NATALIA SHIZU KUSUKE

**Avaliação das características clínicas e imuno-histoquímicas dos linfomas intraorais
diagnosticados no Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP**

São Paulo
2018

NATALIA SHIZU KUSUKE

**Avaliação das características clínicas e imuno-histoquímicas dos linfomas intraorais
diagnosticados no Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa

São Paulo
2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Kusuke, Natalia Shizu.

Avaliação das características clínicas e imuno-histoquímicas dos linfomas intra-orais diagnosticados no Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP / Natalia Shizu Kusuke ; orientador Suzana Catanhede Orsini Machado de Sousa. -- São Paulo, 2018.

117p. : fig., tab., ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida

1. Linfoma. 2. Imunohistoquímica 3. Cavidade dentária. 4. Patologia bucal. 5. Anticorpos. I. Sousa, Suzana Catanhede Orsini Machado de. II. Título.

Kusuke NS. Avaliação das características clínicas e imuno-histoquímicas dos linfomas intraorais diagnosticados no Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 18 /05/2018

Banca Examinadora

Prof. (a) Dr. (a): Fernanda Stabile Gonnelli

Instituição: Faculdades Metropolitanas Unidas Julgamento: Aprovada

Prof. (a) Dr. (a): Ana Carolina Capuano

Instituição: Faculdades Metropolitanas Unidas Julgamento: Aprovada

Prof. (a) Dr. (a): Luciana Corrêa

Instituição: Faculdade de Odontologia de São Paulo Julgamento: Aprovada

Dedico este trabalho primeiramente a Deus por me proporcionar a oportunidade de buscar mais conhecimento. E a minha família, minha mãe e meu pai e minhas queridas avós (in memoriam), por me fornecer a base que sou hoje. Não sou nada sem vocês. Obrigada por tudo!

Agradecimentos

*Agradeço a minha orientadora **Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa** pela oportunidade de ser sua orientanda, e por sempre me atender e tirar minhas dúvidas com esmero e dedicação. Sempre presente e atenciosa. Uma pessoa especial e brilhante. Um exemplo de docente.*

*Ao meu supervisor **Carlos Fonseca** e a minha gerente **Eliane Moura** por me fornecerem esta oportunidade de conciliar minha pós-graduação em dois anos de dedicação. Sem a compreensão e a oportunidade que me deram isto não seria possível. Serei eternamente grata.*

*Ao meu esposo **José Dias da Cunha Filho** pela compreensão de minha ausência e muitos dias de lazer sacrificados. Sem seu apoio não chegaria até aqui. Te amo!*

*Aos meus pais **Eduardo Mitsuo Kusuke** e **Silvana Aparecida e Souza Kusuke** por sempre me acolherem e me apoiarem em todas as minhas decisões, e por terem financiado uma boa parte dos meus estudos. Esta vitória também é de vocês.*

*A todos os meus **colegas da Pós-Graduação**, pelas aulas montadas, pelos casos e conhecimentos compartilhados, e pelo tempo cedido a mim. Quando precisei de ajuda sempre estiveram presentes*

*A **todos os professores** do Departamento por compartilhar todo este conhecimento incrível, a todas as aulas, reuniões e sugestões, além de críticas construtivas.*

*Aos meus **colegas de trabalho**, por também me auxiliarem indiretamente me cobrindo e me apoiando nos momentos em que precisei me ausentar.*

*Aos meus colegas de residência, e principalmente, **William Eduardo Pirola**, por sempre também me tirar dúvidas e compartilhar seus desafios e vitórias comigo.*

*Aos meus amigos, **Bruno Zanqueta, Gabriela Casante, Nayara Viana, Caroline Graells, e Renata Rivas** por me compreenderem e me apoiarem nos momentos em que não pude estar presente.*

*As minhas professoras de graduação **Ana Carolina Capuano e Fernanda Stabile Gonnelli** por me incentivarem desde a graduação, e por acreditarem em mim e no meu potencial.*

*Ao **Hélio Massaiochi Tanimoto** pelo incentivo e também por enriquecer meu currículo com seu conhecimento e oportunidade de trabalhar junto por dois anos.*

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho.

Muito Obrigada!

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer”.

(Albert Einstein)

RESUMO

Kusuke NS. Avaliação das características clínicas e imuno-histoquímicas dos linfomas intraorais diagnosticados no Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão corrigida

Linfoma é uma neoplasia maligna originária dos linfócitos. Podem atingir regiões nodais e extranodais, este último ocorrendo mais comumente em casos de linfoma não-Hodking (LNH) e raramente em linfomas de Hodking (LH). Na cavidade oral, o linfoma é classificado como a terceira neoplasia mais comumente encontrada depois do Carcinoma epidermóide e tumores de glândula salivar. O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais comum de LNH na cavidade oral, e ocorre mais comumente em região do palato e gengiva marginal. O diagnóstico do linfoma requer um estudo imuno-histoquímico, incluindo anticorpos específicos para maior precisão. O presente trabalho fez um levantamento de todos os casos de linfoma oral diagnosticados no Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP de maneira retrospectiva no período de 1997 a 2017. Foram analisadas as fichas de pedido de exame e diagnóstico histopatológico. Através da coleta de dados foi possível a visualização do perfil dos casos presentes e de um painel imuno-histoquímico mínimo encontrados no acervo da Faculdade de Odontologia da USP. Concluímos que em um laboratório de patologia Oral com recursos limitados, os anticorpos LCA, CD20, CD3 e Plasma cell são de grande valia para diagnosticar a maior parte dos principais linfomas que acometem a cavidade oral.

