

# LINFOMAS PRIMÁRIOS DO PULMÃO

LINA CARVALHO, TERESA S. SILVA

Serviço de Anatomia Patológica. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

## RESUMO

Os Linfomas Primitivos do Pulmão são neoplasias raras que oferecem dificuldade de diagnóstico quando não há material suficiente, sendo frequentemente necessária a biópsia cirúrgica. São descritos dois casos em que os doentes foram sujeitos a intervenção cirúrgica, sendo o diagnóstico final de linfoma primitivo do pulmão, referindo-se, preferencialmente, as características morfológicas e imunohistoquímicas respectivas.

## SUMMARY

### Primary Lymphomas of the Lung

Primary lymphomas of the lung are rare neoplasias that can be easily diagnosed when enough tissue is available, but are easily mistaken for lung carcinomas or mesotheliomas on clinical evaluation. Two surgical cases are described with reference made to their morphological and immunohistochemical characteristics.

## INTRODUÇÃO

Os linfomas primitivos do pulmão são neoplasias raras e raramente diagnosticadas sem ser necessário recorrer a métodos cirúrgicos de modo a obter material suficiente para o seu estudo.<sup>1</sup>

Sabe-se que são neoplasias de comportamento indolente, com bom prognóstico, uma vez que a grande maioria são linfomas malignos do tecido linfoide associado à mucosa brônquica (BALT).<sup>2-5</sup>

Este grupo de linfomas estava classicamente incluído num grupo mais vasto que englobava também outras entidades como o pseudolinfoma, caracterizado por Saltzstein<sup>6</sup>, a pneumonia intersticial linfoide e a granulomatose linfomatóide, esta última actualmente considerada como sendo um linfoma T.<sup>2,4,6</sup>

Recentemente, Lennert et al, estudaram os linfomas primitivos do pulmão e classificaram-nos de acordo com os critérios definidos para os linfomas gastrointestinais segundo a European Association of Hemapathology, em 1988, simplificando as dificuldades que surgiam quando se tentava aplicar a classificação de Kiel, Rappaport e da Working Formulation. Deste modo consideram-se os linfomas BALT como um subgrupo de linfomas primitivos do pulmão, sendo a maioria constituídos por células do tipo pequeno linfócito ou centrócito, com um número variável de células linfoplasmocitoides.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Um homem de 41 anos fez uma radiografia de rotina que revelou uma massa no lobo inferior do pulmão direito. O doente estava assintomático e não havia história de patologia do foro respiratório.

O paciente foi enviado para avaliação cirúrgica, tendo sido efectuada, durante o acto operatório, uma biópsia extemporânea que revelou tratar-se de um linfoma pulmonar maligno.

Em consequência deste diagnóstico foi-lhe efectuada lobectomia.

### Caso 2

Um homem de 61 anos apresentou-se na consulta devido a tosse ligeiramente produtiva, anorexia e perda de peso desde há três meses.

O exame físico foi irrelevante, tendo a radiografia torácica e a TAC efectuada revelado dois nódulos localizados à direita, na pleura parietal costal e diafragmática.

Durante o acto operatório, para além das massas pleurais referidas, foram descobertos outros nódulos confluentes sobre a pleura visceral do lobo inferior direito, que também foram excisados.

## MACROSCOPIA DAS LESÕES

### Caso 1

A peça operatória consistia no lobo inferior do pulmão direito que apresentava uma formação tumoral com 6x6 cm de dimensões, bem circunscrita, rósea e firme, que se estendia da pleura visceral para o parênquima, sem tocar os grandes brônquios e sem invadir as paredes vasculares. A neoplasia não atingia a região hilar, conforme observado nos vários cortes efectuados. Foram isolados oito pequenos gânglios linfáticos da região hilar cuja superfície de secção não apresentava aspectos particulares.

### Caso 2

As peças operatórias consistiam em dois fragmentos de pleura parietal que apresentavam alguns nódulos confluentes, bem circunscritos, com cerca de 4 cm de diâmetro cada e com superfície de secção mole homogênea e amarelada, e dois fragmentos de parênquima pulmonar parcialmente revestidos por pleura visceral onde se observavam pequenos nódulos de aspecto semelhante aos da pleura parietal.

