
LINFOMA PRIMÁRIO PERFURADO DO CÓLON. RELATO DE CASO. ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS E ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO

JAQUES WAISBERG, TSBCP
SANSON HENRIQUE BROMBERG
HONÓRIA VIRGÍNIA BROM DOS SANTOS
ELCI BARRETTO
FRANCISCO CÁSSIO GIORDANO
ANTÔNIO CLÁUDIO DE GODOY, TSBCP

WAISBERG J, BROMBERG SH, SANTOS HVB, BARRETTO E, GIORDANO FC & GODOY AC - Linfoma primário perfurado do cólon. Relato de caso. Aspectos clínico-patológicos e estudo imuno-histoquímico. *Rev bras Colo-Proct*, 1994; 14(3): 175-178

RESUMO: O envolvimento linfomatoso do cólon e do reto pode ocorrer como doença localizada ou manifestação de linfoma sistêmico. O linfoma colorretal primário é uma afecção rara que apresenta pior prognóstico quando comparado com o linfoma gástrico primário e com o adenocarcinoma do cólon. Representam cerca de 0,5 a 2% de todos os casos de doença neoplásica do cólon e cerca de 15% a 20% dos linfomas gastrintestinais primários. Os autores relatam um caso de linfoma primário do cólon transversal perfurado na cavidade peritoneal. É destacada a raridade da afecção e sua apresentação inusitada.

UNITERMOS: neoplasias do cólon; linfomas de células B; linfoma não-Hodgkin

A maioria dos linfomas não-Hodgkin originam-se ao nível dos linfonodos, manifestando-se como doença generalizada. Existem porém formas localizadas da doença, sendo 25% extranodais, comprometendo na maioria dos casos o trato intestinal (12, 30).

O linfoma primário do tubo digestivo representa cerca de 1 a 4% de suas neoplasias malignas, sendo mais freqüente no estômago (50 a 60%), seguido pelo intestino delgado (20 a 30%) e mais raro no segmento colorretal (10 a 20%) (28, 35). Mesmo no intestino grosso sua incidência é desi-

gual, comprometendo primordialmente o ceco, reto e a seguir os demais segmentos.

Seus portadores têm pior prognóstico que aqueles com linfomas do estômago e do delgado; quando comparados aos portadores de adenocarcinomas colorretais, apresentam índices de sobrevivência muito menores (4, 8, 10).

Métodos moleculares e imunofenotípicos podem também ser úteis no aperfeiçoamento da classificação histológica dos linfomas que apresentam achados morfológicos contrastantes (36). Os linfomas difusos agressivos são particularmente difíceis de classificar utilizando-se critérios de microscopia óptica (24, 36). Além disso, linfomas que envolvem locais extranodais apresentam classificação complexa ao ambiente microscópico diferente de linfonodo, e que pode alterar os aspectos citológicos das células neoplásicas (36).

A raridade de sua incidência e conseqüentemente de suas complicações e a possibilidade de realização de seu estudo imuno-histoquímico motivaram o presente relato de caso, onde procuramos rever os aspectos clínicos, anatomopatológicos e terapêuticos dessa neoplasia.

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, 66 anos, branco, brasileiro, aposentado, natural e procedente de São Paulo.

Há três meses vinha notando inapetência, astenia e perda de peso progressiva, que atingiu 10 quilos. Mais recentemente começou a apresentar crises dolorosas tipo cólica, ao nível do flanco esquerdo, de forte intensidade. Há um mês vinha apresentando febre diária com calafrios, náuseas e astenia acentuada.

Ao exame físico apresentava-se com anemia e hepatomegalia de 10 cm abaixo do rebordo costal direito, superfície e consistência normais.

Dos exames subsidiários chamava atenção a hemoglobina de 8,7%, leucometria de 11.800 mm³, à custa de 80%

de polimorfonucleares e pequeno aumento de gama-glutamil transpeptidase: 66 UI (nl até 40 UI).

A biópsia hepática nada revelou de significativo.

O mielograma mostrava uma medula ricamente celular, com relação G/E de 5/1.

Na segunda semana de internação, apresentou palidez cutâneo-mucosa e dor abdominal intensa no hipocôndrio esquerdo, com sinais de peritonite, quando foi indicada uma intervenção cirúrgica.

A laparotomia exploradora revelou abscesso intracavitário de hipocôndrio e flanco esquerdos, com perfuração cólica ao nível do ângulo esplênico, parcialmente bloqueada.