Palavras-Chave: Linfoma. Imuno-histoquímica. Cavidade oral. Patologia bucal. Anticorpos

ABSTRACT

Kusuke NS. Evaluation of the clinical and immunohistochemical characteristics of intraoral lymphomas diagnosed at the Service of Pathology of Surgery of FOUSP [Dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão corrigida

Lymphoma is a malignant neoplasm originating from lymphocytes. They may reach nodal and extranodal regions, the latter occurring most commonly in cases of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and rarely in Hodgkin's lymphoma (LH). In the oral cavity, lymphoma is classified as the second neoplasm most commonly found after spinous-cell carcinoma. Diffuse large B-cell lymphoma (LDGCB) is the most common subtype of NHL in the oral cavity, and occurs mostly in the palate and marginal gingiva. Diagnosis of lymphoma requires an immunohistochemical study, including specific antibodies for greater accuracy. The present study made a survey of all cases of oral lymphoma diagnosed in the Department of Surgical Pathology of FOUSP, retrospectively, in the period from 1997 to 2017. The files of the application for examination and histopathological diagnosis were analyzed. Through the collection of data it was possible to visualize the profile of the present cases and a minimal immunohistochemical panel found in the collection of the Faculty of Dentistry of USP. We conclude that in an oral pathology laboratory with limited resources, the LCA, CD20, CD3 and Plasma cell antibodies are of great value to diagnose some of the main lymphomas that affect the oral cavity.

Keywords: Lymphoma. Immunohistochemistry. Mouth. Pathology oral. Antibodies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1	Esquema exemplificando a ordem de maturação dos linfócitos.....	33
Figura 2.2	Marcadores imunofenotípicos do desenvolvimento da célula B em diferentes estágios de maturação	34
Figura 2.3	Marcadores imunofenotípicos do desenvolvimento da célula T em diferentes estágios de maturação.....	35
Figura 2.4	Representação esquemática dos linfomas com relação às células de origem...	43
Figura 2.5	Distinção imuno-histoquímica entre o perfil do centro germinativo (GCB) e não-GCB	45
Figura 2.6	Esquema representando os três subtipos de LZM de acordo com a OMS.....	49
Figura 2.7	Modelo de toxicidade retinóide da associação dentre malária, infecção pelo EBV e Linfoma de Burkitt.....	53
Figura 2.8	Padrões de proliferação celular do LCM	56
Figura 2.9	Esquema proposto para classificação do linfoma NK/T extranodal.....	60
Gráfico 5.1	Distribuição da população com linfoma não-Hodking em cavidade oral em estudo por idade e sexo.....	73
Gráfico 5.2	Distribuição dos linfomas orais por décadas de vida.....	74
Gráfico 5.3	Distribuição por localização dos linfomas orais	75
Gráfico 5.4	Distribuição dos linfomas diagnosticados no Serviço de Patologia Oral da FOUSP de acordo com o sub-tipo.....	75

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1	Principais marcadores utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico do LDGCB.....	45
Quadro 2.2	Classificação de graduação histológica do LF de acordo com a OMS.....	46
Quadro 2.3	Principais marcadores utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico do LF.....	47
Quadro 2.4	Principais marcadores utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico do LP.....	49
Quadro 2.5	Principais marcadores utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico do LZM.....	51
Quadro 2.6	Variante clínica do Linfoma de Burkitt (LB).....	52
Quadro 2.7	Variantes morfológicas do Linfoma de Burkitt.....	54
Quadro 2.8	Principais marcadores utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico do LB.....	55
Quadro 2.9	Desenvolvimento clínico do linfoma de células do manto.....	57
Quadro 2.10	Variantes citológicas de LCM.....	57
Quadro 2.11	Principais marcadores positivos para LCM.....	58
Quadro 2.12	Principais marcadores positivos para (LNKTN).....	60
Quadro 5.1	Incidência dos LDGCB por década de vida	76
Quadro 5.2	Prevalência de etnia dos pacientes com LDGCB	76
Quadro 5.3	Localizações mais frequentes do LDGCB	77
Quadro 5.4	Distribuição do LP por décadas.....	78
Quadro 5.5	Distribuição de etnia nos LP	78
Quadro 5.6	Localizações dos LP estudados	79

