

Icterícia como primeira manifestação de linfoma não-Hodgkin: relato de caso com necropsia¹

Jaundice as the first manifestation of non-Hodgkin's lymphoma: case report with autopsy

Claudia Elisa Nejm²

Júlio César Ronconi³

Maria Aparecida Barone Teixeira⁴

Carlos Osvaldo Teixeira⁵

Silvio Santos Carvalhal⁶

RESUMO

Trata-se de um confronto anátomo-clínico de paciente cardiopata que apresentou icterícia como primeira manifestação de linfoma não-Hodgkin. O exame histopatológico demonstrou linfoma acometendo linfonodos, baço e fígado, sendo que neste a infiltração estava nos espaços-porta provocando compressão dos seus elementos e intensa colestase na região centrolobular. Icterícia é manifestação clínica pouco freqüente no linfoma não-Hodgkin, sendo que taxa de bilirrubina maior que 5mg/dl ocorre em apenas 0,7% dos casos. Discute-se sobre o aspecto histológico do fígado e sobre o mecanismo de colestase intra-hepática.

Unitermos: icterícia, linfoma não-Hodgkin, necropsia.

ABSTRACT

It is an anatomoclinical study of a patient with coronary heart disease who presented jaundice as the first manifestation of non-Hodgkin's lymphoma. The histopathological study showed lymphoma in lymph nodes, spleen and liver. The liver infiltration was portal, with portal triads compression and intense cholestasis in center lobular region. Jaundice is an uncommon clinical manifestation in non-Hodgkin's lymphoma, and the serum total bilirubin levels over 5mg/dl occurs only in 0.7% of the cases. The liver histopathological findings and the intrahepatic cholestasis is debated.

Keywords: jaundice, lymphoma non-Hodgkin's, autopsy.

⁽¹⁾ Trabalho realizado pelo Grupo de Estudos de Correlação Anátomo-Clinica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da PUC-Campinas.

⁽²⁾ Residente do 1º ano de Clínica Médica do Hospital e Maternidade Celso Pierro da PUC-Campinas.

⁽³⁾ Médico do Hospital e Maternidade Celso Pierro da PUC-Campinas.

⁽⁴⁾ Professora Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da PUC-Campinas.

⁽⁵⁾ Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da PUC-Campinas.

⁽⁶⁾ Professor Titular dos Departamentos de Clínica Médica e Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas PUC-Campinas.

INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasias malignas caracterizadas pela proliferação de células originárias dos tecidos linfóides^{1,9,10}. Composto por mais de 10 entidades mórbidas distintas, o linfoma não-Hodgkin (LNH) é um grupo heterogêneo de doenças malignas, cujo elo comum é a característica expansão monoclonal das células B ou T malignas¹⁰. Os maiores determinantes dos padrões clínicos da doença e do prognóstico são o tipo celular de origem (grau de diferenciação) e o padrão de crescimento (folicular ou difuso)⁹.

Segundo *Working Formulation of Clinical Usage*, três grupos podem ser definidos: (a) baixo grau ou grupo favorável, que tem tipos celulares mais diferenciados, ou possuem padrão folicular de crescimento; (b) grau intermediário que tem tipos celulares menos diferenciados em padrão folicular, ou padrão difuso de células, muitas das quais ou todas parecem indiferenciadas, e (c) alto grau ou grupo desfavorável no qual o crescimento é difuso e o tipo celular parece altamente maligno^{1,9}.

Virtualmente todos os pacientes apresentam além de linfonodomegalia, massa linfocítica extralinfonodal ou sintomas sistêmicos como febre, sudorese noturna e perda de peso⁹. O acometimento extralinfonodal do linfoma não-Hodgkin manifesta-se, na maioria das vezes, simultaneamente ao envolvimento dos linfonodos, ou pode ocorrer durante o curso da doença, quando o acometimento inicial está nos linfonodos^{3,9}. Em alguns pacientes a doença aparece em sítio extralinfonodal e permanece no local de origem⁷. Estas manifestações extralinfonodais predominantes ocorrem em cerca de 20% dos casos, mais freqüentemente no linfoma de células grandes ou imunoblástico e envolve, em ordem de freqüência, o anel de Waldeyer, trato gastrointestinal, osso, pele, glândulas salivares, tireóide, testículos e mamas⁹.