Foi realizada uma hemicolectomia esquerda, colostomia proximal no cólon transverso e sepultamento do reto, seguida de exaustiva limpeza da cavidade, que foi amplamente drenada.

No pós-operatório permaneceu toxêmico, com febre diária e supuração cavitária e da parede abdominal. A cultura da secreção oriunda da cavidade peritoneal revelou colônias de *E. coli*. Apesar do intenso suporte pós-operatório veio a falecer em choque séptico no 21º dia de pós-operatório.

O estudo macroscópico da peça ressecada mostrava área ulcerada, com bordas sobrelevadas, de 50 mm no maior diâmetro, com perfuração na borda contramesenterial bloqueada por tecido gorduroso. A microscopia revelou segmento de intestino grosso infiltrado por células linfóides grandes e médias. Os núcleos eram redondos, por vezes multilobulares, com cromatina fina e pequenos nucléolos de localização marginal. Havia a presença de figuras de mitose em número moderado. O citoplasma mostrava-se escasso, basófilo, permeado por ocasionais histiócitos, centrócitos e imunoblastos (Fig. 1). Os linfonodos eram de morfologia normal. Através do método imuno-histoquímico estas células mostravam fenótipo de células B e expressão monotípica de imunoglobulinas de cadeia pesada IgM e cadeia leve Kappa, com distribuição citoplasmática. Em função do aspecto morfológico e do estudo imuno-histoquímico a lesão foi caracterizada como linfoma centrolástico subtipo multilobulado (Kiel).

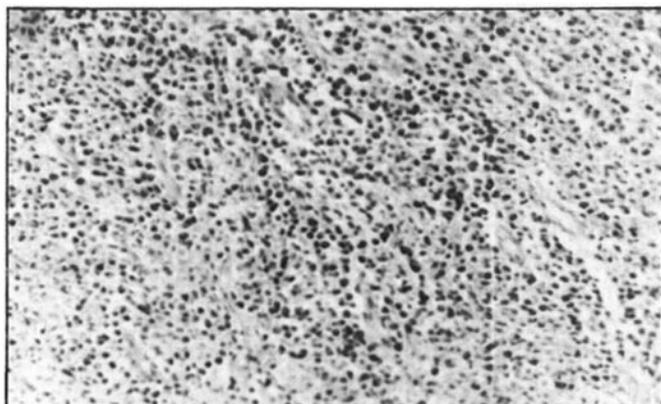


Fig. 1 - Fotomicrografia da parede intestinal do cólon transverso exibindo intenso infiltrado de células neoplásicas linfomatosas (HE 100x).

DISCUSSÃO

Os linfomas não-Hodgkin aparecem no intestino grosso sob formas localizadas, muitas vezes primárias, ou como comprometimento local de doença sistêmica (14). A distinção entre essas duas formas de envolvimento é de grande valor na história da doença e essencial na conduta terapêutica a ser adotada.

Os seguintes critérios estabelecidos por Dawson, Cornes e Morson (4) para definir o linfoma primário são aceitos pela maioria dos estudiosos:

- 1 - ausência de linfonodos superficiais palpáveis no primeiro exame;
- 2 - radiografia de tórax normal;
- 3 - leucometria total e diferencial normal;
- 4 - na laparotomia verifica-se exclusivamente comprometimento do segmento gastrointestinal e de seus linfonodos regionais;
- 5 - ausência de lesões hepatoesplênicas.

Recentemente foram adicionados mais dois critérios:

- 1 - ausência de linfadenopatia detectável pela tomografia computadorizada e
- 2 - normalidade das células da medula óssea (28).

Nosso doente preencheu todos os critérios, razão pela qual sua neoplasia foi classificada como primária.

Os linfomas colorretais são raros, sendo responsáveis por menos de 1% das neoplasias malignas deste segmento, e respondem por 10 a 20% dos linfomas primários gastrointestinais (1, 4, 12, 13, 16, 19).

Sua distribuição no intestino grosso também é desigual: 70% das lesões comprometem o ceco e 11% o reto, sendo os demais segmentos pouco envolvidos (19, 29, 35). A maior frequência das lesões cecais provavelmente reflete a prevalência linfocitária da região (15).

Sua localização no ângulo esplênico, como no presente relato, é muito rara (28).

A faixa etária mais comprometida situa-se entre os 50 e 70 anos, variando de três a 83 anos. A maioria das séries que incluem crianças mostra predominância do sexo masculino, na proporção de 2:1 (7), domínio que desaparece quando os menores não são relacionados (28).

