

**Linfoma de células T/NK nasal com pesquisa negativa para vírus Epstein Barr: relato de caso**

Categoria: clínico

Autores: Santos MT<sup>1</sup>, Madia RZ<sup>1</sup>, Twiaschor IV<sup>1</sup>, Ramos RC<sup>1</sup>, Eduardo JM<sup>2</sup>, Pinheiro PNB<sup>2</sup>

Instituição: <sup>1</sup>discente do Centro Universitário São Camilo, <sup>2</sup>docente do Centro Universitário São Camilo

Marina Tricolly Santos

Endereço: Rua Bom Pastor 2056, Ipiranga, São Paulo- SP

Telefone: (11) 971500448

E-mail: ma.tricolly@hotmail.com

## **Linfoma de células T/NK nasal com pesquisa negativa para vírus Epstein Barr: relato de caso**

Categoria: clínico

Palavras-chave: Linfoma não Hodgkin, Infecções por Vírus Epstein-Barr, Linfoma Extranodal de Células T/NK

## **Resumo**

**Introdução:** O linfoma de células T/NK é um tipo raro de linfoma não Hodgkin que se caracteriza pelo acometimento extranodal das estruturas da linha média da face e tem íntima associação à infecção pelo Epstein Barr Vírus (EBV), visto que há evidência da associação da infecção do EBV com a patogênese da doença. O diagnóstico é comumente realizado através de biópsia e de estudo imunohistoquímico caracterizado pela expressão do marcador CD56 e grânulos citotóxicos. O tratamento é definido pelo estadiamento da doença e pela condição clínica do paciente, todavia, o linfoma de células T/NK apresenta um curso clínico agressivo e um prognóstico ruim.

**Relato do caso:** A partir da análise de planilhas e do livro de registros durante estágio do curso de Medicina, evidenciou-se uma mulher de 44 anos com queixas de cefaléia progressiva à esquerda associada à dor retrorbitária e maxilar, obstrução nasal unilateral e rinorreia purulenta há quatro meses. Optou-se por realização de nasofibroscopia com biópsia e imunohistoquímica da massa nasal, sendo obtido diagnóstico de linfoma de células T/NK nasal. Realizou-se pesquisa por meio de hibridização in situ para EBV com resultado negativo. O tratamento escolhido foi quimioradioterápico sequencial, ainda em andamento, seguindo o protocolo PEG SMILE.

**Discussão:** O linfoma de células T/NK possui maior prevalência no sexo masculino e, geograficamente, nas populações asiáticas e sul-americanas. No caso descrito, a paciente do sexo feminino apresentou uma sintomatologia inicial característica. Sendo os exames histopatológico e a imunoistoquímica decisivos para confirmação do diagnóstico, porém, o resultado negativo na pesquisa pelo EBV por hibridização in situ, mostrou-se controverso aos achados comuns da doença. O tratamento escolhido foi a quimioradioterapia sequencial, padrão para linfoma de células T/NK localizados.

**Conclusão:** O relato apresenta uma paciente do sexo feminino diagnosticada com linfoma de células T/NK, uma doença rara, mais comum no sexo masculino e altamente associada a infecção do EBV. Entretanto, destaca-se no caso a negatividade para pesquisa de EBV nas células tumorais, o que torna o caso raro. O tratamento optado segue o protocolo PEG SMILE e está em andamento.

## **Linfoma de células T/NK nasal com pesquisa negativa para vírus Epstein Barr: relato de caso**

### **INTRODUÇÃO**

As células Natural Killer (NK) são conhecidas por ser a terceira linhagem de células linfóides, que também dão origem às linhagens de células T e células B. A manifestação de diferentes fatores de transcrição gera linhagens diferentes, onde as células NK expressam ID2 e E4BP4 e as células T expressam NOTCH e RUNX. As células NK fazem parte do sistema imune inato, assim, possuem tempo de vida útil curto e não são capazes de gerar células de memória<sup>1</sup>.

