

Resumo

Os linfomas são neoplasias malignas das células linfóides; células B, T e *natural killer* (NK), ou dos seus precursores, com origem nos gânglios linfáticos ou tecidos linfáticos extraganglionares. O seu surgimento na região da cabeça e pescoço apresenta-se como um diagnóstico desafiante.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), dividem-se em duas entidades clinicopatológicas distintas: linfoma *Hodgkin* (LH) e linfoma não-*Hodgkin* (LNH), dependendo da presença ou ausência de células específicas, designadas *Reed-Sternberg*.

Os LNH são a 2.º neoplasia maligna mais comum na cabeça e pescoço, resultando da mutação de células linfóides normais, tendo já sido descobertos vários factores contribuintes, tais como: agentes infecciosos (vírus *Epstein Barr*, vírus da imunodeficiência humana, vírus T-linfotrópico humano tipo 1, infecção pelo agente *Helicobacter pylori*, hepatite C, entre outros), desregulação do ciclo celular e factores de susceptibilidade associados ao hospedeiro (congénitos ou adquiridos).

Em 2008, a OMS publicou a Classificação das Neoplasias Hematopoiéticas e dos Tecidos Linfóides, actualizando-as mediante a sua origem celular. Existem mais de cinquenta tipos histológicos de linfomas, descritos pela OMS, com complexidade do ponto de vista clínico, sendo necessário organizar as diferentes entidades histológicas, em termos de agressividade e prognóstico.

O presente trabalho, reflecte os linfomas que se expressam na cavidade oral, fazendo referência à sua epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e tratamento. Entre as entidades que apresentam sinais na cavidade oral, referem-se o linfoma *Hodgkin*, linfoma de *Burkitt*, linfoma da zona marginal extraganglionar do tecido linfóide associado à mucosa, linfoma folicular, linfoma linfocítico, linfoma de células do manto, linfoma B difuso de células grandes, linfoma plasmablastico, linfoma linfoblástico, linfoma de células T do adulto, linfoma anaplásico de células grandes e linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal.

A expressão na cavidade oral passa por sinais como tumefacção, dor, ulceração, mobilidade dentária e alterações sensoriais.

Palavras-Chave: Linfoma, Semiologia, Cavidade Oral, Medicina Dentária

Abstract

Lymphomas are malignant neoplastic transformations of lymphoid cells; B, T and natural killer (NK) cells, or their precursors, with origin in the lymph nodes or extranodal lymphatic tissues. Their emergence in the head and neck is a challenging diagnosis.

According to the World Health Organization (WHO), they are divided in two distinct clinicopathological entities: Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin Lymphoma (NHL), depending on the presence or absence of specific cells, known as Reed-Sternberg cells.

Non-Hodgkin lymphomas are the second most common malignant neoplasms in the head and neck, and they are the result of mutations in normal lymphoid cells, having already been recognized several contributing factors, such as: infectious agents (*Epstein Barr* virus, human immunodeficiency virus, human T-cell leukaemia virus 1, *Helicobacter pylori* infection, hepatitis C, among others), cell cycle deregulation and susceptibility factors associated to the host (congenital and acquired).

In 2008, the WHO published the Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, updating them according to their cellular origin. There are over fifty histological types of lymphomas, described by the WHO, clinically complex, being necessary to organize the several histological entities, according to aggressiveness and outcome.

This work addresses lymphomas that are observed in the oral cavity, indicating their epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment. Among the entities that show signs in the oral cavity, Hodgkin lymphoma, *Burkitt* lymphoma, extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissues, follicular lymphoma, lymphocytic lymphoma, mantle cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, plasmablastic lymphoma, lymphoblastic lymphoma, adult T-cell lymphoma, anaplastic large cell lymphoma and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type are all mentioned.

These lymphomas manifest in the oral cavity is through such signs as swelling, pain, ulceration, dental mobility and sensory alterations.

Key-Words: Lymphoma, Semiology, Oral Cavity, Odontology

Índice

INTRODUÇÃO.....	9
DESENVOLVIMENTO	18
Linfomas Hodgkin.....	18
Linfomas Não- <i>Hodgkin</i>	25
Linfomas B	26
Linfoma B difuso de células grandes.....	27
Linfoma plasmablastico	33
Linfoma de <i>Burkitt</i>	39
Linfoma da zona marginal extranodal do tecido linfóide associado à mucosa.....	52
Linfoma folicular	60
Linfoma linfocítico	62
Linfoma células do manto.....	64
Neoplasias linfóides precursoras	69
Linfoma linfoblástico.....	69
Linfomas T/NK	76
Linfoma de células T do adulto.....	76
Linfoma anaplásico de células grandes	82
Linfoma de células T/NK extradonal, tipo nasal.....	85
CONCLUSÕES.....	89
BIBLIOGRAFIA.....	94
ANEXOS	

Índice de Figuras

Figura 1 - Linfomas orais na gengiva e mucosa jugal.....	14
Figura 2 - Linfoma <i>Hodgkin</i>	18
Figura 3 - Tomografia computadorizada do tumor mandibular.....	22
Figura 4 - Ressonância magnética da mandíbula.....	22
Figura 5 - Fotografia intra-oral do palato demonstrando tumefacção com ulceração central ..	23
Figura 6 - Ortopantomografia da mandíbula	24
Figura 7 - Imagem histológica da biópsia.....	24
Figura 8 – DLBCL da cavidade oral.	28
Figura 9 - Estudo imunohistoquímico com positividade para CD20	29
Figura 10 - Positividade para Bcl-6, Bcl-2, CD10 e MUM1	30
Figura 11 - Estudo imunohistoquímico para Ki-67 demonstrando uma taxa de 40-65%	30
Figura 12 - Aspecto clínico de lesão exofítica na região do palato duro.....	31
Figura 13 - Fotografia intra-oral demonstrando a lesão gengival do paciente	32
Figura 14 - Fotografia extra-oral pré-tratamento	33
Figura 15 - Aumento de volume gengival na região posterior da mandíbula.....	34
Figura 16 - TC demonstrando várias áreas de infiltração.....	36
Figura 17 – Infiltração plasmocitóide difusa	37
Figura 18 - Imagem intra-oral da lesão	38
Figura 19 - Fotografia intra-oral de tumor gengival.....	38
Figura 20 - LB caracterizado por células monomórficas.....	41
Figura 21 - Imagem intra-oral de ulceração gengival	47
Figura 22 – Ortopantomografia região mandibular.....	48
Figura 23 - Ressonância magnética com evidência da mandíbula.....	48
Figura 24 - Fotografia extra-oral revelando tumefacção no lado esquerdo da face.....	50
Figura 25 – Imagem histológica da biópsia à lesão oral, contendo proliferação difusa.....	51
Figura 26 - Estudos imunohistoquímicos células B CD20+.....	51
Figura 27 – Aparência clínica do linfoma MALT.....	57
Figura 28 - Histomorfologia de linfoma MALT	58
Figura 29 - Aspecto clínico de linfoma MALT	59
Figura 30 – Aspecto extra-oral da lesão submucosa flutuante.....	59
Figura 31 - TC da hipofaringe direita.....	62
Figura 32 – Fotografia extra-oral	64
Figura 33 – População de células homogêneas semelhantes	66
Figura 34 – RM com evidência da língua.....	68
Figura 35 - TC da lesão de tecido mole.....	72
Figura 36 - Imagem histopatológica.....	73

Figura 37 – Teleradiografia de perfil ilustrando alterações líticas.....	74
Figura 38 - Aspecto intra-oral da lesão	75
Figura 39 – Imagem histopatológica caracterizada pela proliferação de células linfóides	75
Figura 40 – Células linfóides com núcleos irregulares.....	78
Figura 41 - Ortopantomografia	79
Figura 42 - TC da maxila revelando a presença de um tumor	79
Figura 43 - Fotografia extra-oral da lesão na comissura labial direita.	80
Figura 44 - Fotografia intra-oral da lesão ulcerada envolvendo a comissura labial direita.....	80
Figura 45 - Análise imunohistoquímica revelando positividade para CD30.....	81
Figura 46 - Imagem intra-oral da lesão exofítica presente na língua	82
Figura 47 - Imagem histopatológica com mistura pleomórfica de células T.....	82
Figura 48 – Células de grandes dimensões com núcleo em forma de rim	84
Figura 49 - Fotografia intra-oral do aumento de volume gengival	85
Figura 50 – Ulceração e necrose na mucosa nasal	87
Figura 51 - Imagem intra-oral de ulceração e necrose palatina	88

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Características dos linfomas de acordo com a sua localização.....	15
Tabela 2 - Características clínicas e demográficas de LP da cavidade oral	39
Tabela 3 - Subtipos clínicos de LB	40
Tabela 4 - Linfomas MALT primários da cavidade oral.....	56
Tabela 5 - Características clínicas e prognóstico de LCM com expressão na cavidade oral ...	67

Lista de Abreviaturas

- Ag – Antígeno
ALK – Quinase linfoma anaplásico
CAA – Células apresentadoras de antígenos
CMH – Complexo Major de Histocompatibilidade
DLBCL – Linfoma B difuso de células grandes
FISH – Hibridização fluorescente *in situ*
GELF – Grupo de Estudos do Linfoma Folicular
HAART – Terapia Antirretroviral Altamente Activa
HHV8 – Herpes vírus humano tipo 8
HTLV-1 – Vírus linfotrópico humano de células T tipo 1
Ig – Imunoglobulina
IPI – Índice Internacional de Prognóstico
NK – Células *natural killer*
OMS – Organização Mundial de Saúde
LH – Linfoma *Hodgkin*
LNH – Linfoma não-*Hodgkin*
CD – *Cluster of Differentiation*
CHOP – Acrônimo regime quimioterápico para linfoma não-*Hodgkin*
CRT – Complexos receptores de células T
EBV – Vírus *Epstein-Barr*
FAB – *French American British Classification*
LACG – Linfoma anaplásico de células grandes
LB – Linfoma de *Burkitt*
LCA – Antígeno comum dos leucócitos
LCM – Linfoma de células do manto
LCTA – Linfoma de células T do adulto
LDH – Lactato Desidrogenase
LF – Linfoma Folicular
LL – Linfoma Linfoblástico
LI – Linfoma Linfocítico
LP – Linfoma Plasmablástico
MALT – Tecido linfóide associado à mucosa
PET – Tomografia por emissão de positrões
REAL – *Revised European-American Lymphoma Classification*
RS – Células *Reed-Sternberg*
TdT – Transferase desoxinucleotídil terminal
VIH – Vírus da imunodeficiência humana

INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasias malignas das células linfóides; células B (mais comumente), células T, células *natural killer* ou dos seus precursores, com origem nos gânglios linfáticos ou tecidos linfáticos extraganglionares (Villa, Mariani, e Villa, 2010).

O seu surgimento na região da cabeça e pescoço apresenta-se como um diagnóstico desafiante (Kämmerer et al., 2013).

De acordo com a definição da OMS, dividem-se em duas entidades clinicopatológicas distintas: linfoma *Hodgkin* (LH) e linfoma não-*Hodgkin* (LNH) (Cavalcante et al., 2009).

Para a realização da presente monografia, efectuou-se uma pesquisa em inglês nos motores de busca *Pubmed*, *BeOn* e *ScienceDirect* com os termos “*lymphoma*”, “*lymphoma oral cavity*”, “*lymphoma dentist*” e “*lymphoma dentistry*”, tendo como critérios de selecção as publicações redigidas em inglês, baseando-se maioritariamente em artigos científicos até 3 anos, tendo-se aceite a inclusão de artigos até 5 anos e outros mais artigos foram referidos quer por serem indispensáveis, quer em contexto histórico.

Sistema imunitário

O sistema imunitário é caracterizado por dois mecanismos, distintos, que diferem em termos da natureza do alvo, e no tipo de resposta imunitária. Estas denominam-se resposta imunitária inata e adaptativa (Anexo 1).

A origem dos linfócitos T e B são o timo e medula óssea, respectivamente. Após o seu processo de maturação, passam para o sistema circulatório e irão localizar-se nos órgãos linfóides (gânglios linfáticos e baço) e no tecido linfóide associado à mucosa (MALT), que se encontra no tracto gastrointestinal, mama, glândulas salivares, tiróide, olhos e pele.

Estas neoplasias malignas resultam da mutação de células linfóides normais, já tendo sido descobertos vários factores contribuintes, tais como: agentes infecciosos (vírus *Epstein-Barr*, vírus da imunodeficiência humana, vírus 1 da leucemia das células T, infecção pelo agente *Helicobacter pylori*, hepatite C, entre outros), desregulação do ciclo celular e factores de susceptibilidade associados ao hospedeiro (congénitos ou adquiridos) (Zapater et al., 2010).

As neoplasias das células B e T/NK são portanto tumores clonais de células B, T/NK maduras e imaturas, em diferentes estadios de diferenciação. Uma vez que as células NK e T são semelhantes e partilham propriedades funcionais e imunofenotípicas, estas duas classes são consideradas em conjunto. As neoplasias das células B e T, em muitos aspectos, recapitulam as fases normais da sua diferenciação (Anexo 2 e 3), sendo possível classificá-las de acordo com os seus estadios normais; existem, porém, alguns exemplos de heterogeneidade de

linhagem, não se podendo classificar, dessa mesma foram, a neoplasia (como por exemplo a leucemia das células pilosas) (Swerdlow et al., 2008).

Os linfomas representam 5% das neoplasias malignas de cabeça e pescoço e são um grupo de tumores heterogêneos classificados como linfomas *Hodgkin* (LH) e linfomas não-*Hodgkin* (LNH), dependendo da presença ou ausência de células específicas, designadas células *Reed-Sternberg*. Estas células podem possuir dois ou mais núcleos e são encontradas nas biópsias dos LH. Os linfomas podem surgir em qualquer região que contenha tecido linfático (Zapater et al., 2010).

A maior parte dos linfomas surge no tecido linfóide, particularmente nos gânglios cervicais, e apenas 24% surge em locais extraganglionares; com maior frequência no tracto gastrointestinal, pele, ossos e anel de *Waldeyer*. Na cavidade oral os locais mais frequentemente atingidos são a gengiva, palato duro, glândulas salivares e língua (Otmani e Khattab, 2008).

Classificação

Thomas Hodgkin descreveu, em 1832, na publicação “*On some morbid appearances of the absorbant glands and the spleen*”, uma entidade clínica caracterizada pelo aumento dos gânglios linfáticos e esplenomegália, que não se associava a nenhuma entidade infecciosa descrita até à data. Em 1856, *Samuel Wilks* descreveu 15 casos semelhantes, utilizando pela primeira vez o termo Doença de *Hodgkin*. *Virchow*, em 1864, define o conceito de linfoma, denominando-o “leucemia aleucémica”, como continuidade ao trabalho que tinha iniciado com *Binnet*, em 1845, onde tinham descrito, de forma independente, casos de leucemia. Apenas em 1942, através de *Gall* e *Mallory*, se introduziu uma tentativa sistematizada de classificar os linfomas através de critérios clinicopatológicos. Até à presente data, desenvolveram-se diversos sistemas de classificação; em 2001 a Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu uma classificação elaborada a partir da *Revised European-American Lymphoma Classification* (REAL) e da FAB (*French American British Classification*), tendo sido revista em 2008, baseando-se na morfologia, imunofenotipagem, citogenética, patologia molecular, clínica, patogénese e etiologia. Actualmente o método padrão de classificação das neoplasias hematológicas baseia-se na origem celular de cada neoplasia (Andrade, 2009). Para o presente trabalho utilizou-se a classificação da OMS das neoplasias hematopoiéticas e dos tecidos linfóides (2008).

A classificação dos linfomas que actualmente se utiliza é a que foi proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2008, desenvolvida pela Sociedade para a Hematopatologia e a Associação Americana de Hematopatologistas, utilizando a combinação de diversos aspectos, tais como: morfologia, imunotipo, características genéticas. O objectivo da sua elaboração foi definir entidades clinicamente relevantes que envolvessem células B, células T e células *Natural-Killer* (NK), que pudessem ser reconhecidas por patologistas. De forma a garantir a

relevância clínica formou-se também um comité de oncologistas (Europeus e Americanos) para rever e analisar a classificação proposta pela OMS, tendo-se atingido um consenso quanto à aceitação da mesma como o *standard* para a classificação de doenças hematológicas malignas. Dessa forma obteve-se uma listagem de subtipos e variantes, presente numa publicação formal da OMS (Anexo 4) (Zapater et al., 2010).

As principais modificações desta classificação relativamente à prévia, elaborada em 2001, incluem o reconhecimento de pequenas populações linfóides clonais e a identificação de doenças caracterizadas pelo envolvimento de locais anatómicos específicos ou outras características clínicas, tal como a idade (Zapater et al., 2010).

Porém a classificação não responde a determinadas questões, tais como até que ponto determinadas alterações genéticas ou moleculares definem certos tumores, existindo também entidades provisórias, que correspondem a categorias para as quais não existem evidências científicas para as definir como patologias distintas (Campo et al., 2011).

Existem mais de 50 tipos histológicos de linfomas, descritos pela OMS, todos eles complexos do ponto de vista clínico, sendo necessário organizar as diferentes entidades histológicas em termos de agressividade e prognóstico. Para tal utilizam-se os termos, indolente, agressivo e extremamente agressivo; nos primeiros a sobrevida dos pacientes com a patologia, não tratados, mede-se em anos, nos linfomas agressivos a sobrevida dos pacientes não tratados mede-se em meses, enquanto nos extremamente agressivos a sobrevida dos pacientes não tratados se mede em semanas. Esta classificação clínica não faz parte da classificação da OMS, derivando de alguns princípios: os linfomas indolentes estão, geralmente, associados a uma longa sobrevida, mesmo se não forem tratados, mas não são curáveis pelos tratamentos convencionais. Por outro lado, as variantes agressivas e extremamente agressivas são curáveis mas rapidamente fatais (semanas a meses) se não forem tratadas ou não responderem à terapêutica (Zapater et al., 2010).

Epidemiologia

Os linfomas representam 5% das neoplasias malignas de cabeça e pescoço e são um grupo de tumores heterogêneos classificados como linfomas *Hodgkin* (LH) e linfomas não-*Hodgkin* (LNH), dependendo da presença ou ausência de células específicas, designadas células *Reed-Sternberg*. Estas células podem possuir dois ou mais núcleos e são encontradas nas biópsias dos LH (Zapater et al., 2010).

Na cabeça e pescoço os LNH são os mais frequentes, representando 75% dos linfomas nesta região, as neoplasias de células B mais comuns são: leucemia/linfoma B linfoblástico (neoplasia linfóide precursora), linfoma da zona marginal extraganglionar do tecido linfóide associado à mucosa (MALT), linfoma folicular, linfoma células do manto, linfoma difuso de células grandes e linfoma/leucemia de *Burkitt* (neoplasias de células B maduras).

Relativamente aos linfomas de células T/NK, o mais frequente é o linfoma extraganglionar, tipo nasal.

A região da cabeça e pescoço é a segunda localização anatómica mais frequente onde ocorrem linfomas extraganglionares, a seguir ao tracto gastrointestinal (Zapater et al., 2010).

Os LH são frequentemente diagnosticados em pacientes com 20-30 anos de idade, enquanto os LNH são mais frequentes em pacientes com 70-80 anos de idade. Não existem diferenças entre sexos, entre LH e LNH na cabeça e pescoço (Zapater et al., 2010).

Na infância a manifestação extraganglionar de LNH pode ser semelhante a outras entidades clínicas, tais como doença inflamatória, reticulose polimórfica ou rabdomiossarcoma (Zapater et al., 2010).

Apesar dos linfomas não-*Hodgkin* (LNH) serem o segundo neoplasma mais comum na cabeça e pescoço, representa apenas 3,5% das malignidades da cavidade oral.

Na população em geral, cerca de 3% dos LNH surgem na cavidade oral, porém em 4% dos pacientes com VIH e LNH surgem lesões orais (Goto et al., 2012).

Em Portugal, a prevalência de LNH, estimada a 5 anos, para ambos os sexos, em 2012, é de 3,66% (Anexo 5) (Ferlay et al., 2013). O Anexo 6 ilustra a incidência de LNH na Europa (em 2012), para ambos os sexos, onde se pode observar que a região norte é a mais atingida. Em Portugal, a ocorrência foi de 1842 novos casos nesse mesmo ano (Ferlay et al., 2013). No Anexo 7 está ilustrada a incidência de LH na Europa (em 2012), para ambos os sexos, onde se pode observar que a região centro e Portugal são as zonas mais afectadas. Em Portugal, a ocorrência foi de 148 novos casos nesse mesmo ano (Ferlay et al., 2013).

Características clínicas

Os linfomas podem ser de origem ganglionar, surgindo num gânglio linfático, ou de origem extraganglionar, surgindo num órgão linfóide, sendo mais comuns os primeiros (Hashimoto, Ikebe, e Ozeki, 2008).

Linfoma ganglionar

Os sintomas são febre, perda de peso, suores nocturnos, fadiga e prurido e estão mais associados aos LH. Uma vez que na cabeça e pescoço a frequência de LH é menor, os sintomas sistémicos não são comuns (Zapater et al., 2010).

A linfadenopatia cervical é a apresentação mais comum nos LH e LNH, apresentando-se como múltiplos gânglios indolores com características específicas que facilitam o diagnóstico diferencial com gânglios metastáticos epidermóides (carcinoma das células escamosas), uma vez que normalmente não aderem à pele ou aos planos mais profundos, sendo também menos duros. Também podem surgir noutras localizações, tal como a axila e virilha. Nos LH a localização mais comum é a região supraclavicular e a cervical (mais inferior), havendo uma

tendência para o aparecimento num único gânglio ou cadeia ganglionar, podendo haver o alastramento para um gânglio ou cadeias contíguas. Também pode surgir o envolvimento de gânglios mediastínicos, enquanto o envolvimento abdominal é pouco comum, a menos que o paciente apresente sintomas sistémicos (Zapater et al., 2010).

O LNH alastra mais frequentemente para gânglios não-contíguos, o envolvimento mediastínico é raro e o abdominal é mais comum (Zapater et al., 2010).

Linfoma extraganglionar

A 2.^a localização anatómica mais comum dos linfomas extraganglionares é a região da cabeça e pescoço, a seguir ao tracto gastrointestinal. A forma primária extraganglionar de LH é rara. A maioria dos linfomas extraganglionares tem origem nas células B (92%) e menos frequentemente nas células T (8%) (Otmani e Khattab, 2008).

Os LNH na cabeça e pescoço são normalmente submucosos e não ulcerativos, como se vê no carcinoma de células escamosas (Zapater et al., 2010).

Cerca de metade dos linfomas extraganglionares na cabeça e pescoço localizam-se no anel de *Waldeyer*, que consiste num anel de tecido linfóide existente na nasofaringe, amígdalas palatinas, base da língua e parede orofaríngea. O local mais atingido são as amígdalas palatinas e os pacientes apresentam múltiplas queixas, nomeadamente disfagia, garganta inflamada e aumento de volume, assintomático, de uma das amígdalas palatinas, havendo alguns autores que defendem a excisão das amígdalas que se apresentam assimétricas e com volume aumentado (Zapater et al., 2010).

Quando ocorre atingimento do anel de *Waldeyer*, verifica-se um aumento na incidência da patologia ao tracto gastrointestinal, o que se verifica em cerca de 10% dos pacientes. As formas mais comuns que se apresentam no anel de *Waldeyer* são: linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular, linfoma de *Burkitt* e linfoma de células do manto (Zapater et al., 2010).

O primeiro sintoma de linfoma rinofaríngeo é normalmente um gânglio no pescoço ou obstrução nasal, logo o paciente deverá ser examinado utilizando técnicas endoscópicas para efectuar o despiste de qualquer tumor primário que possa estar presente. Nenhum gânglio cervical deve ser abordado cirurgicamente sem a adequada examinação. A perda de audição também pode surgir, como consequência de uma otite média com efusão produzida pela disfunção da trompa de Eustáquio (Zapater et al., 2010).

A base da língua é uma localização rara, sendo o envolvimento ganglionar o primeiro sinal que conduz ao diagnóstico (Zapater et al., 2010).

O diagnóstico dos linfomas extraganglionares, assim como a sua classificação e tratamento adequado constituem um desafio devido à variedade de morfologias, alterações moleculares e apresentação clínica (E Campo et al., 2006).

Linfomas orais

Na cavidade oral os linfomas podem apresentar-se como um tumor ou lesão ulcerada, localizada comumente na gengiva (Figura 1), palato e língua (Niizato et al., 2010). Estes sinais e sintomas são indicativos de um estado de progressão avançada da doença e podem ser precedidos por sintomas prodromais, como mobilidade dentária e/ou paralisia nervosa (Niizato et al., 2010). Os linfomas orais ocorrem mais frequentemente em pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e os sintomas consistem em tumefacção, dor e ulceração. As lesões são de crescimento rápido e podem afectar os ossos da mandíbula, sendo o linfoma difuso de grandes células B o tipo mais comum. As manifestações clínicas iniciais na mandíbula são a perda de peças dentárias e a tumefacção (Zapater et al., 2010).

Os linfomas da cavidade oral são mais frequentes em pacientes VIH positivos (7,3%), que em sujeitos imunocompetentes (1,6%) (Goto et al., 2012).

Os linfomas das glândulas salivares representam 2-5% das neoplasias destas estruturas, sendo a glândula parótida a mais frequentemente afectada; quando comparado com outros neoplasmas malignos da parótida, os linfomas raramente têm como sintoma associado, a presença de paralisia facial. As formas histopatológicas mais comuns são o linfoma de células B zona marginal, linfoma células B da zona marginal extraganglionar do tecido associado à mucosa (MALT), linfoma folicular e linfoma B difuso de células grandes (DLBCL). Os linfomas das glândulas salivares são frequentemente associados à síndrome de *Sjögren* (Zapater et al., 2010). Entre os linfomas intra-orais, as formas mais frequentes são as das células B maduras (Yamagata, Onizawa, Kojima, e Yoshida, 2008). Quanto aos linfomas primários da cavidade oral, os mais frequentes são DLBCL (Kojima et al., 2007).

A tabela 1 enumera as principais características dos linfomas, de acordo com a sua localização.



Figura 1 - Linfomas orais na gengiva e mucosa jugal
Adaptado de (Zapater et al., 2010)

Tabela 1 – Características dos linfomas de acordo com a sua localização. Adaptado de (Zapater et al., 2010)

Localização	Características
Ganglionar	Indolor LH: Envolvimento da cadeia jugular, aumento de volume dos gânglios linfáticos mediastínicos, invasão contígua LNH: Invasão de gânglios linfáticos não-contíguos, envolvimento abdominal, envolvimento extraganglionar é comum
Cavidade oral	Tumefacção, dor e ulceração
Base da língua	Gânglio linfático cervical aumentado de volume
Glândulas salivares	Glândula parótida é a mais afectada, fortemente associado à síndrome de <i>Sjögren</i>
Amígdalas palatinas	Aumento de volume atípico de uma das amígdalas

Diagnóstico

O diagnóstico dos linfomas baseia-se nos resultados do exame patológico, havendo uma análise do tecido obtido através de biópsia.

Na forma ganglionar da doença a citologia aspirativa por agulha fina é um recurso útil mas podem surgir tanto falsos positivos como negativos. O citodiagnóstico é considerado mais fácil em LH, devendo haver uma correcta interpretação das características histológicas, em conjunto com parâmetros imunohistoquímicos. Em casos de suspeita de malignidade, deve-se colher o tecido por biópsia (de preferência um gânglio linfático completo) e este não deve ser fixado em formaldeído para que as técnicas imunohistoquímicas possam ser efectuadas (Zapater et al., 2010).

Os linfomas podem ser diagnosticados utilizando técnicas de coloração com hematoxilina-eosina, porém a técnica que actualmente mais se utiliza é a imunofenotipagem (Cavalcante et al., 2009).

Como examinação complementar devem-se efectuar exames laboratoriais, para detectar possíveis alterações quantitativas dos leucócitos e presença de anemia, devendo-se também avaliar os níveis séricos das transaminases, creatinina e lactato desidrogenase (LDH), de forma a avaliar a função renal e hepática. A avaliação do envolvimento ósseo pode ser feita através da estimativa dos níveis de cálcio e fosfatase alcalina (Zapater et al., 2010).

É fundamental a realização de um teste de VIH, visto que o LNH pode ser a primeira manifestação da doença (Zapater et al., 2010).

Relativamente ao estadiamento da patologia, deve ser realizada tomografia computadorizada (TC) à cabeça e pescoço (sendo especialmente útil na detecção de destruição óssea, quando já existe o surgimento extraganglionar da patologia, por exemplo na mandíbula e maxila), tórax, abdómen e pélvis. A ressonância magnética (RM) é preferível para avaliar a extensão aos tecidos moles, como por exemplo na língua (Zapater et al., 2010).

A tomografia por emissão de positrões demonstrou ser mais fiável, que a TC e a RM para detectar a forma residual e recorrente da patologia, assim como para distinguir fibrose pós-tratamento de tumores residuais activos.

Após a avaliação radiográfica, deve-se realizar uma biópsia à medula óssea para completar o estadiamento da doença; 20% dos LNH apresentam envolvimento ósseo. O procedimento realiza-se normalmente na crista ilíaca posterior.

A punção lombar está indicada em casos de pacientes infectados pelo VIH, indivíduos com subtipos histológicos específicos (linfoma de *Burkitt* e linfoma linfoblástico), nos casos onde existem sintomas neurológicos e em linfomas que envolvam os seios perinasais para detectar possível destruição da base do crânio.

A laparotomia ou laparoscopia podem ser necessárias em casos de suspeita de infiltração oculta do baço, fígado ou dos gânglios retroperitoneais (Zapater et al., 2010).

O recurso a diferentes meios complementares de diagnóstico é fundamental para efectuar o correcto estadiamento, uma vez que determina a terapia a instituir (Zapater et al., 2010).

Estadiamento

Uma vez que o sistema de classificação de tumores malignos (TNM) não se pode aplicar aos linfomas, visto que o local de origem dos linfomas é normalmente incerto sendo e não havendo forma de estabelecer os parâmetros da classificação, foi necessário o recurso um sistema de classificação diferente (Whitt, Dunlap, e Martin, 2007).

O sistema mais comum para efectuar o estadiamento é o sistema de estadiamento *Ann Arbor* (Anexo 11), que foi desenvolvido em 1971 para estadiar LH e adaptado, posteriormente, para LNH. Esta classificação foca-se no número de locais atingidos pelo tumor (ganglionar e extraganglionar), localização e presença ou ausência de sintomas sistémicos (designados “B”).