Quadro 5.7	Incidência por décadas dos Linfomas de células T.....	79
Quadro 5.8	Prevalência de etnia em associação ao Linfoma de células T	80
Quadro 5.9	Localizações dos Linfomas de células T	80
Quadro 5.10	Grupo de idades com maiores prevalência em LB e LZM	81
Quadro 5.11	Localizações com maiores prevalência em LB e LZM	81
Quadro 5.12	Distribuição por décadas de vida dos subtipos dos linfomas menos prevalentes.....	82
Quadro 5.13	Distribuição por sexo dos subtipos dos linfomas menos prevalentes.....	82
Quadro 5.14	Etnia em relação aos subtipos dos linfomas menos prevalentes.....	83
Quadro 5.15	Localização com relação aos subtipos dos linfomas menos prevalentes	83
Quadro 5.16	Antígenos utilizados para o diagnóstico de LNH extranodal de cavidade oral.....	84
Quadro 5.17	Positividade com relação ao valor total e de exames pedidos no LDGCB.....	86
Quadro 5.18	Positividade com relação ao valor total e de exames pedidos no LT.....	86
Quadro 5.19	Positividade com relação ao valor total e de exames pedidos no LP.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	Subgrupo <i>célula B</i> ativada
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ALK-1	“Activin receptor-like kinase”
Bcl-2	Oncogene
Bcl-6	Oncogene
CD	<i>cluster of differentiation</i> – grupo de diferenciação
Ciclina D1	Produto do oncogene Bcl-1
CCND1	Código proteico
<i>CD3</i>	“ <i>cluster of differentiation 3</i> ”
<i>CD4</i>	“ <i>cluster of differentiation 4</i> ”
<i>CD5</i>	“ <i>cluster of differentiation 5</i> ”
<i>CD7</i>	“ <i>cluster of differentiation 7</i> ”
<i>CD8</i>	“ <i>cluster of differentiation 8</i> ”
<i>CD10</i>	“ <i>cluster of differentiation 10</i> ”
<i>CD15</i>	“ <i>cluster of differentiation 15</i> ”
<i>CD16</i>	“ <i>cluster of differentiation 16</i> ”
<i>CD19</i>	“ <i>cluster of differentiation 19</i> ”
<i>CD20</i>	“ <i>cluster of differentiation 20</i> ”
<i>CD21</i>	“ <i>cluster of differentiation 21</i> ”
<i>CD22</i>	“ <i>cluster of differentiation 22</i> ”
<i>CD23</i>	“ <i>cluster of differentiation 23</i> ”
<i>CD25</i>	“ <i>cluster of differentiation 25</i> ”

CD30	<i>“cluster of differentiation 30”</i>
CD34	<i>“cluster of differentiation 34”</i>
CD38	<i>“cluster of differentiation 38”</i>
CD43	<i>“cluster of differentiation 43”</i>
CD44	<i>“cluster of differentiation 44”</i>
CD56	<i>“cluster of differentiation 56”</i>
CD77	<i>“cluster of differentiation 77”</i>
CD79a	<i>“cluster of differentiation 79a”</i>
CD79b	<i>“cluster of differentiation 79b”</i>
CD138	<i>“cluster of differentiation 138”</i>
CDKN2A	gene supressor tumoral
c-Myc	Oncogene
EBV	Epstein-Barr
GCB	Célula B do centro germinativo
CG	Centro germinativo
HE	Hematoxilina-eosina
HHV-8	Vírus do herpes humano tipo 8
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTLV-1	Vírus humano linfotrópico de células T1
HMS	Hipermutações somáticas
HPF	<i>“hematopoietc-promoting fator”</i>
IgA	Imunoglobulina A
IgD	Imunoglobulina D

IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IHQ	Imuno-histoquímica
IRF4	Código proteico
Ki-67	Marcador da proliferação celular
LB	Linfoma de Burkitt
LCA	“Leukocyte Common Antigen”
LDGCB	Linfoma difuso de grandes células B
LF	Linfoma folicular
LH	Linfoma de Hodgkin
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LCM	Linfoma de células do manto
LNH	Linfoma não-Hodgkin
LNKTN	Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal
LZM	Linfoma da zona marginal tipo MALT
LP	Linfoma plasmablastico
MALT	Tecido linfóide associado à mucosa
MUM-1	Oncogene de mieloma múltiplo 1
NK	Células <i>Natural Killer</i>
OMS	Organização mundial da saúde
PAX-5	Código proteico
Pré-CG	Célula B do pré-centro germinativo

Pós-GC	Célula B do pré-centro germinativo
P53	gene supressor tumoral
SNC	Sistema nervoso central
SOX11	Sry-related high-mobility-group box
SS	Síndrome de Sjogren
VHB	Hepatite B
VHC	Hepatite C
VHG	Hepatite G

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
2	REVISÃO DE LITERATURA	29
3	PROPOSIÇÃO	63
4	MATERIAL E MÉTODOS	67
5	RESULTADOS	71
6	DISCUSSÃO	89
7	CONCLUSÕES.....	99
	REFERÊNCIAS.....	103
	ANEXO	115

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Os linfomas constituem-se em um grupo de neoplasias provenientes de linfócitos, células de defesa do sistema hematológico. Desde sua primeira observação em 1832, por Thomas Hodgkin, os linfomas vêm sendo discutidos e estudados amplamente com diversas sugestões de classificações.¹⁻² A dificuldade do diagnóstico e, por sua vez, a classificação dos linfomas se mantém complexa e heterogênea devido à diversidade das células do tecido linfoide.²

São classicamente divididos em dois grandes grupos: linfomas de Hodgkin (LH) e linfomas não-Hodgkin (LNH), devido às diferenças na imunofenotipagem, histologia e comportamentos clínicos.²⁻⁵ Tal classificação foi desenvolvida primeiramente pela Sociedade de Hematopatologia e Associação Européia de Hematopatologistas, em 1994.⁴ Mais tarde, em 2008, essa classificação foi atualizada pela OMS, na qual, além de separar os linfomas nos dois grandes grupos, também sub classifica os não-Hodgkin de acordo com o tipo celular proliferante, B, T ou NK (Natural Killer).⁵

O linfoma de Hodgkin caracteriza-se histologicamente pela presença de células gigantes binucleadas, chamadas de Reed-Sternberg. Possuem sua proliferação de forma ordenada nos nódulos linfáticos, especialmente nos cervicais e mediastinos.⁶ Os linfomas não-Hodgkin representam 90% de todos os linfomas, e possuem mais de 20 subtipos. São constituídos por expansão monoclonal de células B, T ou NK, sendo que 85% deles se originam de células B. Além disso, podem ocorrer em situação extranodal em 48% dos casos, sendo que 2,2% são encontrados em regiões extranodais de cabeça e pescoço: mucosa oral, ossos maxilares, glândulas salivares, seios paranasais, região do “anel” de Waldeyer e órbita.^{3,6-8}