## MATERIAL E MÉTODOS

Ambas as peças do caso 1 e caso 2 foram fixadas em formol tamponado a 10% e pequenas secções dos tumores foram incluídas em parafina e coradas com hematoxilina&eosina.

## IMUNOHISTOQUÍMICA

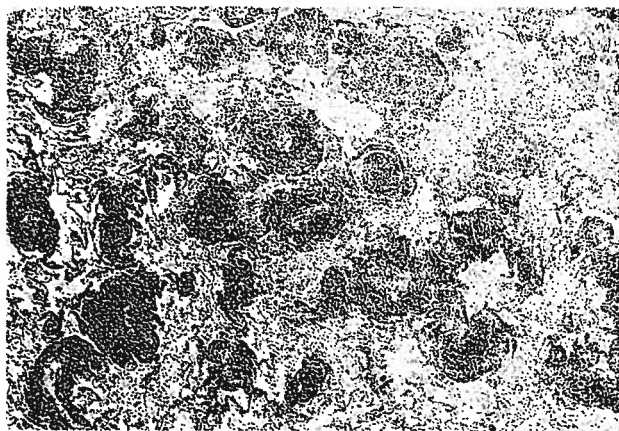
Após observação das neoplasias no microscópio óptico, foram efectuadas algumas técnicas imunohistoquímicas relativas a ambos os casos, em material fixado em formol e incluído em parafina, usando o método da avidina-biotina. As lâminas foram posteriormente reveladas em diaminobenzidina, lavadas em água e contrastadas com a hematoxilina de Meyer. Foram usados os seguintes anticorpos: antigénio leucocitário comum, CD20 (para identificação das células B), CD 3 e UCHL 1 (para identificação das células T), cadeias Kappa e Lambda, IgG, IgM, IgA, e queratinas de baixo e alto peso molecular, estas apenas no caso 2.

## RESULTADOS

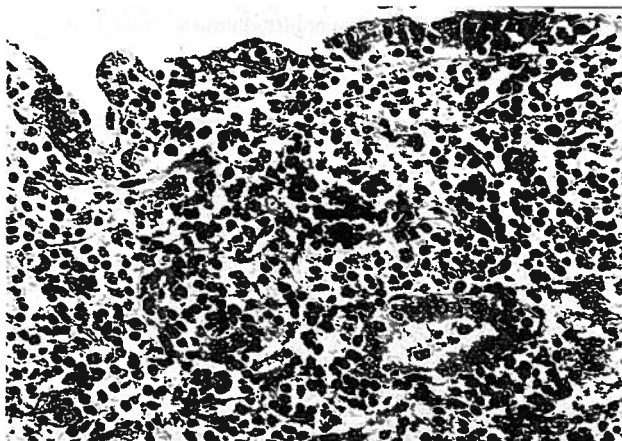
### Caso 1

A observação microscópica das secções tumorais revelou um infiltrado linfóide homogêneo em redor de brônquios e vasos, com alargamento dos septos alveolares e formação de zonas confluentes tumorais (*Fig. 1*).

O epitélio bronquiolar estava invadido pela neoplasia, apresentando a lesão característica linfoepitelial (*Fig. 2*). Observaram-se, ainda, raros centros germinativos, alguns já infiltrados pelas células neoplásicas. O tumor não invadia a pleura e não se observaram áreas de necrose.



*Fig. 1* – Pequena ampliação do tumor ressecado no caso 1. A maior parte do infiltrado linfóide expande os septos alveolares de uma forma nodular (H&E, x4).



*Fig. 2* – Caso 1: lesão linfoepitelial com células linfóides neoplásicas a invadirem o epitélio bronquiolar (H&E, x20).

As células tumorais eram predominantemente pequenos linfócitos com núcleos ligeiramente irregulares e escasso citoplasma, mas também se podiam observar alguns centrócitos e centroblastos, assim como células linfoplasmocitóides que rodeavam alguns agregados de células tumorais.

Os gânglios linfáticos não estavam infiltrados pelo processo linfomatoso.