A presença ou ausência de sintomas deve ser levada em consideração em todos os estadios e designa-se por A (assintomático) ou B (presença de sintomas; febre, suores nocturnos e perda de peso superior a 10%).

Os linfomas que surgem na cabeça e pescoço frequentemente estão associados a estadios precoces (Zapater et al., 2010).

Factores de prognóstico

É fundamental a instituição de sistemas de prognóstico, de forma a identificar os grupos de risco e comparar novas estratégias de tratamento nesses indivíduos. Os sistemas mais utilizados são o Índice Internacional de Prognóstico (IPI) para linfomas agressivos e o Índice Internacional de Prognóstico Linfoma Folicular, para linfomas indolentes e especialmente foliculares (Zapater et al., 2010).

Introdução

Existem factores associados a sobrevidas mais curtas, tais como idade superior a 60 anos de idade, concentração sérica de LDH elevada, estadio III ou IV (sistema *Ann Arbor*) e mais que uma localização extraganglionar envolvida.

No sistema IPI, que vai numa escala de 0 a 5, é atribuído um ponto a cada uma das características acima mencionadas, representando graus crescentes de risco; considera-se de baixo risco se IPI é de 0 a 1, risco intermédio se IPI é de 2, de risco intermédio elevado se IPI é 3 e risco elevado se IPI for 4 ou 5 (Zapater et al., 2010).

Relativamente ao Índice Internacional de prognóstico de linfoma folicular identificaram-se cinco factores de prognóstico: idade superior a 60 anos de idade, estadio III ou IV (sistema *Ann Arbor*), níveis de hemoglobina inferiores a 12g/dl, regiões extraganglionares superior a quatro e níveis séricos de LDH elevados; o risco considerou-se baixo se existirem zero ou um factor de risco, intermédio se existirem dois factores de risco e elevado de houver três ou mais factores.

Ambos os sistemas se baseiam em estudos internacionais, resultando em taxas de sobrevida diferentes (Zapater et al., 2010).

Tratamento

O prognóstico para pacientes com linfoma melhorou nos últimos anos graças a técnicas de diagnóstico mais precisas, tal como citogenética e imunofenotipagem, ao correcto estadiamento da doença, identificação dos grupos de risco (recorrendo a índices de prognóstico) e à eficácia da terapêutica, que passa pela utilização de quimioterapia (QT), radioterapia (RT) e anticorpos monoclonais (Zapater et al., 2010).

DESENVOLVIMENTO

Linfomas *Hodgkin*

O linfoma *Hodgkin* (LH) é uma entidade reconhecida desde 1832, desde que foram reportados, por *Thomas Hodgkin*, casos de pacientes com padrões clínicos de envolvimento dos gânglios linfáticos e baço. Praticamente 60 anos depois, *Dorothy Reed* e *Carl Sternberg*, descreveram as características histológicas da doença, tendo sido difícil o seu estudo dada a sua escassez no tecido tumoral (1-5%) para posterior análise pelas técnicas de biologia molecular (Whitt et al., 2007).

Esta neoplasia linfoproliferativa composta por células gigantes, multinucleares e com nucléolos proeminentes, que se designaram células *Reed-Sternberg* (RS) (Figura 2), quando surgem primariamente como uma lesão oral, nem as características clínicas nem as radiológicas, são consideradas patognomónicas (Kämmerer et al., 2013).

As células *RS/Hodgkin* são consideradas células B que perderam a sua identidade através da desregulação de diferentes vias, verificando-se a forte expressão de CD30 nas mesmas (Kelly et al., 2013)

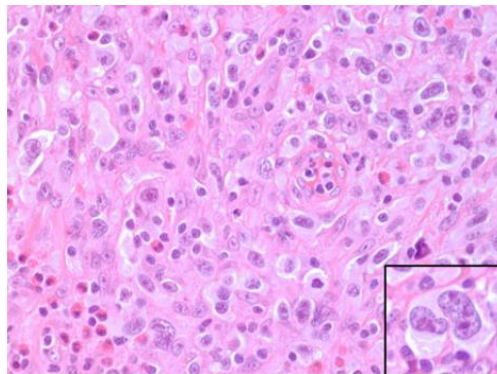


Figura 2 - Linfoma *Hodgkin* com ampliação (x400) das células *Reed-Sternberg*
Adaptado de (Darling, Cuddy, e Rizkalla, 2012)

O comportamento dos LNH é diferente dos LH, tanto a nível histológico como comportamental; nos últimos o padrão das células neoplásicas compõe uma minoria do conteúdo tumoral (1-5%), encontrando-se também um ambiente celular reactivo, composto por linfócitos de dimensões reduzidas, eosinófilos, neutrófilos, histiócitos, células plasmáticas, fibroblastos e fibras de colagénio (Kämmerer et al., 2013).

Os LH são constituídos por duas entidades: o LH clássico e o LH de predomínio linfocítico nodular, que tem um carácter mais indolente que o primeiro (Whitt et al., 2007).

O linfoma *Hodgkin* (LH) clássico classifica-se em quatro subtipos: LH clássico esclerose nodular, LH clássico celularidade misto, LH clássico rico em linfócitos, LH clássico depleção linfocitária, sendo feita a sua distinção através de características imunofenotípicas e histológicas (Ishimaru, Hayatsu, Ueyama, e Shinozaki, 2005).

O LH clássico apresenta negatividade para CD45 e positividade para PAX-5, enquanto as células RS são positivas para CD30, CD15 e CD20 (sendo os dois últimos expressos numa minoria de células neoplásicas). A infecção pelo *Epstein-Barr* (EBV) é identificada em 30% dos LH clássicos, subtipo esclerose nodular (Darling et al., 2012).

Cofactores

As células *Reed-Sternberg* derivam das células de centro germinal com receptores de células B defeituosos, tendo sido estabelecidos alguns factores de risco associados à patogénese; está comprovada uma associação à predisposição familiar, infecção pelo vírus EBV, infecção pelo VIH, mononucleose e imunossupressão (Kämmerer et al., 2013).

Epidemiologia

Os jovens adultos entre os 30 e 40 anos de idade, são o grupo mais atingido pelos LH (Eichenauer e Engert, 2012).

Os LH apresentam uma distribuição etária bimodal, estando esses pacientes associados a queixas de linfadenopatias indolores, localizadas principalmente no pescoço e área supraclavicular. Cerca de 40% dos pacientes apresentam sinais e sintomas sistémicos, como perda de peso, febre, suores nocturnos e prurido generalizado, sendo raro o envolvimento extraganglionar (Kämmerer et al., 2013).

Os dados epidemiológicos e serológicos demonstram uma correlação entre a mononucleose infecciosa e o LH; os grupos socioeconómicos infectados pela patologia são os mesmos que são afectados por LH (Whitt et al., 2007).

Cerca de 70% dos casos de LH são LH clássico, subtipo esclerose nodular, com igual incidência em ambos os sexos; em 80% dos casos os gânglios linfáticos mediastínicos estão envolvidos (Darling et al., 2012).

Características Clínicas

Os LH apresentam-se comumente através de linfadenopatia indolente, que pode ser acompanhada por sintomas sistémicos (sintomas B), tal como febre superior a 38°C, suores nocturnos e perda de peso superior a 10% (Eichenauer e Engert, 2012).

As manifestações clínicas do LH na região oral e maxilofacial são diversas e não específicas; tipicamente surgem como uma lesão ganglionar, sendo raro o envolvimento extraganglionar, nomeadamente da cavidade oral (Kämmerer et al., 2013).

A patologia manifesta-se, habitualmente, através de linfadenopatias cervicais e raramente envolvem localizações extraganglionares; porém quando surgem em localizações

extraganglionares, o anel de *Waldeyer* é a localização mais comum na cabeça e pescoço (Whitt et al., 2007).

A evolução da doença é relativamente previsível, seguindo o seu percurso, habitualmente, através de cadeias contíguas de gânglios linfáticos.

O reconhecimento das características clínicas e radiográficas do LH é difícil, uma vez que não estão completamente definidas (Ishimaru et al., 2005).

Existem algumas características clínicas, que dada a sua raridade de ocorrência, podem ser úteis no caso de suspeita de LH; existe um padrão febril (febres elevadas recorrentes) e o surgimento do sintoma paraneoplásico, no qual a ingestão de álcool produz dor nos gânglios linfáticos envolvidos pela doença (Whitt et al., 2007).

Diagnóstico

O diagnóstico do LH baseia-se na presença de células *Reed-Sternberg* (RS), correspondendo a células que derivam do centro germinal de células B, num infiltrado leucocitário reactivo; linfócitos T e B, histiócitos, histiócitos epitelióides, neutrófilos, células plasmáticas e fibroblastos, em proporções que variam mediante o subtipo de LH. Existem outras lesões onde se podem encontrar células *Reed-Sternberg* (como por exemplo relacionadas com drogas), logo a identificação das células para efectuar o diagnóstico, pode ser difícil, sendo fundamental a obtenção de uma quantidade de material biológico suficiente para a realização da examinação histológica e dos estudos imunológicos. A imunoreactividade das células neoplásicas permitem distinguir o LH clássico do LH predominio linfocítico nodular, através da positividade das células RS para CD15 e CD30 no primeiro tipo, tendo presente o facto de ocorrer, em alguns casos, a negatividade para CD15 (Kämmerer et al., 2013).

Para efectuar o estadiamento da patologia, recorre-se a TC da cabeça e pescoço, tórax e abdómen, assim como a biópsia da medula óssea, exames laboratoriais e análise da função orgânica (Eichenauer e Engert, 2012).

A classificação de *Cotswold* (Anexo 8) é uma modificação do sistema *Ann Arbor*, sendo fundamental um a etapa de estadiamento para um correcto tratamento, com resultados eficazes e efeitos tóxicos mínimos (Ishimaru et al., 2005)

Tratamento

O tratamento dos LH passa pelo recurso à QT, utilizando agentes como a adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina, em combinação com RT (*limited field irradiation*) nos locais mais afectados pela doença. Os estadios iniciais são tratados com dois a quatro ciclos de QT e consolidação com RT, enquanto os pacientes com estadios mais avançados são tratados com seis a oito ciclos de QT e RT complementar nas áreas mais afectadas ou em casos de tumor residual activo (Zapater et al., 2010).

Nos pacientes com linfomas que resistiram à QT primária, recorre-se à utilização de QT de dose elevada e transplante de células estaminais hematopoiéticas autólogas (Connors, 2013).

A cura de grupos específicos de pacientes com LH em estadios avançados, recorrendo unicamente a QT, também já foi documentada, verificando-se que não é necessário o uso de RT em pacientes que tenham respondido completamente ao tratamento com QT, evitando-se assim os riscos associados à RT (Connors, 2013).

O prognóstico dos LH é relativamente bom se a lesão se encontrar localizada na altura do diagnóstico, sendo preferível a combinação de QT e RT, mesmo nos estadios iniciais da doença (Ishimaru et al., 2005). Os pacientes que se encontram em estadios mais avançados recebem QT intensa, seguida por RT, tendo-se verificado uma taxa de cura na ordem dos 80% com estas abordagens (Eichenauer e Engert, 2012).

A sobrevida dos pacientes com LH é melhor que a dos pacientes com LNH; com os protocolos de tratamento actualmente instituídos a variável de prognóstico mais importante nos LH é o estadio e não o tipo histológico, em que cerca de 90% dos pacientes classificados no estadio I e IIA (Classificação de *Cotswold*; Anexo 8) tem uma taxa de cura próxima dos 90% (Whitt et al., 2007).

O prognóstico dos LH tem vindo a melhorar nos últimos anos, devido a protocolos de tratamento estandardizados, que incluem QT e RT, sendo porém necessário efectuar mais estudos com períodos de follow-up extensos, devendo-se realizar todos os esforços para um diagnóstico e tratamento célere (Kämmerer et al., 2013).

Quanto aos pacientes com recidivas, cerca de 50% podem ser curados recorrendo a QT e RT, sendo no entanto rara a cura nos pacientes com múltiplas recidivas, passando a haver uma abordagem meramente paliativa nestes casos. Este último grupo de pacientes, assim como os indivíduos com idades superiores a 60 anos de idade, apresentam um prognóstico pior que os indivíduos mais jovens, sendo necessário adoptar estratégias terapêuticas alternativas (Eichenauer e Engert, 2012).

Diagnóstico diferencial

Deve-se efectuar o diagnóstico diferencial com outras entidades neoplásicas, tal como carcinoma mucoepidermóide, carcinoma adenóide quístico, fibrossarcoma, sarcoma pleomórfico, tumores metastáticos (como cancro da próstata, cancro do pulmão e cancro da mama) e LNH (Darling et al., 2012).

É frequente encontrar casos de LH erradamente diagnosticados como osteomielite e disfunções da articulação temporomandibular (Ishimaru et al., 2005).

Expressão na cavidade oral

É raro o surgimento de LH na cabeça e pescoço, apesar da ocorrência de LNH ser relativamente comum, o mesmo não acontece com esta classe. A apresentação extraganglionar dos LH nos ossos ocorre raramente. Foi reportado (Ishimaru et al., 2005) o caso de um paciente de 39 anos com queixas de trismus e tumefacção dolorosa, associado à articulação temporomandibular (ATM) esquerda. Foi diagnosticado ao paciente, pelo seu dentista, um distúrbio da ATM, tendo sido medicado, não tendo apresentado sinais de melhoras. Posteriormente, após consulta otorrinolaringológica, o paciente foi tratado, novamente sem sucesso, para aquilo que se suspeitava ser uma parotidite. Dado o presente quadro, foi encaminhado para uma unidade hospitalar, onde se verificou que o paciente apresentava um tumor intradérmico na região pré-auricular esquerda, com cerca de 2 cm, assim como a presença de gânglios linfáticos aumentados de volume na região submandibular, bilateralmente. A realização de ortopantomografia demonstrou alterações no côndilo da mandíbula e após a evolução do quadro clínico, decidiu-se efectuar uma biópsia aspirativa com agulha fina, não se tendo chegado a valores que determinassem um diagnóstico. Graças à realização de uma TC e de uma RM (Figura 3 e 4), foi revelada a presença de um tumor destrutivo no côndilo mandibular esquerdo, assim como de gânglios linfáticos cervicais aumentados de volume.

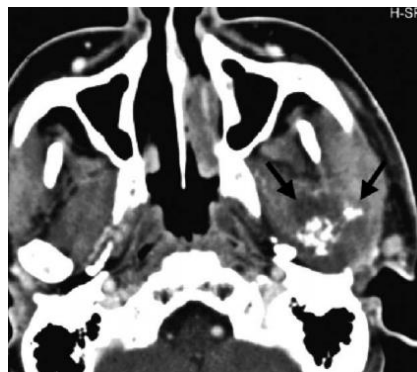


Figura 3 - Tomografia computadorizada do tumor (seta) demonstrando a destruição do côndilo mandibular
Adaptado de (Ishimaru et al., 2005)

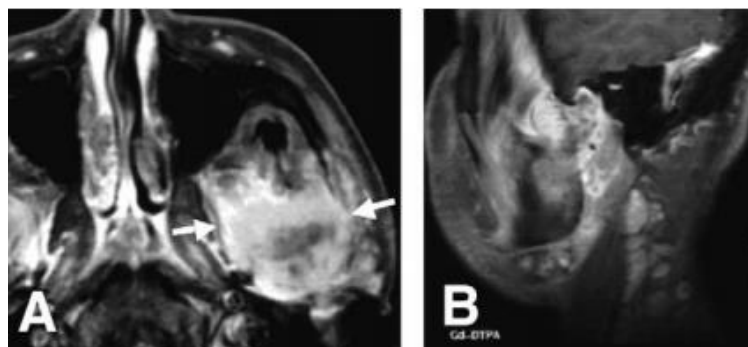


Figura 4 - Ressonância magnética. A, Aumento heterogêneo do tumor (seta) do côndilo mandibular esquerdo; B, Aumento dos gânglios linfáticos da cadeia cervical. Adaptado de (Ishimaru et al., 2005)

A cintigrafia revelou uma captação aumentada na mesma região; dadas as características, realizou-se uma cirurgia exploratória e biópsia. A análise do tecido revelou a presença de células RS e a análise imunoquímica revelou negatividade para CD20, CD43, CD45, CD56 e positividade para CD30, estabelecendo-se o diagnóstico de LH do tipo clássico rico em linfócitos (Ishimaru et al., 2005). O estadiamento da patologia foi efectuado através da Classificação *Cotswold* (Anexo C). Uma vez que o paciente não apresentava sintomas e a biópsia do esterno não demonstrou infiltrado de células neoplásicas, foi enquadrado no estadio IIEA, tendo sido tratado inicialmente com recurso a RT de manto e posteriormente com um ciclo único QT. O *follow-up* não demonstrou a evidência de recorrências da lesão condilar, porém o surgimento de uma lesão no peritoneu determinou a realização de QT e transplante autólogo de células estaminais, que resultou num estado de remissão. Neste caso a lesão condilar precedeu o surgimento dos restantes achados clínicos (Ishimaru et al., 2005). Os casos de LH com apresentação extraganglionar na mucosa oral não são raros, mas no que diz respeito à manifestação de LH primariamente na cavidade oral, sem que haja disseminação da patologia, existe uma franca escassez de casos reportados. O Anexo 9 ilustra um conjunto de casos de LH extraganglionar primário da cavidade oral e a Figura 5 ilustra um dos casos reportados (Whitt et al., 2007).



Figura 5 - Fotografia intra-oral do palato demonstrando tumefacção com ulceração central
Adaptado de (Whitt et al., 2007)

Nos casos ilustrados no Anexo 9, verifica-se uma média de idades na ordem dos 69 anos, com uma incidência idêntica para ambos os sexos, sendo que as lesões clínicas envolviam um conjunto diferente de localizações (palato, língua, pavimento da boca, mucosa alveolar, mucosa vestibular e osso mandibular), manifestando-se de formas diferentes. Após a respectiva análise imunohistoquímica, verificou-se que os casos correspondiam a LH clássicos (Whitt et al., 2007).

A ocorrência de LH primariamente na cavidade oral, sem que haja disseminação generalizada da patologia, é rara; no caso que se reportou (Kämmerer et al., 2013), de um paciente do sexo masculino, 73 anos de idade, verificou-se a presença de uma lesão ulcerada, localizada na

região retromolar esquerda da mandíbula. Após longo período de terapêutica anti-inflamatória, não se verificaram melhoras. Também se havia procedido à extracção do 2.º e 3.º molar do mesmo quadrante, não tendo ocorrido a cicatrização pretendida dos alvéolos; nessa altura o paciente foi encaminhado para uma unidade hospitalar onde, após exame clínico, se verifica uma limitação na abertura da mandíbula (30mm), uma lesão ulcerativa na região retromolar esquerda da mandíbula e não se verificou a presença de linfadenopatias nem tumefacções extra-orais. Após a realização de uma ortopantomografia (Figura 6), verificou-se a presença de uma fraca mineralização no alvéolo associado à extracção do 2º molar mandibular esquerdo, e procedeu-se à realização de uma biópsia, que revelou a presença de tecido inflamatório. Dado o quadro clínico descrito, o paciente foi tratado com terapêutica antibiótica, devido à suspeita de osteomielite da mandíbula, mas novamente sem sucesso. Efectuou-se uma nova biópsia que revelou infecção pelo EBV e granulomatose inflamatória crónica, tendo-se tomado a decisão de repetir a biópsia, abrangendo tecidos mais profundos, incluindo osso, mucosa jugal esquerda e um gânglio linfático submandibular esquerdo, tendo-se verificado que, durante o período de cicatrização, o paciente apresentou episódios subfebris. Procedeu-se à análise histológica e imunohistoquímica (Figura 7) dos tecidos, onde se verificou a presença de um infiltrado composto por linfócitos, plasmócitos, granulócitos eosinofílicos, células epitelióides mononucleares e células multinucleares de grandes dimensões com coexpressão de CD15 e CD30, tendo sido identificadas como células *Reed-Sternberg*.

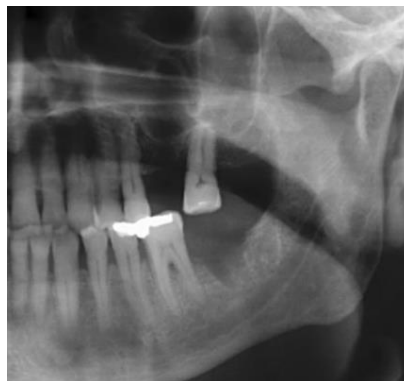


Figura 6 - Ortopantomografia da mandíbula com sinais discretos de osteólise na região do 1.º ao 3.º molar mandibular esquerdo

Adaptado de (Kämmerer et al., 2013)

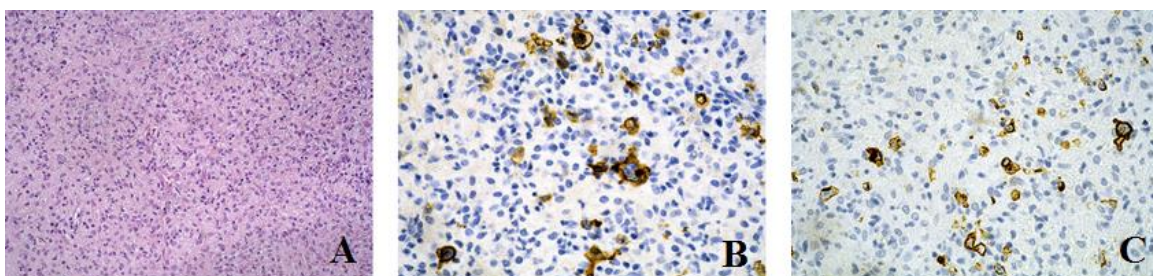


Figura 7- A) Imagem histológica da biópsia; B) Imunopositividade para CD30 e presença de célula RS; C) Imunopositividade para CD15 com presença de diversas células RS

Adaptado de (Kämmerer et al., 2013)

A análise do tecido ósseo (complementada por uma cintigrafia) e do gânglio linfático não demonstrou a presença de infiltração maligna, e graças à examinação histopatológica dos tecidos, que demonstrava infiltrações atípicas, classificou-se a lesão como LH clássico. Devido à diminuta quantidade de tecido, não se procedeu à subclassificação da patologia; as TC à cabeça, pescoço, tórax e abdómen não detectaram lesões suspeitas e dada a presença do envolvimento extraganglionar de duas localizações, sem envolvimento ganglionar, estabeleceu-se a lesão num estadio II (classificação de *Ann Arbor*). Após tratamento, recorrendo a QT e RT, o paciente faleceu devido a sépsis e falência hepática, sendo característico de um estado avançado do LH, a presença de um sistema imunitário atenuado com infecções severas (Kämmerer et al., 2013).

Num outro conjunto de nove casos reportados (Kämmerer et al., 2013) de LH primários da mucosa oral, verifica-se uma média de idades de 61,1 anos (com idades compreendidas entre os 24 e 81 anos), havendo maior afecção do sexo masculino (cinco homens e quatro mulheres) e com manifestação em diferentes localizações; amígdalas palatinas, língua, palato, pavimento da boca, rebordo alveolar posterior da maxila e vestíbulo, verificando-se uma predominância do anel de *Waldeyer*. Relativamente à classe histológica predominante, a maioria dos casos classificam-se como LH clássico, e apenas um caso de LH de domínio linfocítico nodular. A evidência de infecção por EBV verifica-se em apenas um dos casos e o *follow-up* que se efectuou foi de 3 semanas a 6 anos, período durante o qual dois pacientes sofreram recidivas após 17 e 84 meses, e dois pacientes morreram como resultado da doença; após a análise dos casos que resultaram em mortes, o envolvimento ósseo é considerado um parâmetro negativo de prognóstico (Kämmerer et al., 2013).

Linfomas Não-Hodgkin

Os linfomas não-*Hodgkin* (LNH) são tumores do sistema imunitário com diferentes incidências, dependendo da localização geográfica, idade, raça e exposição ao EBV. São classificados, de acordo com as suas características clínicas e citológicas, em grau baixo, médio e elevado de malignidade; os LNH de elevado grau de malignidade afectam principalmente indivíduos jovens, enquanto os de baixo grau de malignidade são mais comuns em pessoas de idade avançada (Otmani e Khattab, 2008). A incidência de LNH aumenta com a idade, ao contrário dos LH que apresentam uma distribuição bimodal (Madana et al., 2012).

Cerca de 10-35% dos casos de LNH surgem primariamente em localizações extraganglionares, tais como rins, pele, testículos, tracto gastrointestinal e osso (Villa et al., 2010).

A seguir ao carcinoma de células escamosas, os LNH são a segunda neoplasia mais comum da cavidade oral, podendo ter origem no tecido linfóide do anel de *Waldeyer*, ou em locais extraganglionares; na cavidade oral os locais mais comuns são o palato duro, vestíbulo e gengiva (Guastafierro et al., 2008). De uma forma geral, a expressão oral dos LNH ocorre secundariamente a uma disseminação sistémica da patologia (Villa et al., 2010).

Aproximadamente 86% dos linfomas são LNH, havendo uma aumento da sua incidência em pacientes com doenças auto-imunes, como por exemplo doença celíaca, supressão imune pelo VIH, artrite reumatóide e síndrome de *Sjögren*. A patologia pode afectar indivíduos em qualquer faixa etária, havendo uma maior incidência em indivíduos do sexo masculino, entre os 20 e 79 anos de idade. Os sinais na cavidade oral são, lesões nos tecidos moles, habitualmente ulceradas, dor, tumefacção, mobilidade das peças dentárias, perda do osso alveolar, parestesia do lábio e fracturas patológicas, sendo os últimos frequentemente associados a lesões ósseas (Villa et al., 2010).

Os LNH no estadio I e II podem ser tratados recorrendo unicamente à RT mas os estadios intermédios, assim como os mais avançados, devem ser tratados com uma combinação de QT e RT (Madana et al., 2012).

Linfomas B

Os linfomas B indolentes, estadio I e II podem ser tratados com imunoquimioterapia, recorrendo a agentes como o rituximab (que corresponde a um anticorpo monoclonal anti-CD20) e ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona (CHOP), assim como com RT (*consolidation field irradiation*). Os pacientes podem ser curados mas a taxa de recorrência é elevada. Os estadios III e IV não podem ser curados por QT e radioterapia (RT) e apenas são tratados se existirem sintomas, fazendo-se a combinação de rituximab com QT, como por exemplo, CHOP (Zapater et al., 2010).

Quanto aos linfomas B agressivos, efectua-se tratamento combinado (CHOP e RT), utilizando-se apenas RT se se tratar de uma fase inicial da doença, caso contrário recorre-se apenas à imunoquimioterapia (Zapater et al., 2010).

Nos linfomas de células B, a infiltração da medula óssea ocorre mais comumente nos tumores indolentes, sendo caracterizada por um padrão de infiltração focal (sendo esta uma característica que os distingue dos linfomas de células T, onde o padrão é habitualmente difuso) (Bain, Clark, e Wilkins, 2010).

Alguns estudos têm tratado pacientes com índices de prognósticos elevados, recorrendo a QT intensa seguida de transplantação autóloga de células estaminais (Zapater et al., 2010).

Finalmente, os linfomas B extremamente agressivos (como é o caso do LB e do linfoma linfoblástico), dada a sua semelhança com a leucemia linfoblástica aguda, têm um tratamento semelhante; vários ciclos de QT combinada, efectuando profilaxia ao sistema nervoso central (SNC), devido à sua elevada taxa de envolvimento. A terapia de manutenção com metotrexato

e mercaptopurina é obrigatória no linfoma linfoblástico. Em casos de elevado risco pode-se ponderar a realização de transplantação de células estaminais (Zapater et al., 2010).

Linfoma B difuso de células grandes

Na classificação da OMS, os linfomas B de células grandes são subdivididos em diversas formas, reconhecendo-se diversas categorias como entidades clinicopatológicas distintas (Bain et al., 2010).

O linfoma B difuso de células grandes (DLBCL) é uma neoplasia de células B linfóides de grandes dimensões, que possuem núcleos com as mesmas dimensões, ou maiores, que as dos macrófagos e linfócitos normais, apresentando um crescimento difuso (Swerdlow et al., 2008).

O DLBCL é o linfoma mais comum, nos adultos, representando 31% de todos os LNH nos países ocidentais; os DLBCL da cavidade oral representam 3-5% dessa percentagem (Bhattacharyya et al., 2010). O DLBCL subdivide-se em diversas variantes morfológicas, subgrupos moleculares, imunofenótipos e entidades clínicas distintas, tal como se pode verificar na classificação da OMS (Anexo 4) (Martelli et al., 2013).

Cofactores

Apesar de se desconhecer a causa para o surgimento de DLBCL, existem algumas substâncias que foram sugeridas como agentes etiológicos, nomeadamente substâncias químicas (pesticidas e fármacos), distúrbios imunológicos, infecções víricas (nomeadamente pelo vírus da hepatite C, VIH, EBV e herpes vírus humano tipo 8). Os DLBCL também podem surgir devido à transformação ou progressão de uma neoplasia de células B, menos agressiva, como por exemplo da leucemia linfocítica, linfoma linfoplasmocítico, linfoma folicular, linfoma da zona marginal e linfoma de *Hodgkin* clássico rico em linfócitos (Martelli et al., 2013).

Epidemiologia

A incidência anual de DLBCL na Europa é de 15-20 casos/ 100,000, representando 31% de todos os LNH nos países ocidentais e 37% das neoplasias de células B, no mundo. A idade média de apresentação é entre os 60-70 anos, apesar de existirem linfomas de células B mais agressivos que surgem em idades médias inferiores (como por exemplo o LB) (Martelli et al., 2013).

O DLBCL (não classificado de outra forma), representa 25-30% dos LNH dos adultos, nos países ocidentais, com maior percentagem de casos em países em desenvolvimento e em

pacientes de idades avançadas. O sexo masculino é mais comumente atingido (Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas

A apresentação clínica, comportamento e prognóstico variam mediante o local extraganglionar onde o linfoma surge, havendo uma manifestação localizada em 20% dos casos. Apenas um terço dos pacientes surge com sintomas sistêmicos (Martelli et al., 2013).