O linfoma difuso de grandes células B é o subtipo mais comum de LNH na área da cabeça e pescoço. Entretanto, outros subtipos de linfomas B como linfoma de células do manto, linfoma de células B da zona marginal, linfoma plasmablastico, linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfomas de células T periféricas, assim como linfomas de grandes células anaplásico, também podem acometer a cavidade oral.⁸⁻¹⁰

Os locais de maior incidência na cavidade oral são palato e gengiva. Lesões em mucosa jugal, língua e assoalho bucal também têm sido descritas. Embora qualquer faixa etária seja acometida, as lesões orais são mais descritas acima dos 50 anos de idade e em homens.⁹⁻¹⁰

O diagnóstico preciso dos linfomas geralmente requer a realização de reações imuno-histoquímicas (IHQ), o que facilita a identificação de seus diversos subtipos.¹¹⁻¹² Porém, nem sempre os laboratórios de anatomia-patológica dispõem de um arsenal de anticorpos necessários para a determinação precisa dos subtipos de linfomas, especialmente em relação aos linfomas com acometimento oral. A escassez de estudos na literatura, devido à raridade desta doença, tem impedido o progresso e a compreensão do curso clínico.^{8-9,11-12}

No presente estudo foi realizada análise das características epidemiológicas dos linfomas diagnosticados em um serviço de patologia oral, bem como do painel imuno-histoquímico realizado para determinação do diagnóstico.

2 Revisão da Literatura

REVISÃO DE LITERATURA

Para um melhor entendimento dos linfomas faremos primeiramente uma breve descrição do sistema imune e das células linfocitárias (2.1 e 2.2), e em seguida (2.3) abordaremos os linfomas propriamente ditos. Para a descrição destes tópicos utilizaremos um resumo dos livros: Kindt et al.¹³ e Abbas e Lichtman¹⁴

2.1 O Sistema Imunológico

O sistema imunológico é composto por diversos tipos de células, tecidos e moléculas. Esse sistema é responsável pela defesa do organismo contra hospedeiros invasores, como bactérias, fungos e parasitas. As células principais deste sistema são os leucócitos, que vão ser representados pelos linfócitos, fagócitos e células acessórias.

Ao reconhecer patógenos, ou outro corpo estranho, o sistema imune se organiza e produz uma resposta imune reagente ao patógeno, assim, diversas secreções são liberadas por estas células, com o objetivo de eliminar o agente causador. Quando ocorre um déficit nesse sistema, ou seja, quando o organismo não está conseguindo produzir células de defesas suficientes, os indivíduos são expostos a infecções que podem tomar proporções capazes de causar risco à vida.

Além do grande risco de infecção, outro desafio enfrentado é a dificuldade com o transplante de órgãos, doenças autoimunes e a defesa do organismo contra células neoplásicas. Nestes casos o grande desafio encontrado é controlar a maneira com que as células de defesa se organizam para então, ter sucesso no controle destas doenças. Por isto, vamos discutir primeiramente e entender como funciona o sistema imunológico e suas células.

O mecanismo de defesa do organismo é bem estruturado, contando com a imunidade inata e a adquirida. A imunidade inata corresponde à primeira defesa do organismo contra o patógeno. Neste tipo de imunidade, o organismo tenta bloquear a infecção através das barreiras epiteliais, antibióticos naturais e células especializadas ocorrendo reconhecimento de estruturas comuns dos microrganismos. Caso o patógeno consiga penetrar o epitélio, as chamadas células *natural killer* (NK), os fagócitos e o sistema complemento entram em ação para impedir a invasão dos tecidos linfoides. Quando essa invasão vai mais além e alcança os tecidos e células linfoides, a resposta à imunidade passa a chamar adquirida ou adaptativa, e é dividida em outros dois tipos: a humoral e a imunidade celular. A imunidade humoral realiza

a defesa quando o patógeno se encontra em situação extracelular, enquanto a imunidade celular defende as células que foram alcançadas e invadidas por microrganismos. Os anticorpos são os maiores responsáveis pela defesa humoral, e são produzidos por linfócitos B. Eles são liberados na circulação e nos líquidos da mucosa, com o intuito de neutralizar e eliminar os microrganismos e suas toxinas – antígenos-, impedindo que estes patógenos cheguem mais além e colonizem as células do hospedeiro. Quando isto ocorre, entra em ação a imunidade celular, na qual são mediadas por linfócitos T, células que são responsáveis pela destruição daquelas que mantêm o patógeno em seu citoplasma, como os fagócitos.

Quando um linfócito entra em contato pela primeira vez com um patógeno, uma “memória” é construída passando-se a formar células efectoras e de memória. Com estas células se cria resistência a infecções quando ocorrem posteriormente pelo mesmo patógeno, com uma resposta mais rápida e eficiente. Isto ocorre com uma diversidade de linfócitos, contando com a especificidade e expansão clonal para antígenos diversos.

Devido à grande importância desta célula no sistema imune e a base de nosso estudo sobre a mutação da mesma no linfoma, entraremos mais profundamente na especificação desta célula.