Diferentemente das células T, que fazem parte do sistema imune adaptativo e, portanto, possuem memória. As células NK têm preferência por se desenvolver em locais não nodais, como o fígado e a medula óssea. São células citolíticas que manifestam grânulos citotóxicos, como perforina, antígeno intracelular de célula T 1, TIA1 e granzima B<sup>1</sup>.

O linfoma, cuja origem encontra-se nas células T e NK em região nasal, foi descrito pela primeira vez na literatura em Londres, por McBride, em 1897. Desde então passou por diversas nomenclaturas diferentes como: "Granuloma Letal da Linha Média", "Granuloma Médio-Facial" e "Reticulose Polimorfa". A partir de 2001 foi denominado pela OMS como Linfoma Extranodal de Células T/NK tipo Nasal<sup>2</sup>, sendo um tipo raro de linfoma não Hodgkin com íntima associação à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Essa associação foi demonstrada através da visualização de moléculas do vírus no tecido tumoral pelo sequenciamento de alto rendimento, sendo possível verificar variantes de nucleotídeos do genoma do EBV, fragmentos de EBV integrados no genoma do hospedeiro, menor ativação de genes latentes e líticos e deleção de mRNAs de EBV BARTs<sup>3</sup>. Assim, a presença do vírus EBV é um pré-requisito para o diagnóstico de linfoma de células T/NK. No entanto, quando encontra-se negativo não exclui o diagnóstico, sendo necessário realizar a pesquisa de CD56 e grânulos citotóxicos<sup>1</sup>.

A doença ocorre principalmente em adultos entre 40 e 50 anos e, predominantemente, no sexo masculino. Se apresentam quase exclusivamente em áreas não nodais. Sendo que cerca de 80% dos casos desenvolvem-se no nariz e no trato aerodigestivo superior, mencionados como linfomas de células T/NK nasais. Possuem maior incidência nas

populações asiáticas com cerca de 5,2%, seguido pelas populações da América Central e América do Sul com 3%, enquanto em países da América do Norte e Europa apresenta apenas 0,3%. Os outros 20% são conhecidos como linfomas não-nasais de células T/NK e ocorrem em locais como a pele, o trato gastrointestinal, o testículo e glândulas salivares<sup>1</sup>.

A sintomatologia inicial mais comum é obstrução e secreção nasal e epistaxe, facilmente confundíveis com sinusopatias inflamatórias ou infecciosas. Diferentemente de outros linfomas, o linfoma de células T/NK nasal não cursa com apresentação de sintomas B (sudorese, perda ponderal e febre), o que impacta diretamente na sua classificação. Além disso, é localmente invasivo com características destrutivas e infiltrativas, o que pode gerar destruição de estruturas da linha média facial<sup>1,3,4</sup>. A partir disso, tem-se como diagnóstico diferencial doenças infecciosas, granulomatosas, autoimunes e neoplásicas, como sífilis, leishmaniose, tuberculose, infecções fúngicas, granulomatose de Wegner e carcinoma<sup>4</sup>.

O tratamento é definido pela condição clínica do paciente e pelo estadiamento da doença, sendo discutível, já que esse linfoma apresenta escores próprios devido a agressividade local e pouca apresentação sistêmica. O tratamento de escolha para a doença localizada consiste na quimioterapia e radioterapia sequencial ou concomitante. É utilizado o sistema de estadiamento de Ann Arbor para linfomas não-Hodgkin, que se relaciona diretamente com o esquema terapêutico. Sendo os estágios I e II tratados como localizados, III e IV tratados como disseminados<sup>5</sup>. O curso clínico desse linfoma é agressivo e o prognóstico ainda é ruim<sup>1,2,3</sup>.