As células neoplásicas apresentavam de um modo geral imunopositividade para o CD 20 e algumas células dispersas exprimiam positividade para o marcador de células T (CD3). A expressão imunohistoquímica de imunoglobulinas (IgM) apenas foi detectada no citoplasma de algumas células plasmáticas. Não houve imunomarcagem nem para outras imunoglobulinas (IgA, IgG) nem para as cadeias Kappa e Lambda.

Estes achados permitiram-nos classificar esta neoplasia como um linfoma B de baixo grau do BALT, do tipo linfocítico de ponto de vista citológico, imunohistoquímico e clínico.

### Caso 2

Os cortes observados do tumor mostraram infiltração, quer do parênquima pulmonar quer da pleura, por toalhas

de células com núcleos volumosos e irregulares, um ou dois pequenos nucléolos e escasso citoplasma ligeiramente basófilo. Por entre esta população celular dominante observaram-se pequenas células dispersas com pequenos núcleos regulares e escasso citoplasma (Fig. 3).



Fig. 3 – Nódulos pulmonares neoplásicos com fibrose no caso 2 (H&E, x4).

Observaram-se áreas de necrose (Fig. 4) entre as células neoplásicas que apresentavam um arranjo vagamente nodular assim como vasos sanguíneos com infiltração tumoral. Não se visualizaram lesões linfoepiteliais e os espaços alveolares em redor da neoplasia apresentavam algumas células tumorais no seu interior. (Fig. 5)

Através das técnicas de imunohistoquímica efectuada verificou-se que esta população celular tumoral era constituída por células maiores e por células mais pequenas que apresentavam imunopositividade para os anticorpos UCHL 1 e CD 3 (Fig. 6). Observaram-se ainda algumas células epiteliais com imunopositividade para as queratinas dispersas no seio do tumor, quer na sua vertente pleural, quer na sua vertente pulmonar, assim como pequenos linfócitos com imunopositividade para o CD 20.

Pudemos assim classificar este tumor como linfoma T pulmonar de alto grau provavelmente pleomórfico de células pequenas ou simplesmente do tipo pleomórfico.<sup>17</sup>

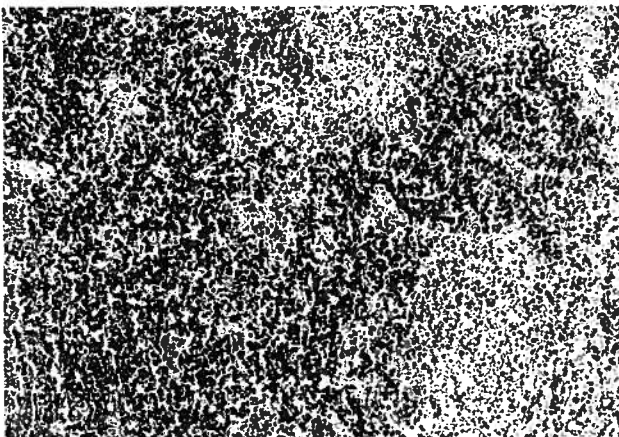


Fig. 4 – Caso 2: áreas de necrose por entre células tumorais preservadas (H&E, x10).

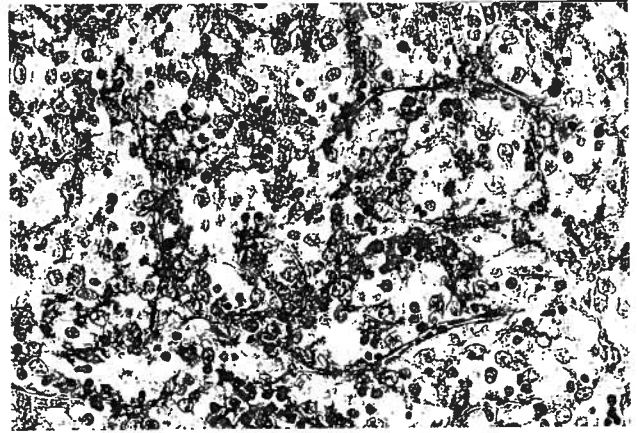


Fig. 5 – Espaços alveolares contendo células linfóides neoplásicas, sendo as maiores positivas para o CD3 (CD3 - H, x 32).