2.2 Linfócitos

Os linfócitos se originam da medula óssea, fruto de células tronco. Alguns tipos vão amadurecer na própria medula enquanto os outros no timo, passando depois para os órgãos linfoides periféricos, linfonodos, baço e os sistemas imunológicos das mucosas e pele.

Classicamente são divididos em três classes principais, os linfócitos B, T e NK, cada um com sua função. A morfologia dos linfócitos é semelhante, porém, sua linhagem, função e fenótipos são heterogêneos. Um método comum de diferenciação é o uso da proteína presente em sua superfície celular. A nomenclatura-padrão para essas proteínas específica é a designação numérica CD (do inglês: *cluster of differentiation* – grupo de diferenciação)⁵ que vão definir um determinado tipo ou estágio de diferenciação celular, e podem ser identificadas por painéis de anticorpos monoclonais. A figura 2.1 exemplifica de maneira simples a maturação dos linfócitos.

As células B maduras são compostas por cerca de $1,5 \times 10^5$ de moléculas de anticorpos ligadas a membrana de uma única célula, e se diferenciam em células efectoras e células de memória. As células dessa linhagem responsável por esta secreção se chama

Plasmócito ou, células efetoras secretoras de anticorpo. Os plasmócitos são células em estágio final e não realizam mais divisões celulares. Além disso, possuem pouco ou nenhum anticorpo em sua membrana. Já as células de memória possuem o tempo de vida mais longo e tem em sua membrana os mesmos anticorpos dos que as originaram.

Figura 2.1 - Esquema exemplificando a ordem de maturação dos linfócitos

Fonte: David e Terhorst ¹⁵

A maior parte das células deste grupo é chamada de células b foliculares, devido à sua localização (nos folículos dos órgãos linfoides). Também existem as células B localizadas na zona marginal e respondem a antígenos originários do sangue.

Os linfócitos B são as únicas células capazes de produzir anticorpos, e são responsáveis pela imunidade humoral. Possuem em sua membrana imunoglobulinas, sendo IgM e IgD, e algumas em menor quantidade expressam IgA, IgE e IgG. Estas imunoglobulinas podem se associar a moléculas acessórias que compreendem o complexo de receptor de antígeno das células tipo B. Entre os marcadores mais usados para o

reconhecimento das células deste tipo estão os: CD79a, CD79b, CD20, CD19, CD22. A figura 2.2 demonstra os marcadores específicos de acordo com a maturação da célula B.

Figura 2.2 - Marcadores imunofenotípicos do desenvolvimento da célula B em diferentes estágios de maturação

Fonte: Araújo (p. 21)¹⁶

Os linfócitos T são responsáveis pela imunidade celular e levam a letra T em seu nome devido à origem de sua maturação, no timo. As células T também se diferenciam através do primeiro contato com o antígeno, e podem ser efetoras ou de memória. Existem três tipos de células específicas deste grupo, as *T auxiliares* (CD4+), podem ativar os linfócitos B específicos, auxiliando na produção de anticorpos, além de fazer a ativação de células fagocitárias para ingerir microrganismos. As células *T reguladoras* pertencem a uma subclasse especial do CD4+ ou CD25, e ajuda a prevenir ou limitar a resposta imune, através da liberação de citosinas que vão ativar os linfócitos b e os macrófagos. Os linfócitos *T citotóxicos* (CD8+) se diferenciam em macrófagos e outras células que têm a função de causar “lise” às células infectadas por microrganismos intracelulares, células tumorais ou células de enxerto de tecido estranho. A figura 2.3 esquematiza o processo de maturação dos linfócitos

Há também uma terceira classe de linfócitos específicos que são as células NK. Histologicamente são células grandes e granulares, e representam 10% dos linfócitos. Estas células conseguem reconhecer células infectadas com alguns vírus e células tumorais, através da produção de citosinas, e com elas ativam macrófagos na região. São, portanto, componentes da imunidade inata e, não possuem antígenos *linhagem-específicos* como as outras duas células, sendo seus antígenos (CD16 e CD56) compartilhados com algumas outras células do sistema imune. Estes antígenos reconhecem anticorpos já produzidos contra determinada célula alvo pelo sistema imune, une-se a ele e o ajuda a destruir as células alvo, o que é de grande ajuda na imunidade inata.

Figura 2.3 - Marcadores imunofenotípicos do desenvolvimento da célula T em diferentes estágios de maturação

Fonte: Araújo (p. 21)¹⁶

Os linfócitos estão entre as células do sistema imune que, por vezes, podem sofrer mutação e proliferação excessiva, transformando-se em lesões malignas chamados de linfomas. Os linfomas se proliferam como tumores sólidos nos tecidos linfoides. Sua primeira descoberta foi através de Thomas Hodgkin em 1832¹⁻² que verificou aumento de volume em linfonodos e baço em alguns casos relatados. Mais tarde Rudolf Virchow¹⁷ em 1858 usou pela primeira vez o termo *linfoma* para designar neoplasias do tecido linfocitário. Em 1865, Samuel Wilks¹⁸ sugeriu o termo Doença de Hodgkin para classificar as alterações visualizadas por Thomas Hodgkin, atualmente chamadas de linfoma de Hodgkin. A partir daquela data, diversos estudos mais profundos da doença de Hodgkin foram realizados e assim, notaram-se diferenças entre alguns casos, o que instigou a ideia de haver duas doenças distintas em termos de comportamento biológico, patológico e tratamento, sendo chamadas de linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin.^{2,5,19} A tabela 2.1 demonstra a cronologia de classificação dos linfomas.⁵