No presente relato, é proposta a apresentação de um caso, cuja relevância reside no fato deste ser um linfoma de células T/NK nasal com hibridização in situ para EBV negativa, encontrado em raros relatos na literatura, e por vezes, questionado sobre o diagnóstico inicial quando a hibridização do EBV é negativa.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Consultadas planilhas e o livro de registros, durante o estágio da disciplina de Hematologia do curso de Medicina, foi avaliada uma paciente de 44 anos, sexo feminino, residente em São Paulo há 30 anos procurou o serviço de hematologia queixando-se de cefaleia de caráter progressivo a esquerda há 4 meses, associada a dor retrorbitária, dor em maxilar e obstrução nasal unilateral com rinorreia purulenta. Há dois meses refere também

**Figura 1** - imagem da admissão



Fonte: relatório hospitalar

odinofagia e queda do estado geral com dor intensa no local. Paciente alegava sudorese e perda ponderal de quatro quilos, negava febre. Relatou ainda que havia realizado há vinte dias uma cirurgia com o serviço de otorrinolaringologia para retirada de massa intranasal através da nasofibrosopia (Figura 1).

#### Exame Físico:

Ao exame físico da admissão, a paciente apresentava-se em bom estado geral, hipocorada +/-, presença de edema palpebral bilateral e edema de base de nariz com discreta hiperemia. Ausência de linfonodomegalia cervical, axilar e inguinal. Exame do aparelho respiratório, cardiovascular e abdominal sem alterações.

Foram solicitados exames laboratoriais (tabela 1) e exames de imagem. Dentre os exames de imagem, foi solicitada tomografia computadorizada para estadiamento, evidenciando a ausência de linfonodomegalia cervical, mediastinal e abdominal.

Exame	Resultado	Exame	Resultado
Hb	10,5 g/dl	Ácido fólico	5,22
VCM	79 fl	Transferrina	235 mg/dl
Leucócitos	4400	Ferro	35 ng/dl
Plaquetas	365.000	IST	10,5%
INR	1,0	DHL	149 U/l
TTPA	1,13	Beta-2-microglobulina	1,57 mcg/ml
VHS	58 mm/h	HIV	não reagente
Reticulócitos	189.840	Hepatite B	vacinal
Creatinina	0,77 mg/dl	Hepatite C	não reagente
Ureia	15 mg/dl	Sorologia para EBV	prévio
Teste da antiglobulina direta	negativo		

Fonte: relatório hospitalar

Além disso, o resultado do PET-CT evidenciou uma hiperconcentração acentuada do rádiofarmaco em formação tecidual sólida, centrada na nasofaringe à direita, e em outra formação tecidual envolvendo o osso nasal à direita, no contexto clínico compatíveis com processo linfoproliferativo em atividade.

A biópsia do tecido da massa intranasal obteve como diagnóstico linfoma de células T/ NK nasal, com imunohistoquímica positiva para CD30, CD3, CD45, CD56 e negativa para CD20, ALK1. A partir desse resultado, foi realizada hibridização in situ cromogênica (CISH) para EBV com resultado negativo. A biópsia de medula óssea e o líquido apresentaram resultado negativo para infiltração.

Como conduta optou-se por tratamento como Linfoma T/NK Nasal, mesmo com hibridização negativa, utilizando quimioradioterapia em sequência segundo o protocolo PEG-SMILE (Dexametasona, Metotrexato, Ifosfamida, Pegaspargase e Etoposídeo<sup>2,6</sup>). Foram realizados dois ciclos de quimioterapia com o protocolo citado. Após esses dois ciclos, a paciente progrediu com a doença e foi encaminhada para radioterapia. Quatro meses depois, foi concluída a radioterapia e a paciente aguarda para realização do PET-CT em 40 dias, sendo encaminhada para transplante alogênico de resgate, devido à refratariedade ao esquemainicial.

