendotheliosis. *Arch Pathol* 1975; 99:323-26
7. PETITO CK, GOTTLIEB GJ, DOUGHERTY JH, PETITO FA: Neoplastic angioendotheliosis: Ultrastructural study and review of the literature. *Ann Neurol* 1978; 3:393-99
8. SHEIBANI K, BATTIFORA H, WINBERG CD et al: Further evidence that malignant angioendotheliosis is an angiotropic large cell lymphoma. *N Eng J Med* 1986;314:943-48
9. WROTNOWSKI U, MILLS SE, COOPER PH: Malignant angioendotheliosis: An angiotropic lymphoma? *Am J Clin Pathol* 1985; 83:244-48
10. WICK MR, MILLS SE, SCHEITHAUER BW et al: Reassessment of malignant angioendotheliosis: Evidence in favor of its reclassification as "intravascular lymphomatosis". *Am J Surg Pathol* 1986; 10:112-23
11. OTRAKJI CJ, VOIGHT W, AMADOR A, NADJI M, GREGORIOIS JB: Malignant angioendotheliosis - A true lymphoma: A case of intravascular malignant lymphomatosis studied by Southern blot hybridization analysis. *Human Pathol* 1988; 19:475-78
12. MOLINA A, LOMBARD C, DONLON T, BANGS CD, DORFMAN RF: Immunohistochemical and cytogenetic studies indicate that malignant angioendotheliosis is a primary intravascular (angiotropic) lymphoma. *Cancer* 1990; 66:474-79
13. TATEYAMA H, EIMOTO T, TADA T, KAMIYA M, FUJIYOSHI Y, KAJIURA S: Congenital angiotropic lymphoma (intravascular lymphomatosis) of the T-cell type. *Cancer* 1991; 67:2131-36
14. STROUP RM, SHEIBANI K, MONCADA A, PURDY J, BATTIFORA H: Angiotropic (intravascular) large cell lymphoma: a clinicopathological study of seven cases with unique clinical presentations. *Cancer* 1990; 66:1781-88
15. SILL H, HOFER G, KAUFMAN P, HORINA J, SPULLER E, KLEINERT R, BEHAM-SCHMID C: Angiotropic large cell lymphoma presenting as thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura). *Cancer* 1995; 75
16. STROUGH JS, DONAHUE S, ROSS A, ALDRED A: Neoplastic angioendotheliosis. *Neurology* 1965; 15:644-48
17. WICK MR, SCHEITHAUER BW, OKAZAKI H, THOMAS JE: Cerebral angioendotheliosis. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106:342-46
18. LEWITT PA, FORNO LS, BRANT-ZAWADSKY M: Neoplastic angioendotheliosis: a case with spontaneous regression and radiographic appearance of cerebral arteritis. *Neurology* 1983; 33:39-44
19. YOUSEM SA, COLBY T: Intravascular lymphomatosis presenting in the lung. *Cancer* 1990; 65:349-53
20. FOERSTER J: Red cell fragmentation syndromes. In: Lee GR et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9th ed. Voll. Philadelphia/London: Lea & Febinger, 1993:1121-31
21. MURGO AJ: Thrombotic microangiopathy in the cancer patient including those induced by chemotherapeutic agents. *Semin Hematol* 1987;24:161-77.
22. ARTEMIUK AG: Case of hemangioendotheliosis of the lung. *Vestn Rentgenol Radiol* 1971; 46:91-92
23. TAN TB, SPAANDER PJ, BLAISSE M, GERRITZEN FM: Angiotropic large cell lymphoma presenting as interstitial lung disease. *Thorax* 1988; 43:578-9
24. COLBY TV, YOUSEM SA: Pulmonary lymphoid neoplasms. *Semin Diagn Pathol* 1985; 2:183-196
25. KOSS MN, HOCHHOLZER L, NICHOLS PW, WEHUNT WD, LAZAROUS AA: Primary non-Hodgkins lymphoma and pseudolymphoma of lung. *Hum Pathol* 1983; 14:1024-38
26. LIPFORD EH, MARGOLICK JB, LONGO DL, FAUCI AS, JAFFE ES: Angiocentric immunoproliferative lesions: A clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 1988; 72:1674-81
27. NICHOLS PW, KOSS M, LEVINE AM, LUKES RJ: Lymphomatoid granulomatosis: A T-cell disorder? *Am J Med* 1982; 72:467-71
28. FERRY JA, HARRIS NL, PICKER LJ et al: Intravascular lymphomatosis (malignant angioendotheliosis). *Mod Pathol* 1988; 1:444-52