

269. *Reunião Anátomo-Clinica*
Instituto Central - Hospital A. C. Camargo
Associação Paulista de Combate ao Câncer

"Linfoma Africano" em Criança Brasileira

Presidente — Prof. José Ramos Jr.

Secretário — Dr. Affonso Krugg Filho.

Relator — Dr. João Batista Neiva.

Comentador — Dr. Antônio de Pádua Bertelli.

Necroscopista — Dr. Antônio Luisi.

Resumo do caso — Dr. Neiva

Registro 64.2879 do Instituto Central — Hospital A. C. Camargo da APCC.

C. A. M., masculino, 5 anos, pardo, brasileiro, procedente desta capital. Admitido em 3 de novembro de 1964.

História da moléstia atual — Relata a mãe do paciente ter notado há cerca de um mês, pequena ferida "dolorida" no lado esquerdo da boca. Logo a seguir todo o lado esquerdo do rosto inchou. Não apresentou febre, porém o crescimento do inchaço foi rápido e houve perda do apetite. Foi medicado com antibióticos, porém sem melhora. Há uma semana surgiu ferida no lado direito da gengiva e inchaço do lado direito do rosto. Não apresentou queixas relativas à deglutição, fonação e respiração. Não há antecedentes de importância.

Exame locorregional — Abaulamento de toda a região do ramo horizontal da mandíbula, de ambas as lojas submandibulares e da pálpebra superior esquerda. Esta mesma pálpebra mostra-se com ptose. A pele que recobre estes abaulamentos está íntegra. À oroscopia nota-se 3 lesões aparentemente distintas: 1) lesão nodular submucosa preenchendo todo o fundo de saco gengivolabial inferior direito em toda extensão da arcada, formando corpo com a

mandíbula; 2) Idêntica lesão àquela observada no lado direito, porém separada da mesma por um intervalo ao nível dos incisivos. Toda a extensão do fundo de saco gengivolabial inferior esquerdo está igualmente preenchida pela lesão nodular submucosa que faz corpo com a mandíbula; 3) Tumor nodular submucoso preenchendo o fundo de saco gengivofacial superior esquerdo e empurrando a gengiva desse mesmo lado para a linha média. O hemivéu mole e duro está abaulado. Todas as lesões têm consistência dura-elástica com áreas que lembram a consistência cística.

Sistema ganglionar — Ausência de gânglios significativos palpáveis nas cadeias cervicais ou em outros grupos superficiais.

Exame físico — Aspecto geral de regular para mau. Pêso: 12.300 gr. Afebril. T.A.: 100x60 mm/Hg. Pulso: 92 bpm. F.R.: 18 mpm. Mucosas descoradas.

Aparelho circulatório — Bulhas rítmicas e normofonéticas. Sopro sistólico suave e sem irradiação nos 3.º e 4.º espaços intercostais esquerdos.

Aparelho respiratório — Raros sibilos em ambos os hemitóraxes. Estertores de grossas e médias bôlhas disseminados. Estado catarral das vias aéreas superiores.

Abdômen — Ligeiramente globoso. Fígado percutível até o rebordo e palpável a 1 cm deste em inspiração profunda.

Exames complementares:

Na data da admissão procedeu-se a biopsia das lesões cujo anátomo-patológico revelou: linfoma maligno.

Estudo radiológico:

a) seios e ossos da face: destruição de tôdas as paredes do seio maxilar direito. Invasão da fossa nasal pelo processo.

b) tórax: grande imagem tumoral paracardíaca direita.

Sangue: Químico: Glicose: 45 mg%.

Eletroforese das proteínas plasmáticas:

Proteínas totais: 5,6 gr%. Albumina: 3,1 gr%. Globulina alfa um: 0,38%. Globulina alfa dois: 0,78 gr%. Globulina beta: 0,49 gr%. Globulina gama: 0,78 gr%. Hemograma: 4.200.000 hemácias. 83% de hemoglobina. 34% de hematócrito. Série branca: 12.750 brancos. Hemossedimentação: 19 mm na primeira hora. Urina: normal.

Evolução

O intervalo decorrido entre o internamento e o óbito foi de 95 dias, nos quais o paciente apresentou três fases bem distintas e de durações equivalentes.