Os pacientes podem apresentar envolvimento ganglionar ou extraganglionar, sendo que 40% da patologia se confina inicialmente a locais extraganglionares; o mais comum é o tracto gastrointestinal (estômago e região ileocecal), verificando-se também em outras estruturas como os ossos, testículos, baço, anel de *Waldeyer*, glândulas salivares, tireóide, fígado, rim e glândula adrenal. O envolvimento da medula óssea verifica-se em 11-27% dos casos. O sintoma que se verifica mais frequentemente, é a presença de um tumor de crescimento exponencial em um ou mais locais ganglionares e extraganglionares (Swerdlow et al., 2008).

Diagnóstico

O diagnóstico de DLBCL deve ser feito através da examinação do tecido obtido através de biópsia excisional (Figura 8), verificando-se a existência da proliferação de células B maduras neoplásicas de dimensões médias a grandes, com núcleos de grandes dimensões (Bhattacharyya et al., 2010).

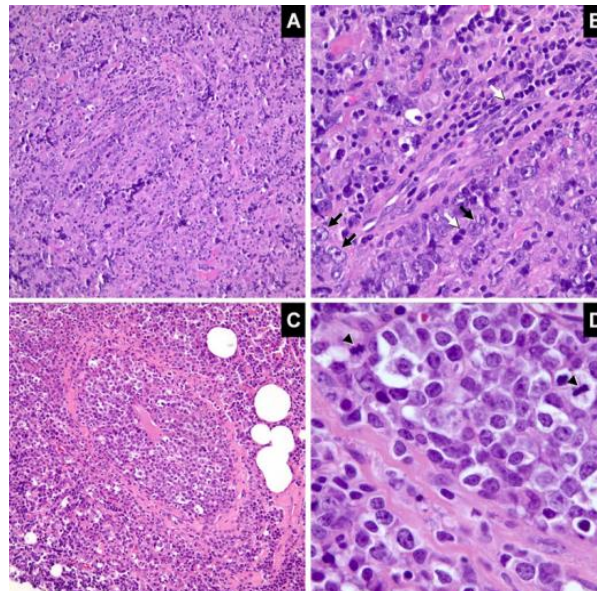


Figura 8 – A) DLBCL da cavidade oral demonstrando infiltração difusa de células linfóides anormais (ampliação x200); B) Linfócitos com núcleos de tamanho anormal (aumentados), verificando-se a presença de células neoplásicas com morfologia imunoblástica; C) Infiltrados linfocíticos difusos e angiocêntricos de células grandes; D) Maior ampliação demonstrando tamanhos nucleares anormais (x1000) Adaptado de (Bhattacharyya et al., 2010).

A avaliação do paciente através de um exame físico e história clínica completos, é fundamental; deve-se verificar a presença de gânglios linfáticos aumentados, examinação do anel de *Waldeyer*, avaliação da presença ou ausência de hepatoesplenomegália, inspecção da pele, detecção de tumores palpáveis e a presença de sintomas B. Relativamente às análises laboratoriais, devem-se realizar análises sanguíneas, verificando com especial atenção o diferencial dos linfócitos, análise da função hepática e renal, níveis de LDH e ácido úrico (para prever potenciais riscos de nefropatia), assim como testes para descartar infecção pelo VIH, vírus da hepatite B e vírus da hepatite C. A biópsia da medula óssea deve ser realizada em todos os pacientes, podendo-se realizar uma punção lombar para verificar o envolvimento subclínico das meninges e uma RM ao cérebro para descartar envolvimento do SNC. A PET é considerada um procedimento indicado para efectuar o estadiamento e avaliar a resposta ao tratamento, uma vez que permite a distinção entre linfoma e necrose ou fibrose em tumores residuais (Martelli et al., 2013).

A análise imunohistoquímica (Figuras 9, 10 e 11) revela imunoreactividade para CD45 (antigénio comum dos leucócitos) e antigénios das células B (CD19, CD20 e CD79a), assim como para Bcl-2, Bcl-6 e MUM1 e negatividade para CD3, CD5 e CD138. O marcador de ciclo celular, que traduz o grau de proliferação dos DLBCL é, à semelhança dos restantes linfomas, o Ki67, que apresenta valores que variam entre os 30-100%; quanto mais elevado for o índice de proliferação, pior será o prognóstico, e os linfomas com Ki67 superior a 80% designam-se tumores agressivos. O recurso a técnicas que perfilassem a expressão genética das lesões linfóides são uma técnica útil, que ajudariam à previsão do prognóstico, mas o seu acesso em contexto clínico não é acessível (Bhattacharyya et al., 2010).

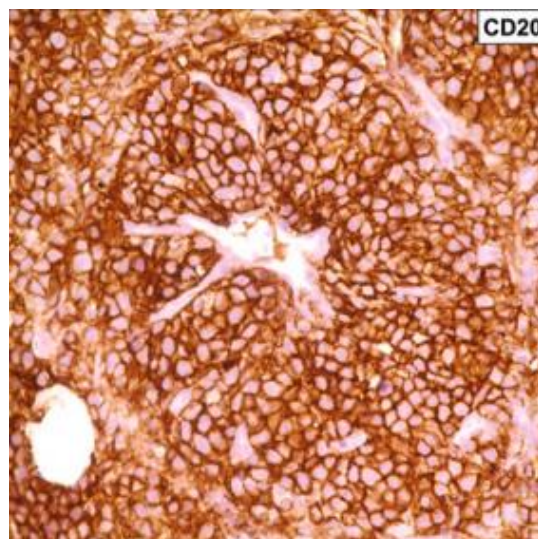


Figura 9 - Estudo imunohistoquímico com positividade para CD20
Adaptado de (Bhattacharyya et al., 2010)

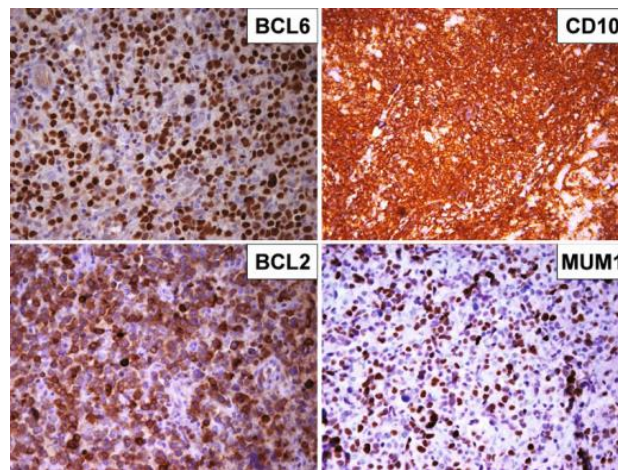


Figura 10 - Positividade para Bcl-6, Bcl-2, CD10 e MUM1
Adaptado de (Bhattacharyya et al., 2010)

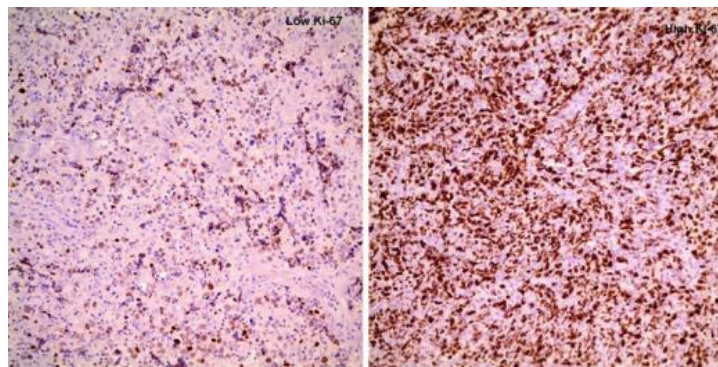


Figura 11 - Estudo imunohistoquímico para Ki-67, demonstrando uma taxa de 40-65%
Adaptado de (Bhattacharyya et al., 2010)

Tratamento

De uma forma geral, o DLBCL tem comportamento agressivo, sendo no entanto, uma neoplasia com potencial de cura, especialmente em pacientes com doença limitada. O tratamento de primeira linha baseia-se no IPI e na idade do paciente, considerando-se três grupos: pacientes idosos (idade superior a 60 anos e IPI de 0 a 3), pacientes jovens de baixo risco (idade inferior a 60 anos e IPI de 0 a 1) e jovens pacientes de elevado risco (idade inferior a 60 anos e IPI de 2 a 3). De uma forma geral opta-se pela combinação de rituximab com QT (CHOP) em períodos de 14 a 21 dias. A RT de consolidação deve ser reservada para pacientes com doença volumosa e que não atingiram resultados com a imunoquimioterapia. Se o paciente apresentar um IPI elevado, indicando níveis elevados de LDH e o envolvimento de mais que uma localização extraganglionar, deve-se efectuar profilaxia para o SNC. Quanto a pacientes com recidivas, sensíveis à QT, o tratamento indicado é QT de alta intensidade, conjugada com transplante autólogo de células estaminais (Martelli et al., 2013).

Apesar da sua agressividade, o DLBCL é altamente curável com recurso a QT com diversos agentes, tendo-se verificado a uma franca melhora na sobrevida dos pacientes, desde que se instituíram terapêuticas recorrendo a CHOP com anticorpo CD20 monoclonal (rituximab) (Swerdlow et al., 2008).

Os pacientes com um baixo grau de risco (avaliado pelo IPI) apresentam uma sobrevida de 5 anos, em 73% dos casos, comparativamente com 26% dos grupos de risco elevado. O tratamento do DLBCL (baseado no IPI), tem originado resultados inconsistentes, o que se atribui à heterogeneidade biológica desta entidade (Bhattacharyya et al., 2010).

Expressão na cavidade oral

A maioria dos linfomas que surgem na cavidade oral tem origem nas células B, sendo o DLBCL o mais comum (Frei et al., 2012). A sua manifestação na cavidade oral é habitualmente a presença de uma hipertrofia gengival assintomática, ou de um tumor que se assemelha a outras alterações patológicas, comumente visualizadas no contexto da consulta de medicina dentária (Ürün et al., 2012) e as localizações mais comuns são o palato duro e o vestíbulo maxilar (Bhattacharyya et al., 2010).

Foi reportado (Frei et al., 2012) o caso de um paciente de 76 anos de idade com queixas de desconforto da sua prótese devido a um aumento de volume na região palatina (Figura 12).



Figura 12 - Aspecto clínico da lesão exofítica e indolor na região do palato duro direito e mucosa vestibular
Adaptado de (Frei et al., 2012)

O exame físico não revelou adenopatias e a sua história clínica não revelava alterações sistémicas. O exame extra-oral revelou uma ligeira assimetria facial direita, enquanto o exame intra-oral revelou uma lesão exofítica na região do palato duro e mucosa vestibular, com extensão até ao palato mole. Realizou-se biópsia da lesão e o exame histopatológico revelou um infiltrado linfóide com elevada actividade proliferativa e com invasão do músculo. Em conjunto com os resultados obtidos através da análise imunohistoquímica, efectuou-se o diagnóstico de DLBCL. A terapêutica escolhida foi QT (CHOP) combinada com rituximab, tendo-se verificado a remissão do tumor (Frei et al., 2012).

Existe também a documentação de um caso (Ürün et al., 2012), de um paciente (53 anos) com queixas de dor dentária e desconforto nas gengivas, a quem foi realizado a exodontia das peças dentárias associadas à lesão (Figura 13). Uma vez que as queixas persistiram, foi

realizada a biópsia, revelando a presença de um infiltrado tumoral; as células apresentavam um núcleo de grandes dimensões, nucléolos proeminentes e citoplasma escasso. A análise imunohistoquímica revelou positividade para CD20, CD45 e negatividade para S100.

A avaliação da cabeça e pescoço, tórax e abdómen através de TC, assim como, a biópsia da medula óssea e as análises laboratoriais, não revelaram alterações. O diagnóstico final foi DLBCL, tendo-se tratado o paciente com QT (CHOP) associada a rituximab, tendo-se obtido a cura (o follow-up realizado foi de 18 meses) (Ürün et al., 2012).



Figura 13 - Fotografia intra-oral demonstrando a lesão gengival do paciente
Adaptado de (Ürün et al., 2012)

O Anexo 10 resume 13 casos reportados (Bhattacharyya et al., 2010) de DLBCL primários da cavidade oral; sete dos pacientes eram do sexo masculino e as idades variavam entre os 38 e 91 anos. Nenhum dos pacientes estavam infectados com VIH, nem demonstrou evidência de imunossupressão. A maioria dos casos surgiu em localizações intra-ósseas da maxila, em torno de alvéolos de dentes extraídos, havendo a ocorrência comum de tumores dos tecidos moles, no vestíbulo maxilar. Sete dos casos apresentaram-se como tumefacções dos tecidos moles, verificando-se seis na maxila e apenas um na mandíbula, sendo o vestíbulo a localização mais atingida. Os tratamentos reportados foram QT, QT+RT, sendo que dois pacientes recusaram tratamento e os dados de três dos pacientes não estiveram disponíveis. A apresentação clínica heterogênea presente neste conjunto de casos é consistente com os restantes casos que se encontram na literatura (Bhattacharyya et al., 2010).

O envolvimento dos maxilares nos LNH é raro, porém quando ocorre é mais frequente o seu surgimento na maxila, sendo também comum a ausência de sinais radiográficos do envolvimento ósseo em 10-20% dos casos; as lesões ósseas que se detectam habitualmente são uma destruição óssea difusa, parecendo um defeito ósseo solitário ou diminuição da margem óssea alveolar, semelhante às imagens radiográficas que se verificam nos pacientes com patologia periodontal; está documentado o caso (Kini, Saha, e Naik, 2009) de um paciente de 55 anos com queixas de aumento de volume indolor no corpo direito da mandíbula (Figura 14).



Figura 14 - Fotografia extra-oral pré-tratamento
Adaptado de (Kini et al., 2009)

O exame extra-oral revelou uma tumefacção difusa na região reportada, indolor à palpação e com uma consistência firme. O exame intra-oral revelou a extensão da lesão desde a região do 2.º pré-molar mandibular direito, até ao 3.º molar do mesmo quadrante. Nenhuma das peças dentárias abrangidas apresentava mobilidade, apenas se verificando a presença de mucosa alveolar de cicatrização, devido à extracção recente do 1º molar mandibular direito. O diagnóstico provisório que se realizou foi de quisto residual e apenas após a realização de ortopantomografia, se verificou a presença de uma lesão lítica no corpo direito da mandíbula. A examinação histopatológica do tecido biopsado, revelou um infiltrado linfocitário atípico, com células de grandes dimensões e núcleos proeminentes. A análise imunohistoquímica revelou-se positiva para CD45 e CD20 e negativa para CD3, tendo-se diagnosticado a lesão como DLBCL. Não se verificou envolvimento sistémico de mais nenhuma localização. A terapia aplicada foi QT (CHOP), tendo-se aplicado 6 ciclos, e após o término do 4.º ciclo a lesão regrediu completamente. O follow-up foi de 18 meses, com controlos periódicos de 2 em 2 meses (Kini et al., 2009).

Linfoma Plasmablástico

O linfoma plasmablástico (LP) é uma variante de linfoma de células grandes, sendo frequente o seu diagnóstico em pacientes infectados pelo VIH, surgindo na mucosa da cavidade oral (Campo et al., 2006), existindo, porém a documentação da sua ocorrência em pacientes não infectados pelo VIH (Sarode et al., 2009).

Cofactores

O LP tem uma clara associação com a imunossupressão, mais particularmente com a infecção pelo VIH e principalmente com os estados mais avançados de imunossupressão (menores contagens de CD4+ e elevadas cargas virais). Está também documentada a associação da

patologia à infecção por EBV, em 60% dos casos (Sarode et al., 2010) e ao herpes vírus humano tipo 8 (HHV8) (Riedel et al., 2008).

Epidemiologia

É difícil estimar a incidência actual do LP a partir da literatura disponível, porém a maioria dos casos tem sido publicada após o ano de 2000, demonstrando um possível aumento da incidência da patologia (Sarode et al., 2010).

O LP tem maior incidência no sexo masculino, numa média de idades de 39 anos (7-86 anos) e cerca de 89% dos casos ocorrem em indivíduos imunodeprimidos. Quanto à localização primária do LP, aproximadamente 66% ocorre na cavidade oral, 34% com envolvimento extra-oral (mais frequentemente no tracto gastrointestinal e pele) e 23% atinge a medula óssea, o que demonstra a natureza agressiva deste linfoma. Antes da instituição da terapia antiretroviral altamente activa (HAART), a incidência de LNH em pacientes infectados pelo VIH era 60-200 vezes superior à incidência em pacientes não infectados; graças à sua introdução na década de 90, obteve-se um declínio na sua incidência (Riedel et al., 2008).

O LP representa 2,6% de todos os LNH associados ao VIH (Hewson, 2011).

Características clínicas

A característica clínica mais marcante do LP é a sua ocorrência na cavidade oral (Figura 15); a maioria dos pacientes surge, primariamente, com uma lesão oral; habitualmente nos tecidos mucosos, com ulceração superficial, com envolvimento da gengiva e palato, apresentando como principais queixas, dor dentária e abscesso dentário. Também podem ocorrer sintomas B típicos dos linfomas (Riedel et al., 2008), verificando-se a sua existência em 33% dos pacientes infectados pelo VIH e em 50% dos pacientes VIH negativos, aquando do diagnóstico (Castillo e Reagan, 2011).



Figura 15 - Aumento de volume gengival na região posterior da mandíbula de um paciente VIH positivo

Adaptado de (Sarode et al., 2010)

Também é possível verificar a ocorrência de envolvimento extra-oral, em pacientes afectados pelo VIH, em localizações como o tracto gastrointestinal, pele e gânglios linfáticos. Cerca de 60% dos pacientes (sejam HIV positivos ou não) apresentam-se num estadio clínico avançado (Castillo e Reagan, 2011).

Diagnóstico

O diagnóstico de LP efectua-se através da análise histopatológica e imunohistoquímica; a aparência histológica é de um infiltrado linfóide monomórfico difuso, com um padrão de crescimento coeso e muitas vezes a arquitectura tumoral sugere uma aparência em céu estrelado, devido aos macrófagos intercalados. As células neoplásicas assemelham-se a plasmablastos, com nucléolos centrados e proeminentes ou múltiplos periféricos. Também se pode verificar a presença de necrose, devido à elevada taxa de *turnover* do tumor. Quanto às características imunofenóticas, surge negatividade para os típicos antigénios de células B (como por exemplo CD20 e CD79a) e positividade para os marcadores de células plasmáticas (CD38 e CD138). O LP demonstra restrição quanto à Ig de cadeias leves (coloração positiva para *lambda* e não para *kappa* é sugestivo de clonalidade) (Riedel et al., 2008).

Tratamento

Os pacientes com LP oral têm sido tratados de forma heterogénea, não existindo protocolos específicos para tratar a patologia (Sarode et al., 2010).

O prognóstico do LP é mau, recorrendo-se ao uso de QT (como por exemplo CHOP ou CHOP+metotrexato), sendo fundamental a manutenção da HAART no paciente infectados pelo VIH (Riedel et al., 2008). Dada a associação com uma contagem de CD4 baixa, a instituição de HAART deve ser iniciada em simultâneo com o diagnóstico de LP (Roschewski e Wilson, 2012). O protocolo deve ser escolhido caso a caso, estando indicada a QT de alta intensidade nos casos onde a patologia esteja disseminada e RT em lesões gengivais localizadas. Existem também casos documentados, onde se recorreu a cirurgia (excisando os tecidos tumorais) seguida de RT (Sarode et al., 2010).

Diagnóstico diferencial

Deve-se efectuar o diagnóstico diferencial de LP com diversas lesões orais expansivas, tal como, lesões malignas; carcinoma e melanoma amelanótico (Sarode et al., 2010), linfomas (LB, linfoma B difuso de células grandes), sarcoma de *Kaposi*, metástases tumorais e infecções (por *actinomyces israelii*, *actinobacillus actinomycetemcomitans* e *streptococci*) (Riedel et al., 2008).

Expressão na cavidade oral

Independentemente do local de origem, o prognóstico de LP oral é mau; a morte ocorre cerca de 1-24 meses após o diagnóstico, com uma sobrevida média de 6 meses (Sarode et al., 2010). O caso reportado (Riedel et al., 2008) de um paciente de 38 anos com queixas de dor dentária, do lado esquerdo da mandíbula, não é o único que se encontra documentado na literatura. Nesse mesmo caso, o paciente referia dor à mastigação, referindo também a existência de uma tumefacção na gengiva e mucosa jugal esquerda. A história clínica revelava que o paciente era VIH positivo, com uma contagem de linfócitos T CD4+ de 186 células por microlitro, 2 meses antes da admissão hospitalar a que foi sujeito; não se verificava a presença de sintomas B. Relativamente ao exame extra-oral, revelou a presença de tumefacção em ambas as glândulas parotídeas e adenopatia cervical anterior. O exame intra-oral revelou uma lesão na gengiva, que se estendia da zona anterior da mandíbula, até à região molar, verificando-se uma lesão semelhante na região maxilar direita. Os exames laboratoriais revelaram um aumento significativo da LDH e a contagem de CD4+ foi de 35 células/microlitro, com uma carga de ARN viral de 287,000 cópias/ml. A TC (Figura 16) da cabeça revelou uma lesão com cerca de 4,1 cm e a infiltração da região esquerda da mandíbula, com aumento de volume dos tecidos moles subjacentes; relativamente às TC realizadas ao tórax e abdómen, verificou-se que existia infiltração dos tecidos em ambas as regiões.



Figura 16 - TC demonstrando várias áreas de infiltração
Adaptado de (Riedel et al., 2008)

A lesão da mandíbula foi biopsada, revelando a presença de infiltrados de células plasmocitóides, de grandes dimensões, com citoplasma abundante, núcleos redondos e nucléolos proeminentes. A análise imunohistoquímica revelou positividade para CD79a e negatividade para CD3, CD10, CD20, CD30, CD45, CD56 e CD138. O índice de proliferação Ki-67 foi de 90%. O recurso à hibridização *in situ* para EBV, revelou-se positivo, enquanto a mesma técnica para Ig *kappa* foi negativo e positivo para Ig *lambda*; graças aos presentes achados, efectuou-se o diagnóstico de linfoma plasmoblástico (Figura 17). Também foi

possível confirmar a infiltração da medula óssea, através de biópsia. Mesmo após o recurso a QT, tendo-se mantido a terapêutica HAART; o recurso a metotrexato intratecal não evitou a progressão da doença para o SNC, tendo-se verificado o óbito do paciente 7 meses após o diagnóstico.

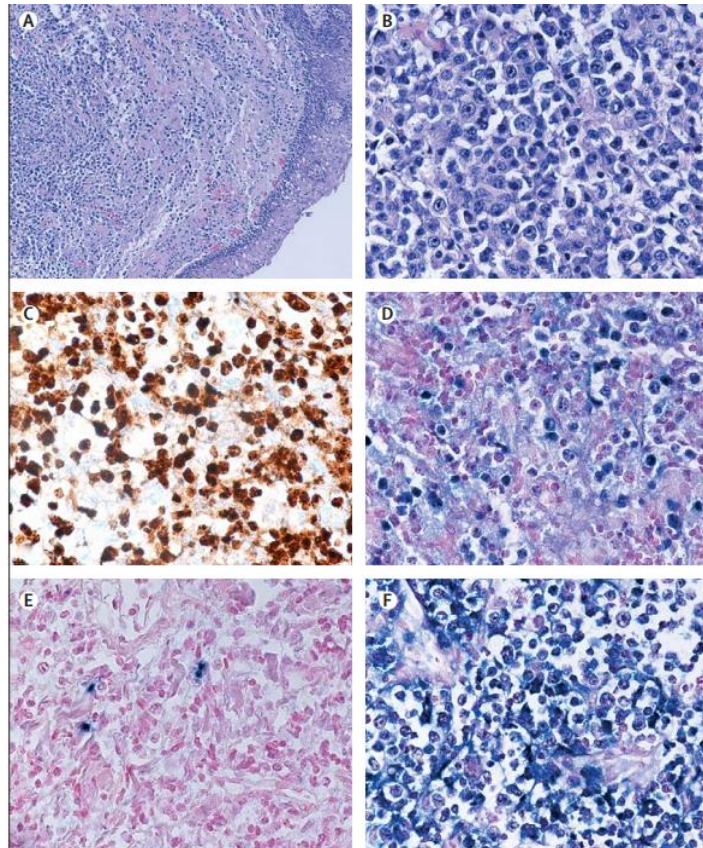


Figura 17 – A) Infiltração plasmocitóide difusa; B) Células atípicas com citoplasma abundante, núcleos redondos e nucléolos centralizados; C) Índice de proliferação cerca de 90% (avaliado pela coloração Ki-67/MIB-1); D) Hibridização *in situ* para EBV positiva nas células neoplásicas; E) Hibridização *in situ* para Ig Kappa negativa nas células neoplásicas; F) Hibridização *in situ* para Ig *lambda* positiva nas células neoplásicas. Adaptado de (Riedel et al., 2008)

Na literatura existe a documentação de diversos casos de LP; o Anexo 12 ilustra alguns dos casos reportados desde 2005 (Sarode et al., 2010).

Verifica-se que indivíduos do sexo masculino, de meia-idade, são mais atingidos e a gengiva é o local mais comumente afectado (Figura 18). Quanto às terapêuticas instituídas, muitos dos casos não dispõe dessa informação, porém verifica-se a combinação de diversas técnicas (QT+RT) em muitos dos pacientes (Sarode et al., 2010).



Figura 18 - Imagem intra-oral da lesão
Adaptado de (Hewson, 2011)

Foi também reportado (Fortuna et al., 2013) o caso de uma paciente de 39 anos, VIH positiva (apresentando uma contagem de linfócitos T CD4+ de 733/microlitro), com uma lesão gengival expansiva ulcerada, que tinha vindo a evoluir há 6 meses; graças à análise histológica e imunofenotípica, efectuou-se o diagnóstico de LP. A paciente recusou tratamento e apenas 13 anos depois voltou a ser consultada; a contagem CD4+ era de 62/microlitro e a carga viral era de 500,000 cópias/ml. A terapêutica instituída foi QT associada a RT e HAART, tendo sido declarado pelos autores a completa remissão clínica da patologia (Fortuna et al., 2013). A figura 19 ilustra o presente caso.

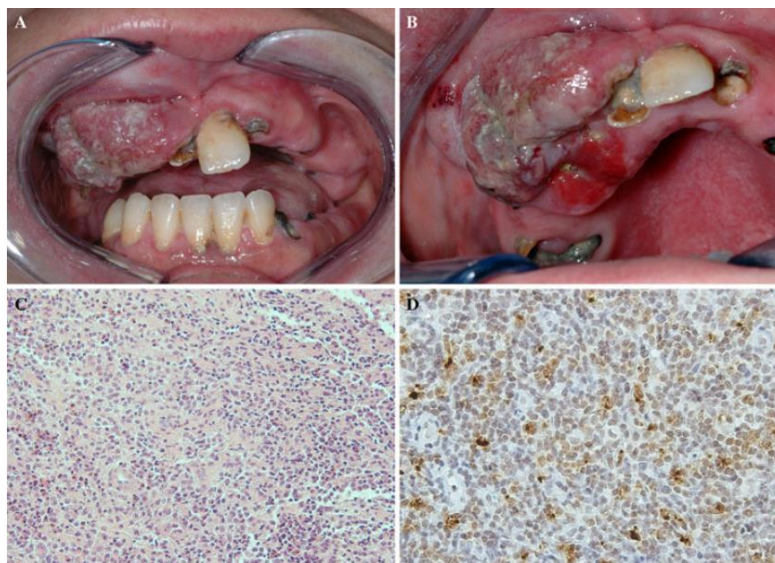


Figura 19 - A) e B) Fotografia intra-oral de tumor gengival que se estende do 1.º incisivo superior direito até ao 1.º molar superior direito, envolvendo a gengiva; C) Exame histológico que revela proliferação difusa de elemento linfóides blásticos de grandes dimensões, com nucléolos proeminentes, citoplasma basófilo, caracterizados por uma forma pleomórfica e binucleada ou plasmablástica; D) Os estudos imunofenotípicos revelaram CD45+, CD79a+; CD20-, CD3-, TdT- e Ki-67 95%. Adaptado de (Fortuna et al., 2013)

Apesar do LP estar fortemente associado ao VIH, existem também casos documentados de pacientes VIH negativos atingidos pela patologia (Tabela 2); habitualmente surgem em pacientes com um estado de imunossupressão subjacente, como por exemplo devido a

transplantes de medula óssea e de órgãos sólidos, assim como a distúrbios auto-imunes (Choi et al., 2013).

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas de LP da cavidade oral em pacientes VIH negativos
QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia Adaptado de (Choi et al., 2013)

Idade média (Anos)	54	Casos
Sexo	M	10
	F	4
Localização	Mandíbula	9
	Maxila	4
	Desconhecido	1
EBV	Positivo	4
	Negativo	5
	Não disponível	5
Tratamento	QT	4
	RT	1
	QT+RT	6
	Desconhecido	3
Resultados	Morto	5
	Vivo	5
	Desconhecido	4

Verifica-se maior taxa de ocorrência no sexo masculino, com uma média de idades de 54,1 anos, havendo predilecção para a mandíbula e a positividade para EBV foi de 44,4%, sendo também documentado pelos autores que a gengiva e mucosa oral são os tecidos mais atingidos (Choi et al., 2013).

Linfoma de Burkitt

No início do século 20, um médico missionário no Uganda, Doutor *Albert Cook*, verificou que existia uma elevada frequência de linfomas e tumores nos maxilares na população infantil. Em 1958, *Denis Burkitt*, trabalhou como cirurgião no mesmo local e documentou diversos casos de crianças que apresentavam tumores de rápido crescimento nos maxilares ou abdómen, tendo sugerido que se tratavam de sarcomas. Em 1960 o patologista *George O'Connor*, concluiu que os tumores tinham origem linfóide, e em 1964 os virologistas *Yvonne Barr*, *Michael Anthony Epstein* e *Bert Achong* identificaram partículas virais nos tecidos tumorais, tendo-o denominado vírus *Epstein-Barr* (EBV). Posteriormente *Burkitt* viajou por África central e oriental, encontrando casos de crianças afectadas em todas as zonas onde existia malária (Molyneux et al., 2012).

O LB foi o primeiro tumor a ser associado a um vírus e um dos primeiros em que se comprovou a ocorrência de uma translocação cromossomal que activa um oncogene (c-MYC)

(Molyneux et al., 2012). O surgimento do LB deve-se à translocação cromossomal do proto-oncogene de mielocitomatose celular (c-MYC) com diferentes genes das cadeias pesadas da Ig, resultando numa expressão excessiva do c-MYC, conduzindo à proliferação monoclonal de células B imaturas (Kikuchi et al., 2012).