Tabela 2.1 - Evolução na classificação de neoplasmas linfoides (continua)

Ano	Principal Contribuinte	Evento
1806	J. Alibert	Descrição clínica de micoses fungóides
1828	R. Carswell	"Câncer cerebriforme das glândulas linfáticas e baço"; o primeiro caso do que foi mais tarde reconhecido como "Doença de Hodgkin"
1832	T. Hodgkin	"Sobre algumas aparências mórbidas das glândulas absorventes e do baço"; relatório clínico do que viria a ser conhecida como doença de Hodgkin

Tabela 2.1 - Evolução na classificação de neoplasmas linfoides (continuação)

1865	S. Wilks	Propõe o epônimo "doença de Hodgkin"
1845, 1863	R. Virchow	Descreve leucemia e linfossarcoma
1898, 1902	C. Sternberg, D. Reed	Define as características microscópicas da célula neoplásica da doença de Hodgkin, estabelecendo uma descrição microscópica da doença (o primeiro linfoma a ser definido histologicamente)
1914, 1928, 1930	J. Ewing, C. Oberling, F. Roulet	Descreve "reticulossarcoma" (sarcoma de células do retículo) de osso e órgãos linfoides
1916	C. Sternberg	Descreve "leucosarcomatose", um processo com características do linfoma linfoblástico T precursor
1925	N. Brill	Descreve "hiperplasia do folículo gigante" e "adenopatia folicular" - processos com características do linfoma folicular e hiperplasia folicular florida
1941, 1942	E. Gall, T. Mallory	Descrição precisa do linfoma folicular e propõem o primeiro sistema de classificação moderna de linfoma
1947	H. Jackson, F. Parker	Proposta de uma classificação da doença de Hodgkin
1958	D. Burkitt	Descreve a síndrome clínica do linfoma de Burkitt em crianças africanas
1960	P. Nowell	<i>Phytohemagutina</i> usada para "transformar" linfócitos <i>in vitro</i>
1961	G. O'Connor	Fornece descrição histopatológica do linfoma de Burkitt
1964	M. A. Epstein	Descrição das partículas virais, do vírus Epstein-Barr, em células cultivadas do linfoma de Burkitt
1956, 1966	H. Rappaport	Proposta de uma classificação alternativa para o linfoma "não-Hodgkin"

Tabela 2.1 - Evolução na classificação de neoplasmas linfóides (continuação)

1966	R. Lukes, J. Butler	Proposta de classificação moderna do linfoma de Hodgkin
1972	H. Stein	Identificação de níveis elevados de IgM em linfomas "histiocíticos"
1973	K. Lennert	Lennert e colegas (R. Gérard-Marchant, I. Hamlin, K.L., F. Rilke, A. G. Stansfeld e J. A. M. van Unnik) reúnem-se para formar o European Lymphoma Club, o antecessor da European Association for Hematopatologia
1974	K. Lennert	Proposta de Kiel para classificação de linfomas
1974	C. Taylor	Detecção imuno-histoquímica de imunoglobulina dentro das células
1974	E. Jaffe	Identificação de receptores de complemento em células de "linfoma nodular" ligando-os ao folículo linfóide
1975	E. Jaffe	Reunião não chegou a um consenso sobre as propostas de sistemas de classificação de linfoma; Lennert (Kiel), Lukes e Collins, Dorfman, Bennett (BNLI); Mathe (OMS) e Rappaport, levando ao estudo
1975	E. Southern	Desenvolvimento da técnica Southern Blot para separar e analisar fragmentos de DNA
1976	G. Klein	Identificação de t (8; 14) (q24; q32) como translocação recorrente no linfoma de Burkitt
1979	S. Fukuhara, J. Rowley	Identificação de t (14; 18) (q32; q21) como translocação recorrente em "linfoma linfocítico" (linfoma folicular)
1980-1982	H. Stein, S. Poppema, R. Warnke, D. Mason	Caracterização de células linfóides por imuno-histoquímica em cortes congelados e de parafina
1982	A. Bernard, L. Boumsell	Primeiro workshop internacional sobre antígenos de diferenciação de leucócitos humanos (HLDA)

Tabela 2.1 - Evolução na classificação de neoplasmas linfoides (conclusão)

82	P. Leder, R. Dalla-Favera, C. Croce	Clonagem do gene MYC e identificação de MYC e IGH como parceiros recíprocos em t (8; 14) (q24; q32)
1982	J. Yunis	Translocações recorrentes identificadas em linfoma folicular, linfoma de Burkitt e leucemia linfocítica crônica
1982	C. Berard, R. Dorfman, V. DeVita, S. Rosenberg	Publicação do "projeto de classificação patológica de linfoma não-Hodgkin". Instituto Nacional do Câncer patrocinado
1985	K. Mullis	Desenvolvimento da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) para amplificação de sequências de DNA específicas
1986	T. Cremer	Desenvolvimento de técnicas de hibridização <i>in situ</i> para análise de aberrações cromossômicas em núcleos interfásicos

Fonte: Adaptado de Jaffe et al.⁵

Em 2016, oito anos após a última classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), uma nova atualização da classificação dessas neoplasias foi publicada, entrando em um consenso geral do que seria, na verdade, uma atualização da quarta edição, tendo sido adicionadas apenas algumas implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. A classificação mantém o objetivo de ajudar a identificar grupos homogêneos de entidades bem definidas e facilitar o reconhecimento de doenças incomuns que exigem mais esclarecimentos.¹⁹

Dentre os dois grandes grupos dos linfomas, o linfoma não-Hodgkin é o único que pode acometer áreas extranodais, como a cavidade oral. Por isso, vamos abordar os principais subtipos de linfomas não-Hodgkin que acometem esta área.