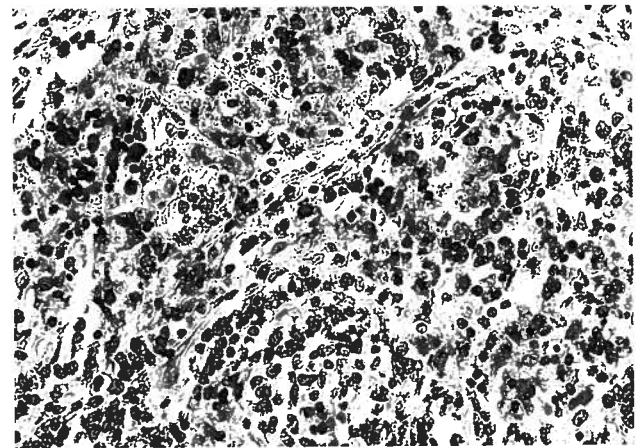


Fig. 6 – Células imunorreactivas para o CD3 no caso 2 de linfoma pulmonar (CD3 - H, x20)

## DISCUSSÃO

Desde há mais de 100 anos que é sabido que tanto o tubo gastrointestinal como a árvore brônquica contêm tecido linfóide<sup>8</sup>, tendo já Peyer em 1677 descrito macroscopicamente as agora chamadas placas de Peyer gastrointestinais.

Posteriormente foi feita a comparação entre as placas de Peyer no animal e no homem e o tecido linfóide brônquico e encontraram-se algumas semelhanças. Também foram descritas funções desta população linfóide distintas daquelas das populações celulares ganglionares.<sup>9,10</sup>

Foi apenas nos anos 60 que as doenças linfoproliferativas pulmonares foram objecto de um estudo mais aprofundado e Saltzstein definiu critérios para o diagnóstico do linfoma maligno linfocítico e do pseudolinfoma do pulmão, afirmando que um nódulo solitário com um infiltrado inflamatório homogêneo favorecia a segunda situação. A presença de centros germinativos, um infiltrado celular misto e gânglios linfáticos sem linfoma deveriam de ser interpretados como uma resposta inflamatória do pulmão a qualquer outra situação anterior.<sup>6</sup>

No início dos anos 80, Peter Isaacson pôs em evidência os linfomas MALT (tecido linfóide associado à mucosa)

onde se incluem agora, também, os linfomas BALT. Estes linfomas foram pela primeira vez reconhecidos no tubo gastrointestinal e posteriormente na tireóide, glândulas salivares e pulmão<sup>3,5,11,12</sup>. Este mesmo autor tentou identificar o BALT em pulmões de fetos e recém-nascidos e a sua dependência de estimulação antigénica.<sup>13,14</sup>

As doenças linfoproliferativas do pulmão foram então revistas e o pseudolinfoma e a pneumonia intersticial linfóide são agora consideradas como linfomas primitivos pulmonares com origem no BALT, com a mesma morfologia do linfoma linfocítico ou podendo representar uma transição de linfoma de baixo grau para linfoma de alto grau. Quando conjuntamente com a população linfóide proliferativa se observarem também células gigantes multinucleadas ou granulomas, a situação deverá ser interpretada como inflamatória.<sup>2,4</sup>

Quanto à granulomatose linfomatóide que é uma lesão linfóide angiocêntrica necrotizante inicialmente considerada como uma entidade à parte por Liebow e outros, é agora considerada como um linfoma de células T ou um pré-linfoma de células T.<sup>7,15,16</sup>

A classificação actual dos linfomas primitivos do pulmão é ainda controversa. Actualmente, aceita-se que há formas de baixo grau dos linfomas BALT com a sua evolução indolente característica, bom prognóstico e critérios morfológicos definidos, enquanto os linfomas de alto grau de células T ou de células B com o seu mau prognóstico e frequente infiltração pleural permanecem uma categoria à parte, uma vez que a sua origem no BALT é incerta, à semelhança do que acontece com os linfomas T de alto grau do MALT do tubo gastrointestinal. No entanto áreas de linfoma B de alto grau podem ser observadas conjuntamente com linfomas B de baixo grau nos MALTomas.<sup>3,5,17,18</sup> Também a pneumonia intersticial linfóide foi descrita recentemente em doentes portadores de HIV e HTLV 1 (Japão) sob a forma clássica de Liebow (1966), sem ainda ser conhecido qual o seu curso, não se prevendo, actualmente, evolução linfomatosa.<sup>20,21</sup>

