

Sinusite complicada ou algo mais? Relato de caso*

Complicated sinusitis or something else? Case report.

Ana Christina Vellozo Caluza¹, Endrigo Emanuel Giordani^{2,4}, Hélio Penna Guimarães^{2,3,4}, Renato Delascio Lopes^{2,4,5}, Antônio Carlos Lopes^{4,6}

*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O linfoma periférico de células NK e T tipo nasal é de difícil diagnóstico, em se considerando vários aspectos tais como a relativa raridade da doença, diversidade dos achados clínicos, necessidade de exames complementares sofisticados, amostras adequadas para biópsia e, ainda, um confuso padrão morfológico celular. Este cenário propicia retardo de tempo para obtenção do diagnóstico final, tempo este precioso, em se considerando a agressividade e refratariedade aos tratamentos. O objetivo deste artigo foi relatar um caso deste tipo de linfoma “mascarado” por sinusite e que, ainda com tratamento instituído, motivou o óbito do paciente.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 22 anos, apresentando sinusite havia seis meses sem resposta ao tratamento com antibióticos e procedimentos cirúrgicos com biópsia. Internado na enfermaria de Clínica Médica, devido a persistência de sintomas sugestivos de sinusite crônica, apresentando edema periorbitário à direita, lesão ulcerada na hemiface direita e ausência de linfonodos. Os exames de imagem foram compatíveis com sinusite e biópsia prévia demonstrou processo inflamatório inespecífico, sem células atípicas. Foi realizado ultra-sonografia (US) de abdômen

que demonstrou hepatoesplenomegalia. O paciente apresentou pneumonia nosocomial, hemorragia digestiva alta, piora da função renal e hepática; após o resultado do exame anatomopatológico da biópsia de pele compatível com linfoma, foi iniciado tratamento com imunossupressor, porém sem resposta adequada e consequente evolução ao óbito.

CONCLUSÃO: O diagnóstico precoce do linfoma periférico de células NK e T tipo nasal a despeito de sua raridade é de extrema relevância pela necessidade de tratamento precoce.

Descritores: linfoma, sinusite.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The diagnosis of peripheral NK/T cell lymphoma nasal type is a difficult procedure if considering many aspects such as the relative rarity of the illness, diversity of the clinical findings, necessity of sophisticated complementary exams, samples adjusted for biopsy and, still, a confused cellular morphologic standard. This scene propitiates retardation of time for attainment of the final diagnosis time is precious one, if considering the aggressiveness and refractory of the treatments. The purpose of this paper is to report a case of this type of lymphoma “masked” by a sinusitis and, despite treatment, led a young patient to die.

CASE REPORT: A male patient, 22 year-old, presents sinusitis six months without response to antibiotics treatment and surgery with biopsy. Admitted to the internal Medicine ward due the persistent symptoms suggesting chronic sinusitis, presenting with right periorbital swelling, ulcer in right face and absence of lymphonods. Exams were compatible with sinusitis and biopsy showed an unspecific inflammatory process without atypical cells. Ultrasound was performed and it shows enlargement of liver and spleen. The patient presents nosocomial pneumonia, upper digestive bleeding and worsening of the renal and liver function; after getting the result of biopsy compatible with lymphoma, was initiated treatment with immunosuppressive drug treatment, however without adequate reply and consequent death.

CONCLUSION: The precocious diagnosis of the peripheral lymphoma of cells NK and T nasal type the spite of its rarity is of extreme relevance for the necessity of precocious treatment.

Keywords: lymphoma, sinusitis.

1. Médica Especializanda da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.
2. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.
3. Presidente do Capítulo de Medicina de Urgência da Sociedade Brasileira de Clínica Médica-SBCM.
4. Título de Especialista em Clínica Médica com Área da Atuação em Medicina de Urgência pela SBCM/AMB.
5. *Cardiology Research fellow and Chief Fellow do Duke Clinical Research Institute, Duke University, and Durham-USA*
6. Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.

Apresentado em 01 de dezembro de 2008

Aceito para publicação em 10 de março de 2009.

Endereço para correspondência:

Dra. Ana Christina Vellozo Caluza

UTI da Disciplina de Clínica de Médica - UNIFESP-EPM.

Rua Napoleão de Barros, 715/3º A - Vila Clementino

04024-002 São Paulo, SP.