Ao analisar a histopatologia e imunohistoquímica, verifica-se que o LB é um LNH de células B maduras extremamente agressivo, sendo o tumor humano com maior taxa de crescimento (Molyneux et al., 2012), tendo um tempo de duplicação de 24-48 horas (Andrade, 2009). O LB tem origem em células do centro germinativo ou em células pós-germinativas (Andrade, 2009). É caracterizado por células monomórficas de tamanho médio com uma taxa de proliferação elevada (Molyneux et al., 2012) (Figura 20). As células neoplásicas possuem um núcleo redondo ou oval, sem pregas ou clivagens e contêm cromatina granular e múltiplos nucléolos basófilos paracentrais. O citoplasma é acentuadamente basófilo e normalmente contém vacúolos de lípidos; verifica-se um padrão de “céu estrelado”, que é característico do LB, e é gerado pela ingestão de corpos apoptóticos pelos macrófagos (Andrade, 2009).

A classificação da OMS classifica-o de em três variantes clínicas: endémico, esporádico e relacionado com imunodeficiência (Tabela 3).

Tabela 3 - Subtipos clínicos de LB
 LB- Linfoma *Burkitt*; t- translocação; VIH- Vírus imunodeficiência humana
 Adaptado de (Molyneux et al., 2012)

Subtipo clínico de LB	Esporádico	Endémico	Relacionado com VIH
Localização	Tumor abdominal (crianças e adultos)	Maxilares e ossos da face (crianças)	Órgãos linfóides (adultos)
Epidemiologia	Europa e EUA	África central e Nova Guiné	Europa e EUA
Incidência	1-3 casos/100.000	10 casos/100.000	6-10 casos/1000
Genética	t(8,14)	t(8,14)	t(8,14)
Serologia EBV	20-30%	97%	20-30%
Sobrevida com tratamento	90%	90%	40%

Os três tipos são semelhantes quanto à morfologia, imunofenótipo e características genéticas (Molyneux et al., 2012). A variante endémica está associada à malária e verifica-se infecção pelo EBV em 95% dos casos; a mandíbula é a localização mais afectada nesta variante de LB (Goto et al., 2012), podendo ocorrer esporadicamente noutros locais (Kikuchi et al., 2012). O tipo esporádico ocorre, predominantemente, na Europa e América do Norte, estando raramente associado à infecção por EBV e não apresenta ligação a aspectos climáticos ou geográficos (Molyneux et al., 2012). Existe também a documentação de casos de LB tipo esporádico no Japão e países ocidentais; as lesões são principalmente extraganglionares, com elevada taxa de tumores abdominais, envolvimento dos ovários, peritoneu, infiltração da medula óssea em 20% dos pacientes e a possibilidade do tumor se converter em leucemia

oncogénese. O EBV induz a imortalização das células B em cultura e existem leituras de titulações de anticorpos EBV elevadas em crianças, previamente ao desenvolvimento da doença. No entanto até hoje ainda se desconhece o mecanismo subjacente à infecção por EBV e o surgimento de malignidades. Apesar do EBV codificar diferentes proteínas latentes essenciais para a imortalização das células B, a proteína EBNA1 é a única consistentemente expressa nos LB endémicos, havendo também a expressão de transcriptases líticas apenas em algumas células. O EBV também promove a instabilidade genómica, desregula as funções dos telómeros e induz danos no ADN das células infectadas (Molyneux et al., 2012).

Relativamente à malária, a hipótese colocada é que causa o aumento do risco de LB endémico através de diferentes mecanismos; aumentando o número de células B infectadas latentes através da sua reactivação viral, da perda do controlo imunitário das células B infectadas latentes e através da indução da translocação MYC, devido a um mecanismo mediado pela activação induzida pela citidina desaminase (Molyneux et al., 2012).

O LB ocorre em pacientes infectados pelo VIH com contagens elevadas de linfócitos T CD4, o que sugere que a imunossupressão não é a causa da malignidade. Crê-se que a infecção pelo VIH afecta as células B através da activação crónica de células B e da desregulação da activação induzida pela citidina desaminase; esta enzima foi detectada em linfócitos periféricos de pacientes infectados com VIH e linfoma mas não se detectou em pacientes infectados com VIH e sem linfoma. A vigilância imunitária comprometida e a desregulação da libertação de citocinas podem promover a sobrevivência de células B com rearranjos cromossómicos induzidos pela expressão aumentada da activação induzida pela citidina desaminase (Molyneux et al., 2012).

O efeito da infecção por VIH no risco de LB do tipo endémico não está definido, havendo diferentes apresentações clínicas e comportamentos tumorais, entre pacientes infectados e não infectados (Molyneux et al., 2012).

Epidemiologia

O LB corresponde a 30-50% dos linfomas em crianças e 1-2% em adultos (Harris e Horning, 2006).

O LB é o cancro mais comum na população pediátrica e em locais onde a malária é holoendémica (África equatorial, Brasil e Papua Nova Guiné) e nas áreas não-endémicas a incidência é mais elevada em indivíduos imunodeprimidos, estando especialmente associado à infecção pelo VIH. O LB foi o primeiro linfoma associado ao VIH (Molyneux et al., 2012).

Na Europa e América do Norte cerca de 1-2% dos linfomas em adultos e 30-40% dos LNH em crianças são LB do tipo esporádico (Molyneux et al., 2012).

O LB relacionado com a imunodeficiência ocorre mais comumente em pacientes infectados pelo VIH, enquanto menos de 40% dos casos na Europa e Estados Unidos da América estão associados ao EBV. Esta variante é mais comum quando a contagem dos linfócitos T CD4 é superior a 200 per μ L, o que se verifica no período inicial da progressão da infecção por VIH.

A sua incidência é de 22 por 100.000 pessoas/ano, nos Estados Unidos da América (Molyneux et al., 2012).

A distribuição do LB endémico corresponde a áreas onde a malária e holoendémica (África e Papua Nova Guiné) e a onde infecção pelo EBV é precoce. A incidência anual estima-se em 40-50 por milhão de crianças com idades inferiores a 18 anos, correspondendo a cerca de metade dos diagnósticos de cancro na infância e a mais de 90% dos diagnósticos de linfoma. A incidência é maior aos 6 anos de idade e a patologia é mais comum no sexo masculino (Molyneux et al., 2012).

O LB esporádico ocorre frequentemente em crianças com uma média de idades dos 6-8 anos, é mais comum no sexo masculino e a sua presença verifica-se na América do Norte, norte da Europa e leste da Ásia, numa incidência de 2 por milhão de crianças com menos de 18 anos (Molyneux et al., 2012).

Nos EUA a incidência anual de LB nos adultos é de 1200 pacientes e cerca de 59% tem uma idade superior a 40 anos de idade (Molyneux et al., 2012).

A idade média de apresentação no LB endémico são os 7 anos de idade, havendo envolvimento maxilar dependente de idade: 75% das crianças afectadas com menos de 5 anos de idade desenvolve tumor maxilar, verificando-se o mesmo em apenas 25% das crianças com mais de 14 anos de idade. Tal facto sugere um efeito estimulante, induzido por factores de crescimento envolvidos no desenvolvimento ósseo e dentário da criança. A maxila é duas vezes mais afectada, podendo ocorrer a afecção de vários quadrantes. No LB esporádico a idade média de apresentação são 14 anos de idade (Valenzuela-Salas et al., 2010).

O LB atinge três vezes mais o sexo masculino (Valenzuela-Salas et al., 2010).

Características clínicas

As características clínicas do LB são diferentes na população adulta e pediátrica; na última a localização anatómica mais comum, em cerca de 60-80% dos casos de LB esporádico, é o abdómen e os sintomas incluem dor abdominal, distensão, náuseas, vômitos e hemorragia gastrointestinal. O segundo local mais comum é a cabeça e pescoço e os sintomas incluem linfadenopatia e envolvimento de diferentes estruturas; nariz, orofaringe e amígdalas palatinas (Molyneux et al., 2012).

Existem localizações menos comuns, tal como o mediastino, o sistema nervoso central, testículos, tiróide e pele (Molyneux et al., 2012).

Quanto ao envolvimento da medula óssea, 20% dos pacientes apresentam infiltração, sendo em alguns casos classificado como leucemia de *Burkitt*, que se caracteriza por uma infiltração extensa da medula, com uma percentagem de blastos superior a 25%, podendo o paciente apresentar como principal queixa dor óssea (Molyneux et al., 2012).

Os pacientes com LB endémico apresentam tumefacções maxilares e periorbitais ou envolvimento abdominal dos tecidos retroperitoneais (rim, ovários e intestinos), e cerca de

15% apresenta incontinência e paraplegia. O envolvimento dos maxilares é comum em crianças, com maior incidência dos 3-7 anos de idade. A infiltração da medula óssea é rara (Molyneux et al., 2012).

Os sinais iniciais de LB são alteração da posição das peças dentárias, dor dentária (devido a infiltração tumoral na polpa), expansão gengival e SNC. Em termos radiográficos, o tumor surge como uma lesão radiotransparente com perda da lâmina dura (Valenzuela-Salas et al., 2010).

Na população adulta os sintomas de LB são a perda de peso, suores nocturnos e febre sem causa; a doença extraganglionar é comum, especialmente na medula óssea (verificando-se em 70% dos casos) e no SNC (40% dos casos) (Molyneux et al., 2012).

Diagnóstico

O diagnóstico de LB deve ser confirmado através de análise microscópica e imunocitológica; recomenda-se que a abordagem passe pela remoção e examinação do tecido, podendo a amostra ser um gânglio linfático superficial ou fluido pleural. É preferível a biópsia excisional do gânglio linfático, em vez da biópsia por aspiração com agulha fina, uma vez que a última pode não fornecer o material necessário para todos os estudos (Molyneux et al., 2012).

Quando existe a suspeita de LB deve-se efectuar um hemograma, análise dos electrólitos e ureia, análise da função hepática, análise dos tempos de coagulação, análise de envolvimento ou disfunção renal e hepática, análise da lactato desidrogenase e urato (para análise do *turn-over* tumoral) e se existe infecção pelo EBV ou VIH (Molyneux et al., 2012). Recomenda-se a realização de uma radiografia ao tórax para descartar a presença de gânglios linfáticos mediastínicos com ou sem efusões pleurais (principalmente antes do uso de anestesia). A realização de Tomografia Computadorizada (TC) ao tórax e abdómen permite avaliar a extensão da doença e pode ser realizada após a biópsia, desde que não se suspeite de obstrução das vias aéreas. Na TC o LB surge como uma lesão osteolítica de grandes dimensões, na maxila ou perto do ângulo da mandíbula, associado a um tumor de tecido mole sem matriz osteóide ou cartilaginosa (Zapater et al., 2010). A tomografia por emissão de positrões (PET) é recomendada mas não possui carácter obrigatório (Molyneux et al., 2012). Recomenda-se o recurso a mais que uma ferramenta radiográfica, uma vez que o diagnóstico não é possível se não se recorrer a diferentes meios complementares (Niizato et al., 2010).

Através do estudo imunohistoquímico é possível verificar as características associadas ao LB; as células neoplásicas expressam, de forma moderada a forte, IgM de superfície, antigénios B (CD19, CD20, CD22 e CD79a), de forma forte CD10, Bcl-6, CD38, CD77 e CD43. Quanto ao índice de proliferação (Ki67) varia entre 90-100% e a marcação para Bcl-2 deve ser negativa, porém em 20% de pacientes adultos pode ser positiva; nos casos em que tal se verifique, devem-se identificar as restantes características do LB, nomeadamente a translocação que o caracteriza e a ausência de translocações do Bcl-2 ou do Bcl-6, que tem carácter obrigatório. As células neoplásicas são negativas para TdT e para a Ciclina D1. A

marcação imunohistoquímica para MYC não é completamente específica para o LB (tendo sido encontradas em outros linfomas de células B) (Molyneux et al., 2012). No entanto, o rearranjo do seu gene (8q24) com o gene da cadeia pesada da imunoglobulina (14q32), em 80% dos casos, é emblemático para o LB e pode ser detectado através da hibridização *in situ* fluorescente (FISH) (Andrade, 2009). Em cerca de 15% dos casos esta ocorre com o gene da cadeia leve *kappa* (2p11) e em 5% dos casos com o gene da cadeia leve *lambda* (22q11) (Andrade, 2009).

É importante referir que o ponto de quebra do cromossoma 8 e do 14 varia consoante a variante do LB; em 10% dos casos a translocação do gene MYC pode não ser demonstrada por FISH e existem casos raros em que o rearranjo pode estar ausente (Andrade, 2009).

Após a confirmação do diagnóstico, deve-se fazer a examinação da medula óssea através de aspirados bilaterais e biópsia com trefina, assim como a examinação do fluido cerebrospinal para verificar a presença de células malignas (Molyneux et al., 2012).

Tratamento

O LB é rapidamente fatal se não for tratado, sendo curável com quimioterapia (QT) intensiva; tipicamente utilizam-se doses elevadas de ciclofosfamida e antimetabolitos, assim como QT intratecal. Os adultos com LB beneficiam do tratamento agressivo designado para as crianças, mas nem sempre toleram os efeitos secundários da quimioterapia (Harris e Horning, 2006).

O tratamento do LB, na população pediátrica, é guiado pelo estudo FAB/LMB, que resulta da cooperação entre diferentes instituições dedicadas ao estudo do cancro, e consiste em citoredução inicial com ciclofosfamida, prednisolona e vincristina, seguido por quimioterapia intensiva em diferentes combinações; o risco de lise tumoral é elevado nos primeiros dias mas o uso de urato oxidase reduz os efeitos substancialmente, sendo fundamental a existência de medidas de apoio aos pacientes durante este período (Molyneux et al., 2012).

Nos adultos efectua-se uma terapia agressiva em doses elevadas; nos EUA o regime passa pela utilização de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e metotrexato, alternando com ifosfamida, etoposido e citarabina. Em pacientes com idades superiores a 75 anos, que não tenham indicação para efectuar terapia intensa, efectua-se tratamento paliativo (Molyneux et al., 2012).

Os resultados têm sido francamente positivos na população pediátrica, mas com prognóstico reservado em adultos, principalmente em idosos e pacientes infectados pelo VIH. No futuro a terapêutica com anticorpo monoclonal adjuvante com rituximab perspectiva melhores resultados com menos efeitos tóxicos (Molyneux et al., 2012).

Nos pacientes HIV-positivos a terapêutica antiretroviral tem permitido o uso de quimioterapia em doses elevadas, havendo uma maior taxa de sobrevivência se a contagem de linfócitos T-CD4 for elevada (Molyneux et al., 2012).

A terapêutica é guiada pelo estadiamento clínico e histopatológico, e por sua vez o prognóstico é determinado pelo estadiamento, que inclui a extensão da doença; no caso do LB pediátrico utiliza-se comumente a Classificação de *Murphy* (Anexo 15). No futuro, através do perfil molecular e da percepção da causa do LB, será possível efectuar uma terapia alvo com uma taxa de cura elevada e menos efeitos tóxicos; os potenciais alvos são o oncogene MYC, inibidores da ADN metiltransferase, inibidores da cinase ciclina-dependente e inibidores proteossómicos (Molyneux et al., 2012).

É necessário que os profissionais de saúde contemplem a toxicidade excessiva associada ao tratamento, reconhecendo o risco de interações medicamentosas com os regimes de HAART (Kaplan, 2012).

Diagnóstico Diferencial

O LB deve fazer diagnóstico diferencial com o linfoma B difuso de células grandes, linfoma linfoblástico, linfoma de células do manto (variante blastóide) e hiperplasia folicular florida (Andrade, 2009).

A distinção histológica entre linfoma B difuso de células grandes (DLBCL) e LB por vezes é difícil, especialmente em adultos, devido às características morfológicas e imunohistoquímicas que se sobrepõem entre ambos; a característica patológica do LB é que as células são de dimensões menores que as dos histiócitos. É fundamental distinguir as duas entidades uma vez que requerem tratamentos diferentes. A classificação de neoplasmas linfóides de 2008 da OMS incluiu a categoria linfoma de células B, inclassificável, com características intermédias entre DLBCL E LB (Kikuchi et al., 2012).

Expressão na cavidade oral

A maioria dos casos de LB na cavidade oral surge na população pediátrica, sendo com maior frequência do tipo endémico, associado à imunodeficiência ou tendo surgido como envolvimento secundário (Kikuchi et al., 2012).

LB associado ao VIH

Encontram-se documentados diversos casos de LB com expressão na cavidade oral (Anexo 13), estando estes fortemente associados à infecção pelo VIH (Goto et al., 2012).

O risco de LB é 261-1000 vezes mais comum em pacientes com VIH do que na população geral. A manifestação oral de LB associado ao VIH é mais frequente em homens, com uma média de idades de 41anos (Goto et al., 2012).

Os casos enumerados no Anexo 13 demonstram que a localização oral mais afectada por LB associado ao VIH, é a gengiva (Goto et al., 2012).

Quanto ao prognóstico, verifica-se uma elevada taxa de mortalidade associada à progressão da doença, porém a HAART melhora os resultados uma vez que ajuda os pacientes a tolerarem a QT de alta intensidade e previne infecções oportunistas (Goto et al., 2012).

Os LB podem manifestar-se de diversas formas na cavidade oral. Reportou-se (Goto et al., 2012) o caso de uma paciente do sexo feminino, 45 anos de idade, apresentou como sintomas um aumento de volume na região mandibular direita, associada a um tumor com crescimento progressivo e rápido, apresentando também gânglios linfáticos palpáveis nas regiões submandibulares bilaterais. Ao exame extra-oral apresentava assimetria facial causada pela tumefacção e no exame intra-oral verificou-se a existência de uma lesão exofítica, elástica e com superfície necrótica, com aproximadamente 55x35 mm de diâmetro, na gengiva mandibular direita (Figura 21) e mobilidade dentária grau II associada aos 2.ºs e 3.ºs molares da mesma região (Goto et al., 2012).

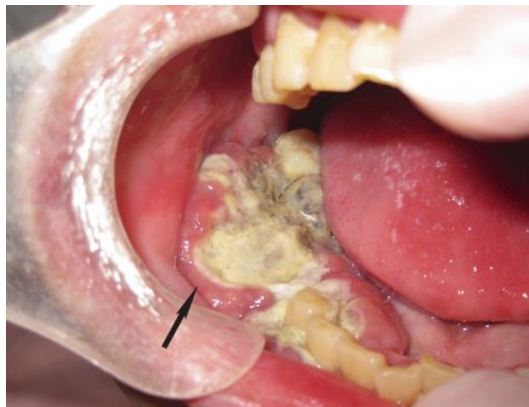


Figura 21 - Imagem intra-oral demonstrando eritema gengival, ulceração, supuração e tumefacção (seta) na superfície vestibular e lingual da mucosa oral. Adaptado de (Goto et al., 2012)

Na ortopantomografia foi possível verificar destruição óssea irregular do rebordo alveolar, estendendo-se de canino a 3.º molar (Figura 22) (Goto et al., 2012).



Figura 22 - Ortopantomografia com perda óssea irregular no rebordo alveolar direito da mandíbula
Adaptado de (Goto et al., 2012)

A TC mostrou a lesão óssea destrutiva, que se estendia desde o tecido subcutâneo do maxilar direito até ao pavimento da boca, e o aumento de diversos gânglios linfáticos na área cervical (Figura 23) (Goto et al., 2012).

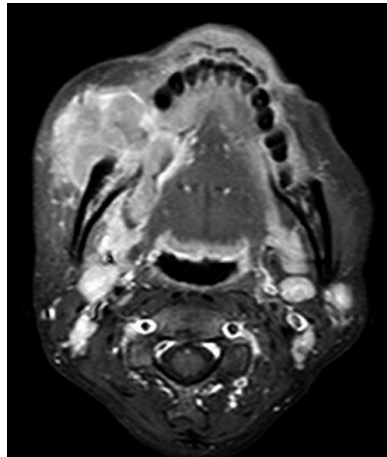


Figura 23 - Ressonância magnética com tumor da gengiva mandibular direita e destruição óssea
Adaptado de (Goto et al., 2012)

Os exames laboratoriais revelaram uma redução na contagem da série branca, vermelha, hemoglobina e hematócrito, não tendo havido outras alterações laboratoriais a assinalar (Goto et al., 2012).

Após a realização da biópsia e examinação histopatológica, verificou-se uma proliferação neoplásica de células linfóides de tamanho uniforme e de macrófagos com aparência de “céu estrelado” e a análise imunohistoquímica foi negativa para CD3, CD5, ciclina D1 e Bcl-2, tendo sido positiva para CD10, CD79a, CD20 e Bcl-6. O índice de proliferação Ki-67 foi de 98% e através de hibridização *in situ*, detectou-se a presença de EBV. Quanto à translocação MYC, esta foi detectada através de hibridização *in situ* fluorescente. Dado a positividade da paciente para anticorpos-VIH e o recente diagnóstico de LB, diagnosticou-se a infecção pelo VIH, e em casos em que surjam um tumor gengival com suspeitas de malignidade, deve-se

efectuar uma análise do estado geral do paciente e da sua função imunitária (Goto et al., 2012).

LB endémico

O LB é endémico em África, sendo frequentemente diagnosticado em crianças e jovens adultos, atingindo os maxilares e o abdómen (Balasubramaniam et al., 2009).

Num estudo efectuado em Marrocos sobre a distribuição de LNH na cavidade oral, verificou-se que 8% corresponde a LB. A média de idades rondava os 6-7 anos, com predominância no sexo masculino. Os principais sintomas eram a presença de uma lesão gengival (ulcerada ou não), associada a dor dentária, mobilidade dentária ou alteração de posição das peças dentárias (em 100% dos casos), dor abdominal (68%), paralisia nervosa (28%) e tumefacção orbital (21%). Verificava-se com menos frequência epistaxis, otalgia e trismus (Otmani e Khattab, 2008).

Os exames radiográficos apresentavam lesões líticas pouco delimitadas e rarefacção óssea. A maxila foi a localização mais afectada pela invasão tumoral, sendo a região pré-molar e molar as mais frequentemente afectada e podendo haver, em menor grau, envolvimento dos seios perinasais e órbita. A maioria dos casos (89%) envolvia uma segunda localização (como por exemplo o rim, fígado e mesentério), havendo apenas uma pequena percentagem de tumores isolados na cavidade oral (11%) (Otmani e Khattab, 2008).

O envolvimento da medula óssea e SNC foi de 43% e 41% de pacientes, respectivamente. Após a terapêutica 59% dos pacientes entraram em remissão, enquanto 35% não responderam ao tratamento e faleceram com uma média de 48 dias após admissão. Efectuou-se um *follow-up* de 45 meses, tendo-se verificado uma taxa de 54% de sobreviventes, considerados de longo termo, com 100%, 91% e 27%, para os estádios II, III e IV, respectivamente, (de acordo com a classificação de *Murphy*, Anexo 15). Nos pacientes em que se verificou envolvimento da medula óssea e SNC, a taxa de sobrevivência foi de 0% (Otmani e Khattab, 2008).

LB Esporádico

No LB esporádico o envolvimento dos maxilares ocorre apenas num reduzido número de casos, visto que normalmente se apresenta como um tumor abdominal que envolve os gânglios linfáticos mesentéricos ou a região ileocecal (Balasubramaniam et al., 2009).

Foi reportado (Kikuchi et al., 2012) o caso de uma paciente de 61 anos de idade com queixas de parestesia do lábio inferior e dor associada aos molares mandibulares esquerdos, tendo sido medicada com antibiótico. Após algumas semanas a paciente surgiu novamente na consulta apresentando trismus e tumefacção associado ao lado esquerdo da sua face (Figura 24) (Kikuchi et al., 2012). Existem mais casos reportados de LB que foram erradamente diagnosticados como infecção odontogénica (Balasubramaniam et al., 2009).



Figura 24 - Fotografia extra-oral revelando tumefacção no lado esquerdo da face
Adaptado de (Kikuchi et al., 2012)

A realização da ortopantomografia não revelou evidências de osteólise e a TC demonstrou a presença de um tumor de tecido mole nos músculos masseter esquerdo e pterigoideu medial. À palpação não se detectou gânglios linfáticos com volume aumentado e os exames laboratoriais não continham alterações. Graças à realização de biópsia incisional e posterior análise histopatológica, foi possível observar a presença de infiltração linfóide nas fibras musculares; as células apresentavam um tamanho médio, núcleos redondos, citoplasma escasso e padrão em “céu estrelado” (Kikuchi et al., 2012).

A análise imunohistoquímica revelou células linfóides fortemente positivas para CD10, CD20, CD79, Bcl-6 e Ki-67, mas negativas para CD3, Bcl-2, CD5, CD30, CD99, transferase desoxinucleotidil (TdT), ciclina D1 e infecção pelo EBV. A hibridização *in situ* fluorescente demonstrou rearranjos no gene MYC e a posterior examinação da medula óssea e líquido cerebrospinal não revelou infiltração (Kikuchi et al., 2012).

O caso clínico previamente descrito não é o único descrito na literatura; documentou-se (Balasubramaniam et al., 2009) também o caso de uma paciente com queixas de aumento de volume intra-oral na região mandibular direita e ulceração, tendo sido diagnosticado à paciente uma infecção odontogénica com posterior medicação antibiótica. No entanto os sintomas persistiram e a paciente manifestava dor, tumefacção, hemorragia, febre e trismus; foi novamente medicada com antibiótico e terapêutica de suporte. Dada a evolução dos sintomas, foi finalmente encaminhada para uma unidade hospitalar. A história clínica incluía sinais como febre, disfagia, disфонia e hematomas nas coxas e petéquias nos braços e abdómen. No exame intra-oral visualizou-se eritema gengival, ulceração, supuração e tumor (Balasubramaniam et al., 2009).

As alterações laboratoriais passaram pela presença de 40% de células mononucleares atípicas, na contagem dos glóbulos brancos. A análise histológica da biópsia incisional realizada à lesão revelou a proliferação difusa de linfócitos com núcleos redondos a irregulares, citoplasma escasso e múltiplos nucléolos de reduzidas dimensões. A TC revelou gânglios linfáticos axilares aumentados de volume (Balasubramaniam et al., 2009).

Na biópsia efectuada à medula óssea verificou-se a substituição da hematopoiese normal por um infiltrado de linfócitos neoplásicos idênticos aos que se encontraram na biópsia gengival (Balasubramaniam et al., 2009).

Existe a documentação do caso de um paciente de 5 ano (Figura 25), com características semelhantes ao que foi previamente descrito (Valenzuela-Salas et al., 2010).

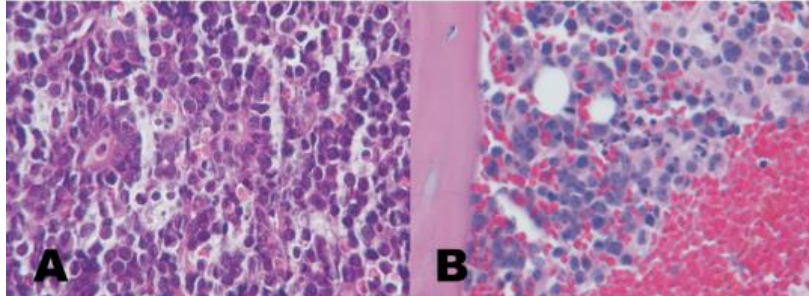


Figura 25 – A) Imagem histológica da biópsia à lesão oral, contendo proliferação difusa, linfócitos de dimensões médias-grandes, com núcleos redondos a irregulares, múltiplos nucléolos periféricos de reduzidas dimensões e citoplasma escasso; B) Imagem da biópsia efectuada à medula óssea, revelando substituição da hematopoiese normal, devido a infiltrado difuso monótono de linfócitos. Adaptado de (Valenzuela-Salas et al., 2010).

Os estudos imunohistoquímicos (Figura 26), revelaram uma população de células CD20+, CD79a+ e que expressavam os marcadores de centro germinal CD10 e Bcl-6, sendo negativos para Bcl-2. As células revelavam também uma elevada expressão de Ki67 e negatividade para TdT.

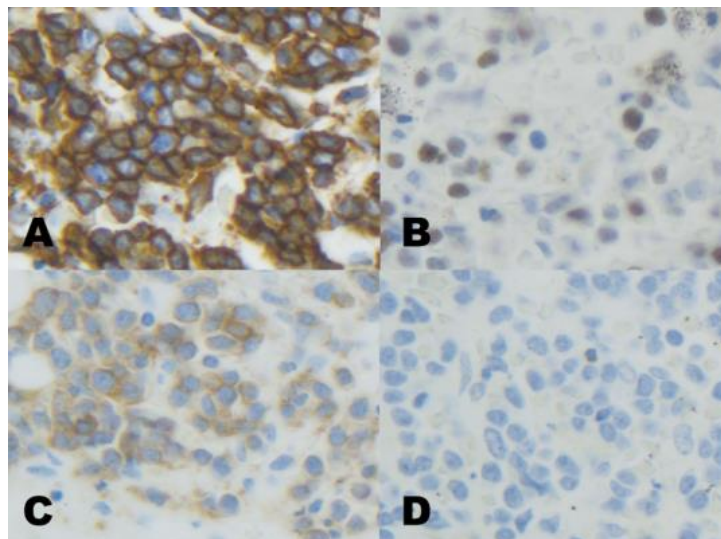


Figura 26 - Estudos imunohistoquímicos células B CD20+; A) Com expressão do marcador de centro germinal (Bcl-6); B) CD10+; C) Bcl-2-; D) imagem consistente com derivação do centro germinal. Adaptado de (Valenzuela-Salas et al., 2010).

O diagnóstico final de LB foi feito através do recurso a hibridização *in situ* fluorescente que revelava a translocação do MYC.

Nos presentes casos, foi considerado a infiltração leucémica, uma vez que ocorreu envolvimento da medula óssea, estando também presentes células neoplásicas no sangue periférico, mas dada a negatividade para TdT nas biópsias realizadas no tecido oral, indica que são neoplasmas de linfócitos B maduros e não linfoblastos (Balasubramaniam et al., 2009).