1.^a fase: Caracterizada por mau estado geral e nutritivo com anorexia, sonolência, infecção de vias aéreas superiores. Normotermia e palidez discreta. Ligeira anemia hipocrômica, com leucócitos em tórno de 7.050 por mm³ sem alterações das plaquetas. Como terapêutica foi-lhe administrado Enduxan (200 mg/dia) até completar 2 gramas. Iniciou irradiação sintomática dos tumores da face com doses de 100 r/dia em 2 campos opostos. O tratamento irradiante foi suspenso na dose de 600 r em virtude da leucopenia de 300 leucócitos/mm³.

2.^a fase: Com as medidas terapêuticas de controle da leucopenia (corticóides, sangue, etc.), o paciente passou a melhorar sensivelmente, tendo ganho de peso e alimentando-se melhor. Houve regressão nítida do tumor da hemiface esquerda bem como da imagem tumoral mediastínica detectada aos Raios X. Alguns picos febris de 38° C. Alopecia. Queixava-se constantemente de cólicas abdominais e teve um curto período de queixas digestivas altas (dor epigástrica logo após a alimentação). Palpou-se massa epigástrica. O fígado tornou-se doloroso e palpável a 3 cm do rebordo costal, enquanto o baço era percutível porém impalpável. As provas de função hepática realizadas uma vez resultaram em:

Hanger (+++), Floclação do Timol (+), Turvação do Timol 9,9 unidades, Kunkel 12,1 unidades, bilirrubinas normais. Os leucócitos variaram de 250 a 7.900 por mm³. Na segunda metade desta fase, quando houve melhora das condições hematológicas, voltou a ser irradiado, com doses de 200 r/dia, completando com a dose anterior um total de 3.000 r.

3.^a fase: O estado geral decaiu, perdeu peso e acentuou-se a palidez. O tumor da face voltou a crescer e readquiriu o aspecto primitivo, sobrevivendo paralisia facial esquerda. A mucosa da cavidade oral tornou-se brilhante, hiperemiada, sangrando com facilidade quando superajuntou-se infecção, impedindo a alimentação. Principiou a sentir dores violentas nos membros inferiores e lentamente houve paralisia flácida; seguindo a mesma, mudança da conduta, síndrome convulsiva, tremor e movimentos incoordenados do membro superior direito. Faleceu em coma com taquicardia e taquipnéia.

Comentador: Dr. Bertelli — As características apresentadas ao primeiro exame por este linfoma, justificam a discussão anátomo-clínica de hoje. Os linfomas malignos originados na maxila são ocasionalmente relatados fora da África. O presente caso, pelas suas características peculiares, enquadra-se dentro das descrições de linfomas dos ossos da face em crianças, realizadas por Burkitt, Davies e O'Connor, características essas que tendem atualmente a colocar esse grupo de tumores em um grupo especial de linfomas, além de ser identificado como um grande problema de patologia geográfica. A intenção de alguns autores em identificar esses linfomas como uma síndrome clínica definida, com o nome de Tumor de Burkitt, baseados em critérios clínico-patológicos, perde um pouco o interesse quando esses tumores são estudados clinicamente e não sob a forma de doença geográfica. Os linfomas do maxilar são muito mais freqüentemente encontrados em crianças que em adultos, e o máximo de incidência é no grupo de idade entre 5 e 14 anos. A queixa da existência de um tumor enchendo a boca ou abaulando a hemiface, é o dado clínico mais comum nesses pacientes, aliado ao fato do crescimento rápido e extensivo da neoplasia. O intervalo entre o início das queixas e o primeiro exame, raramente excede 30 dias, porém os volumes tumorais encontrados sempre são apreciáveis. Inicialmen-