E-mail: acvcaluza@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Há realmente clara dificuldade para o diagnóstico do linfoma periférico de células NK e T tipo nasal por diversos aspectos: trata-se de rara doença, sendo pouco considerada como diagnóstico diferencial. Um conjunto inespecífico de manifestações clínicas propicia conturbado raciocínio investigativo. Soma-se a necessidade de exames complementares mais sofisticados tais como análises imuno-histoquímicas e genéticas para confirmação, dada a incapacidade dos exames de imagem para o estadiamento precoce da doença; há que se considerar ainda que, amostras de fragmentos por biópsia são de difícil acesso frequentemente pelo local anatômico da neoplasia. Por fim a própria morfologia celular mista deste tumor é fator relevante de confusão. Neste cenário, parece claro e frequente o retardo no tempo de obtenção diagnóstica, tempo esse precioso para o controle e tratamento de uma doença sabidamente de elevada agressividade e refratariedade aos tratamentos¹⁻³. O objetivo deste estudo foi relatar um caso clínico deste tipo de linfoma, obscurecido por uma sinusite aparentemente crônica em paciente jovem.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, negro, 22 anos, inspetor de alunos, natural e procedente de São Paulo. Desde abril de 2007, apresentava quadro clínico de obstrução nasal bilateral, rinorréia purulenta, febre e cefaléia. Em outubro de 2007, foi internado na Enfermaria da Clínica Médica para tratar suposta sinusite complicada, com persistência dos sintomas iniciais, edema periorbitário à direita e lesão ulcerativa na região infrapalpebral direita, sem evidência de outros sinais ou sintomas sistêmicos. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, ausência de linfonodos palpáveis, rinoscopia com destruição da concha nasal direita.

Aos exames complementares apresentava presença de discreto aumento das transaminases hepáticas e enzimas canaliculares, com função hepática preservada; esta variação foi, inicialmente, atribuída ao uso prévio de antibióticos. Os exames de imagem demonstraram a presença de áreas compatíveis à sinusite. O paciente relatou antecedente de rinosinusite atrófica (diagnosticada em serviço de Otorrinolaringologia) de etiologia não definida desde o início dos sintomas e relatou dois únicos episódios do uso de cocaína inalatória há 10 anos. Antes da internação atual já havia sido internado quatro outras vezes pelo mesmo motivo, quando recebeu tratamento com antibioticoterapia e passou por duas intervenções cirúrgicas, mais biópsias de resultados inconclusivos (processo inflamatório inespecífico, ausência de células atípicas ou sugestivas de malignidade).

Durante investigação na Enfermaria, foi realizada ultrassonografia (US) abdominal que demonstrava colelitíase, esteatose hepática, hepatoesplenomegalia homogênea e veia cava de calibre aumentado. O mielograma e biópsia de medula óssea foram efetuados sem alterações nos laudos e uma nova biópsia de pele foi solicitada.

Durante a internação o paciente apresentou quadro de pneumonia nosocomial e discreta deterioração da função renal;

sequencialmente, hematêmese e instabilidade hemodinâmica com consequente transferência à unidade de terapia intensiva (UTI); onde foi realizada esofagogastroduodenoscopia que evidenciou esofagite erosiva com sangramento ativo e coágulos na camada gástrica e duodeno. Foi realizada escleroterapia com adrenalina.

Durante o período de internação na UTI houve piora da função hepática e função renal. Com o resultado parcial da biópsia que evidenciou linfoma, foi prescrito imunossupressor. Posteriormente, o paciente evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e a ressonância nuclear magnética de crânio demonstrou a imagem em lobo frontal esquerdo de aspecto inespecífico, mastoidopatia e pansinusopatia bilateral, além de alterações de rinofaringe, linha média e periorbital à direita; secundária a instabilidade hemodinâmica. Evoluiu com hemorragia digestiva alta e óbito por falência de múltiplos órgãos. O laudo final da biópsia para os marcadores imuno-histoquímicos foi positivo para linfoma de células NK e T tipo nasal e CD56 (Figura 1) e Granzima B (Figura 2) e HE (Figura 3).