A maioria das lesões cólicas são solitárias, podendo ocasionalmente serem múltiplas ou mesmo difusas (5, 13, 16). Crescem preferencialmente para o interior da luz intestinal, podendo porém apresentar proliferação extraluminar do tipo infiltrativo ou extraparietal (4, 12, 19).

Freqüentemente apresentam-se com aspecto polipóide ulcerado (16, 19, 28) como no presente relato.

Quando difuso, pode apresentar múltiplas nodulações mucosas, de 2 a 25 mm, semelhantes aos pseudo-pólipos da colite ulcerativa, dos quais se diferenciam pela presença das haustrações e ausência de ulcerações mucosas concomitantes, recebendo então a denominação de polipose maligna linfomatosa (28, 32).

O estudo imuno-histoquímico veio elucidar a real natureza destas neoplasias, mostrando que os linfomas primários de estômago e dos cólons são na maioria oriundos de

células B, sendo raros os originados dos linfócitos T, situação que pode ser mais freqüentemente encontrada nos linfomas do intestino delgado (5, 11, 33). Embora os aspectos morfológicos sejam adequados para a classificação dos linfomas em células B ou T, o fenótipo pode ser alterado em função do estudo imuno-histoquímico de tais lesões, como ocorreu em 7% de 141 casos de linfomas de intestino delgado relatados por Domizio e cols. (5). A precisa caracterização dos linfomas é de importância prática devido às implicações terapêuticas e prognósticas (5, 36). Nosso doente era portador de linfoma centrolabístico multilobulado de células B.

Algumas doenças ou procedimentos parecem predispor ao aparecimento de linfomas gastrointestinais: a colite ulcerativa (23, 31), a doença de Crohn (17, 28), a radioterapia prévia (34), o transplante renal (3), a ureterossigmoidostomia e mais recentemente a síndrome da imunodeficiência adquirida (18).

A linfadenopatia angioimunoblástica do cólon sofre degeneração maligna linfomatosa em 15 a 20% dos casos (21).

A sintomatologia dos portadores de linfomas intestinais é semelhante à dos carcinomas da mesma região, sendo o diagnóstico muitas vezes realizado por ocasião do exame anatomopatológico. Destarte, os sintomas mais freqüentemente relatados são a dor abdominal (90%), a perda de peso (80%) e alterações do hábito intestinal (76%) (2, 12, 13, 19). Fraqueza, náuseas, vômitos, anorexia, febre e enterorragia ocorrem em ordem decrescente de freqüência (13, 19). Ocasionalmente são descritas complicações, em tudo semelhantes às dos tumores epiteliais: intussuscepção, obstrução intestinal e perfuração (28, 36, 37). Destas complicações, a perfuração é a mais temida, pelo pior prognóstico que confere a seus portadores (2, 19, 37). Classicamente suspeita-se do diagnóstico de linfoma frente a enfermo com história clínica curta, febril, com massa abdominal palpável e pequena repercussão em seu estado geral (19, 26, 28).

O enema opaco pode revelar padrões sugestivos de linfoma: nódulos de mucosa, vegetação endo e exocêntrica, deformidades parietais causadas por formas infiltrativas ou por tumores de crescimento extrínseco (25, 36). A imagem radiológica dos nódulos mucosos com umbilicação central assemelha-se à da úlcera aftóide descrita na colite de Crohn (22).

Quer a ultra-sonografia (6), quer a tomografia computadorizada (28), cada uma tem seu maior valor na identificação de vísceras sólidas comprometidas pela neoplasia: fígado, baço e linfonodos tóraco-abdominais. Detectam também espessamentos parietais do tubo digestivo ocasionados por diferentes afecções, entre as quais as linfomatosas.

A ressecção cirúrgica da neoplasia tecnicamente possível é o principal método de tratamento do linfoma do cólon. Pacientes que tiveram ressecção curativa na qual todo tumor visível é retirado e tem melhor prognóstico do que aqueles que receberam ressecção paliativa (28). Entretanto, isto pode refletir as diferenças entre a extensão da doença mais do que a importância da cirurgia por si só. Embora a ressecção cirúrgica possa ser curativa, a recidiva pode ocorrer mesmo

após uma ressecção considerada completa e se localizar tanto dentro do abdômen quanto em local distante, situação que encerra prognóstico grave (28).