te o tumor é encontrado na cavidade medular do maxilar e, portanto, nesta fase, assintomático. O fato destes pacientes se apresentarem na fase da moléstia instalada com tumores múltiplos e independentes, é tão característico destes linfomas que pode ser considerado como seu dado clínico mais evidente. Nosso paciente, em seu primeiro exame, mostrava-se com 3 tumores distintos: um de maxilar superior esquerdo e dois de mandíbula. A tendência do tumor, passada a sua fase inicial, é preencher o antro maxilar até que suas paredes passem a contê-lo. A osteólise desses tumores é marcante e as paredes do antro desaparecem. A hemiface correspondente abaula-se, porém a pele mantém-se íntegra, distendida, separada do tumor por uma camada comprimida de tecido sadio; a fossa nasal é preenchida pelo tumor, e com a erosão do soalho da órbita, invade a cavidade orbitária causando proptose. Foi neste ponto da evolução que o paciente chegou-nos para o primeiro exame; o tumor, ainda não ulcerado, se projetava na cavidade oral e preenchia o fundo de saco gengivojugal superior esquerdo. A mandíbula, apesar de se apresentar com dois tumores, não mostrava áreas de osteólise, ainda que nesta posição seja o linfoma muito mais osteolítico, conduzindo frequentemente à fratura patológica. O estudo radiológico permitiu a avaliação da extensão do tumor do maxilar esquerdo. O pescoço não apresentava nódulos significativos palpáveis, o que costuma ser a regra nestes linfomas, os quais, ao contrário dos linfomas das demais localizações, respeitam as cadeias ganglionares superficiais. Em contraposição à esse fato, na fase da moléstia instalada, as cadeias ganglionares profundas, mediastínica e abdominais estão quase sempre intensamente comprometidas. O fato mais marcante em nosso paciente e que o trouxe ao Serviço, foram as queixas da cavidade oral. O achado de três lesões distintas, ocupando uma o maxilar superior e invadindo a região orbitária esquerda, duas lesões na mandíbula, e com o pescoço aparentemente livre de neoplasia, forneceu os dados que enquadraram o tumor à semelhança daqueles citados na África. A metástase mediastínica é revelada pelo Rx Tórax, como uma grande imagem tumoral paracardíaca direita, enquanto a propedêutica pulmonar colocava o aparelho respiratório dentro dos limites da normalidade. As queixas abdominais do paciente podem ser justificadas pela presença de metástases ganglionares abdominais.

Tal eventualidade é de frequência altíssima quando há manifestação linfomatosa na maxila. A detecção de uma massa epigástrica pelo clínico, havia sido realizada quando o paciente encontrava-se sob a ação de sedativos, portanto, em melhores condições para o exame, e o fato de não ter sido mais possível determiná-la a sua presença em outros exames, não invalida aquele achado. O quadro neurológico da moléstia, torna-se mais evidente na medida de sua evolução. As manifestações neurológicas por comprometimento linfomatoso, nos casos onde as lesões de maxilar são as mais evidentes, correm por conta de invasão direta do canal medular por contiguidade de grandes massas retroperitoneais, e por invasão endocraniana por contiguidade dos tumores no maxilar superior. As queixas do paciente e os sinais e sintomas, permitem-nos, no presente caso, acompanhar esses acontecimentos. A invasão medular se traduziu nas queixas dolorosas dos membros inferiores e logo a seguir a paraplegia. O nível dessa invasão não pôde ser determinado por falta de dados clínicos, porém a nossa impressão de que a invasão se fez por contiguidade de um tumor retroperitoneal ou lombo-aórtico, está no fato das queixas dolorosas terem precedido a paraplegia, o que indica a compressão e a invasão das raízes medulares. A referência da hemiparesia da cintura escapular esquerda é outro dado indicativo de que a invasão já se fazia em nível de coluna dorsal. O aparecimento de mudança e distúrbios de conduta, paralisia facial periférica esquerda, convulsões, mostravam, ao lado do aumento de volume da região malar esquerda, que o tumor atingia o sistema nervoso central por invasão endocraniana. Seguindo a plena atividade da moléstia, surgem na fase final as complicações inerentes à mesma, agravadas pelo quadro neurológico. O exsudato intenso da superfície tumoral da boca, aliado aos demais fenômenos de radiomucite, conduziram, provavelmente, à uma broncopneumonia aspirativa, que justificaria o quadro térmico da fase final, quando a propedêutica mostrava a presença de estertores disseminados em ambos os campos, porém não assinalava macicez ou submacicez.

A respeito dos diagnósticos funcionais:

Ao primeiro exame notava-se praticamente normais, as séries brancas e vermelhas, porém, na fase da instalação terapêutica, apresentou anemia, com 73% de hemoglo-

bina e hematócrito 30%, e o número de hemácias em 3.600.000. A falta de um mielograma impede-nos de formar um diagnóstico definitivo, porém a regra, nestes casos, em fase final, é a invasão medular por células do tipo sarcomatoso.