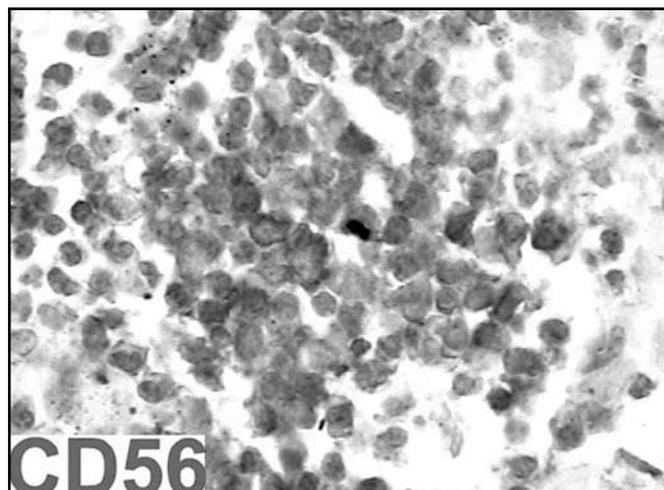


Figura 1 – Exame anatomopatológico para os marcadores imuno-histoquímicos positivo para linfoma de células NK e T tipo nasal e CD56.

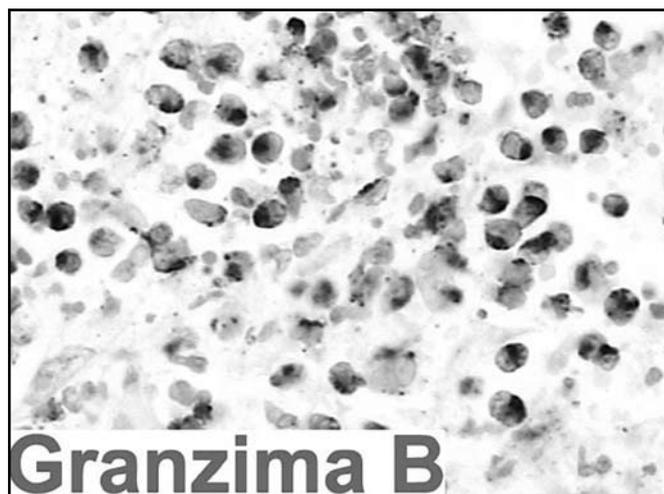


Figura 2 – Exame anatomopatológico para os marcadores imuno-histoquímicos foi positivo para linfoma de células NK e T tipo nasal Granzima B.

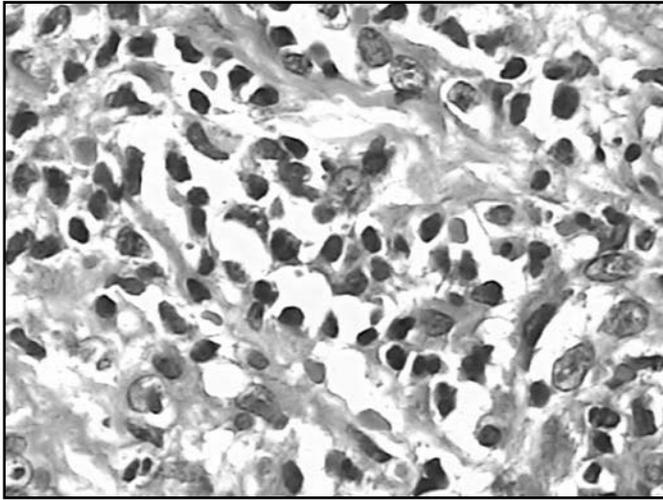


Figura 3 – Exame anatomopatológico para os marcadores imuno-histoquímicos positivo para linfoma de células NK e T tipo nasal HE.

DISCUSSÃO

O linfoma periférico de células NK (natural killer) e T tipo nasal é comum na Ásia (Japão, Tailândia, Coreia, Hong-Kong, China), América Central (México, Guatemala), América do Sul (Peru) e raro na Europa e USA^{1,4-12}. Representa 9% de todos os linfomas, sendo que na Coreia corresponde a 74% dos linfomas que surgem na cavidade nasal e paranasal^{4,13}.

Habitualmente predomina em homens, numa proporção de 2 a 3,5 homens: 1 mulher. Geralmente adultos em torno de 50 anos^{4,8,12,13}.

Não há etiologia bem definida, mas alguns fatores são aventados, tais como:

- Fator viral: o vírus Epstein Baar (EBV) induz atividade celular das células NK e T;
- Hipersensibilidade a picada de mosquitos: é rara, há intensa reação local da pele e sintomas sistêmicos como febre, linfonopatia e hepatoesplenomegalia após a picada, em pacientes que tinham o EBV ativo e crônico. Estudos sugerem que o EBV instabiliza a célula NK, através de constituintes injetados pelo mosquito, por aumento genético do vírus em células NK;
- Anormalidades genéticas: observaram-se mutações no gene Fas e gene p53 (supressores tumoral), há outras mutações em genes pouco comuns, porém vale citar a deleção do braço 6q na área 21-25, fortemente associado a este linfoma. E ainda o excesso de metilação do supressor gênico p73, associado à derregulação celular deste tumor. E supostamente a expressão da metaloproteinase 9 associa-se a este linfoma^{8,10}.