## **DISCUSSÃO**

O caso descrito retrata uma paciente do sexo feminino diagnosticada com o linfoma de células T/NK nasal. O interesse na descrição deste caso é evidenciado pela raridade da doença, sendo que os índices de prevalência estão em torno de 1,5% dos linfomas não Hodgkin (menos de 1 caso por 100.000 habitantes / ano)<sup>4</sup>, assim como a associação dela ao resultado negativo na pesquisa da infecção das células tumorais pelo vírus Epstein Barr. A forma extranodal é a mais comum desse linfoma, e a forma nasal, sua forma mais agressiva<sup>5</sup>.

A sintomatologia inicial descrita na maioria dos casos é inespecífica, sendo as principais: odinofagia, obstrução nasal, rinorréia, epistaxe e cefaleia. A medida que a doença evolui pode ocorrer edema, necrose e destruição óssea, como relatado no caso onde a paciente apresenta lesão no palato. Em relação à epidemiologia, o caso contradiz as estatísticas em relação ao sexo, uma vez que a prevalência é maior no sexo masculino, entretanto está de

acordo com a maior prevalência na América do Sul, já que a paciente é procedente de São Paulo<sup>1</sup>.

A chave para o diagnóstico do linfoma de células T/NK, além de sua característica histológica, é a demonstração de marcadores celulares T/NK, tais como CD2+, CD3 citoplasmático +, CD56 +, grânulos citotóxicos (perforina, antígeno intracelular de célula T 1, TIA1 e granzima B) e o reconhecimento do vírus EBV. Na maioria dos casos, o vírus EBV é identificado pela hibridização in situ, visto que há evidência da associação da infecção pelo vírus EBV com a patogênese da doença<sup>3,6</sup>. Estudos reconhecem a proteína de membrana latente 1 (LMP1) do EBV como uma oncoproteína, que leva à ativação da via de sinalização NF-κB e PI3K-AKT, a qual torna-se constantemente fosforilada e, portanto, mais ativa, podendo mediar a ativação de diversas proteínas que regulam a sobrevivência e o crescimento tumoral. Junto a LMP1, a LMP2, outra proteína de membrana latente, realiza a expansão e penetração de células T específicas nos locais do tumor<sup>3</sup>.

Contraditoriamente, no caso apresentado, observa-se uma apresentação pouco comum desse linfoma: o diagnóstico foi confirmado pela marcação positiva para CD56 na imunohistoquímica, porém paciente apresenta resultado negativo em lâmina fornecida para a pesquisa do vírus EBV por hibridização in situ.

Quanto ao tratamento realizado, estudos mostram que diferentemente dos demais linfomas não Hodgkin, o linfoma de células T/NK nasal não responde bem ao tratamento com antraciclinas. Verificou-se que o gene da resistência a múltiplas drogas (MDR) e seu produto, a glicoproteína P, eram expressos em células tumorais desse linfoma, sendo essa glicoproteína responsável pela resistência ao tratamento convencional. A partir disso, regimes de quimioterapia que possuem fármacos não alterados pela presença da glicoproteína P, tais como a Ifosfamida, o Metotrexato e a L-asparaginase podem ser usados no tratamento<sup>3,7,8</sup>.

Para linfoma de células T/NK localizados, a radioterapia pode ser utilizada no tratamento inicial, especialmente se a doença for localizada na cavidade nasal ou em lugares adjacentes<sup>3,6</sup>. No entanto, a radioterapia quando administrada de modo isolado não apresenta bons resultados em relação à sobrevivência, em estudos retrospectivos realizados um número significativo de pacientes apresentou recidiva local e sistêmica após o tratamento<sup>1</sup>. Sendo assim, a radioterapia e quimioterapia não baseada em Antraciclinas concomitante ou sequencial é a primeira escolha para esses pacientes<sup>3,6</sup>.