Existem anormalidades que se manifestam na cavidade oral, tal como a hipoestesia do nervo alveolar inferior, que devem ser consideradas potenciais sintomas prodromais de LB. Existe registo do caso (Niizato et al., 2010) de um paciente de 16 anos de idade, apresentando como queixas dor à mastigação, hipoestesia mentoniana bilateral e febre baixa. À palpação apresentava um gânglio submandibular com volume aumentado e após exame intra-oral verificou-se a presença de mobilidade dentária nos molares mandibulares, não havendo sinais de doença periodontal ou destruição óssea significativa. Os exames laboratoriais revelaram níveis elevados de LDH e de receptor-IL2. Após a realização de ortopantomografia verificou-se uma diminuição da espessura da lâmina dura e destruição do rebordo alveolar na região pré-molar e molar da mandíbula. A TC não revelou alterações, porém a cintigrafia revelou acumulação na medula óssea e rim. De seguida efectuou-se examinação da medula óssea, revelando a proliferação linfocítica. Graças ao recurso à examinação imunológica, verificou-se que se tratava de um caso de LB; positividade para CD10, CD20 e CD79a, e negatividade para CD3 e Bcl-2 (Niizato et al., 2010).

A paralisia do nervo mentoniano, também conhecida como síndrome do queixo dormente (NCS), apenas se apresenta como o sintoma inicial em raros casos; para além do caso previamente descrito, no Japão apenas se documentaram quatro casos e três deles apresentavam tumor visível na cavidade oral. O 4.º paciente também demonstrou NCS bilateral com perda de espessamento da lâmina dura e destruição do rebordo ósseo alveolar (Niizato et al., 2010).

O mecanismo que relaciona a progressão do linfoma e a paralisia nervosa mentoniana continua por esclarecer, podendo estar relacionada com a infiltração linfocitária heterotípica, localizando-se na medula óssea da mandíbula, produzindo alterações na membrana periodontal e conduzindo à degeneração nervosa por compressão (Niizato et al., 2010).

Linfoma da zona marginal extranodal do tecido linfóide associado à mucosa

A OMS contempla três tipos de linfomas que se designam “linfomas da zona marginal”; ganglionar, esplénico e do tecido linfóide associado à mucosa (Bain et al., 2010).

Um dos LNH que surge, primariamente nas mucosas é o linfoma da zona marginal extranodal do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) (E Campo et al., 2006).

O tecido linfóide associado a mucosas (MALT) é definido como aglomerados não encapsulados de linfócitos, que se encontram no tecido mucoso do tracto aerodigestivo; é

constituído por linfócitos, podendo estar presentes células plasmáticas e macrófagos e desempenha um importante papel na regulação da imunidade das mucosas (Anacak et al., 2012).

Os linfomas que surgem a partir do MALT foram descritos pela primeira vez em 1983, por *Isaacson e Wright*, tendo sido reconhecidos como entidade em 1994 na classificação *REAL* dos linfomas (Anacak et al., 2012).

Estes LNH extraganglionares de células B tem carácter indolente, mantendo a sua presença no local de origem por longos períodos, sendo muitas vezes confundidos com processos inflamatórios, porém, demonstram heterogeneidade de comportamento no tracto gastrointestinal (podendo afectar diferentes locais) e com especial ocorrência na cabeça e pescoço (Keszler et al., 2013).

Alguns dos locais extraganglionares que podem ser envolvidos são o estômago, ou outros órgãos do tracto gastrointestinal, tracto respiratório e pele (Anacak et al., 2012).

O termo linfoma MALT continua a ser aceite, porém a classificação da OMS classifica-o como linfoma de células B marginal extraganglionar, visto que se pretende incluir linfomas idênticos em órgão epiteliais não mucosos, como as glândulas salivares, pulmões, mamas, tiróide e órbita (Yamagata et al., 2008).

O linfoma MALT é o tipo histológico mais comum de linfoma que atinge as glândulas salivares; de uma forma geral, os linfomas representam 1 a 4% das neoplasias das glândulas salivares, sendo a glândula parótida a localização mais atingida (Hashimoto et al., 2008). Apesar das glândulas salivares não conterem MALT, podem adquirir linfócitos como resultado de uma inflamação crónica, induzida por distúrbios auto-imunes (Anacak et al., 2012).

Os linfomas MALT ocorrem com frequência em pacientes com síndrome de *Sjögren* (SS); esta é uma patologia auto-imune crónica que afecta as glândulas exócrinas e outros órgãos, havendo a produção de anticorpos circulantes. Ao ocorrer infiltração linfocítica das glândulas salivares e lacrimais, ocorre a perda progressiva do parênquima glandular com consequente diminuição da função, traduzindo-se numa hipossalivação crónica e queratoconjuntivite (Keszler et al., 2013).

Sugere-se que a inflamação auto-imune que se verifica em determinadas patologias; síndrome de *Sjögren*, doença celíaca, doença de *Crohn* e tiroidite de Hashimoto (Bombeccari et al., 2011), demonstram um papel importante no desenvolvimento deste tipo de linfoma, sendo que a inflamação crónica também pode induzir o seu surgimento (comprovado pela associação entre infecção por *Helicobacter pylori* e linfoma MALT gástrico) (Anacak et al., 2012).

Epidemiologia

Os linfomas MALT representam 7-8% de todos os linfomas células B, sendo mais comuns em indivíduos com mais de 60 anos de idade (Ryu et al., 2009) e em mulheres (Bombeccari et al., 2011).

A incidência de linfomas em pacientes com SS varia entre 5,5 a 10%, sendo na maioria dos casos de linfomas MALT (Keszler et al., 2013).

A sobrevida de pacientes com linfomas MALT, a 5 anos, é de 80-95%, visto que o tumor tem uma resposta positiva à terapêutica (Yamagata et al., 2008).

Os linfomas MALT pediátricos têm características semelhantes aos dos adultos, havendo um maior número de casos no sexo feminino (Ryu et al., 2009).

Características clínicas

A aquisição de linfomas MALT é induzida pela presença de doenças auto-imunes e distúrbios inflamatórios crônicos, que resultam numa acumulação de tecido linfóide em locais onde a sua presença não é comum (Yoshida, Kamatani, Kondo, e Shintani, 2011)

Os linfomas MALT são localizados, têm uma evolução clínica indolente, sendo raro o envolvimento dos gânglios linfáticos e da medula óssea. As características são idênticas nos adultos e em crianças, sendo extremamente raros os linfomas MALT associados a crianças com distúrbios imunológicos ou imunodeficiências. Algumas das características que ajudam a distinguir a população adulta da pediátrica são: falta de condições sistêmicas predisponentes e adenopatias localizadas assintomáticas, na cabeça e pescoço (Ryu et al., 2009).

Diagnóstico

O diagnóstico de linfoma MALT efectua-se recorrendo à análise histológica de tecido obtido através de biópsia, que revela pequenas células B heterogéneas, incluindo células de zona marginal, pequenos linfócitos, imunoblastos e células centroblasto-*like*. Também se podem visualizar folículos reactivos e as células B marginais habitualmente infiltram o epitélio e formam lesões linfoepiteliais (Yamagata et al., 2008). Recorre-se também à determinação do imunofenótipo, presença de Ig ou rearranjos genéticos no Bcl-2 para efectuar o diagnóstico. Aquando de uma infiltração marcada de células mononucleares, deve-se recorrer a técnicas imunohistoquímicas (Keszler et al., 2013). O imunofenótipo mais comum nos linfomas MALT é a positividade das células linfóides atípicas para CD20, CD79a, CD43 e Bcl-2, e a negatividade para CD3, CD10 e ciclina D1. O marcador de proliferação Ki-67 apresenta uma taxa de 5-40% (Yoshida et al., 2011).

Tratamento

O tratamento para linfomas MALT localizados na cabeça e pescoço é o recurso a QT ou RT (Keszler et al., 2013). Não é necessário efectuar a prevenção de recorrências com QT sistémica, porém a avaliação periódica, a nível local e sistémico, durante longos períodos de tempo, está indicada. Recentemente tem sido reportada a eficácia de imunoterapia com rituximab, no tratamento desta patologia (Niscola et al., 2009). Alguns casos de linfoma associado a MALT têm sido também tratados com recurso a técnicas cirúrgicas (Yamagata et al., 2008).

Visto que os linfomas MALT são tipicamente indolentes, comumente se opta por aguardar e vigiar a evolução clínica da doença, em vez de avançar para o tratamento imediato (Yamagata et al., 2008).

O rituximab corresponde a um anticorpo monoclonal quimérico contra o antigénio específico de células B, CD20, que é expresso na superfície das células neoplásicas, na maioria dos linfomas MALT (Yamagata et al., 2008).

Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais incluem sialoadenite linfoepitelial, atrofia parênquimal e focos de proliferação epitelial (Ryu et al., 2009).

Por vezes é difícil efectuar o diagnóstico entre linfoma MALT e os distúrbios linfoproliferativos reactivos (Yamagata et al., 2008).

Expressão na cavidade oral

Os linfomas de células B da zona marginal extraganglionar associados a MALT localizam-se, maioritariamente, no tracto gastrointestinal e o envolvimento intra-oral tem sido observado em raras situações (Niscola et al., 2009).

Linfoma MALT primário da cavidade oral

Quanto aos casos de linfoma MALT que surgem primariamente na cavidade oral são raros; tendo sido publicados os seguintes casos (Tabela 4) (Kojima et al., 2007).

Tabela 4 - Linfomas MALT primários da cavidade oral

Adaptado de (Kojima et al., 2007)

N.º paciente	Idade e Sexo	Localização	Tamanho do Tumor (cm)
1	23 anos/feminino	Mucosa oral	1,5
2	51 anos/masculino	Palato mole	1,5
3	60 anos/masculino	Mucosa oral	3
4	64 anos/feminino	Palato mole	2
5	77 anos/feminino	Palato mole	1,5
6	78 anos/ feminino	Gengiva	3
7	83 anos/masculino	Mucosa oral	3,5

A idade média dos pacientes é de 64 anos, quatro deles eram do sexo feminino e três do sexo masculino. Quanto à localização, em três dos pacientes o tumor localizava-se no palato mole, em três na mucosa oral e, em apenas um, na gengiva. Nenhum dos pacientes apresentava sintomas sistêmicos ou história de doença auto-imune. Três dos pacientes foram tratados com RT (pacientes n.º 1, 3 e 6), dois pacientes (n.º 5 e 7) foram tratados com QT e os restantes (pacientes n.º 2 e 4) não receberam medicação após a cirurgia. Efectuou-se um *follow-up* médio de 68 meses, em que um dos pacientes (paciente n.º 1) sofreu uma recidiva pulmonar bilateral, da qual recuperou após o uso combinado de QT e transplante autólogo de células estaminais. O paciente n.º 4 sofreu diversas recorrências intra-orais do tumor mas todos os pacientes se encontravam vivos no último *follow-up* realizado (Kojima et al., 2007).

Os linfomas MALT primários das glândulas salivares são entidades raras, havendo um conjunto escasso de casos documentados na literatura e as suas características ainda são pouco conhecidas (Anacak et al., 2012).

A associação dos linfomas MALT à glândula sub-lingual está documentada numa minoria de casos, no entanto reporta-se (Yoshida et al., 2011) o caso de um paciente de 64 anos de idade com queixas de uma lesão indolor no pavimento da boca e que após examinação intra-oral, se verificou a presença de tumefacção difusa e firme, não dolorosa ao toque. O paciente não demonstrou alterações nos exames laboratoriais, porém a realização de TC demonstrou uma área que se estendia do pavimento da boca até ao músculo milohioideu. Aquando da realização da RM, visualizou-se uma lesão bem definida no lado esquerdo do pavimento da boca. Graças à combinação dos meios com PET, concluiu-se a limitação da lesão à glândula sub-lingual.

A análise histológica revelou uma proliferação difusa de células plasmacitóides de tamanho médio e de células linfóides, sob a mucosa, com alteração da estrutura glandular. As técnicas imunohistoquímicas revelaram positividade para CD20 e CD79a. Diagnosticou-se o tumor como linfoma MALT (Yoshida et al., 2011). A Figura 27 ilustra os achados clínicos do caso.

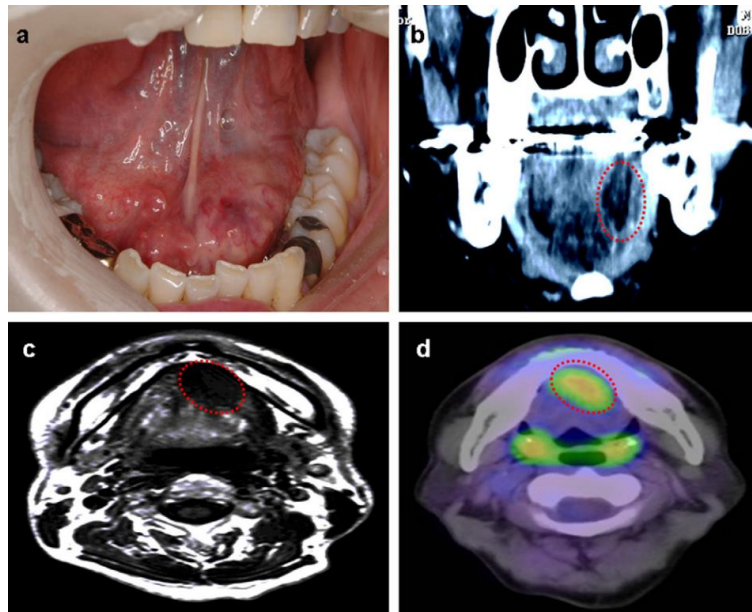


Figura 27 – a) Aparência clínica do linfoma MALT, demonstrando tumefacção no lado esquerdo do pavimento da boca; b) TC revela área de menor densidade que se estende do pavimento da boca até ao músculo milohioideu; c) RM demonstra lesão hipodensa bem definida no lado esquerdo do pavimento da boca; d) evidência de maior captação no lado esquerdo do pavimento da boca, correspondendo à glândula sub-lingual. Adaptado de (Yoshida et al., 2011)

Em suma, verifica-se que os linfomas MALT das glândulas salivares são raros e uma entidade clínica única. A sua frequência é maior no sexo feminino, podendo surgir devido a um processo inflamatório crónico, como por exemplo a sialoadenite e com risco subsequente de envolvimento de qualquer uma das glândulas salivares (Anacak et al., 2012).

Linfoma MALT em pacientes com SS

Existem diversos casos documentados de pacientes com SS e linfoma MALT (Anexo 14) (Keszler et al., 2013).

Foi reportado também (Keszler et al., 2013) o caso de linfoma MALT nas glândulas salivares labiais numa paciente de 60 anos de idade com SS; a paciente indicava sofrer de xeroftalmia há 15 anos e xerostomia há 4 anos, não tendo usado medicação anticolinérgica. A análise histopatológica da biópsia efectuada nas glândulas labiais (lábio inferior), permitiu diagnosticar um quadro de sialoadenite linfocítica e SS com componente ocular e oral. Na consulta de reavaliação verificou-se, através de exame intra-oral, fissuras no dorso da língua e ausência de expressão salivar nos ductos salivares das glândulas parótida e submandibular. Dada a evolução do quadro clínico, optou-se pela realização de TC e biópsia, não tendo sido reveladas alterações. Aquando da repetição da biópsia, verificou-se a infiltração difusa de células mononucleares, de tamanho variável, com núcleo hiperocrómico, citoplasma escasso,

causando destruição da arquitetura glandular. Os estudos imunohistoquímicos (Figura 28) foram realizados para avaliar o fenótipo, tendo sido positivos para CD20 e negativos para CD3, CD5 e CD23. Observou-se também coloração positiva para Bcl-2 e um índice Ki-67 menor que 5%, tendo-se chegado ao diagnóstico de linfoma MALT (Keszler et al., 2013).

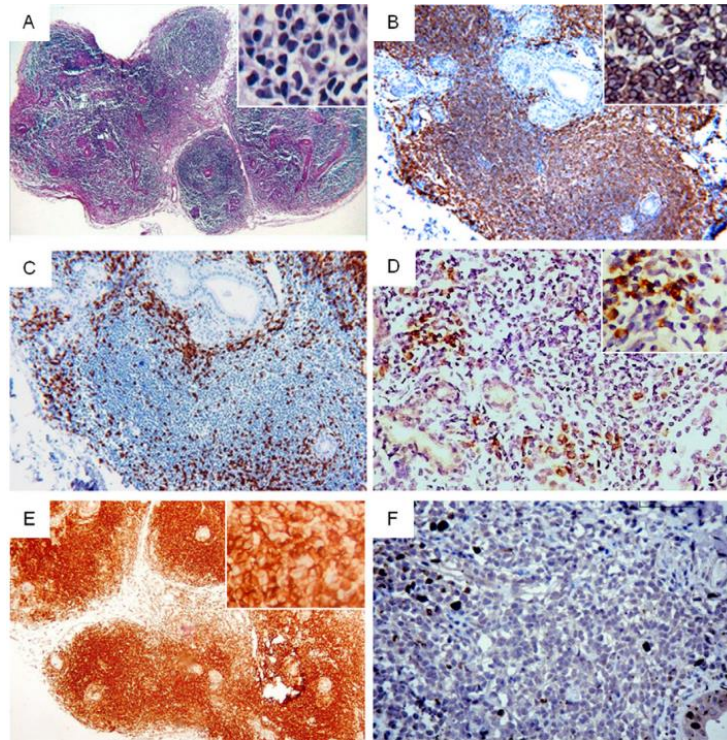


Figura 28 – A) Histomorfologia de linfoma MALT; B) Estudo imunohistoquímico CD20+; C) CD3-; D) Restrição cadeia leve *kappa*; E) Bcl-2+; F) Ki-67+ em menos de 5% das células neoplásicas
Adaptado de (Keszler et al., 2013)

A opção terapêutica passou pela vigilância bianual durante o primeiro ano e anual no período subsequente, não tendo havido sinais da disseminação da patologia. No caso desta paciente, a exame repetida e a biópsia às glândulas salivares labiais (exigidas pelo protocolo seguido, da Aliança Colaborativa Internacional Clínica de *Sjögren*), permitiu a detecção precoce do linfoma numa paciente que não demonstrava sinais clínicos da lesão neoplásica (Keszler et al., 2013)

Foi também reportado (Ryu et al., 2009) o caso de uma criança do sexo feminino com 7 anos de idade, com uma tumefacção assintomática no lábio inferior (Figura 29).



Figura 29 - Aspecto clínico de linfoma MALT, demonstrando uma lesão séssil e firme no lábio inferior
Adaptado de (Ryu et al., 2009)

Dada a apresentação clínica, e visto que o mucocelo é uma das alterações mais comuns nas glândulas labiais, suspeitou-se que seria essa a patologia em questão; à palpação a lesão tinha uma consistência firme, ao contrário do que se verifica nos mucocelos. Realizou-se uma biópsia excisional que, através das técnicas de imunohistoquímica revelou o diagnóstico de linfoma MALT (Ryu et al., 2009).

Num caso semelhante que se reportou (Bombeccari et al., 2011), um paciente com 11 anos de idade apresentava um quadro clínico idêntico, tendo sido sugerido pelos autores uma relação entre a lesão e a inflamação do tecido submucoso do lábio, secundário a um trauma (como por exemplo morder o lábio), e o desenvolvimento do linfoma MALT (Bombeccari et al., 2011). O caso previamente descrito encontra-se ilustrado na Figura 30.

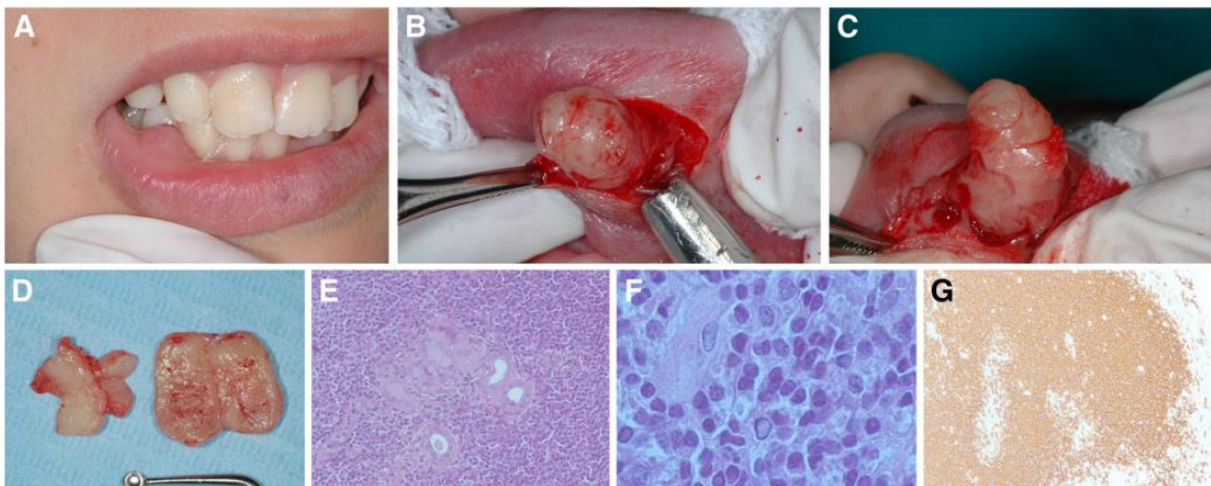


Figura 30 – A) e B) Aspecto extra-oral da lesão submucosa flutuante, indolor à palpação, na mucosa labial mandibular (bordo posterior do vermelhão, no lado direito do lábio inferior), associada a trauma repetido da mucosa; C) biópsia excisional da lesão; D) Espécime cirúrgico do lábio inferior; E) Linfoma MALT a invadir os ductos salivares remanescentes; F) Heterogeneidade celular característica com células linfoplasmocitóides e centrócito-like com inclusão nuclear ocasional; G) Reactividade difusa para CD20

Adaptado de (Bombeccari et al., 2011)

Linfoma Folicular

O linfoma folicular (LF) é um linfoma das células do centro folicular (centrócitos e centroblastos), com um padrão de crescimento folicular. Na classificação da OMS (2008), divide-se em diferentes graus, mediante a proporção de centroblastos: grau 1, 2, 3a e 3b. Se existirem áreas difusas compostas, predominantemente ou completamente, por centroblastos, refere-se que também estamos na presença de DLBCL, independentemente do grau geral (Bain et al., 2010).

Epidemiologia

Nos EUA, os casos que se verificam em pacientes adultos, têm uma incidência de 1 por 100,000 por ano, em pacientes com 40 anos de idade, e de mais de 10 por 100,000 por ano, em pacientes com 70 anos de idade. Ao contrário do que se verifica nos restantes linfomas de células B maduras, a incidência é superior nas mulheres (Bain et al., 2010).

Na Europa e nos EUA o linfoma folicular (LF) é o segundo subtipo de linfoma mais frequente, correspondendo a 25% de todos os LNH (van Oers e Kersten, 2011).

O LF representa 20% de todos os linfomas, com maior incidência na Europa ocidental e EUA, afectando, predominantemente, indivíduos do sexo masculino, com uma média de idades a rondar os 60 anos. O LF é raro em crianças mas relativamente comum na adolescência; a sua ocorrência na população pediátrica é rara, mas quando ocorre é mais frequente em rapazes (Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas

A principal característica clínica é a linfadenopatia, localizada ou generalizada, verificando-se hepatomegália e esplenomegália em alguns pacientes. Nos pacientes numa fase mais avançada da doença também podem surgir com efusões pleurais ou ascites, verificando-se a presença de células malignas nas efusões. Regra geral quando o LF se apresenta, já se encontra mais disseminado (Bain et al., 2010).

Diagnóstico

O LF é composto por linfócitos B de centro folicular, demonstrando positividade para CD10 e negatividade para CD5, CD43 e Bcl-1 (Guggisberg e Jordan, 2010).

Existe uma minoria de pacientes que apresenta células linfóides circulatórias, fazendo-se o seu diagnóstico através das características citológicas e imunofenotípicas. Para efectuar um correcto estadiamento, deve-se avaliar o envolvimento da medula óssea, através de biópsia,

uma vez que a natureza focal da infiltração, assim como a presença de depósitos de reticulina podem induzir em erro.

A translocação t(14;18) (q32;q21) está fortemente associada aos neoplasmas com origem nas células do centro folicular (Bain et al., 2010).

Tratamento

Apenas se procede a recursos terapêuticos para o LF, em caso de sintomas ou progressão da patologia, uma vez que não existe um tratamento que atinja a cura (com exceção de um grupo restrito de pacientes, com recidivas, que podem recorrer ao transplante de células estaminais alogénicas) e que não existe nenhum tratamento que ofereça benefícios na taxa de sobrevida (van Oers e Kersten, 2011). De acordo com o Grupo de estudos dos LF (GELF), os critérios para iniciar o tratamento do LF são, qualquer um destes: lesão tumoral com mais de 7 cm, 3 gânglios em três áreas distintas com mais de 3 cm, aumento sintomático do baço, compressão de órgãos, ascite ou efusão pleural, nível de LDH ou Beta2- microglobulina acima dos valores normais (van Oers e Kersten, 2011).

A combinação de rituximab e QT tem melhorado a sobrevida dos pacientes com LF; inicialmente o LF era tratado com recurso a QT, com resultados positivos, mas com elevadas taxas de recidivas, resultando numa taxa de 4-5 anos de sobrevida após a primeira recidiva. Relativamente à sobrevida média, após o diagnóstico estava estimada entre os 8-10 anos. No entanto, graças ao uso de anticorpos monoclonais anti-CD20, a resposta ao tratamento, assim como a taxa de sobrevida, aumentaram, e essa passou a ser vista como uma abordagem terapêutica promissora (van Oers e Kersten, 2011).

A interacção entre as células malignas do LF e o microambiente que o rodeia é um aspecto que está a ser actualmente estudado, com o intuito de se desenvolver novos biomarcadores, que permitam o tratamento individualizado (van Oers e Kersten, 2011).

Expressão na cavidade oral

No caso reportado (Walid, 2009), um paciente do sexo masculino de 73 anos de idade surgiu numa consulta de otorrinolaringologia, com queixas de fraqueza, suores nocturnos, dispneia e odinofagia. Após a realização de uma laringoscopia, detectou-se a presença de uma lesão, na base direita da língua. Posteriormente realizou-se uma biópsia que permitiu chegar ao diagnóstico de LF. A TC (Figura 31) demonstrou um tumor de tecido mole que se estendia da base da língua até à musculatura pré-vertebral posterior, não se verificando a presença de gânglios linfáticos aumentados de volume (Walid, 2009).

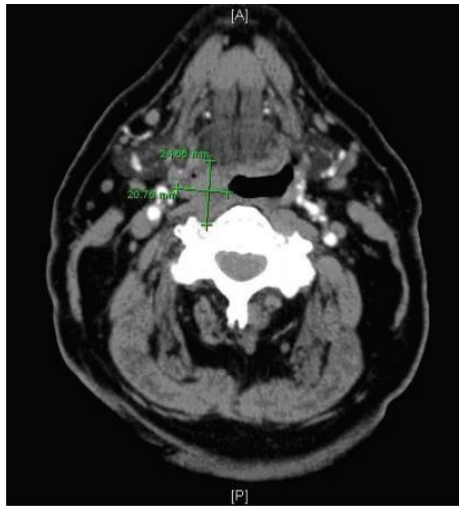


Figura 31 - TC demonstrando um tumor na parede lateral da hipofaringe direita e com extensão em torno da parede lateral da faringe, invadindo os tecidos moles pré-vertebrais à direita. Adaptado de (Walid, 2009)

Neste caso, o paciente já demonstrava sinais de síndrome paraneoplásica, causada pelo linfoma, tal como hiponatremia e acabou por falecer 8 meses após o diagnóstico (Walid, 2009).

Linfoma Linfocítico

O linfoma linfocítico (LI) é considerado um linfoma de baixo grau de malignidade, caracterizado morfológicamente pela proliferação de linfócitos maduros de reduzidas dimensões (Chen et al., 2004).

Epidemiologia

O LI representa 7% dos LNH, com maior incidência em indivíduos de meia-idade, com uma média de idades entre os 55 e os 61 anos, havendo um número diminuto de pacientes com menos de 40 anos de idade. Ocorre mais em indivíduos do sexo masculino, num rácio de 2:1 (Chen et al., 2004).

Características clínicas

O LI é caracterizado por linfadenopatia, sendo comum em muitos pacientes, o atingimento de apenas um grupo ganglionar, podendo-se verificar, em alguns, linfadenopatia generalizada que pode estar acompanhada por hepatomegália ou esplenomegália (Bain et al., 2010). Tal como se referiu, o LI surge, primariamente, de forma ganglionar, podendo também ocorrer envolvimento extraganglionar, sendo as localizações mais comuns os pulmões, órbita, pele e estômago (Chen et al., 2004).

A maioria dos pacientes apresenta-as assintomática, porém alguns apresentam fadiga, anemia hemolítica auto-imune, infecções, esplenomegália, hepatomegália e linfadenopatia (Swerdlow et al., 2008).

Diagnóstico

Quando se analisa a histopatologia do LI, verifica-se a presença de células monomórficas de reduzidas dimensões, redondas a irregulares (linfócitos B), presentes no sangue periférico, medula óssea, baço e gânglios linfáticos. Para distinguir LI de leucemia linfocítica crónica, tem que se verificar a ocorrência de linfadenopatia, sem ocorrer citopénias devido ao envolvimento da medula óssea, assim como uma contagem de células B no sangue periférico, inferior a $5 \times 10^9/L$. Através da citometria de fluxo, verifica-se a expressão de IgM/IgD, CD20, CD22, CD5, CD19, CD79a, CD23 e CD43 (Swerdlow et al., 2008).

Diagnóstico diferencial

O LI é semelhante a outros linfomas de células B, tal como o linfoma de células do manto, linfoma folicular e linfoma da zona marginal ganglionar. (Chen et al., 2004).

Expressão na cavidade oral

Na literatura existe uma enorme escassez de casos documentados de LI com manifestação na cavidade oral. Houve um caso reportado (Chen et al., 2004) de um paciente do sexo masculino com queixas de um inchaço doloroso no lado esquerdo da face; a examinação extra-oral permitiu verificar a presença de tumefacção na bochecha esquerda e na examinação intra-oral identificou-se uma úlcera localizada na tuberosidade esquerda, assim como um aumento de volume doloroso associado à mucosa oral esquerda. A realização de uma radiografia periapical demonstrou uma lesão radiotransparente pouco definida, a distal do 2.º pré-molar maxilar esquerdo. A TC demonstrou lesões de tecido mole envolvendo diversos espaços, com destruição do osso maxilar, da parede dos seios maxilares e do ramo mandibular. A história clínica não revelou sintomas sistémicos, não se verificando alterações na medula óssea ou nos esfregaços sanguíneos. As biópsias realizadas nas lesões palatina e vestibular, permitiram a examinação histológica, revelando a presença de linfócitos com reduzidas dimensões, com aspecto maduro, núcleos angulados e cromatina densa. A coloração imunohistoquímica com diversos anticorpos foi realizada, demonstrando positividade para LCA (antigénio comum dos leucócitos), CD5, CD20, CD79a, CD23, CD43, Bcl-2 e Bcl-6, tendo-se efectuado o diagnóstico de LI baseado nos resultados de positividade para CD5, CD20, CD23, CD43, Bcl-2 e de negatividade para Bcl-1.