A hipossoroalbuminemia é justificada pelas condições do paciente, em relação aos transtornos de alimentação e espoliação causados pelo tumor, enquanto a hipogamaglobulinemia vem mostrar a baixa resistência e potencial imunológico do paciente frente à moléstia em franca atividade, e este dado laboratorial é confirmado pela própria evolução do linfoma, ao mostrar um curso clínico francamente agressivo para um organismo praticamente desprovido de defesas imunitárias. A insuficiência respiratória mista decorreria em consequência da aspiração das secreções que abundavam no orofaringe, seja em decorrência das alterações radioterápicas da mucosa ou então pelos produtos oriundos do próprio tumor, que na fase final do paciente se achava em franca atividade. As referências sobre o fígado apresentam-no como um fígado palpado com dificuldade, de início 1,5 cm abaixo do rebordo e posteriormente até 3 cm; bordos lisos, constantes e consistência média. As provas funcionais hepáticas mostraram Hanger e Timol positivos e normobilirrubinemia, porém a falta das determinações de forfata-se, alcalina, transaminase glutamo-oxalacética e a retenção da bromo sulfatemia, impedem-nos de afirmar o estado desse parênquima hepático. Com a decadência do estado geral e a instalação do quadro geral, a moléstia culminou colocando o paciente em coma cerebral, por infiltração e invasão endocraniana do linfoma maxilar. A falta de um exame neurológico detalhado, exame do fundo de olho e liquor, impedem-nos de caracterizar a fase final.

O tratamento dispensado ao paciente, confirmou o fato destes linfomas serem muito mais sensíveis à quimioterapia que à radioterapia, se bem que o resultado obtido pela radioterapia sobre o tumor da maxila foi notável na fase inicial e média da moléstia, o desaparecimento da imagem tumoral paracardíaca deveu-se exclusivamente à ação do quimioterápico, o qual foi administrado na forma de Ciclofosfamida (Enduxan), perfazendo um total de 2 grs.

Gostaríamos de acrescentar a suspeita de invasão endocraniana por germens oriundos da cavidade oral.

Diagnósticos anatômicos propostos:

- Linfoma maligno da maxila.
- Metástases mediastinais.
- Metástases abdominais.
- Invasão do canal medular.
- Invasão endocraniana (com encefalite associada?).
- Broncopneumonia aspirativa.

Diagnósticos funcionais propostos:

- Anemia mielopática (?).
- Anemia mielotísica (?).
- Hipossoroalbuminemia.
- Hipogamaglobulinemia.
- Insuficiência respiratória mista.

Causa mortis:

- Coma Cerebral — (Infiltração linfomatososa e infecção?).

Discussão do caso

Dr. Normando — Quando a criança foi internada não se pensou em linfoma africano; e quem mais lutou para esse diagnóstico foi o Dr. Bertelli. Cumpre assinalar as dificuldades encontradas em relação aos exames e propedêutica, em virtude do mau estado geral da criança e a enorme reação que oferecia a qualquer tentativa. Algo, que logo de início nos chamou a atenção, foi o resultado que se obteve com o Enduxan. A dose administrada foi bastante alta, exatamente como terapêutica de último recurso. Não se esperava resultado apreciável, mas os tumores faciais melhoraram bastante, o tumor mediastínico desapareceu e as massas abdominais também nos deram uma idéia de regressão. Deixou-nos realmente surpresos os resultados obtidos. O paciente foi encaminhado à radioterapia, porém o tumor não deu boa resposta a este tipo de tratamento, obrigando a sua suspensão, em virtude das complicações. O objetivo antiálgico da radioterapia foi alcançado. A opinião do Dr. Davies, que tivemos oportunidade de ouvir recentemente, é que o tratamento destes linfomas obedece ao esquema clássico.

Prof. Ramos — A terceira fase da piora se iniciou com a infecção orofaríngea e os sintomas neurológicos? Qual o tempo decorrido entre a infecção e os sintomas encefálicos?