2.3. Linfoma Não-Hodgkin em Cavidade Oral

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) são resultado da expansão monoclonal de linfócitos B, T ou NK malignos. Em termos gerais, LNH tem um pior prognóstico do que linfoma de Hodgkin (LH), devido a sua maior agressividade.^{2,3,5} A faixa etária mais acometida é a partir dos 50 anos, com dois picos de acometimento, entre 15 a 35 anos e após os 50 anos, sendo os pacientes mais jovens acometidos por geralmente um tipo específico de linfoma.^{2,10,20}

Sua etiologia é incerta, mas existem vários fatores que podem estar relacionados ao desenvolvimento dos linfomas, conforme relatado na literatura, como imunodeficiência, alguns tipos de drogas e doenças autoimunes, como a artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, e a síndrome de Sjögren. Alguns vírus também tem sido associados à ocorrência dos linfomas como o do Epstein-Barr (EBV), vírus humano linfotrópico de células T1 (HTLV-1), vírus da imunodeficiência Humana (HIV), vírus do herpes humano tipo 8 (HHV-8, HVSK) e da hepatite B, C e G (VHB, VHC e VHG).^{3,10,20-21}

Os linfomas podem ser originários de qualquer região contendo tecido linfático. O LNH na cabeça e pescoço é geralmente submucoso em vez de ulcerativo.¹⁰ Na cavidade oral são considerados a terceira neoplasia mais comum, depois do carcinoma epidermóide e neoplasias de glândulas salivares.¹⁹⁻²¹ São principalmente encontrados em regiões onde existe a presença de tecido linfóide não encapsulado e não organizados nas áreas de MALT (tecido linfóide associado à mucosa).²

Na região de boca a área de MALT é representada pela região do anel de Waldeyer, que é um anel de tecido linfóide que abrange desde a nasofaringe, amígdalas palatinas, base de língua e a parede orofaríngea. As áreas de MALT são também representadas pelos tecidos linfóides associados aos ductos das glândulas salivares.² O linfoma das glândulas salivares é responsável por aproximadamente 2-5% das neoplasias das glândulas salivares, sendo a glândula parótida a mais frequentemente afetada e frequentemente associada à síndrome de Sjögren.^{10,21}

No geral, possuem um crescimento rápido e podem afetar o osso subjacente. O sintoma clínico mais frequente é uma tumoração local, com ou sem ulceração.¹⁰

Radiograficamente, as lesões intraósseas aparecem como áreas radiolúcidas, uniloculares ou multiloculares, com bordas difusas e irregulares, não sendo esta uma característica patognomônica. Em alguns casos, podem causar mobilidade dentária e rompimento de cortical óssea.^{8,21,22} A gengiva é a localização intraoral mais comum seguida pelo palato.^{3,8,9,23} Apesar disso, a frequência de acometimento do linfoma na cavidade oral é baixa com relação a outros sítios e outras neoplasias.^{2,8-9}

Slootweg et al.²⁴ fizeram um levantamento dos arquivos do departamento de patologia na Universidade de Utrecht do período compreendido entre 1950 e 1983, encontrando 20 lesões orais de LNH, sendo 14 casos intraósseos e 6 em tecidos moles.

Sunaba et al.²⁵ em seu estudo avaliaram 37 pacientes. Vinte e quatro casos apresentavam tumores localizados limitados à cavidade oral e 13 casos, além da cavidade oral apresentavam no pescoço envolvimento linfonodal. As localizações em mucosa oral eram palato (12), gengiva superior (9), gengiva inferior (9), mucosa bucal (3), língua (2) assoalho de boca e lábio (1). Quatro dos casos apresentaram úlcera necrótica associada à lesão.

Epstein et al.²³ realizaram um levantamento no período de 1969 e 1998 de neoplasias de cabeça e pescoço. As lesões com diagnóstico primário em cavidade oral totalizaram 10.190 casos, sendo que apenas 3.5% deste número eram linfomas. Além disso, os sítios mais prevalentes de envolvimento nesse estudo centralizaram-se em cabeça e pescoço e não em cavidade oral, como a amígdala (32,7%), seguido pela parótida (16,1%) e região faríngea (13%), da qual a nasofaringe esteve envolvida em 85,1% (11,1% dos casos) e o anel Waldeyer estava envolvido em 53,7% dos casos.

Van der Waal et al.²⁶ realizaram um levantamento entre os anos de 1997 e 2002, com 263 casos de neoplasias em cavidade oral, encontrando somente seis linfomas.

Guevara-Canales et al.³ analisaram 3513 casos de linfomas entre os anos de 1980 e 2005, dos quais apenas 4,3% (151) ocorreram em cavidade oral e região maxilofacial. Destes 151 linfomas, a tonsila foi à localização mais frequente (43,05%), seguida da glândula parótida (13,91%), sendo o palato representado por 8,61%.

No estudo retrospectivo de Nagesh et al.⁹ realizado na Índia, foram identificados apenas sete casos de LNH em cavidade oral entre os anos de 2001 e 2011, sendo três casos em região de língua dois em rebordo alveolar, um em fundo de sulco vestibular e um em palato duro.