A radioterapia adjuvante é freqüentemente dada após a ressecção cirúrgica, mas não há estudo prospectivo para verificar sua eficácia, ao passo que os estudos retrospectivos são difíceis de analisar em função dos diferentes protocolos utilizados. Da mesma forma, a quimioterapia isolada ou como terapia adjuvante para o linfoma colorretal não tem na atualidade seu papel definido no tratamento destas lesões (28).

De modo geral, enfermos submetidos à ressecção de suas neoplasias apresentam maior sobrevivência que os demais, refletindo certamente o estágio mais favorável de suas lesões (8, 15).

Os estudiosos acreditam ser necessário maior número de trabalhos prospectivos a fim de avaliar corretamente o real valor da quimio e radioterapia no tratamento desta neoplasia (8).

O prognóstico desses doentes é pior que o dos portadores de adenocarcinoma, e alguns fatores morfológicos, entre os quais o tipo celular envolvido, o tamanho das lesões e o número de linfonodos comprometidos, parecem influir sobre a sobrevivência (28, 30).

Nos casos de Henry e cols. (13), a sobrevivência média de cinco anos foi de 25% para os portadores do subtipo histiocítico, de 33% para os com subtipo linfocítico e de 35% para os de celularidade mista, de acordo com a classificação de Rappaport (27). Doentes com neoplasia menores que 5 cm de diâmetro apresentaram sobrevivência significativamente maior que aqueles com tumores maiores - 42% contra 25%. Nesse mesmo estudo, doentes sem comprometimento de seus linfonodos apresentaram sobrevida média de cinco anos de 46% e de 19% quando os mesmos estavam envolvidos pela doença (13).

A evolução para o óbito no pós-operatório imediato de nosso doente era previsível. Doentes com linfomas complicados por perfuração, obstrução intestinal e hemorragias profusas apresentam quadro toxêmico intenso, freqüentemente agravados por supressão medular (10).

WAISBERG J, BROMBERG SH, SANTOSHVB, BARRETTO E, GIORDANO FC & GODOY AC - Primary colonic lymphoma perforated. Case report clinicopathologic and immunohistochemical studies.

SUMMARY: Lymphomatous involvement of the colon and rectum can occur as a localized disease or as a manifestation of systemic lymphoma. Primary colorectal lymphoma is an uncommon disease with bad prognosis compared to gastric lymphoma or colonic adenocarcinoma. It comprises 0.5-2% of colonic neoplasms and 15-20% of primary gastrointestinal lymphomas. The aim of this paper is to report a case of perforated primary colonic lymphoma of the transverse colon and to discuss its unusual aspects.