O paciente pretendeu prosseguir com a terapêutica numa outra unidade hospitalar, não havendo registos da terapêutica instituída (Chen et al., 2004).

A figura 32 ilustra a descrição do caso.

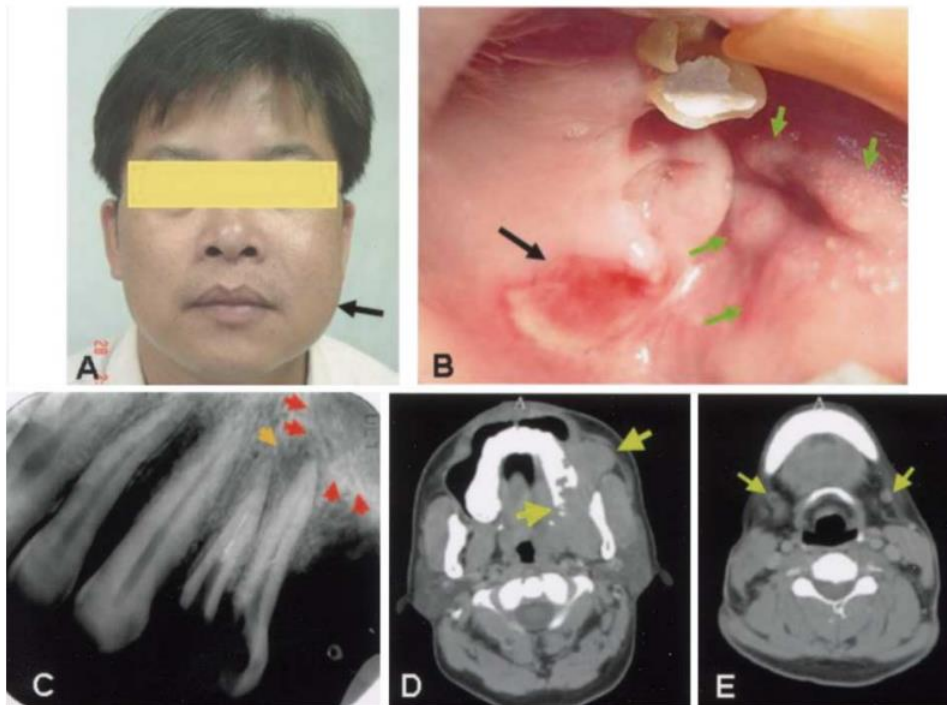


Figura 32 – A) Fotografia extra-oral demonstrando aumento de volume associado ao lado esquerdo da face; B) Ulceração na tuberosidade esquerda e tumefacção na mucosa palatina esquerda; C) Radiografia periapical revela uma lesão apical sobre a raiz residual do 2.º pré-molar superior esquerdo; D) TC revela lesões de tecido mole extensas; E) TC revela envolvimento ganglionar submandibular bilateral. Adaptado de (Chen et al., 2004)

Linfoma células do manto

O linfoma de células do manto (LCM) é uma neoplasia com origem nas células B da zona do manto ou do folículo linfóide primário. Apenas na classificação da OMS de 2001 se incluiu este linfoma como uma entidade distinta. Esta neoplasia é de rara ocorrência, partilhando semelhanças histológicas com outros linfomas (Guggisberg e Jordan, 2010).

As células neoplásicas são análogas aos linfócitos da zona do manto do folículo linfóide (Bain et al., 2010). O LCM representa 3-10% dos LNH (Swerdlow et al., 2008).

Epidemiologia

O LCM surge mais frequentemente durante a vida adulta, com maior predominância no sexo masculino (Bain et al., 2010). A idade média dos pacientes é superior a 60 anos (Goy e Kahl, 2011).

O LCM representa 5-7% dos LNH, estando estimada uma sobrevida de 4-5 anos. Após a recidiva, a esperança média de vida dos pacientes com LCM decresce 1-2 anos.

A incidência de LCM tem vindo a aumentar, porém estima-se que a sua incidência é de 0,55/100,000 pessoas/ano, mantendo-se dessa forma como umas das malignidades de células B, menos comum. Tipicamente este linfoma tem um comportamento agressivo, resistindo à terapia e resultando numa sobrevida média de 3 anos (Guggisberg e Jordan, 2010).

Características clínicas

Cerca de um terço dos pacientes com LCM apresenta sintomas B e apresentam-se em estadios avançados da doença; as características típicas dos pacientes com LCM incluem, aproximadamente 70% de pacientes, que se apresentam no estadio IV da classificação de *Ann Arbor*, com envolvimento extraganglionar, incluindo medula óssea, sangue, baço, fígado e tracto gastrointestinal; na última localização é comum encontrar pólipos regulares e polipose extensa (Goy e Kahl, 2011).

Os pacientes que se encontram num estadio mais avançado da doença, estadio III e IV da classificação de *Ann Arbor*, apresentam linfadenopatia, hepatoesplenomegália e envolvimento da medula óssea (Swerdlow et al., 2008).

Apesar da maioria de LCM ocorrer nos gânglios linfáticos, muitos pacientes surgem com envolvimento extraganglionar, nomeadamente do baço, tracto gastrointestinal e anel de *Waldeyer*. Na cavidade oral a manifestação mais comum é a presença de um tumor, que pode ou não estar ulcerado, mais comunmente no palato (Guggisberg e Jordan, 2010).

Diagnóstico

É fundamental o correcto diagnóstico desta malignidade, uma vez que o prognóstico e os regimes terapêuticos variam mediante o subtipo de linfoma. O diagnóstico definitivo de LCM depende da coloração imunohistoquímica (Guggisberg e Jordan, 2010).

A imunofenotipagem do LCM reflecte a maturidade das células B, sendo positivo para CD19, CD20, CD22 e CD79a, assim como, na maioria dos casos, para CD5 e CD43, verifica-se negatividade para CD10, CD23 e Bcl-6. Existem excepções onde se verifica positividade para CD23 e negatividade para CD5.

A característica marcante do LCM é a translocação t(11;14)(q13;q32), que representa a sua anormalidade citogenética; diz respeito a uma translocação no gene D1 da ciclina, ocorrendo sobreexpressão de ciclina D1, promovendo a proliferação celular. Se não for possível a coloração nuclear da ciclina D1, pode-se efectuar o diagnóstico através de hibridização fluorescente *in situ* (FISH) para detectar a translocação t(11;14), tendo presente que 5-10% dos LCM são ciclina D1- negativos, expressando ciclina D2 e D3, devido a translocações alternativas com outros loci da Ig (Goy e Kahl, 2011). Em suma, o imunofenotipo típico do LCM é a presença de células B neoplásicas, com expressão do antigénio CD20,

coexpressando CD5 e CD43, e sem expressão do antígeno CD23 (Guggisberg e Jordan, 2010).

Relativamente à examinação histológica (Figura 33), verifica-se a presença de expansão neoplásica da zona do manto, que rodeia os centros germinais dos gânglios linfáticos (células *naive* antígeno), assim como, de populações homogêneas de linfócitos de pequenas a médias dimensões, com núcleos irregulares, cromatina condensada, citoplasma escasso e nucléolos pouco visíveis. O padrão pode ser difuso, nodular ou a combinação de ambos (Goy e Kahl, 2011).

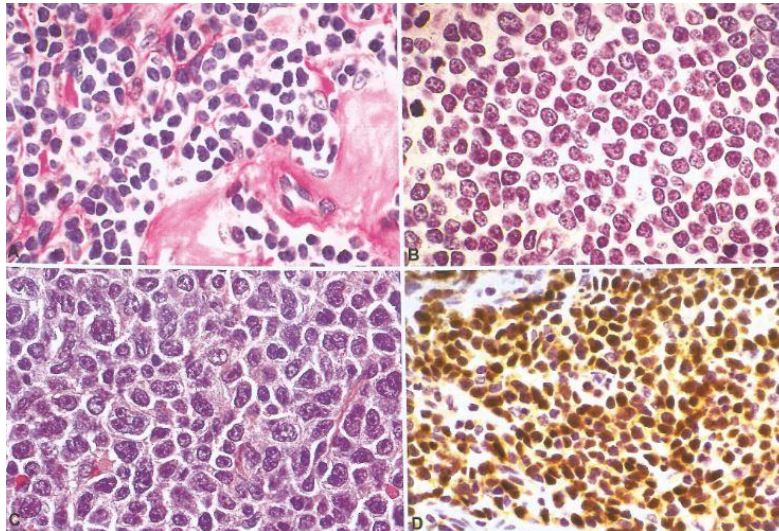


Figura 33 – A) População de células homogêneas semelhantes; B) Células com elevada taxa mitótica; C) Células com nucléolo proeminente; D) Imunopositividade para Ciclina D1. Adaptado de (Swerdlow et al., 2008)

Tratamento

Não existe uma terapêutica curativa definida para o LCM, que é um dos linfomas com pior prognóstico, entre os linfomas de células B, especialmente no que diz respeito às recidivas.

As opções terapêuticas actuais passam pelo uso de diferentes regimes de QT, nomeadamente QT de dose elevada (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) e QT com rituximab, consolidando com transplante autólogo de células estaminais. Os pacientes com LCM respondem positivamente à terapêutica inicial, porém existe um padrão de ocorrência de recidivas, com conseqüente resistência à QT e maus prognósticos.

Existem casos raros de pacientes que efectuaram transplante alogénico de células estaminais, e que apresentam períodos elevados sem a doença (Goy e Kahl, 2011).

Existem diversas estratégias terapêuticas que estão a ser estudadas, nomeadamente através de agentes biológicos, que têm obtido elevadas taxas de remissão, porém nenhuma delas demonstrou potencial curativo (Leonard et al., 2009).

Os factores de prognóstico, considerados favoráveis são, a idade (inferior a 65 anos), níveis normais de LDH e níveis baixos de beta2-microglobulina, enquanto os factores de mau

prognóstico são a ocorrência de sintomas B, um índice de mitoses elevado, elevada contagem de linfócitos e envolvimento hepático e da medula óssea (Goy e Kahl, 2011).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial passa por entidades como linfoma linfocítico, linfoma da zona marginal e linfoma folicular (Guggisberg e Jordan, 2010). A análise imunofenotípica é essencial para um diagnóstico preciso, sendo fundamental o recurso aos marcadores CD5 e ciclina D1 (Bain et al., 2010).

Expressão na cavidade oral

A quantidade de casos de LCM, com expressão na cavidade oral, é escassa, havendo a documentação de alguns casos (Guggisberg e Jordan, 2010).

Tabela 5 - Características clínicas e prognóstico de LCM com expressão na cavidade oral
Adaptado de (Guggisberg e Jordan, 2010) QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia; MDP, morte devido à patologia; ND, não disponível

Número paciente	Sexo	Idade (Anos)	Localização	Características clínicas	Tratamento	Resultado	Follow-up
1	Masculino	67	Palato	Tumor durante 6 meses	Recusou	Cura	2 anos
2	Masculino	87	Palato	Tumor	QT	MDP	8 meses
3	Feminino	62	Palato	Tumor durante uma semana	QT	Cura	ND
4	Feminino	72	Pavimento da boca	Tumor durante 2 meses	ND	Cura	ND
5	Feminino	62	Língua	Tumor durante 2 meses	QT	Cura	5,5 anos
6	Masculino	68	Língua	Tumor durante 6 meses	QT+RT	MDP	1,5 anos
7	Masculino	84	Palato	ND	QT	MDP	1,5 anos
8	Masculino	74	Língua	Tumor	ND	MDP	1 mês
9	Feminino	63	Língua	Disfagia	RT+QT	MDP	4 anos

A tabela 5 sumariza as características clínicas de 9 casos de LCM da cavidade oral; a idade média dos pacientes foi de 71 anos, havendo maior ocorrência em pacientes do sexo masculino. Os locais intra-orais de apresentação foram o palato (quatro casos), pavimento da boca (um caso) e língua (quatro casos). Apesar da maioria dos pacientes apresentar um tumor, um dos pacientes também apresentou disfagia. As opções terapêuticas foram a QT e a QT associada a RT. A maioria dos pacientes faleceu devido à patologia (56%), tendo atingido uma média de sobrevida de 21 meses. Quanto aos pacientes que sobreviveram, um deles encontrou-se sem sinais da patologia, num *follow-up* de 5,5 anos (Guggisberg e Jordan, 2010).

A ocorrência de LNH extraganglionares primários da língua é rara, uma vez que surgem frequentemente na base da língua onde existe riqueza de tecido linfóide (anel de *Waldeyer*). O caso reportado (Guastafierro et al., 2008) de uma paciente de 62 anos de idade, que surgiu numa unidade hospitalar referindo a presença de uma tumefacção na metade direita da sua língua, é um dos poucos casos documentados. Aquando da examinação da paciente, a mesma referiu a presença de um inchaço há cerca de dois meses, não mencionando outras queixas; à palpação verificou-se a presença de um tumor indolor, firme, coberto por mucosa não ulcerada, havendo também a presença de dois gânglios linfáticos laterocervicais, aumentados de volume. A serologia para VIH, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e EBV foi negativa, não se verificando alterações nas análises laboratoriais. Graças ao recurso a uma RM, foi possível confirmar a presença do tumor, no lado direito da língua, tendo-se efectuado biópsia da lesão, para posterior análise histológica e imunohistoquímica. Os resultados demonstraram uma população de linfócitos, de dimensões reduzidas, com núcleos irregulares e cromatina dispersa, e positividade para os marcadores CD19, CD20, CD5 e negatividade para CD23 e CD10, com hiperexpressão de ciclina D1. A análise citogenética demonstrou a presença de $t(11;14)(q13;q32)$, tendo-se efectuado o diagnóstico de LCM. Para confirmar que não existia o atingimento de outras localizações, efectuou-se uma biópsia aos gânglios linfáticos (tendo-se verificado que o aumento de volume se devia a uma adenopatia reaccional), assim como um TC e cintigrafia, que não demonstraram envolvimento em mais nenhum local. A terapêutica instituída foram 8 ciclos de QT (ciclofosfamida, epirubicina, vincristina e prednisona) associada a rituximab, tendo-se atingido a completa remissão da lesão; efectuou-se a manutenção da terapêutica com rituximab de 2 em 2 meses, durante o primeiro ano. Não se verificaram recidivas durante o período de *follow-up* de 4 anos e 5 meses (Guastafierro et al., 2008).

A figura 34 ilustra a RM inicial e a final, após a instituição da terapêutica.

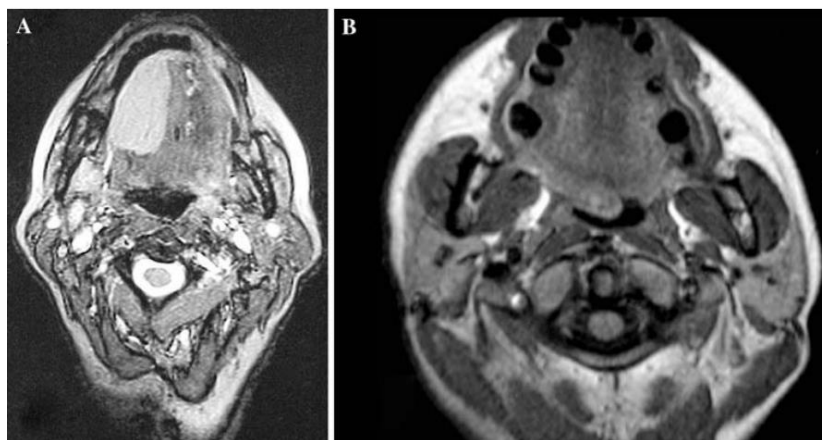


Figura 34 – A) RM revela a presença de um tumor de margens bem definidas no lado direito da língua antes do tratamento; B) Redução dramática do tamanho da lesão, após a terapêutica.

Adaptado de (Guastafierro et al., 2008)

Neoplasias linfóides precursoras

Linfoma linfoblástico

O linfoma linfoblástico (LL) é uma neoplasia que tem origem em linfócitos B ou T precursoras (Cavalcante et al., 2009), com a maioria dos casos a apresentar um fenótipo de células T, e que se manifesta clinicamente, na maioria das vezes, através de um tumor mediastínico, principalmente em pacientes jovens (Cox et al., 2007).

A maioria dos casos de linfoma/leucemia linfoblástica surge devido a uma proliferação, na medula óssea, de um clone neoplásico das células linfóides imaturas, com características morfológicas de linfoblastos, sendo que apenas uma minoria dos casos se apresenta com LL (Bain et al., 2010).

Epidemiologia

A maioria dos casos de LL (90%) derivam de células T imaturas e cerca de 10% dos casos de LL são LL de células B com apresentação em localizações extramediastinais, sendo raro o envolvimento da cavidade oral tanto em LL de células B e T (Cox et al., 2007).

A incidência da patologia é maior em indivíduos jovens (Bain et al., 2010), existindo estudos que evidenciaram maior incidência de LL no sexo masculino, com uma média de idades de 20 anos, num intervalo de 5 a 68 anos, ocorrendo em locais como pele, osso, tecidos moles, gânglios linfáticos, mama, cólon e mediastino (Cox et al., 2007).

Os casos reportados de LL de células B revelam que 64% ocorre em pacientes com menos de 18 anos de idade, com predominância para o sexo masculino. Os LL de células T são mais frequentes em adolescentes do sexo masculino, mas podem atingir qualquer faixa etária (Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas

Os LL de células T precursoras afectam principalmente adolescentes e jovens adultos, apresentando-se clinicamente como um tumor mediastínico de grandes dimensões, havendo uma menor descrição das características clinicopatológicas do LL de células B, reportando-se dor localizada ou difusa como a apresentação clínica inicial. O envolvimento do sangue e medula óssea é comum no LL de células B, havendo porém o registo de diversos casos onde não se verificava a sua ocorrência (Cox et al., 2007).

As localizações ósseas mais afectadas pelo LL de células B são o fémur e vértebras, sendo escassos os casos documentados com envolvimento da cavidade oral (Sai et al., 2012).

A maioria dos pacientes com LL de células B surge com evidências de envolvimento da medula óssea; trombocitopenia, anemia e neutropenia. Outros dos sinais são linfadenopatia, hepatomegália e esplenomegália, ocorrendo também dor óssea e articular. Na área de cabeça e pescoço, a população pediátrica é frequentemente atingida. O LL de células T apresenta, frequentemente, atingimento mediastínico (tímico), podendo também atingir localizações ganglionares e extraganglionares, como a pele, fígado, baço, SNC, testículos, sendo pouco frequente o atingimento destas estruturas sem que haja envolvimento ganglionar ou mediastínico. Existe a documentação de casos raros de LL de células T indolente, que envolvem o tracto aerodigestivo superior, caracterizado por múltiplas recorrências locais, mas sem ocorrer disseminação sistémica (Swerdlow et al., 2008).

Diagnóstico

A análise histológica do LL demonstra um infiltrado de células de tamanho pequeno a médio, com contornos nucleares irregulares, nucléolos imperceptíveis, numerosos corpos apoptóticos e diversas mitoses. O marcador imunohistoquímico CD20 pode confirmar qual é a linhagem celular da neoplasia (que será de células B se o mesmo estiver presente) e a positividade para o marcador de linfócitos imaturo, TdT (transferase desoxinucleotídil terminal) existe nos LL de ambas as linhagens (Cox et al., 2007). O anticorpo de células B, CD79, pode ser utilizado para complementar a reacção com o marcador CD20, uma vez que identifica mais células precursoras (Cavalcante et al., 2009). Os linfoblastos no LL de células T apresentam positividade para CD1a, CD2, CD3 (específico da linhagem), CD4, CD5, CD7 e CD8 (Swerdlow et al., 2008).

Nos casos onde existe uma percentagem de linfoblastos na medula óssea inferior a 25-30%, convencionam-se que se trata de LL, e apenas nas situações onde exista uma infiltração mais extensa, se refere tratar de uma leucemia linfoblástica aguda (a decisão acaba por ser arbitrária, uma vez que a distinção morfológica e imunofenotípica não é possível) (Bain et al., 2010).

O LL é constituído por células blastóides, de pequenas-médias dimensões, com citoplasma escasso, cromatina moderadamente concentrada e nucléolos pouco evidenciados, envolvendo a medula óssea e o sangue, atingindo tanto locais ganglionares como extraganglionares. Tal como já foi referido, quando o envolvimento do sangue periférico e medula óssea é mínimo (25% de blastos) ou inexistente, e a lesão é confinada numa única massa, a patologia classifica-se como linfoma, caso contrário a designação correcta será leucemia (Swerdlow et al., 2008).

Tratamento

As modalidades de tratamento passam pelo recurso a QT, recorrendo a diferentes modalidades; CVAD (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina e dexametasona) ou CHOP,

sendo que as terapias mais intensas apresentam melhores resultados. Os factores de prognóstico negativos são, idade avançada, contagem de leucócitos elevada, presença de blastos circulantes, elevado nível de lactato desidrogenase, aumento de volume de órgãos, envolvimento do SNC e resposta diminuta à QT (Cox et al., 2007).

O prognóstico do LL de células B é positivo em crianças, mas reservado nos adultos; a taxa de remissão na população pediátrica é de 95% e nos adultos de 60-85%, sendo que 80% das crianças atinge a cura e apenas 50% dos adultos a consegue alcançar (Swerdlow et al., 2008).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com entidades como linfomas, como por exemplo linfoma do manto e LB, sendo que o último não apresenta positividade para TdT (Cavalcante et al., 2009), carcinoma de células escamosas e leucemia linfoblástica de células B (sendo as características clínicas que a distinguem do LL, uma vez que são morfológicamente indistinguíveis). Se as lesões surgirem no osso, deve-se considerar a possibilidade de sarcoma de *Ewing* (Cox et al., 2007).

Existem um conjunto de indicadores imunohistoquímicos que, ao não estarem presentes, permitem descartar algumas patologias; a negatividade para CD68, CD1a, CD3 e CD45RO, exclui patologias derivadas de células T, granulócitos e macrófagos. Enquanto a negatividade para S100, neurofilamentos e sinaptofisina, exclui neoplasmas de origem neurológica, assim como a negatividade para CD99 permite excluir a possibilidade de sarcoma de *Ewing* e de tumor primitivo neuroectodermal. A reacção negativa para HHF35 exclui a hipótese de rabdomiossarcoma (o sarcoma de tecidos moles mais comum na população pediátrica) (Cavalcante et al., 2009).

Expressão na cavidade oral

A apresentação primária de LL de células B é muito rara; o caso reportado (Cox et al., 2007) de uma paciente de 46 anos de idade, que surgiu com um aumento de volume no lado direito da mandíbula, com evolução nos últimos 3 meses, é um dos documentados na literatura. Após elaboração da história clínica, verificou-se que existia parestesia, dor e tumefacção na região, que havia sido tratado, pelo seu dentista, como uma infecção odontogénica com posterior antibioterapia e tratamento endodôntico. Relativamente a sintomas sistémicos, não havia sinais de disfagia, perda de peso ou febre. A examinação intra-oral revelou uma lesão friável, sangrante à palpação e que levou ao deslocamento das peças dentárias adjacentes; posteriormente realizou-se uma TC (Figura 35) e uma RM da região e verificou-se um tumor de tecido mole que se estendia da região posterior da mandíbula até à linha média, sem envolvimento do corpo da mandíbula ou erosão do osso cortical (Cox et al., 2007).

A biópsia do tecido revelou infiltração da lâmina própria que havia sido substituída por células com citoplasma escasso, núcleos irregulares e mitoses atípicas. Os estudos imunohistoquímicos demonstraram que as células tumorais expressavam CD20, TdT, Bcl-2 e CD99, sendo negativas para CD3, CD4, sinaptofisina, pancitoqueratina e proteína S-100; esta informação, em conjunto com a análise histológica (Figura 36), classificou o tumor como derivado de células B e graças à forte coloração dos núcleos com TdT, classificou-se a patologia com LL de células B (Cox et al., 2007).

Para descartar a presença de metástases, realizou-se TC ao tórax, abdômen e pélvis, assim como biópsia à medula óssea, não se tendo verificado a presença de infiltração tumoral em outras localizações. A abordagem terapêutica passou pelo recurso a QT (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; CHOP), conjugada com metotrexato, tendo-se verificado a morte da paciente 2 meses após o diagnóstico, devido a toxicidade *Stevens-Johnson* como resposta ao metotrexato (Cox et al., 2007).



Figura 35 - TC da região demonstrando um tumor de tecido mole que se estende da região posterior da mandíbula até à linha média, sem envolver o corpo da mandíbula ou causando destruição da cortical óssea mandibular. Adaptado de (Cox et al., 2007)

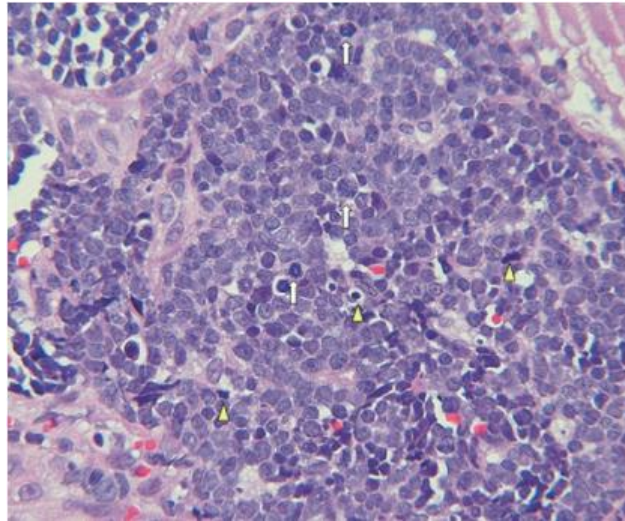


Figura 36 - Imagem histopatológica demonstrando uma infiltração de células de reduzidas dimensões, com citoplasma escasso e núcleos irregulares. As setas amarelas indicam diversas figuras apoptóticas, enquanto as setas brancas evidenciam mitoses atípicas. Adaptado de (Cox et al., 2007)

O LL de células B raramente se apresenta como um tumor ósseo solitário; habitualmente o surgimento da patologia na medula óssea designa-se leucemia linfoblástica de células B e em estadios avançados pode originar lesões ósseas destrutivas. No caso que se reportou (Sai et al., 2012), de uma paciente de 10 anos de idade, com queixas de inchaço mandibular, sem dor à mastigação nem manifestação de sintomas sistémicos, verificou-se a presença radiográfica de alterações ósseas líticas na mandíbula. Após a realização de RM, verificou-se a presença de lesões envolvendo o arco dentário e os tecidos moles, tendo-se realizado uma biópsia da lesão; a sua análise histológica revelou células de reduzidas dimensões, com contorno nuclear irregular. A análise imunohistoquímica revelou positividade para CD79a, TdT, e negatividade para CD3. Não se verificaram alterações na biópsia à medula óssea, assim como na análise hematológica e química. Graças a este quadro clínico efectuou-se o diagnóstico de LL de células B, tendo-se tratado a paciente com QT agressiva. O *follow-up* realizado foi de 11 anos, em que se verificava a completa regressão das lesões e da tumefacção (Sai et al., 2012). A figura 37 ilustra o caso previamente mencionado.

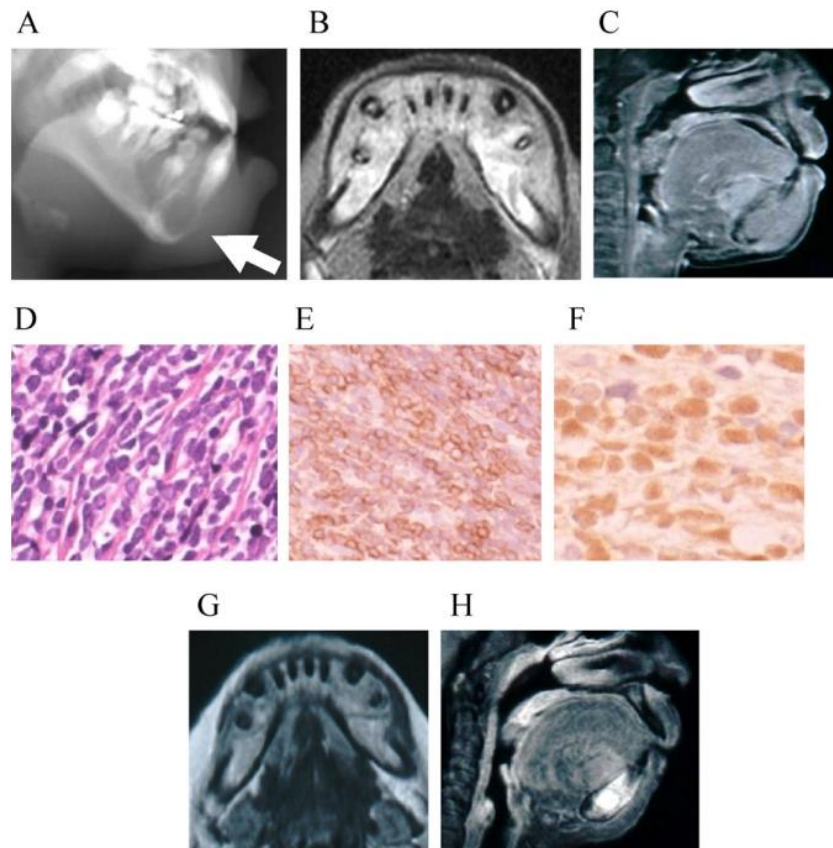


Figura 37 – A) Teleradiografia de perfil ilustrando alterações líticas (seta); B) e C) RM da mandíbula antes do tratamento; D) Biópsia da lesão demonstrando células tumorais pequenas com contornos nucleares moderadamente irregulares; E) Positividade das células neoplásicas para CD79a; F) Positividade das células para TdT; G) e H) RM da mandíbula após tratamento. Adaptado de (Sai et al., 2012)

Na população pediátrica, os linfomas representam a 3.^a neoplasia mais comum, a seguir à leucemia e neoplasias do sistema nervoso; a prevalência de LNH e LH com menos de 20 anos de idade são semelhantes mas diferem em faixas etárias específicas. Os LNH mais comuns são o LB, LL e linfoma anaplástico de células grandes (Cavalcante et al., 2009).