O envolvimento hepático pode ser documentado em 20 a 50% dos pacientes necropsiados, porém freqüentemente ocorre sem manifestações clínicas. Hepatomegalia e icterícia ocorrem em um terço dos pacientes, já em fase terminal da doença^{4,7,9}.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 70 anos, branco, acompanhado há 4 meses devido a sua moléstia principal: aterosclerose. Apresentava manifestações clínicas de insuficiência arterial periférica, coronariana e central, com freqüente internação com quadros de angina pectoris.

Há 20 dias da última internação apresentou icterícia e hepatoesplenomegalia, sem linfonodo-

-megalia. Rapidamente evoluiu com acidose metabólica, vindo a falecer.

Exames complementares

- Bilirrubina total: 7,69 a 11,13mg/dl
- Bilirrubina direta: 6,31 a 9,69mg/dl
- Bilirrubina indireta: 1,38 a 1,44mg/dl
- Fosfatase alcalina: 1132 a 1183U/l
- Gama glutamil transferase (γ GT): 1144U/l
- Atividade de protrombina (AP): 86%
- Transaminase glutâmico oxalacética (TGO): 122 a 131U/l
- Lactato desidrogenase (LDH): 1169 a 1243U/l
- Hemograma: eritrócitos 4,10M/ul; Hb 11,6g/l; Ht 34,4%; plaquetas 138k/ul; leucócitos 8,3k/ul (69-1-1-28-1)
- Ultrassonografia abdominal (US): fígado de dimensões aumentadas (16cm), contornos regulares e bordas rombas com textura homogênea e normal; vias biliares intra e extra-hepáticas de calibres normais; vesícula biliar de paredes finas, ausência de cálculos no seu interior; baço de dimensões normais, contornos regulares e com textura homogênea.

Os exames laboratoriais demonstrando icterícia por obstrução levaram a realização de US abdominal para avaliação das vias biliares. Este, porém, não revelou obstrução ou compressão das vias extra hepáticas. Não foi possível continuar a investigação da causa da icterícia, pois o paciente faleceu. Observou-se ainda aumento de LDH, sem aumento concomitante de creatino quinase (CK) e CK fração MB (CKMB).

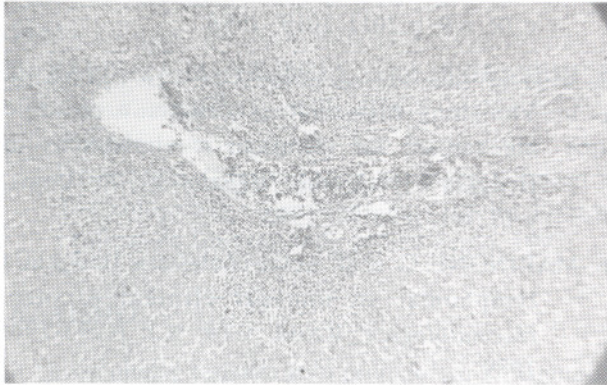
NECRÓPSIA

1. Achados macroscópicos

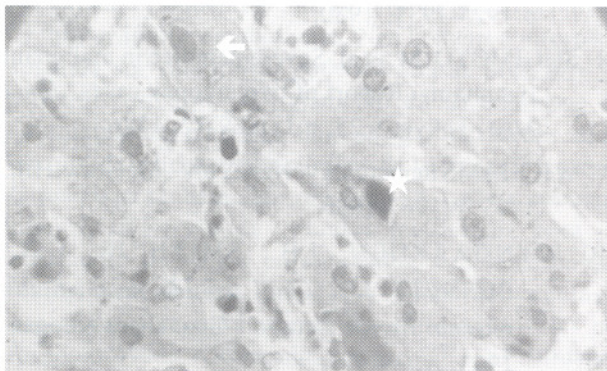
1. Aterosclerose coronariana da aorta e das artérias cerebrais.
2. Trombose coronariana recente no terço proximal da descendente anterior com 100% de obstrução.
3. Infarto do miocárdio (recente subendocárdico e cicatrizado na parede basal) e trombose na ponta do ventrículo esquerdo.
4. Infarto cerebral isquêmico antigo.
5. Nefropatia isquêmica: superfície externa finamente granular e relação corticomedular pouco diminuída; ao exame histopatológico havia arteríolas com discreta hipertrofia e hiperplasia da camada média, além de áreas com infarto isquêmico.