KEY WORDS: colonic neoplasms; lymphoma, B-cell; lymphoma, non-Hodgkin's

REFERÊNCIAS

1. Auger MJ, Allan NC. Primary ileocecal lymphoma: a study of 22 patients. *Cancer* 1990; 65: 35-61.
2. Baker D, Chiprut RO, Rimer D, Lewin KJ, Rosenberg MZ. Colonic lymphoma in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 379-6.
3. Coggon DNM, Rose DH, Ansell ID. A large bowel lymphoma complicating renal transplantation. *Br J Radiol* 1981; 54: 418-20.
4. Dawson IMP, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. *Br J Surg* 1961; 49: 80-9.
5. Domizio P, Owen RA, Sheperd NA, Talbot IC, Norton AJ. Primary lymphoma of the small intestine. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 429-442.
6. Fleischer AC, Muhletaler CA, Everett JA. Sonographic patterns arising from normal and abnormal bowel. *Radiol Clin North Am* 1980; 18: 145-59.
7. Fleming ID, Turk PS, Murphy SB, Crist WM, Santana VM, Rao BN. Surgical implications of primary gastrointestinal lymphoma of childhood. *Arch Surg* 1990; 125: 252-6.
8. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphoma. *Cancer* 1972; 29: 252-60.
9. Ghanem AN, Perry KC. Malignant lymphoma as a complication of ureterosigmoidostomy. *Br J Surg* 1985; 72: 559-60.
10. Gray GM, Rosenberg SA, Cooper AD, Gregory PB, Stein DT, Herzenberg H. Lymphomas involving the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1982; 82: 143-52.
11. Grody WW, Weis LM, Warnke RA, Magdson JG, Lewin KJ. Gastrointestinal lymphomas. Immunohistochemical studies on the cell of origin. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 328-37.
12. Haber DA, Mayer RJ. Primary gastrointestinal lymphoma. *Semin Oncol* 1988; 15: 154-69.
13. Henry CA, Berry RE. Primary lymphoma of the large intestine. *Am Surgeon* 1988; 54: 262-6.
14. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11: 445-62.
15. Jinnai D, Iwasa Z, Watanuki T. Malignant lymphoma of the large intestine operative results in Japan. *Japan J Surg* 1983; 13: 331-36.
16. Kayabali I, Gokcora IH, Bacaci K, Cavusoglu T, Kutlu K. Primary colonic non-Hodgkin lymphomas: a retrospective clinicopathologic study of 14 cases. *Int Surg* 1992; 77: 195-7.
17. Kwee WS, Wills JAMJ, Van Den Tweel JG. Malignant lymphoma immunoplasticity with plasmacytic differentiation complicating Crohn's disease. *Histopathology* 1985; 9: 1115-20.
18. Lee MH, Waxman M, Gilloley JF. Primary malignant lymphoma of the anorectum in homosexual men. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 413-16.
19. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 1978; 42: 693-707.
20. Megibow AJ, Baltazar EJ, Naidich DP, Bosniak MA. Computed tomography of gastrointestinal lymphoma. *Am J Roentgen* 1983; 141: 541-7.
21. Mezwa DG, Feczko PJ, Korensky T. Angioimmunoblastic lymphadenopathy of the colon with malignant transformation. *Gastrointest Radiol* 1990; 16: 348-50.
22. McClees RKG, Maglente DDT. Aphthous lesions in nodular lymphoma of the colon. *South Med J* 1986; 79: 707-8.
23. McCullough JE, Kim CH, Banks PM. Mantle zone lymphoma of the colon simulating diffuse inflammatory bowel disease. Role of immunohistochemistry in establishing the diagnosis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 934-8.
24. National Cancer Institute Sponsored Study of Classification of non-Hodgkins lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-35.
25. O'Connell DJ, Thompson AJ. Lymphoma of the colon: the spectrum of radiologic changes. *Gastrointest Radiol* 1978; 2: 377-9.
26. Ohri SK, Keane PF, Sackier JM, Hutton K, Wood CB. Primary rectal lymphoma and malignant lymphomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 1071-4.
27. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of tumor pathology. Section 3, fascicle 8. Washington DC, US Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
28. Richards MA. Lymphoma of the colon and rectum. *Postgrad Med J* 1986; 62: 615-20.
29. Rix E, Broker HJ, Waldherr R, Ho AD. Non-Hodgkin's lymphoma resembling polyposis coli. A case report. *Endoscopy* 1986; 18: 165-7.
30. Rudders RA, Rpox ME, DeLellis PA. Primary external lymphoma: response to treatment and factors influencing prognosis. *Cancer* 1978; 42: 406-16.
31. Sagar S, Selby P, Sloane J, McElwain TJ. Colorectal lymphoma simulating inflammatory colitis and diagnosed by immunohistochemistry. *Postgrad Med J* 1986; 62: 51-3.
32. Seng YP, Saka EH, Secaf M, Lederman H, Clemente Filho AS. Linfoma difuso do cólon. *Rev Imagem* 1984; 6: 173-4.
33. Shepherd NA, Hall PA, Coates PJ, Levison DA. Primary malignant lymphoma of the colon and rectum. A histopathological and immunohistochemical analysis of 45 cases with clinicopathological correlations. *Histopathology* 1988; 12: 235-52.
34. Sibly TF, Keane RM, Lever JV, Southwood WFW. Rectal lymphoma in radiation injured bowel. *Br J Surg* 1985; 72: 879-80.
35. Skinner JM. Gastrointestinal lymphoma. *Pathology* 1985; 17: 193-203.
36. Van Krieken JHJM, Medeiros LJ, Pals ST, Raffeld M, Kluin PM. Diffuse aggressive B-cell lymphomas of the gastrointestinal tract. An immunophenotypic and gene rearrangement analysis of 22 cases. *Hematopathology* 1992; 97: 170-178.
37. Yamamoto K, Shiraishi T, Ajiki T, Imai Y, Oianagi H, Saito Y. A case of intestinal T-cell lymphoma with repeated episodes of perforation. *Gastroenterol Jap* 1991; 26: 649-53.

Endereço para correspondência:

Jaques Waisberg
Rua das Figueiras, 550, ap. 134
B. Jardim
09080-300 - Santo André - SP