O linfoma tipo nasal afeta a região da linha média da face, pode mimetizar um quadro dermatológico ou uma doença otorrinolaringológica, por exemplo. Dentre os diagnósticos diferenciais estão: tuberculose, leishmaniose, vasculite, neoplasia, infecção fúngica podem ser primária ou sobreposta. Estende-se lentamente para os tecidos. Em relação a cada região:

- Nasal: mais comum, ocorre massa granulomatosa intranasal com sangramento, secreção purulenta, havendo destruição óssea e cartilaginosa (septo, parede);
 - Paranasal: mais característico do linfoma de célula B, há destruição óssea, primeiro os seios maxilares, depois os seios etmoidal, frontal e raramente o seio esfenoidal, pode haver comprometimento dos ramos do nervo trigêmeo, resultando em parestesia;
 - Orbital: edema, destruição óssea das paredes, há lesão visual como consequência de uveíte, vitrites, infiltração orbital e comprometimento de nervos cranianos;
 - Oral: geralmente compreende palato duro, depois palato mole até a úvula, com lesões endurecidas inicialmente vegetante que evolui para ulceração e necrose. Os músculos masseter, temporal e bucinador podem ser invadidos, e muito raramente envolve a língua;
 - Laríngea: raro, ulceração, necrose, dor, disfagia e dispnéia;
 - Sintomas B: febre, sudorese, perda ponderal maior que 10%;
 - Cutâneas: pele nasal, facial, periauricular, pode ocorrer nódulos subcutâneos com ulceração central e placas infiltrativas;
 - Trato gastrointestinal: mais frequente no intestino grosso que no delgado, placas ulcerativas, múltiplas, associam-se a dor abdominal e sangramento;
 - Medula óssea: raro, mas pode tornar-se fortemente infiltrada com células linfóides imaturas e histiócitos maduros;
 - Sistema nervoso central (SNC): ocorre por invasão ou por metástase;
 - Gânglios linfáticos: linfadenopatia submandibular bilateral com ou sem linfonodomegalia cervical;
 - Síndrome hemofagocítica: febre persistente, pancitopenia, disfunção hepática, hemofagocitose na medula óssea, nódulos linfáticos e hepatoesplenomegalia. Pode ocorrer consequentemente, derrame pleural, ascite, sangramento do SNC, coagulopatia, espessamento da vesícula biliar, nódulos cutâneos, linfadenopatia e infiltrado pulmonar^{1,7,8}.
- O diagnóstico precoce é essencial haja vista a agressividade desta neoplasia associada a seu prognóstico e refratariedade ao tratamento^{3,8,9,12,13}.

Quanto à anamnese esta entidade deve ser lembrada na lista dos diagnósticos diferenciais diante de pacientes asiáticos ou latinos e do exame físico com lesão destrutiva de linha média da face e via aérea superior; não se espera encontrar linfonodopatia como regra^{1,2,8}. Os exames de imagem, (RNM, TC) são fundamentais tanto determinar a extensão tumoral quanto para o estadiamento, contudo nem sempre se consegue diagnóstico precoce com este método e, habitualmente, encontra-se infecção sobreposta.

A biópsia de medula óssea e mielograma costumam ser feitos, mas ajudam pouco no diagnóstico. Várias biópsias são realizadas, em geral considerando que a cavidade nasal anatomicamente não facilita obtenção de amostras adequadas; é comum a dificuldade no diagnóstico histopatológico, pois no estadio precoce há infiltrado celular polimórfico que confunde o patologista e, no estadio tardio, há necrose extensa associada à inflamação mascaram o tumor^{2,8,13}.

A histopatologia é caracterizada por um padrão misto, de células de diversos tamanhos e núcleos, que variam de bem diferenciados a anaplásicos^{1,2,5,6,8}. A lesão angiocêntrica invasiva pode não estar presente em alguns casos de linfoma tipo nasal. A única forma de identificar a célula tumoral é a presença de grânulos citoplasmáticos corados pela técnica de Wright-Giensa^{2,8}.