Existe a reportação de um caso (Cavalcante et al., 2009) de uma paciente de 6 anos de idade com queixas de dor e inchaço associados ao lado direito da maxila, com um período evolutivo de um mês. Após consulta de medicina dentária, foi extraído ao paciente o 1.^o molar maxilar decíduo, e devido à ausência de melhoras, efectuou-se a drenagem daquilo que se julgava ser um abscesso dento-alveolar. Uma vez que a sintomatologia persistia, o paciente foi encaminhado para o serviço dos autores do caso. O exame extra-oral revelou assimetria facial com aumento do volume da região maxilar direita, enquanto o exame intra-oral revelou tumefacção no mesmo local, e pronunciada no palato duro (Figura 38); a sua aparência era lobulada e com consistência elástica, sem ser doloroso à palpação. A realização de uma ortopantomografia revelou uma lesão radiotransparente pouco definida, enquanto na TC se podia visualizar um tumor que abrangia a área direita da maxila, atingindo o pavimento da órbita e a cavidade nasal, causando um desvio no septo nasal.



Figura 38 - Aspecto intra-oral da lesão, com aumento de volume no lado direito da maxila e vestibulo oral.
Adaptado de (Cavalcante et al., 2009)

Existiam diversos factores que indicavam a possibilidade de malignidade; idade do paciente, a fraca definição da imagem radiográfica da lesão, o tamanho da lesão e a ausência de sinais inflamatórios. Posto isso, realizou-se biópsia e o exame histológico (Figura 39) revelou uma neoplasia caracterizada pela proliferação monomórfica de células linfóides, com núcleos redondos, hipercrómicos em algumas células, enquanto noutras a cromatina era escassa, nucléolos proeminentes e diversas figuras mitóticas. Ente as células linfóides neoplásicas também se verificava a presença de macrófagos.

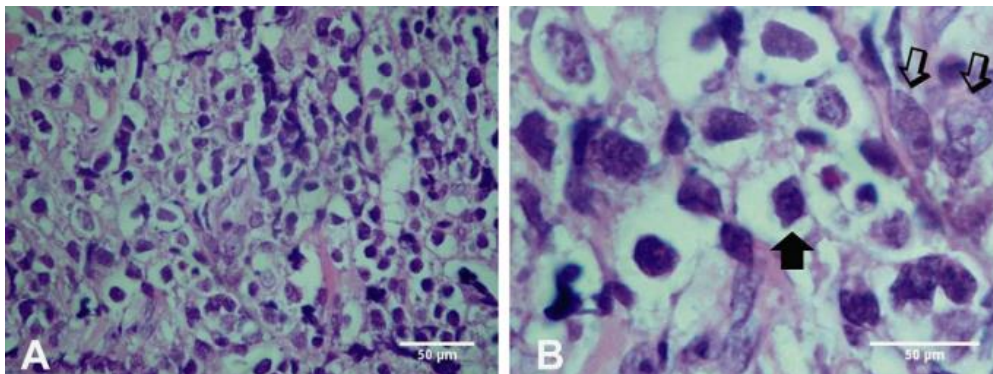


Figura 39 – A) Imagem histopatológica caracterizada pela proliferação de células linfóides monomórficas; B) Células neoplásicas com edentações nucleares (seta a negro) e macrófagos não neoplásicos (setas transparentes).
Adaptado de (Cavalcante et al., 2009)

As técnicas imunohistoquímicas foram positivas para o antígeno comum dos leucócitos (LCA), CD20, CD79a, CD10 e TdT. Baseado nos achados morfológicos e nas técnicas imunohistoquímicas, chegou-se ao diagnóstico de LL de células B.

Para analisar a progressão da patologia, efectuaram-se TC ao tórax, abdómen, assim como uma cintigrafia, análises sanguíneas e mielograma, tendo-se apenas verificado como alteração um nível elevado de lactato desidrogenase (LDH). A terapêutica consistiu no recurso a QT, porém após dois ciclos de QT a paciente começou a sofrer alterações nas funções

neurológicas, tendo-se verificado a presença de sinais de leucoencefalopatia induzida pelo metotrexato, acabando por falecer três meses depois (Cavalcante et al., 2009).

Linfomas T/NK

Este tipo de linfomas é raro, heterogéneo e com diferentes subtipos histológicos. O tratamento baseia-se no recurso a CHOP, porém as taxas de cura são reduzidas (50-60%). Existem novos agentes, tal como análogos da purina, e agentes imunológicos (anti CD24 e CD25) que estão a ser usados com sucesso, porém novas alternativas e combinações ainda estão a ser exploradas (Zapater et al., 2010).

Os linfomas de células T são raros, na região da cabeça e pescoço, representando apenas 10% dos LNH (Yamada et al., 2010).

Linfoma de células T do adulto

O linfoma de células T do adulto (LCTA) é um neoplasma específico que ocorre em indivíduos cujas células T foram previamente infectadas pelo retrovírus linfotrópico humano de células T (HTLV-1); o vírus integra as células T do hospedeiro, em locais aleatórios, mas na célula neoplásica, integra-se num mesmo local (Bain et al., 2010).

Cofactores

O HTLV-1 está associado ao LCTA mas a sua presença não é suficiente para resultar na transformação das células neoplásicas; a proteína viral tax p40 conduz à activação da transcrição de muitos genes, nas células infectadas pelo vírus. As alterações genéticas adquiridas ao longo do tempo podem resultar no desenvolvimento da malignidade (Swerdllow et al., 2008).

Epidemiologia

Existe maior ocorrência de casos de LCTA em locais onde o vírus HTLV-1 é endémico, como por exemplo o Japão. Também se encontram documentados casos na América do Sul, África central e ocidental e Taiwan. A patologia ocorre mais frequentemente em adultos, porém documentaram-se alguns casos em crianças, na América do Sul (Bain et al., 2010).

A infecção pelo vírus apresenta uma longa latência, sendo que os indivíduos infectados são expostos numa fase inicial das suas vidas; o vírus pode ser transmitido através do leite materno, sangue periférico e dos seus produtos derivados. A incidência de LCTA, em adultos no Japão é de 2,5% de indivíduos afectados pelo vírus. Existem casos esporádicos documentados, mas habitualmente estão associados a pacientes de regiões endémicas. A

ocorrência limita-se a pacientes adultos, em idades que variam entre os 20-80 anos, com uma idade média de 58 anos, sendo mais frequente em indivíduos do sexo masculino (Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas

O LCTA pode também surgir como uma linfoma/leucemia, envolvendo a medula óssea, o sangue periférico. Na maioria dos pacientes verifica-se uma manifestação aguda; linfadenopatia, infiltração da pele, lesões ósseas associadas a hipercalcemia, hepatomegália e esplenomegália. No entanto, existem também algumas formas crônicas reconhecidas, que apresentam melhor prognóstico que a forma aguda, com uma taxa média de sobrevida de 1 ano (Bain et al., 2010).

A maioria dos pacientes apresenta envolvimento ganglionar extenso, envolvendo os pulmões, tracto gastrointestinal e SNC. Identificaram-se diversas variantes clínicas: aguda, linfomatosa, crônica e fulminante. A variante aguda é a mais comum e caracteriza-se por uma fase leucêmica, com elevadas contagens de glóbulos brancos, prurido cutâneo, linfadenopatia generalizada e hipercalcemia com ou sem lesões ósseas líticas. A variante linfomatosa é caracterizada por linfadenopatia acentuada, manifestações cutâneas (prurido eritematoso e pápulas). Quanto à variante crônica, a mesma está fortemente associada a prurido cutâneo esfoliativo e não se verifica a presença de hipercalcemia. Finalmente, na variante fulminante verifica-se a presença de uma contagem normal de glóbulos brancos, com uma taxa de células neoplásicas circulantes, superior a 5% (Swerdlow et al., 2008).

Diagnóstico

O LCTA é caracterizado por um conjunto vasto de características histológicas (Swerdlow et al., 2008). Cerca de $\frac{3}{4}$ dos pacientes apresentam células neoplásicas circulantes; estas são pleomórficas, variando em forma e tamanho, com citoplasma escasso a moderadamente abundante e verifica-se a presença de alguns basófilos. A maioria das células apresenta cromatina condensada, por vezes hipercromática. Os núcleos variam em forma, mas alguns são lobulados, assemelhando-se a folhas de trevo (Figura 40) (Bain et al., 2010).

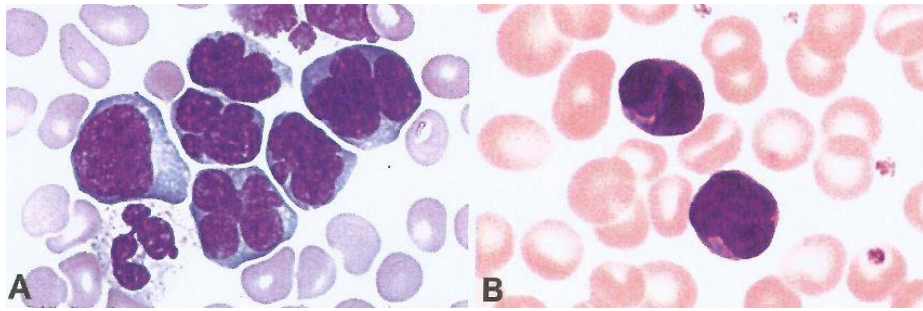


Figura 40 – A) Células linfóides com núcleos irregulares; B) Célula linfóide com edentações nucleares.

Adaptado de (Swerdlow et al., 2008)

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui entidades como LH, infecção pelo VIH, doenças auto-imunes e histiocitose maligna (Bain et al., 2010), lesões traumáticas, infecções, lesões vesiculobulhosas e outras patologias neoplásicas (Villa et al., 2010).

Expressão na cavidade oral

O linfoma/leucemia de células T do adulto (LLCTA), surge como um tumor associado ao vírus linfotrópico humano de células T (HTLV-1), manifestando-se através de diversos sinais e sintomas, como febre, fadiga e linfadenopatia. As lesões extraganglionares ocorrem no fígado, baço, pele, medula óssea e, menos frequentemente, na cabeça e pescoço (Yamada et al., 2010).

O LLCTA ocorre mais frequentemente nos seios nasais, sendo raro o envolvimento da cavidade oral. No caso reportado (Yamada et al., 2010), de um paciente de 44 anos de idade com aumento do volume da bochecha direita, com evolução há cerca de um mês, verificou-se a presença de uma tumefacção difusa, sensível ao toque, na região maxilar direita, associada a uma parestesia da região infraorbital direita. Relativamente a alterações sistémicas detectadas pelos meios complementares de diagnóstico, apenas se verificou-se um aumento na titulação serológica de anticorpos para HTLV-1. A ortopantomografia (Figura 41) revelou uma lesão radiotransparente no lado direito da maxila e a presença de um canino incluso.

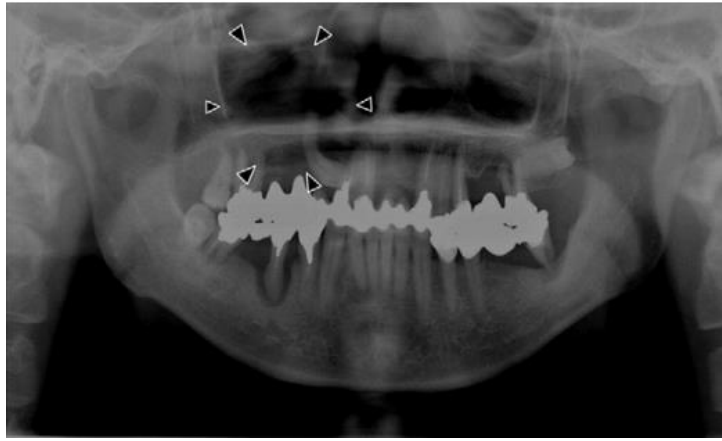


Figura 41 - Ortopantomografia evidenciando a presença de um canino maxilar direito incluído e de uma lesão osteolítica, pouco definida, na região infraorbitária direita. Adaptado de (Yamada et al., 2010)

A TC (Figura 42) demonstrou um tumor, com destruição de osso na porção anterior da maxila, confirmando-se através da RM a presença do tumor de tecido mole. A exame sistêmica através de TC abdominal, revelou lesões hepáticas, alterações osteolíticas na 2.^a e 3.^a vértebra lombar, assim como linfadenopatia em torno do jejuno. A PET evidenciou as seguintes localizações: porção direita da maxila, pulmão direito, vértebras e gânglios linfáticos intra-abdominais.



Figura 42 - TC da maxila revelando a presença de um tumor difuso e destrutivo que infiltra a parede óssea. Adaptado de (Yamada et al., 2010)

A biópsia e respectiva análise tecidual, revelou a presença de um infiltrado linfocítico atípico, com núcleos atípicos e com infiltração do tecido adiposo, destruição e substituição dos tecidos existentes. A nível imunohistológico, os marcadores CD3, CD4, CD43, CD45R0 e Ki-67 foram positivos, enquanto os CD8, CD20, CD56, CD79a e TdT foram negativos. Perante a positividade para CD4 e HTLV-1, assim como para os marcadores de células T (CD3, CD45R0 e CD43), chegou-se ao diagnóstico de LLCTA e o paciente foi tratado com recurso a

QT agressiva e transplante de células estaminais hematopoiéticas, tendo, porém, falecido cerca de 7 meses após o diagnóstico (Yamada et al., 2010).

A documentação da expressão oral de linfomas de células T é escassa, havendo a descrição de casos em que os pacientes surgem com tumefacções indolores eritematosas, muita vezes com a superfície ulcerada, secundariamente a trauma (Villa et al., 2010).

Existe um caso reportado (Villa et al., 2010), de um paciente do sexo masculino de 57 anos de idade, que surgiu numa consulta hospitalar devido a uma lesão, indolor, na comissura labial direita, que tinha vindo progressivamente a aumentar de tamanho e que sangrava sempre que o paciente tentava falar ou ingerir alimentos. Aquando da realização do exame extra e intra-oral, verificou-se que a lesão tinha cerca de 0,5 cm de diâmetro e contornos irregulares (Figura 43 e Figura 44), não se verificando alterações texturais ou de cor no lábio e pele circundante à lesão.



Figura 43 - Fotografia extra-oral da lesão na comissura labial direita.

Adaptado de (Villa et al., 2010)



Figura 44 - Fotografia intra-oral da lesão ulcerada envolvendo a comissura labial direita

Adaptado de (Villa et al., 2010)

À palpação não se detectaram linfadenopatias na cabeça ou pescoço. Realizou-se uma biópsia da lesão e a examinação histológica demonstrou um epitélio escamoso com acantose e hiperqueratose, assim como infiltração linfóide no tecido conjuntivo, com células que apresentavam núcleos irregulares e citoplasma escasso. Os exames imunohistoquímicos demonstraram células pleomórficas, positivas para CD30 (Figura 45), CD2, CD3, CD4, tendo-se efectuado o diagnóstico de LCT. Não se verificaram alterações na TC da região torácica e abdominal, nem na biópsia à medula óssea (que apresentava um padrão hematopoiético normal, sem infiltração de células neoplásicas), apenas se assinalando um nível de LDH elevado nas análises sanguíneas que se realizaram. Os marcadores virais apresentaram apenas resultados negativos. A decisão terapêutica passou pelo recurso a RT e após 3 meses o paciente apresentava remissão completa, sem evidência de recorrências durante o *follow-up* de 3 anos que se realizou (Villa et al., 2010).

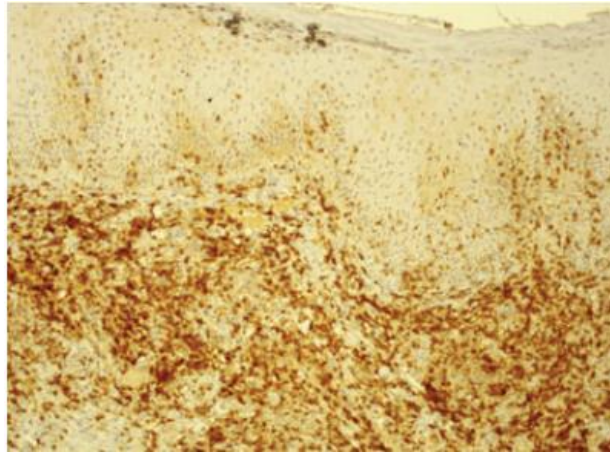


Figura 45 - Análise imunohistoquímica revelando positividade para CD30.

Adaptado de (Villa et al., 2010)

Os LNH extraganglionares da língua habitualmente apresentam-se como uma lesão nodular das células B, porém reportou-se (Madana et al., 2012) o caso de uma paciente com 37 anos, com queixas de uma úlcera no bordo lateral direito da língua; não apresentava sintomas sistémicos e a examinação intra-oral revelou uma lesão ulceroproliferativa a envolver o aspecto lateral dos dois terços anteriores da língua, sem envolver a sua movimentação. Os exames realizados (exames laboratoriais, TC, radiografia ao tórax e biópsia à medula óssea) não revelaram alterações. A biópsia da lesão revelou a presença de células linfóides de diferentes dimensões, macrófagos e eosinófilos. A imunofenotipagem revelou a imunoreactividade positiva para os antígenos LCA e CD3, e negativa para CD20, citoqueratina e proteína S-100, tendo-se efectuado o diagnóstico de LNH de células T. A terapêutica aplicada foi QT (CHOP) e após dois ciclos a lesão regrediu, tendo-se posteriormente recorrido ao uso de três ciclos adicionais de QT, e também a RT. As Figuras 46 e 47 ilustram o aspecto intra-oral da lesão e a imagem histopatológica, respectivamente.



Figura 46 - Imagem intra-oral da lesão exofítica presente na língua. Adaptado de (Madana et al., 2012)

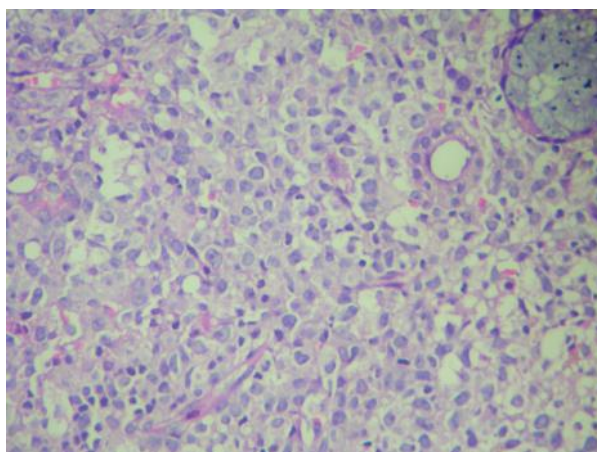


Figura 47 - Imagem histopatológica que revela uma mistura pleomórfica de células T de dimensões médias-grandes, núcleos com contorno irregular e infiltrados proeminentes de macrófagos e eosinófilos. Adaptado de (Madana et al., 2012)

Linfoma anaplásico de células grandes

O linfoma anaplásico de células grandes (LACG) é uma entidade nova/provisória, comparativamente à edição de 2001 da classificação da OMS, considerando-se dois subtipos: LACG ALK+ e LACG ALK-.

O linfoma anaplásico de células grandes ALK+ é um linfoma agressivo, tipicamente associado à translocação t(2;5) (p23;q35) ou a outros rearranjos que envolvam o cromossoma 2 e o gene ALK, resultando na formação de um gene de fusão e na expressão dos seus produtos (proteína ALK, CD246). O LACG ALK- não apresenta o rearranjo ALK, apresentando pior prognóstico (Bain et al., 2010).

Epidemiologia

O LACG ALK+ representa 3% dos LNH dos adultos e 10-20% dos linfomas na população pediátrica (Swerdlow et al., 2008).

O LACG ALK+ surge associado a um conjunto de faixas etárias abrangente, ocorrendo em crianças, adolescentes e adultos. A sua ocorrência é mais comum em indivíduos do sexo masculino e nas primeiras três décadas de vida. Quanto ao LACG ALK-, está documentada a sua ocorrência em indivíduos com idades mais avançadas (Bain et al., 2010).

A incidência de LACG ALK- é maior em adultos, com idades compreendidas entre os 40-65 anos, afectando mais indivíduos do sexo masculino (Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas

O LACG ALK+ apresenta-se com expressão ganglionar e extraganglionar, sintomática e em estadios avançados; verifica-se a presença de linfadenopatia generalizada, infiltração da pele, tecidos moles, pulmão, fígado e sintomas sistémicos. O envolvimento da medula óssea ocorre em cerca de 10-30% dos casos (Swerdlow et al., 2008). As características clínicas do LACG ALK- são semelhantes às que se encontram no LACG ALK+ (Bain et al., 2010).

Diagnóstico

O LACG ALK+ apresenta um espectro de características morfológicas abrangentes, porém verifica-se nas examinações histológicas (Figura 48), a presença de células com núcleo em forma de rim, com uma região eosinofílica perto de si, com células que apresentam dimensões que variam entres tamanhos reduzidos a grandes. A sua imunofenotipagem apresenta positividade para CD25, CD30 na região do complexo de Golgi e na membrana nuclear, verificando-se fraca positividade (ou mesmos negatividade) para CD30 nas células de menores dimensões. Ocorre também positividade para granzima B e perforina. A maioria dos linfomas LACG ALK+ expressam negatividade para o marcador CD3.

O LACG ALK- apresenta positividade para CD30, mas não apresenta a proteína quinase de linfoma anaplásico (ALK) (Swerdlow et al., 2008).

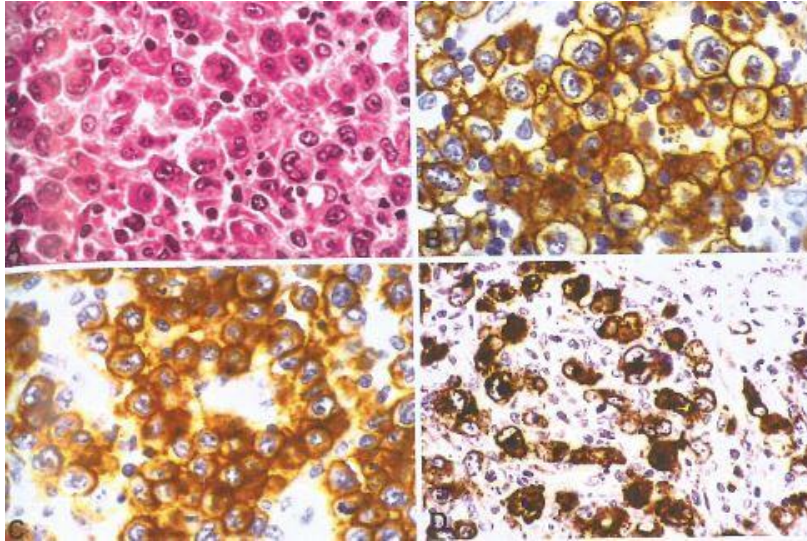


Figura 48 – A) Células de grandes dimensões com núcleo em forma de rim; B) e C) Imunopositividade para CD30; D) Positividade para granzima B. Adaptado de (Swerdlow et al., 2008)

Diagnóstico diferencial

O LACG ALK+ deve efectuar diagnóstico diferencial com entidades como DLBCL, rabdomiossarcoma e tumores miofibroblásticos inflamatórios. Quanto ao LACG ALK-, devem-se excluir entidades como LH e linfoma de células T periférico (Swerdlow et al., 2008).

Expressão na cavidade oral

O linfoma anaplásico de células grandes (LACG) é caracterizado pela proliferação anaplásica de células linfóides; nestas, verifica-se a presença de citoplasma abundante e forte expressão do antígeno CD30.

O surgimento de LACG na cavidade oral é extremamente raro; a sua ocorrência manifesta-se, habitualmente, na gengiva de ambos os maxilares (Matsumoto et al., 2008).

O caso exposto (Matsumoto et al., 2008), de uma paciente de 76 anos, com queixas de aumento de volume gengival na maxila e mandíbula (Figura 49), é um dos raros que se encontram na literatura; a paciente foi acompanhada pelo serviço de medicina dentária de uma unidade hospitalar, tendo recebido tratamento dentário para as lesões de cárie que apresentava, assim como tratamento periodontal. Apesar das terapêuticas instituídas, não houve diminuição da lesão e decidiu-se realizar uma biópsia aos tecidos. A examinação histopatológica revelou a presença de uma proliferação de células linfóides atípicas sob o epitélio; o seu tamanho era médio a grande, com citoplasma abundante, cromatina dispersa, nucléolos basófilos e com diversas figuras mitóticas presentes. A análise imunohistoquímica revelou positividade para CD30 e marcadores de células T (CD45 RB e CD45RO), e negatividade para os marcadores de células B (CD20 e CD79a), CD3 e CD56. A avaliação

sistémica da paciente, com recurso a TC e RM, não revelou envolvimento de outras estruturas.



Figura 49 - Fotografia intra-oral demonstrando aumento de volume gengival difuso e zonas de erosão (setas) na região pré-molar superior e inferior, do lado esquerdo. Adaptado de (Matsumoto et al., 2008)

Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal

O linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal é um linfoma predominantemente extraganglionar, caracterizado por danos e destruição vascular, necrose proeminente, fenótipo citotóxico e associação ao EBV. A sua designação é T/NK, porque apesar da maioria dos casos serem neoplasias das células NK, alguns apresentam um fenótipo de células T (Swerdlow et al., 2008).

Cofactores

São escassos os conhecimentos sobre a etiologia desta patologia, havendo porém uma forte associação entre a mesma e o EBV, independentemente da origem étnica do paciente. A actividade do linfoma pode ser avaliada através do ADN de EBV circulante, e quando se verificam titulações elevadas, verifica-se uma maior extensão da patologia, com pior resposta ao tratamento e menor sobrevida (Swerdlow et al., 2008).

Epidemiologia

O linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal é mais prevalente em Asiáticos, Americanos nativos do México, América Central e América do Sul. Ocorre mais frequentemente em adultos e é mais comum em indivíduos do sexo masculino (Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas

As características clínicas que se verificam, é o frequente envolvimento de localizações extraganglionares, em quase todos os casos, sendo comum o envolvimento do tracto aerodigestivo superior (cavidade nasal, nasofaringe, seios paranasais e palato), sendo a cavidade nasal o local de eleição para o seu surgimento. Para além destas localizações, a pele, tecidos moles, tracto gastrointestinal e testículos, são também atingidos. O envolvimento secundário dos gânglios linfáticos pode ocorrer, havendo também alguns casos documentados de ausência de envolvimento extraganglionar. Quando existe o envolvimento nasal, o sintoma mais comum é a obstrução nasal e epistaxis, devido à presença de uma lesão, ou destruição extensa da linha média facial (granuloma letal da linha média). O linfoma pode estender-se a outros tecidos adjacentes, como cavidade oral, palato, orofaringe e órbita, verificando-se a presença de lesões ulceradas. O envolvimento da medula óssea é pouco comum (Swerdlow et al., 2008).

Diagnóstico

O diagnóstico da patologia é feito através da confirmação das características histológicas presentes nos tecidos analisados (Figura 50); presença de um infiltrado linfomatoso difuso, verificando-se um padrão de crescimento angiocêntrico e angiodestrutivo, com alterações fibrinóides nos vasos sanguíneos. Identificam-se também regiões de necrose por coagulação e corpos apoptóticos. O espectro histológico acaba por ser abrangente, com a presença de células pequenas ou com tamanho médio, ou até uma mistura de células de diferentes tamanhos; os núcleos são irregularmente dobrados, a cromatina é granular (com excepção nas células de maiores dimensões), os nucléolos são pequenos e encontra-se com frequência figuras mitóticas. O imunofenótipo mais frequente é a positividade para CD2, CD56 e negatividade para CD3. As moléculas citotóxicas, como a granzima B e perforina, são positivas. Deve-se aceitar com alguma cepticidade o diagnóstico de linfoma de células T/NK extraganglionar tipo nasal, se não se verificar a presença da infecção pelo EBV; a mesma pode ser realizada com recurso a hibridização *in situ* para ARN codificador de EBV (Swerdlow et al., 2008).

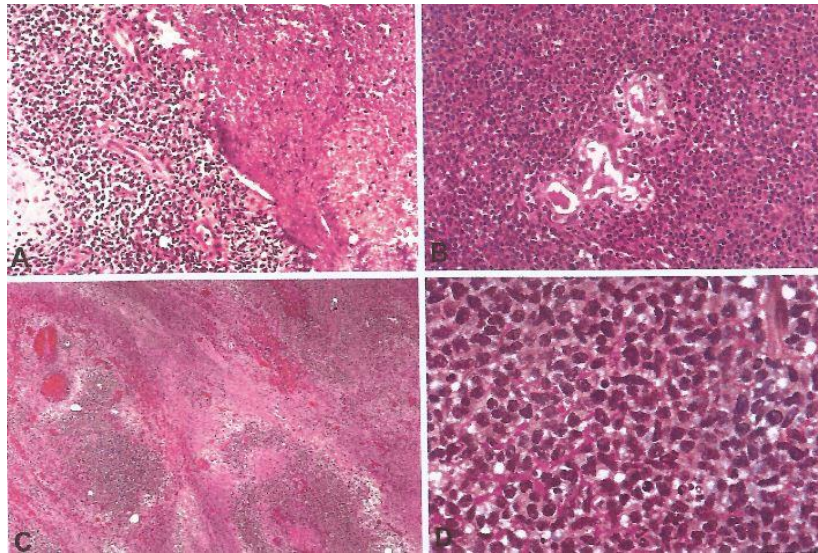


Figura 50 – A) Ulceração e necrose na mucosa nasal; B) Infiltração linfóide; C) Necrose coagulativa; D) Infiltração difusa de células neoplásicas de tamanho médio. Adaptado de (Swerdlow et al., 2008)

Tratamento

O prognóstico deste linfoma é variável, com alguns pacientes a responderem bem à terapia, enquanto outros acabam por falecer de doença disseminada, apesar da instituição de terapêuticas agressivas. A taxa de sobrevida é de 30-40% mas o recurso a RT nos últimos anos, melhorou a sobrevida (Swerdlow et al., 2008).

Diagnóstico diferencial

Dada a semelhança dos achados citológicos no presente linfoma, com processos inflamatórios, deve-se efectuar um diagnóstico diferencial com os mesmos (Swerdlow et al., 2008).