Dr. Bertelli — Realmente houve a coincidência da infecção e a piora do paciente; e o intervalo entre aquela e os sintomas

neurológicos foi de aproximadamente 7 dias, quando se fez uma convulsão.

Prof. Ramos — Não há incoerência em se pensar que possa ter havido uma meningoencefalite a partir da infecção oral. No caso, a malignidade do tumor seria sobrepujada pela doença infecciosa.

Dr. Bertelli — Quando o paciente iniciou a sua piora o tumor também piorou. O aumento da região maxilar esquerda era bem mais evidente, e já se faziam presente os sinais de comprometimento do nervo facial. Na oportunidade da visita do Dr. Davies, perguntei se o tratamento nestes casos não seria a técnica de irradiação tipo Kaplan, ao que ele respondeu que considerando ser esses linfomas altamente disseminados, as maiores vantagens poderiam advir com o uso de quimioterápicos. Os pacientes que apresentam estes tumores, de uma maneira geral não alcançam um ano de sobrevida, com ou sem tratamento. O curso clínico é de tal maneira violento e intempestivo que leva fatalmente ao óbito.

Dr. Rozo Nobre — Colocou-se em confronto a eficiência da irradiação com a quimioterapia. A impressão é que a radioterapia não tem muito a disputar no setor. O confronto em apenas um caso não pode ser conclusivo. A criança, quando oferecida à radioterapia, não chegou a fazer uma semana de irradiação, porque aos 600 r já apresentava 300 glóbulos brancos. Tenho a certeza de que a radioterapia não será a terapêutica para esses casos. A solução chegará um dia, mas não com os remédios que hoje dispomos.

Dr. Parisi — Gostaria, inicialmente, de propor ao anátomo-patologista que se manifestasse sobre a conveniência ou não do uso da expressão "metástase". Sendo doença que surge em várias localizações, é praticamente impossível explicar a preferência por determinados setores. A impressão é de que o termo "metástase" para o linfoma é discutível e impróprio. No que se refere ao tratamento, Dr. Davies salientou que esses linfomas só têm boa resposta com a quimioterapia, e nesta o Enduxan seria uma medicação específica para os linfomas africanos. A regressão com o Enduxan se faz de modo rápido, porém o período de remissão é curto, surgindo o tumor muitas vezes em um lugar que não o da localização primitiva. Todas essas características mostram que na realidade esses linfomas não se comportam como os demais,

do ponto de vista terapêutico. Esta é a razão por que insistimos também na irradiação geral de todas as cadeias ganglionares, tentando fazer algo mais para um tipo de linfoma péssimo, do ponto de vista terapêutico. Na fase final do paciente, a impressão é de uma associação entre o crescimento tumoral e o componente infeccioso.

Dr. Bertelli — Em realidade, o fato de falarmos em "metástases" para o linfoma, se deve mais ao hábito que propriamente à verdade.

Dr. Luisi — O problema levantado pelo Dr. Parisi, é clássico na patologia. Parece-nos pacífico ser o problema dos linfomas de dupla polaridade. Pelo caráter sistêmico do processo, devemos admitir uma origem mediocêntrica, mas também não se pode negar a existência de processos metastáticos verdadeiros no linfossarcoma. No caso particular do linfoma africano, nosso ponto de vista é o de que se deva encarar o problema de forma dupla. Embolizações tumorais com reprodução do tumor à distância e origem mediocêntrica do processo.

Dr. Cappellano — Farei referência à quimioterapia. O doente recebeu uma dose dupla daquela que poderia ser dada. A dose útil é de 70 a 80 mg/kg de peso, porém, ele recebeu 200 mg por 10 dias. A maneira mais útil é administrar uma dose próxima da letal em tempo mínimo, ou seja, 80 mg/kg durante 5 dias. Os quimioterápicos e os alquilantes, de um modo geral, têm ação tóxica precoce sobre o aparelho gastrointestinal e os glóbulos brancos em geral. O quadro de estomatite está provavelmente relacionado com a dose de Enduxan. Os alquilantes também destroem a vitamina A, motivo pelo qual o emprego de altas doses de vitamina A deve acompanhar a administração daqueles.

Prof. Ramos — Nesse processo linfomatoso existe sempre a constância mandibular?

Dr. Parisi — Algumas estatísticas alcançam até 80% de concomitância.