Os marcadores obtidos por anticorpos monoclonais da técnica de imunofenotipagem que definem realmente o diagnóstico. São marcadores positivos: CD56, CD2 e CD3 citoplasmático, sendo o CD3 superficial um marcador fortemente negativo. Também a presença de grânulos citoplasmáticos como Granzyme B, TIA-1 (antígeno intracelular de célula T) e porfirina são tão importantes para o diagnóstico quanto os marcadores^{1,2,4-8,12,13}.

Outra pesquisa que faz parte do diagnóstico é a do EBV, pela técnica de hibridização *in situ* por RNA do vírus, devido a forte associação deste vírus (mais de 95%) ao linfoma tipo nasal^{1,2,4-7,12,13}.

A reação de polimerase em cadeia (PCR) permite determinar em linhagens de células T, o receptor gama, cuja expressão é comum neste linfoma, assim como o padrão genético p53+ e p21-. Sabe-se da associação da mutação do gene p53 e está presente em muitos cânceres humanos^{5,12}.

Segundo os estudos atuais, para os casos de diagnóstico precoce, estadio I da doença, quando a refratariedade ao tratamento é menor, o tratamento é feito com radioterapia, contudo não é comum o diagnóstico neste estadio, sendo mais utilizada a quimioterapia combinada ou não a radioterapia. Altos níveis da expressão gênica de resistência a multi-fármacos têm sido descrita, conferindo, portanto resistência à quimioterapia. Mais recentemente tem se utilizado anticorpos monoclonais (MoAb) alemtuzumab combinado com quimioterapia ou radioterapia. Concretamente trata-se, no entanto, de neoplasia de acentuada refratariedade ao tratamento, frequentemente relacionada ao diagnóstico tardio^{1,4,6,7,9,12,13}.

CONCLUSÃO

A necessidade do diagnóstico precoce neste tipo de linfoma é de extrema importância para a escolha do tratamento e evolução do paciente, contrapondo-se ao tempo que pode ser mais prolongado pela dificuldade diagnóstica. A literatura globalmente corrobora das dúvidas e perspectivas que o caso relatado exibiu durante sua evolução, investigação e terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Khosravi Shahi P, Diaz Muñoz de la Espada VM. Extranodal T, NK-cell lymphoma nasal type: a case report and review of the literature. *An Med Interna*, 2005;22:597-600.
2. Jia H, Sun T. Extranodal NK/T-cell lymphoma mimicking cellulites. *Leuk Lymphoma*, 2004;45:1467-1470.
3. Reddy RR, Singh G, Prathima KJ, et al. CD-3 positive extranodal T-cell lymphoma of nasal type with skin involvement – Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2006;72:215-217.
4. Lee J, Suh C, Park YH. et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol*, 2006;24:612-618.
5. Ng SB, Lai RW, Murugaya S. et al. – Nasal type extranodal natural killer/T-cell lymphomas a clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore. *Mod Pathol*, 2004;17:1097-1107.
6. Pagano L, Gallamini A, Trape G, et al. NK/T-cell lymphomas nasal type: an Italian multicentric retrospective survey. *Ann Oncol*, 2006;17:794-800.
7. Lee J, Kim WS, Park YH, et al. Nasal type NK, T cell lymphoma: clinical features and treatment outcome. *Br J Cancer*, 2005;92:1226-1230.
8. Al-Hakeem DA, Fedele S, Carlos R, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Oral Oncol*, 2007;43:4-14.
9. Bahl G, Laskar S, Muckades MA. Radiotherapy alone for nasal natural-killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006;24:2684-2686.
10. Tierney LM Jr, McPhee SJ, Papadakis MA. *Blood vessel & Lymphatic Disorders Malignant nasopharyngeal & paranasal sinus tumor or diseases of the nose & paranasal sinus*. : Oxford: The McGraw-Hill Companies, 2008. *Cur Med Diag Treat*, 2008:201-202.
11. Sakata K, Someya M, Omatsu M, et al. The enhanced expression of the matrix metalloproteinase 9 in nasal NK/T-cell lymphoma. *BMC Cancer*, 2007;7:223-230.
12. Nava VE, Jaffe ES. The pathology of NK-cell lymphomas and leukemias. *Adv Anat Pathol*, 2005;12:27-34.
13. Ferry JA. Extranodal lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2008;132:565-578.