6. Linfoma hepático, esplênico e linfonodal (cadeias periaórticas): macroscopicamente com fígado aumentado de tamanho, consistência endurecida, superfície de corte reticulada sugestiva de infiltração linfomatosa; baço aumentado, superfície de corte granulosa; linfonodos coalescentes, endurecidos, superfície de corte lisa e nacarada.

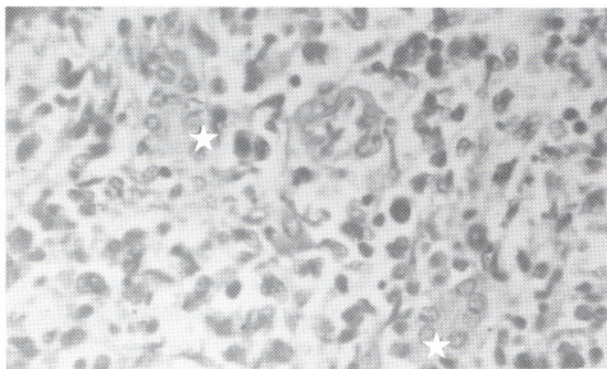
2. Achados microscópios (Figura 1)



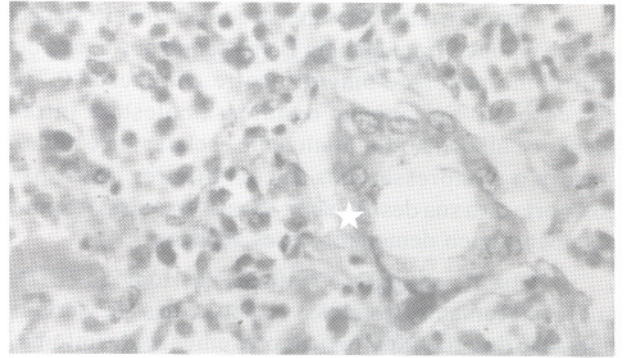
A: Espaço-porta com infiltração linfocítica neoplásica.



B: Pormenor da colestase no capilar biliar (*) e intrahepatocítica (←).



C: Compressão dos ductos biliares (*).



D: Destruição dos ductos biliares (*).

Figura 1. Fotomicrografia do fígado (4 x 15).

DISCUSSÃO

O fígado é um dos vários órgãos freqüentemente infiltrados por linfoma, entretanto raramente é o órgão que primeiramente se manifesta nesta doença⁴. As doenças linfoproliferativas podem estar associadas com infiltração portal ou sinusoidal do fígado, ou podem resultar em extensa substituição do parênquima hepático³.

O acometimento hepático pelo linfoma primário do fígado caracteriza-se por grande massa hepática solitária e bem definida que substitui o parênquima⁴; enquanto o "linfoma hepatoesplênico de células T" apresenta infiltração sinusoidal². Em contraste com esses, este caso demonstrou hepatomegalia devido à difusa infiltração e expansão portal de acordo com casos de LNH discutidos na literatura, além de apresentar semelhança no curso agressivo da doença e na apresentação inicial de acometimento hepático, sem sinais óbvios de linfoma^{3,4}. O caso relatado teve mau prognóstico, pois a ausência de linfonomegalia periférica não permitiu diagnóstico precoce, apesar de a doença ser difusa, com acometimento hepático já instalado.