Dr. Jesus — O tumor da maxila aparece como o selo da moléstia. Sua verificação, por ser facilíssima, constitui-se na manifestação mais objetiva.

Dr. Luisi — Nosso interesse é essencialmente o de provocar discussão sobre o assunto que está na ordem do dia. Os pesquisadores têm procurado estudar o pro-

blema do ponto de vista geográfico, levando em consideração vários fatores, como a altitude, a temperatura, a umidade, etc. Chegando mesmo a ser aventada a hipótese de um vírus como fator etiológico. A União Internacional Contra o Câncer publicou recentemente monografia sobre o assunto, e a Organização Mundial de Saúde constituiu um comitê para estudo do problema.

Relatório anátomo-patológico do caso:

Lesão da cavidade oral e maxilar, já documentada e descrita, invadindo o endocrânio, comprometendo a duramáter em sua face externa. Esta invasão determinava uma compressão tanto à direita quanto à esquerda, porém não atingia a substância nervosa. Os pesquisadores que estudaram o problema na África, em 156 casos não observaram a invasão da substância nervosa. Nos casos com comprometimento encefálico, a compressão era extrínseca, raramente envolvendo a duramáter. Havia edema cerebral, porém não havia encefalite infecciosa. A hipófise estava infiltrada. Os pulmões achavam-se intensamente comprometidos por uma invasão difusa bastante intensa, e não apresentavam nódulos. Evidente processo broncopneumônico do tipo aspirativo foi encontrado, com os bronquíolos repletos de material purulento. O mediastino posterior apresentava comprometimento de todos os seus gânglios. O esôfago intensamente infiltrado pelo linfoma em todas as suas camadas, e o coração com aspecto lardáceo mostrava invasão no ramo descendente anterior da coronária. No abdômen, observou-se tumor retroperitoneal, invasão da vesícula biliar em todas as suas camadas, infiltração mesentérica e baço nos limites normais. Hepatomegalia por invasão linfomatosa. Os intestinos delgado e grosso estavam invadidos, porém suas mucosas estavam normais. Os rins mostravam um comprometimento nodular bilateral e os testículos também estavam comprometidos. Em geral, nos linfomas africanos, há caracteristicamente o comprometimento de órgãos duplos. A medula espinhal mostrava invasão do espaço subaracnóideo.

Histologicamente, nota-se nestes linfomas a presença de dois tipos de células. A maioria destas células é constituída por células menores, e as outras, que são maiores, são as células reticulares. Estas, em alguns setores, se conservam, porém, em outros, se apresentam ópticamente vazias. São exatamente estas cavidades que ao se formarem em determinadas células dos ovários, levam à confusão com tumores da granulosa. As cavidades são justamente a necrose dos núcleos das células reticulares. Exatamente, nos casos onde não há uma precisa caracterização histogenética, não se pode falar em linfossarcoma linfocítico ou linfossarcoma linfoblástico, preferindo-se a designação de linfoma maligno.

Foi Davies quem nos induziu a trabalhar neste assunto e parece-nos que o mesmo prefere a designação de linfoblastoma. Chamamos de linfoma maligno tipo africano, não por se tratar de síndrome exclusiva da África, mas sim por se tratar de um processo no qual os pesquisadores africanos em primeiro lugar chamaram a atenção e mais intensamente estudaram. Os membros da Casa ainda não indagaram o fato que caracteriza estes linfomas e os diferencia dos demais. O grande problema que se nos apresenta é o da caracterização desse linfoma; se os estudiosos africanos admitissem que o linfoma maligno, ao lado das manifestações do maxilar, apresentasse comprometimento visceral, teríamos para com os demais linfomas um caráter distintivo. Do ponto de vista histopatológico há muita controvérsia. O'Connor acredita que não exista um quadro patognomônico do linfoma africano, enquanto outros estudiosos têm ponto de vista oposto. Estes acreditam que o aspecto patognomônico seria a associação das células linfóides com reticulares, porém isto não é exclusivo desse tipo de linfoma. Portanto, não existe uma entidade histológica; o que existiria seria uma síndrome característica. Wright pertence a um centro de estudo de linfomas de Uganda, e afirma que o quadro histológico é monomorfo e, portanto, sempre representativo (linfossarcoma linfoblástico).