No caso apresentado, devido à localização típica, morfologia (infiltrado de células linfóides com tendência ao angiocentrismo e extensas áreas de necrose) e imunohistoquímica características [CD5(-), CD3 (+) e CD56 (+)] e revisadas, a paciente realizou o tratamento padrão para linfoma de células T/NK nasal: quimioterapia e radioterapia sequencial, sendo optado pelo protocolo PEG-SMILE, que consiste em uma modificação do protocolo SMILE, composto por Dexametasona, Metotrexato, Ifosfamida, L-Asparaginase e Etoposídeo<sup>2,6</sup>. No PEG-SMILE, há troca da L-Asparaginase por Pegaspargase, visto que a primeira possui maior toxicidade, o que constitui uma quimioterapia mais intensa e uma radioterapia em dose mais baixa<sup>6,7</sup>.

Dado a característica rara do caso, na qual não foi possível obter por hibridização a positividade do vírus EBV, também não foi possível obter um dado prognóstico comumente utilizado<sup>1,3</sup>, que é a quantificação de DNA do vírus EBV circulante decorrente da apoptose das células do linfoma. Além disso, o tratamento da paciente permanece em andamento, não sendo obtidos resultados concretos.

## **CONCLUSÃO**

O relato apresenta uma paciente do sexo feminino diagnosticada com linfoma de células T/NK, uma doença rara, agressiva, mais comum no sexo masculino e altamente associada a infecção do EBV. Entretanto, destaca-se no caso, um quadro clínico típico, uma imunohistoquímica característica, porém a hibridização para EBV negativa, o que torna um desafio o diagnóstico, sendo mesmo assim optado por seguir com protocolo para T/NK.

## **REFERÊNCIAS**

1. Tse Eric and Yok-Lam Kwong. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. Journal of Hematology & Oncology; 2017 Apr 10; 85 (10): 85-97. [Internet]. 2009 Aug [cited 2019 Sep 22]. Accessed September 22, 2019. Available from : [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28410601](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28410601)
2. Carlos Galarza, Lucia Babbio, Richard Garcia and Alex Orellana. Linfoma extranodal NK de células T tipo nasal: reporte de caso. Dermatol. peru, 24(4), 250-255. [Internet]. 2009 Aug [cited 2019 Sep 22]. Accessed September 22, 2019. Available from: [http://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista\\_Q9fF\\_revista-24-4-7.pdf](http://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista_Q9fF_revista-24-4-7.pdf)

3. Xiong Jie, and Weili Zhao. What we should know about natural killer/T-cell lymphomas. Hematological oncology 37 (2019): 75-81. [Internet]. 2009 Aug [cited 2019 Sep 22]. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31187536>
4. Chiatton Carlos S.. Linfoma Extranodal de Células NK/T tipo Nasal. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2009 Aug [cited 2019 Sep 22] ; 31( Suppl 2 ): 26-29. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-848420090008000008&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-848420090008000008&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-848420090008000008>.
5. Miguel Silva, Mónica Santos, José Romão and António Paiva. Nasal type T/NK cell lymphoma: casuistic of the last 15 years. Rev. Bras. Cir. Cabeça e Pescoço; 2015 Apr-Jun; 44 (2): 49-53. [Internet]. 2009 Aug [cited 2019 Sep 22]. Available from : <https://www.sbccc.org.br/wp-content/uploads/2015/07/Rev-SBCCP-44-2-artigo-01.pdf>
6. Kim Seok Jin, Yoon Sang Eun and Kim, Won Seog. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: a systematic review. Journal of hematology & oncology, 2018, 11.1: 1-8. [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Sep 22]. Available from : <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-018-0687-0?optIn=true>
7. Tse Eric and Yok-Lam Kwong. How I treat NK/T-cell lymphomas. Blood 121, no. 25 (2013): 4997-5005. [Internet]. 2009 Aug [cited 2019 Sep 22]. Accessed September 22, 2019. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/121/25/4997?sso-checked=true>
8. Yamaguchi Motoko, Ritsuro Suzuki and Masahiko Oguchi. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Blood 131, no. 23 (2018): 2528-2540. [Internet]. 2009 Aug [cited 2019 Sep 22]. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/131/23/2528>