Expressão na cavidade oral

Tal como já foi referido, o linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal é um tipo raro de linfoma, caracterizado pela forte associação à infecção por EBV, mau prognóstico e comportamento clínico agressivo. A sua ocorrência é mais comum na Ásia e América do Sul, e menos comum no continente Europeu e América do Norte. Este linfoma habitualmente surge na cabeça e pescoço, atingindo mais frequentemente indivíduos do sexo masculino, de meia-idade. O imunofenótipo mais comum é a positividade para CD56+, e nas células NK, desta entidade, verifica-se positividade para CD2, CD56 e negatividade para CD3 (Meng et al., 2010).

O envolvimento da cavidade oral é extremamente raro e as suas características clinicopatológicas são pouco compreendidas.

O caso exibido (Meng et al., 2010) refere uma paciente de 63 anos, com queixas de ulceração no palato há cerca de um mês (Figura 51).



Figura 51 - Imagem intra-oral de ulceração e necrose palatina. Adaptado de (Meng et al., 2010)

No exame intra-oral verificava-se uma necrose parcial do palato duro, com formação de uma úlcera extensa, não se verificando perfuração óssea. Foi administrado à paciente anti-inflamatórios, não tendo havido evolução positiva do caso. Começaram por surgir sintomas sistêmicos, como fadiga, episódios intermitentes de febre e hematemese. Descartou-se o envolvimento sistêmico através de TC ao tórax e endoscopia gástrica. As análises sanguíneas revelaram eritropenia, trombocitopenia e leucopenia. A biópsia do tecido oral revelou a presença de um infiltrado linfocitário difuso, sendo que as células eram de dimensões reduzidas a normais, com citoplasma abundante, células plasmáticas e eosinófilos. A biópsia da medula óssea não revelou alterações, assim como a endoscopia da cavidade nasal e nasofaringe. Realizou-se uma RM, que revelou um tumor de tecido mole nas paredes dos seios maxilares, seios etmoidais, seio frontal e seio esfenóide, levando à suspeita de linfoma na mucosa palatina. Os estudos imunohistoquímicos revelaram a presença do marcador de proliferação celular, em quase todas as células (Ki67 de 80-90%), tendo-se confirmado através dos estudos imunohistoquímicos, que se tratava de um linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal (Meng et al., 2010).

CONCLUSÕES

Como conclusões, verifica-se que os linfomas representam 5% das neoplasias malignas de cabeça e pescoço e são um grupo de tumores heterogéneos classificados como linfomas *Hodgkin* (LH) e linfomas não-*Hodgkin* (LNH), dependendo da presença ou ausência de células específicas, designadas células *Reed-Sternberg*. Os LNH são a 2.º neoplasia maligna mais comum na cabeça e pescoço, já tendo sido identificados vários factores contribuintes para mutação de células linfóides normais; agentes infecciosos (como por exemplo o vírus *Epstein-Barr*, vírus da imunodeficiência humana, vírus 1 da leucemia das células T, infecção pelo agente *Helicobacter pylori* e hepatite C), desregulação do ciclo celular e factores de susceptibilidade associados ao hospedeiro (congénitos ou adquiridos) (Zapater et al., 2010).

O seu surgimento na região da cabeça e pescoço apresenta-se como um diagnóstico desafiante (Kämmerer et al., 2013), devido ao desafio imposto pela variedade de morfologias, alterações moleculares e apresentação clínica (Campo et al., 2006).

Os linfomas podem surgir em qualquer região que contenha tecido linfático, sendo que a maior parte surge no tecido linfóide, particularmente nos gânglios cervicais, e apenas 24% surge em locais extraganglionares; com maior frequência no tracto gastrointestinal, pele, ossos e anel de *Waldeyer*.

Cerca de 75% dos linfomas na região da cabeça e pescoço são LNH e as neoplasias de células B são as mais comuns; leucemia/linfoma B linfoblástico (neoplasia linfóide precursora), linfoma da zona marginal extraganglionar do tecido linfóide associado à mucosa (MALT), linfoma folicular, linfoma células do manto, linfoma difuso de células grandes e linfoma/leucemia de *Burkitt* (neoplasias de células B maduras). Relativamente aos linfomas de células T/NK, o mais frequente é o linfoma extranodal, tipo nasal.

Quanto às características epidemiológicas, os LH são frequentemente diagnosticados em pacientes com 20-30 anos de idade, enquanto os LNH são mais frequentes em pacientes com 70-80 anos de idade, não existindo, porém, diferenças entre sexos, na região da cabeça e pescoço (Zapater et al., 2010). Quanto à observação da incidência de LH na Europa (em 2012), para ambos os sexos, verifica-se que a região centro e Portugal são as zonas mais afectadas; em Portugal, a ocorrência foi de 148 novos casos nesse mesmo ano (Ferlay et al., 2013). Ao analisar incidência de LNH na Europa (em 2012), para ambos os sexos, observa-se um maior atingimento da região norte, sendo que em Portugal, a ocorrência foi de 1842 novos casos nesse mesmo ano, e a prevalência de LNH, estimada a 5 anos, para ambos os sexos, em 2012, é de 3,66% (Ferlay et al., 2013). Em Portugal, os dados demonstrados nos gráficos, permitem verificar uma maior ocorrência de LNH, em consonância com os dados que se analisaram em outras localizações geográficas.

Ao analisar a semiologia da patologia verifica-se que a expressão ganglionar dos linfomas passa pelos seguintes sintomas: febre, perda de peso, suores nocturnos, fadiga e prurido e estão mais associados aos LH. Uma vez que na cabeça e pescoço a frequência de LH é menor e que a forma primária extraganglionar de LH é rara; os sintomas sistémicos não são comuns e as manifestações clínicas do LH na região oral e maxilofacial são diversas e não específicas, surgindo tipicamente como uma lesão ganglionar (Zapater et al., 2010). O reconhecimento das características clínicas e radiográficas do LH é difícil, uma vez que não estão completamente definidas, existindo porém algumas características clínicas, que dada a sua raridade de ocorrência, podem ser úteis no caso de suspeita de LH; verifica-se um padrão febril (febres elevadas recorrentes) e o surgimento do sintoma paraneoplásico, no qual a ingestão de álcool produz dor nos gânglios linfáticos envolvidos pela doença (Ishimaru et al., 2005). Nos LH a localização mais comum é a região supraclavicular e a cervical (mais inferior), havendo uma tendência para o aparecimento num único gânglio ou cadeia ganglionar, podendo haver o alastramento para um gânglio ou cadeias contíguas. O envolvimento de gânglios mediastínicos também é verificado, enquanto o envolvimento abdominal é pouco comum, a menos que o paciente apresente sintomas sistémicos (Zapater et al., 2010).

Quanto à expressão extraganglionar dos linfomas, verifica-se que a 2.^a localização anatómica mais comum é a região da cabeça e pescoço, a seguir ao tracto gastrointestinal, e que cerca de metade dos linfomas extraganglionares na cabeça e pescoço se localizam no anel de *Waldeyer*; o local mais atingido são as amígdalas palatinas e os pacientes apresentam múltiplas queixas, nomeadamente disfagia, garganta inflamada e aumento de volume, assintomático, de uma das amígdalas palatinas. As formas mais comuns, que se apresentam no anel de *Waldeyer* são: linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular, linfoma de *Burkitt* e linfoma de células do manto (Zapater et al., 2010), verificando-se que a maioria dos linfomas extraganglionares tem origem nas células B (92%) e menos frequentemente nas células T (8%) (Otmani e Khattab, 2008).

Apesar dos linfomas não-*Hodgkin* (LNH) serem o segundo neoplasma mais comum na cabeça e pescoço, representa apenas 3,5% das malignidades da cavidade oral. Os locais mais frequentemente atingidos são a gengiva, palato duro, glândulas salivares e língua (Otmani e Khattab, 2008), sendo que a sintomatologia mais comum é tumor ou lesão ulcerada, localizada comumente na gengiva, palato e língua (Niizato et al., 2010). Estes sinais e sintomas são indicativos de um estado de progressão avançado da doença e podem ser precedidos por sintomas prodromais, como mobilidade dentária e/ou paralisia nervosa (Niizato et al., 2010). Os linfomas orais ocorrem mais frequentemente em pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e os sintomas consistem também em tumefacção, dor e ulceração. As lesões são de crescimento rápido

e podem afectar os ossos da mandíbula, sendo o linfoma difuso de grandes células B o tipo mais comum. As manifestações clínicas iniciais na mandíbula são a perda de peças dentárias e tumefacção (Zapater et al., 2010).

Os linfomas das glândulas salivares representam 2-5% das neoplasias destas estruturas, sendo a glândula parótida a mais frequentemente afectada; quando comparado com outros neoplasmas malignos da parótida, os linfomas raramente têm como sintoma associado, a presença de paralisia facial. As formas histopatológicas mais comuns são o linfoma de células B zona marginal, linfoma células B da zona marginal extranodal do tecido associado à mucosa (MALT), linfoma folicular e linfoma B difuso de células grandes (DLBCL). Os linfomas das glândulas salivares são frequentemente associados à síndrome de *Sjögren* (Zapater et al., 2010).

O diagnóstico dos linfomas baseia-se nos resultados do exame patológico, havendo uma análise do tecido obtido através de biópsia; na forma ganglionar da doença a citologia aspirativa por agulha fina é um recurso útil mas podem surgir tanto falsos positivos como negativos. O citodiagnóstico é considerado mais fácil em LH, devendo haver uma correcta interpretação das características histológicas, em conjunto com parâmetros imunohistoquímicos. Em casos de suspeita de malignidade, deve-se colher o tecido por biópsia (de preferência um gânglio linfático completo) e este não deve ser fixado em formaldeído para que as técnicas imunohistoquímicas possam ser efectuadas (Zapater et al., 2010). A técnica de coloração com hematoxilina-eosina é frequentemente utilizada, porém actualmente recorre-se mais à imunofenotipagem (Cavalcante et al., 2009). Como examinação complementar devem-se efectuar exames laboratoriais, para detectar possíveis alterações quantitativas dos leucócitos e presença de anemia, devendo-se também avaliar os níveis séricos das transaminases, creatinina, lactato desidrogenase (LDH) de forma a avaliar a função renal e hepática. A avaliação do envolvimento ósseo pode ser feita através da estimativa dos níveis de cálcio e fosfatase alcalina.

É fundamental a realização de um teste de VIH, visto que o LNH pode ser a primeira manifestação da doença (Zapater et al., 2010).

Relativamente ao estadiamento da patologia, deve ser realizada TC à cabeça e pescoço (sendo especialmente útil na detecção de destruição óssea, quando já existe o surgimento extraganglionar da patologia, por exemplo na mandíbula e maxila), tórax, abdómen e pélvis. A ressonância magnética (RM) é preferível para avaliar a extensão aos tecidos moles, como por exemplo na língua (Zapater et al., 2010). A PET demonstrou ser mais fiável, que a TC e a RM para detectar a forma residual e recorrente da patologia, assim como para distinguir fibrose pós-tratamento de tumores residuais activos. Após a avaliação radiográfica, deve-se realizar uma biópsia à medula óssea para completar o estadiamento da doença; 20% dos LNH apresentam envolvimento ósseo, sendo que o procedimento se realiza normalmente na crista ilíaca posterior. A punção

lombar está indicada em casos de pacientes infectados pelo VIH, indivíduos com subtipos histológicos específicos (linfoma de *Burkitt* e linfoma linfoblástico), nos casos onde existem sintomas neurológicos e em linfomas que envolvam os seios perinasais para detectar possível destruição da base do crânio. A laparotomia ou laparoscopia podem ser necessárias em casos de suspeita de infiltração oculta do baço, fígado ou dos gânglios retroperitoneais.

O correcto estadiamento é fundamental, uma vez que determina a terapia a instituir; os linfomas que surgem na cabeça e pescoço frequentemente estão associados a estadios precoces (Zapater et al., 2010), sendo que os LNH no estadio I e II podem ser tratados recorrendo unicamente à RT mas os estadios intermédios, assim como os mais avançados, devem ser tratados com uma combinação de QT e RT (Madana et al., 2012). Em suma, constata-se que cerca de 86% dos linfomas com expressão na cavidade oral são LNH, havendo uma aumento da sua incidência em pacientes com doenças auto-imunes, como por exemplo supressão imune pelo VIH e síndrome de *Sjögren*. A patologia pode afectar indivíduos em qualquer faixa etária, havendo uma maior incidência em indivíduos do sexo masculino, entre os 20 e 79 anos de idade. Nos tecidos moles, as lesões apresentam-se, habitualmente, ulceradas e verifica-se a presença de dor, tumefacção, mobilidade das peças dentárias, perda do osso alveolar, parestesia do lábio e fracturas patológicas, sendo os últimos frequentemente associados a lesões ósseas (Villa et al., 2010).

A maioria dos linfomas que surgem na cavidade oral tem origem nas células B, sendo o DLBCL o mais comum (Frei et al., 2012). A sua manifestação na cavidade oral é habitualmente a presença de uma hipertrofia gengival assintomática, ou de um tumor que se assemelha a outras alterações patológicas, comumente visualizadas no contexto da consulta de medicina dentária (Ürün et al., 2012) e as localizações mais comuns são o palato duro e o vestíbulo maxilar (Bhattacharyya et al., 2010).

O prognóstico para pacientes com linfoma melhorou nos últimos anos graças a técnicas de diagnóstico mais precisas, tal como citogenética e imunofenotipagem, ao correcto estadiamento da doença, identificação dos grupos de risco (recorrendo a índices de prognóstico) e à eficácia da terapêutica, que passa pela utilização de quimioterapia (QT), radioterapia (RT) e anticorpos monoclonais (Zapater et al., 2010).

Existem factores associados a sobrevidas mais curtas, tais como idade superior a 60 anos de idade, concentração sérica de LDH elevada, estadio III ou IV (sistema *Ann Arbor*) e mais que uma localização extraganglionar envolvida.

Em suma, o prognóstico para os pacientes com linfoma, sofreu uma melhoria nos últimos anos, graças aos avanços realizados num diagnóstico precoce, estadiamento e definição de grupos de risco, assim como no desenvolvimento de combinações eficazes de agentes quimioterápicos, radioterapia e anticorpos monoclonais. Para efectuar um diagnóstico preciso, os profissionais devem basear-se em técnicas citogenéticas e na

imunofenotipagem das lesões. Um outro aspecto é a determinação do risco associado ao paciente, devendo-se recorrer a escalas de prognóstico, sendo também necessário efectuar a determinação de parâmetros, como a idade, comorbilidades e subtipo histológico, independentemente da probabilidade de cura ou se apenas existe a possibilidade de recorrer a uma abordagem paliativa.

Dado o aumento na incidência de linfoma extraganglionares, mostra-se fundamental que os profissionais de saúde tenham especial atenção a qualquer aumento de volume na região orofacial, investigando a sua patologia e tratando-o judiciosamente.

Os médicos dentistas desempenham um papel fundamental na detecção precoce da patologia, sendo fundamental o conhecimento dos sinais e sintomas associados aos linfomas. Para tal, devem recorrer, sempre que necessário, à análise microscópica e imunohistoquímica das lesões suspeitas, devendo informar o paciente acerca da patologia e encaminhando-o para as respectivas especialidades médicas. Finalmente, é necessário referir que existe uma grande necessidade de se efectuar um *follow-up* extenso para os pacientes a quem a patologia foi diagnosticada, dado o elevado número de recidivas que comumente se verifica, podendo também o médico dentista ser um elemento fundamental nessa intervenção.

BIBLIOGRAFIA

- Anacak, Y., Miller, R. C., Constantinou, N., Mamusa, A. M., Epelbaum, R., Li, Y., ... Ozsahin, M. (2012). Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the salivary glands: a multicenter Rare Cancer Network study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 82(1), 315–20. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.046
- Andrade, C. J. da S. (2009). *Linfomas: síntese anátomo-clínica*. Universidade de Coimbra. Retrieved from <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/21591>
- Bain, B., Clark, D., e Wilkins, B. (2010). *Bone Marrow Pathology* (4th Edition). Wiley-Blackwell.
- Balasubramaniam, R., Goradia, A., Turner, L. N., Stoopler, E. T., Alawi, F., Frank, D. M., e Greenberg, M. S. (2009). *Burkitt* lymphoma of the oral cavity: an atypical presentation. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 107(2), 240–5. doi:10.1016/j.tripleo.2008.09.008
- Bhattacharyya, I., Chehal, H. K., Cohen, D. M., e Al-Quran, S. Z. (2010). Primary diffuse large B-cell lymphoma of the oral cavity: germinal center classification. *Head and neck pathology*, 4(3), 181–91. doi:10.1007/s12105-010-0184-4
- Bombeccari, G. P., Guzzi, G., Ruffoni, D., Gianatti, A., Mariani, U., e Spadari, F. (2011). Mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma of the lower lip in a child. *Journal of pediatric surgery*, 46(12), 2414–6. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.09.055
- Campo, E, Chott, a, Kinney, M. C., Leoncini, L., Meijer, C. J. L. M., Papadimitriou, C. S., ... Swerdlow, S. H. (2006). Update on extraganglionic lymphomas. Conclusions of the Workshop held by the EAHP and the SH in Thessaloniki, Greece. *Histopathology*, 48(5), 481–504. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02369.x
- Campo, Elias, Swerdlow, S. H., Harris, N. L., Pileri, S., Stein, H., e Jaffe, E. S. (2011). The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117(19), 5019–32. doi:10.1182/blood-2011-01-293050
- Castillo, J. J., e Reagan, J. L. (2011). Plasmablastic lymphoma: a systematic review. *TheScientificWorldJournal*, 11, 687–96. doi:10.1100/tsw.2011.59
- Cavalcante, A., Anbinder, A., Pontes, E., e Carvalho, Y. (2009). B-cell lymphoblastic lymphoma in the maxilla of a child: A rare case report. *International Journal Oral Maxillofacial Surgery*, 38(12), 1324–6. doi:10.1016/j.ijom.2009.06.020

- Chen, Y.-K., Chen, C.-H., Lin, Y.-J., Hsue, S.-S., Wang, W.-C., Lin, C.-C., e Lin, L.-M. (2004). Intra-oral small lymphocytic lymphoma. *Oral Oncology Extra*, 40(6-7), 73–78. doi:10.1016/j.ooe.2004.04.001
- Chen, Y.-K., Tsu, H.-R., Lin, Y.-J., e Lin, L.-M. (2005). Intra-oral HIV-associated *Burkitt's* lymphoma with mandible involvement. *Oral Oncology Extra*, 41(9), 249–252. doi:10.1016/j.ooe.2005.06.011
- Choi, S.-Y., Cho, Y.-A., Hong, S.-D., Lee, J.-I., Hong, S.-P., e Yoon, H.-J. (2013). Plasmablastic lymphoma of the oral cavity in a human immunodeficiency virus-negative patient: A case report with literature review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 1–6. doi:10.1016/j.oooo.2013.04.017
- Connors, J. M. (2013). editorial *Hodgkin's* Lymphoma — The Great Teacher.
- Cox, D. P., Treseler, P., Dong, R., e Jordan, R. C. K. (2007). Rare oral cavity presentation of a B-cell lymphoblastic lymphoma. A case report and review of the literature. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 103(6), 814–9. doi:10.1016/j.tripleo.2005.11.037
- Darling, M. R., Cuddy, K. K., e Rizkalla, K. (2012). *Hodgkin* lymphoma of the oral mucosa. *Head and neck pathology*, 6(4), 507–10. doi:10.1007/s12105-012-0380-5
- Eichenauer, D. a, e Engert, A. (2012). Advances in the treatment of *Hodgkin* lymphoma. *International journal of hematology*, 96(5), 535–43. doi:10.1007/s12185-012-1199-2
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J., Comber, H., ... Bray, F. (2013). International Agency for Research on Cancer. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027
- Fortuna, G., Pollio, A., Salas-Alanis, J. C., e Mariani, U. (2013). Oral plasmablastic lymphoma in an HIV-positive patient with an unusual survival rate. *Springer Science + Business Media*, 41(1), 301–2. doi:10.1007/s15010-012-0270-5
- Frei, M., Dubach, P., Reichart, P. a, Schmitt, A. M., Mueller-Garamvölgyi, E., e Bornstein, M. M. (2012). Diffuse swelling of the buccal mucosa and palate as first and only manifestation of an extraganglionar non-*Hodgkin* “double-hit” lymphoma: report of a case. *Oral and maxillofacial surgery*, 16(1), 69–74. doi:10.1007/s10006-010-0254-5
- Goto, M., Onizawa, K., Yanagawa, T., Yamagata, K., Shinozuka, K., Nishikii, H., ... Bukawa, H. (2012). Human immunodeficiency virus-associated *Burkitt's* lymphoma in

- oral cavity of Japanese patient. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 70(8), 1885–90. doi:10.1016/j.joms.2011.08.015
- Goy, A., e Kahl, B. (2011). Mantle cell lymphoma: The promise of new treatment options. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 80(1), 69–86. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.09.003
- Guastafierro, S., Falcone, U., Celentano, M., Cappabianca, S., Giudice, A., e Colella, G. (2008). Primary mantle-cell non-*Hodgkin*'s lymphoma of the tongue. *International journal of hematology*, 88(2), 206–8. doi:10.1007/s12185-008-0142-z
- Guggisberg, K., e Jordan, R. (2010). Mantle cell lymphoma of the oral cavity : case series and comprehensive review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 109(1), 98–104. doi:10.1016/j.tripleo.2009.08.010
- Harris, N. L., e Horning, S. J. (2006). editorials *Burkitt*'s Lymphoma — The Message from Microarrays, 2495–2498.
- Hashimoto, K., Ikebe, T., e Ozeki, S. (2008). Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Submandibular Gland. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 20(1), 41–45. doi:10.1016/S0915-6992(08)80009-X
- Hewson, I. (2011). Oral plasmablastic lymphoma: a case report. *Australian dental journal*, 56(3), 328–30. doi:10.1111/j.1834-7819.2011.01348.x
- Ishimaru, T., Hayatsu, Y., Ueyama, Y., e Shinozaki, F. (2005). *Hodgkin*'s lymphoma of the mandibular condyle: Report of a case. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(1), 144–147. doi:10.1016/j.joms.2004.06.050
- Kämmerer, P. W., Schiegnitz, E., Hansen, T., Draenert, G. F., Kuffner, H. D., e Klein, M. O. (2013). Multiple primary enoral soft tissue manifestations of a *Hodgkin* lymphoma--case report and literature review. *Oral and maxillofacial surgery*, 17(1), 53–7. doi:10.1007/s10006-012-0321-1
- Kaplan, L. D. (2012). HIV-associated lymphoma. *Best practice e research. Clinical haematology*, 25(1), 101–17. doi:10.1016/j.beha.2012.01.001
- Kelly, K. M., Hodgson, D., Appel, B., Chen, L., Cole, P. D., Horton, T., ... Lymphoma, H. (2013). Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research : *Hodgkin* Lymphoma, (October 2012), 972–978. doi:10.1002/pbc

- Keszler, a, Adler, L. I., Gandolfo, M. S., Masquijo Bisio, P. a, Smith, a C., Vollenweider, C. F., ... Lanfranchi, H. E. (2013). MALT lymphoma in labial salivary gland biopsy from Sjögren syndrome: importance of follow-up in early detection. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 115(3), e28–33.
doi:10.1016/j.oooo.2012.07.481
- Kikuchi, K., Inoue, H., Miyazaki, Y., Ide, F., Matsuki, E., Shigematu, H., ... Kusama, K. (2012). Adult sporadic *Burkitt* lymphoma of the oral cavity: a case report and literature review. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 70(12), 2936–43.
doi:10.1016/j.joms.2012.02.017
- Kini, R., Saha, A., e Naik, V. (2009). Diffuse large B-cell lymphoma of mandible: a case report. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 14(9), e421–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19718002>
- Kojima, M., Nakamura, N., Shimizu, K., Nishikawa, M., Matsumoto, M., Higuchi, K., ... Inagaki, H. (2007). Histopathological variation of primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the oral cavity. *Pathology oncology research : POR*, 13(4), 345–9.
doi:PAOR.2007.13.4.0345
- Leonard, J. P., Williams, M. E., Goy, A., Grant, S., Pfreundschuh, M., Rosen, S. T., e Sweetenham, J. W. (2009). Mantle cell lymphoma: biological insights and treatment advances. *Clinical lymphoma e myeloma*, 9(4), 267–77. doi:10.3816/CLM.2009.n.055
- Madana, J., Yolmo, D., Saxena, S. K., e Gopalakrishnan, S. (2012). Primary extraganglionar T-cell non-*Hodgkin* lymphoma of the tongue. *Ear, nose, e throat journal*, 91(1), E1–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278870>
- Martelli, M., Ferreri, A. J. M., Agostinelli, C., Di Rocco, A., Pfreundschuh, M., e Pileri, S. a. (2013). Diffuse large B-cell lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 87(2), 146–71. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.12.009
- Matsumoto, N., Ohki, H., Mukae, S., Amano, Y., Harada, D., Nishimura, S., e Komiyama, K. (2008). Anaplastic large cell lymphoma in gingiva: case report and literature review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 106(4), e29–34. doi:10.1016/j.tripleo.2008.05.037
- Meng, W., Zhou, Y., Zhang, H., Jiang, L., Wang, Z., Li, X., ... Zeng, X. (2010). Nasal-type NK/T-cell lymphoma with palatal ulcer as the earliest clinical manifestation: a case

- report with literature review. *Pathology oncology research : POR*, 16(1), 133–7.
doi:10.1007/s12253-009-9183-8
- Molyneux, E. M., Rochford, R., Griffin, B., Newton, R., Jackson, G., Menon, G., ... Bailey, S. (2012). *Burkitt's lymphoma*. *Lancet*, 379(9822), 1234–44. doi:10.1016/S0140-6736(11)61177-X
- Niizato, C., Asoda, S., Araki, D., Sugiyama, K., Usuda, S., Nakagawa, T., e Kawana, H. (2010). *Burkitt's lymphoma in a patient presenting with inferior alveolar nerve hypoesthesia in the absence of a regional tumor: A case report and review of the literature*. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 22(3), 180–184.
doi:10.1016/j.ajoms.2010.03.004
- Nicola, P., Palombi, A. M., Fratoni, A. S., Tendas, A., Cupelli, A. L., Perrotti, A. A., e Fabritiis, A. P. De. (2009). Primary MALT lymphoma of the upper lip mucosa : an exceptionally rare localisation, 130–131. doi:10.1016/S0022-3476
- Otmani, N., e Khattab, M. (2008). Oral *Burkitt's lymphoma* in children: the Moroccan experience. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 37(1), 36–40.
doi:10.1016/j.ijom.2007.06.010
- Riedel, D. J., Gonzalez-cuyar, L. F., Zhao, X. F., Redfi, R. R., e Gilliam, B. L. (2008). Grand Round Plasmablastic lymphoma of the oral cavity : a rapidly progressive lymphoma associated with HIV infection. *Lancet Infectious Diseases*.
- Roschewski, M., e Wilson, W. H. (2012). EBV-associated lymphomas in adults. *Best practice e research. Clinical haematology*, 25(1), 75–89. doi:10.1016/j.beha.2012.01.005
- Ryu, M., Han, S., Che, Z., Min, Y., Yoo, K. H., Koo, H. H., ... Kim, H. S. (2009). Pediatric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of lip: a case report and literature review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 107(3), 393–7. doi:10.1016/j.tripleo.2008.10.013
- Sai, S., Watanabe, C., e Okada, S. (2012). A rare case of childhood precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in the mandible. *Leukemia research*, 36(1), e37–8.
doi:10.1016/j.leukres.2011.08.012
- Sarode, S C, Zarkar, G. a, Desai, R. S., Sabane, V. S., e Kulkarni, M. a. (2009). Plasmablastic lymphoma of the oral cavity in an HIV-positive patient: a case report and review of literature. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 38(9), 993–9.
doi:10.1016/j.ijom.2009.03.720

- Sarode, Sachin C, Sarode, G. S., e Patil, A. (2010). Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a review. *Oral oncology*, 46(3), 146–53. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.12.009
- Swerdlow, S., Campo, E., Harris, N., Jaffe, E., Pileri, S., Stein, H., ... Vardiman, J. (2008). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. (WHO, Ed.) (4th Editio.). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Ürün, Y., Can, F., Barış, E., Akbulut, H., Utkan, G., e İçli, F. (2012). PRIMARY EXTRAGANGLIONAR NON-HODGKIN ' S LYMPHOMA PRESENTING AS PAINFUL GINGIVAL SWELLING. *Experimental Oncology*, 134–135.
- Valenzuela-Salas, B., Dean-Ferrer, a., e Alamillos-Granados, F. (2010). *Burkitt s lymphoma: a child s case presenting in the maxilla. Clinical and radiological aspects. Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 15(3), e479–e482. doi:10.4317/medoral.15.e479
- Van Oers, M. H. J., e Kersten, M. J. (2011). Treatment strategies in advanced stage follicular lymphoma. *Best practice e research. Clinical haematology*, 24(2), 187–201. doi:10.1016/j.beha.2011.03.003
- Villa, a, Mariani, U., e Villa, F. (2010). T-cell lymphoma of the oral cavity: a case report. *Australian dental journal*, 55(2), 203–6. doi:10.1111/j.1834-7819.2010.01212.x
- Walid, M. S. (2009). Lymphoma of the base of the tongue: an incidental finding on the preoperative workup for a spine surgery. *Journal of clinical medicine research*, 1(3), 184–5. doi:10.4021/jocmr2009.07.1251
- Whitt, J. C., Dunlap, C. L., e Martin, K. F. (2007). Oral *Hodgkin* lymphoma: a wolf in wolf's clothing. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 104(5), e45–51. doi:10.1016/j.tripleo.2007.06.002
- Yamada, T., Mishima, K., Ota, A., Moritani, N., Matsumura, T., Katase, N., e Yamamoto, T. (2010). A case of ATLL (adult T-cell leukemia/lymphoma) mimicking odontogenic infection. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 109(6), e51–5. doi:10.1016/j.tripleo.2010.02.021
- Yamagata, K., Onizawa, K., Kojima, H., e Yoshida, H. (2008). Treatment of localized oral MALT lymphoma by rituximab: a case report. *Oral and maxillofacial surgery*, 12(4), 227–30. doi:10.1007/s10006-008-0135-3
- Yoshiba, S., Kamatani, T., Kondo, S., e Shintani, S. (2011). Primary sublingual gland marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type: A case

report. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 23(4), 201–203.
doi:10.1016/j.ajoms.2011.04.004

Zapater, E., Bagán, J. V, Carbonell, F., e Basterra, J. (2010). Malignant lymphoma of the head and neck. *Oral diseases*, 16(2), 119–28. doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01586.x