O 1.º caso descrito neste trabalho preenche os critérios para linfoma BALT uma vez que a lesão linfoepitelial e o tipo celular são característicos e o 2.º caso ainda classificado como linfoma T de alto grau, não pode ser interpretado como tendo origem no BALT. Apoiados por estudos citogenéticos recentes há actualmente tendência a considerar os linfomas primitivos pulmonares como parte das doenças linfoproliferativas em geral.<sup>1,7,19</sup>

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao colega Brian Corrin, do Heart and Lung Institute - Royal Old Brompton Hospital em Londres, pela sua colaboração no diagnóstico destes dois casos.

## BIBLIOGRAFIA

1. CHETTY R, CLOSE P, TIMONE A, WILLCOX P, FORDER M: Primary biphasic lymphoplasmacytic lymphoma of the lung. *Cancer* 1992; 69: 1124-1129
2. ADDIS B, HYJEK E, ISAACSON P: Primary pulmonary lymphoma - a reappraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1998; 13: 1-17
3. ISAACSON P, SPENCER J: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11: 445-462
4. Kennedy J, Nathwany B, Burke J, Hill L, Rappaport H: Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions. *Cancer* 1985; 56: 539-552
5. ISAACSON P; WRIGHT D: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1983; 52: 1410-1416
6. SALTZSTEIN S: Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas - classification, therapy and prognosis. *Cancer* 1963; July: 928-955
7. LI G, HANSMANN M, ZWINGERS T, LENNERT K: Primary lymphomas of the lung - morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990; 16: 519-531
8. BIENENSTOCK J, BEFUS D: Gut - and bronchus-associated lymphoid tissue. *Am J Anat* 1984; 170: 437-445
9. BIENENSTOCK J, JOHNSTON N, PEREY Y: Bronchial lymphoid tissue - I Morphologic characteristics. *Laboratory Investigation* 1973; 28 (6): 686-692
10. BIENENSTOCK J, JOHNSTON N, PEREY Y: Bronchial lymphoid tissue - II Functional characteristics. *Laboratory Investigation* 1973; 28 (6): 693-698
11. ISAACSON P, WRIGHT D: Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53: 2515-2524
12. LEVISON D A, HALL P A, BLACKSHAW A J: The gut-associated lymphoid tissue and its tumours. *Current Topics in Pathology* 1990; 81: 133-175
13. GOULD S, ISAACSON P: Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in human fetal and infant lung. *Pathology* 1993; 169: 229-234
14. HUSSEL T, ISAACSON P, SPENCER J: Proliferations and differentiation of tumour cells from B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in vitro. *Journal of Pathology*, 1993; 169: 221-227
15. KATZENSTEIN A L, ASKIN F B: *Surgical Pathology of non neoplastic lung disease*. W S Saunders Company - Second Edition 1991: 290-320
16. COLBY T V: *Lymphoproliferative diseases*. Pulmonary Pathology - David Dail e Samuel P. Hammar. Springer - Verlag 1988: 711-726
17. CHAN J, ISAACSON P: Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol*, 1990; 136 (5): 1153-1164
18. L'HOSTE R, FILIPPA D, LIEBERMAN P, BRETSKY S: Primary pulmonary lymphomas - a clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer* 1984; 54: 1397-1406
19. WOTHERSPOON A, SOOSAY G, DISS T, ISAACSON P: Low-grade B-cell lymphoma of the lung - an immunohistochemical, molecular and cytogenetic study of a single case. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 655-660
20. BARRY D: Lymphocytic interstitial pneumonitis following Legionnaire's pneumonia. *Chest* 1994; 105: 325
21. LIAW Y, YOUNG P, SU I, KUO S: Mucosa - associated lymphoid tissue lymphoma of the lung with cold - reacting autoantibody - mediated hemolytic anemia. *Chest* 1994; 105: 288-290