A interpretação histopatológica dos LNH pode ser suplementada por vários estudos complementares. A imunofenotipagem pode identificar a célula de origem (B ou T). A clonagem também pode ser verificada pela detecção do rearranjo dos genes da imunoglobulina da célula B ou dos locais do gene do receptor da célula T9,10. Consideramos este como LNH de alto grau em virtude de suas características citológicas e do acometimento neoplásico difuso. Realizamos imuno-histoquímica com pesquisa dos antígenos LC, Pan B, Pan T, CD15, CD30. Todos os marcadores pesquisados foram negativos por indiferenciação da neoplasia e/ou perda antigênica por demora na fixação.

Quanto a icterícia, sabe-se que esta manifestação clínica é pouco freqüente no LNH, sendo que a taxa de bilirrubina maior de 5mg/dl ocorre em apenas 0,7% dos casos. O mecanismo de intensa colestase intra-hepática ainda não foi totalmente esclarecido e talvez se deva a compressão dos ductos biliares dos espaços-porta ou a sua destruição^{6,8}. Nesta pesquisa o exame histopatológico demonstra esses achados.

Discute-se, para o linfoma de Hodgkin (LH), que o mecanismo responsável pela colestase seria a liberação de citocinas tóxicas provenientes do linfoma. Estas poderiam causar dano direto nos ductos biliares ou levar ao recrutamento de outras células efetoras direcionadas à destruição ductal¹⁵. Não há relatos na literatura sobre o mecanismo de colestase no LNH; pode ser que o mesmo aconteça, já que foi observada destruição ductal neste caso.

Níveis elevados de lactato desidrogenase indicam pior prognóstico em qualquer dos tipos de linfoma⁹. O caso em questão revela este aumento, e apesar de se tratar de paciente cardiopata, não havia aumento concomitante de CK e CKMB, o que fez pensar que o aumento isolado de LDH seria por outra doença.

CONCLUSÃO

Pacientes com LNH podem apresentar acometimento hepático sem linfonomegalia periférica, o que está associado ao mau prognóstico. Sugere-se que o diagnóstico diferencial de linfoma deva ser feito nos casos de icterícia por colestase não esclarecida, mesmo na ausência de linfonomegalia periférica. O melhor método para diagnosticar linfoma no fígado é a biópsia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COTRAN, R.S., KUMAR, V., ROBBINS, S.L. *Robbins patologia estrutural e funcional*. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1991. p.577-613.

2. GAULARD, P. et al. Peripheral T-cell lymphoma presenting as predominant liver disease: a report of three cases. *Hepatology*, St. Louis, v.6, n.5, p.864-868, 1986.
3. HARRIS A.C., KORNSTEIN, M.J. Malignant lymphoma imitating hepatitis. *Cancer*, Philadelaphia, v.71, n.8, p.2639-2646, 1993.
4. HARRIS, A.C., BEN-EZRA, J.M., KORNSTEIN, M.J. Malignant lymphoma can present as hepatobiliary disease. *Cancer*, Philadelphia, v.78, n.9, p.2011-2019, 1996.
5. HUBSCHER, S.G., LUMLEY, M.A., ELIAS, E. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. *Hepatology*, St. Louis, v.17, n.1, p.70-77, 1993.
6. MARINONE, G. et al. Acute cholestatic Hodgkin's lymphoma: an unusual clinical picture. *Haematologica*, Roma, v.74, n.3, p.293-296, 1989.
7. REDDY, S. et al. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*, Philadelphia, v.46, p.1925-1931, 1980.
8. SUGIMOTO, M. et al. Severe jaundice in malignant lymphoma. Report of two autopsy cases. *Jpn J Med*, Tokyo, v.25, n.1, p.69-72, 1986.
9. WILLIAMS hematology. New York : McGraw-Hill, 1995. p.1067-1086.
10. WYNGAARDEN, J.B., SMITH JR, L.H., BENNETT, J.C. *Cecil tratado de medicina interna*. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1993. p.969-973.

Recebido para publicação em 17 de fevereiro de 1998 e aceito em 5 de março de 1999.