A maioria dos linfomas da cavidade oral corresponde a linfomas de células B e muito raramente linfomas de células T. Sua frequência varia de 41% para 100% dos casos, variando

na subtipagem. Já na cavidade nasal geralmente predominam os linfomas de células T sendo os vírus EBV e HIV muitas vezes associados.^{3, 9, 20,25, 27-28}

O subtipo mais comum de linfoma extranodal que acomete a região de cabeça e pescoço é o linfoma difuso de grandes células B. No estudo retrospectivo de Solomides et al.²⁹ computando casos diagnosticados entre 1973 a 1999, foram analisados 71 casos de LNH extranodais em cavidade oral, e observou-se uma maior predominância de linfomas de células B (92%), sendo em sua maioria do subtipo de grandes células B (68%), seguidos por linfomas de células B de baixo grau incluindo MALT e células foliculares (21%), e linfoma de pequenas células do manto (3%).

O estudo realizado por Kemp et al.³⁰ verificaram entre 40 casos biopsiados a existência de um caso de linfoma de células T sendo este associado ao vírus do EBV. O restante dos casos apresentaram células neoplásicas com imunofenotipo de célula B. Entre os de células B havia 23 casos (58%) classificados como linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), 6 casos como linfoma folicular (LF) (15%), 5 (13%) como linfoma de células B da zona marginal extranodal, 3 (8%) como tumores de células plasmocitárias e 2 (5%) como de pequenos linfócitos / leucemia linfocítica crônica (LLC)

Scherfler et al.³¹ analisaram 42 casos de linfomas não-Hodgkin em cabeça e pescoço entre os anos de 1993 e 2010 realizados em um hospital universitário. Dos casos extranodais (26) a localização mais afetada mais comum foi a cavidade oral (62%, n=16/26). As regiões orais mais afetadas foram a mucosa oral (n=11), seguida do osso mandibular (n=5). A classificação histológica mostrou 16 casos (38%) de (LDGCB) e os casos restantes foram seis casos de linfoma folicular (14%), oito casos de mieloma múltiplo (19%), três casos de linfoma de Burkitt (7%), dois casos de linfoma da zona marginal (5%), dois casos de linfoma de células do manto (5%) e quatro casos de linfomas de células B não especificadas de outra forma (10%).

2.3.1 Diagnóstico Histopatológico e Imuno-histoquímico

O diagnóstico dos linfomas baseia-se nas características dos exames clínicos e histopatológico. Apesar disso, o uso da IHQ vem ganhando espaço no auxílio com a subtipagem dos linfomas, pois auxilia na identificação de uma linhagem específica e a fase de desenvolvimento do linfoma. Métodos mais específicos, como o reconhecimento de

anormalidades cromossômicas ou, então, pela detecção de anticorpos contra vírus que costumam estar envolvidos em neoplasias específicas, também são utilizados.²⁰⁻²³

Em geral baseia-se em três aspectos principais: a morfologia histopatológica, a citomorfologia, imunofenotipos e genótipo.⁶ Além disso, cerca de 20% dos casos precisa de investigações citogenéticas e moleculares.¹⁰⁻¹¹

A análise morfológica leva em consideração as alterações arquiteturais anatômicas na lesão linfóide do ponto de vista histológico. Os critérios morfológicos incluem características citológicas das células tumorais, e o padrão de crescimento do linfoma. Para a descrição da morfologia são usados dois padrões básicos:^{2,6,32,33,34}

- O padrão folicular/nodular – onde as células se dispõem em padrão folicular, semelhante aos folículos linfóides.
- O padrão difuso – onde as células neoplásicas se distribuem de maneira difusa.

Além disso, também é utilizado para classificar os linfomas o tipo de célula conforme a região que ocupa quando nos folículos linfóides, como por exemplo:

- Células B neoplásicas – podem ser semelhantes às aquelas localizadas no centro do folículo, no manto ou zona marginal.
- Células T neoplásicas - Localizadas nas áreas interfoliculares ou sinusais.

Porém, pode-se encontrar uma minoria de células T dentro dos folículos das células B e uma minoria de células B espalhados nas áreas interfoliculares ou sinusais, que podem ser encontradas com o auxílio de marcadores específicos para estas células.⁶ A figura 2.4 exemplifica o diagnóstico de alguns linfomas de células B de acordo com a origem da célula.³⁵

Para o diagnóstico dos linfomas a citomorfologia também é analisada, como o tamanho das células (pequena, intermediária ou grande) e características nucleares (redondos, irregulares, clivados), bem como o tipo de cromatina, (condensada, dispersa ou cromatina blástica), além do aspecto dos nucléolos.^{2,6,32,34} A origem celular também vai auxiliar no diagnóstico, classificação e tratamento dessas doenças em alguns casos. Diversas entidades de linfoma podem ser categorizadas por suas origens – célula B ativada (ABC) ou pós-GC, (pós-centro germinativo), do centro germinativo (GCB), e pré-CG (pré-centro germinativo) o que é amplamente aceito devido às diferenças nos resultados clínicos, expressão gênica, alterações cromossômicas e mutações somáticas, auxiliando não só com categorias de células T e B como também para o linfoma de Hodgkin.^{6,36-39}

Um genótipo é definido pela presença de hipermutações somáticas (HMS) nas regiões variáveis de genes de imunoglobulina (IgV) em células somáticas. Essas mutações definem o estágio final de maturação de um linfócito e, portanto, são úteis para se determinar o tipo de clone maligno de acordo com a fase de diferenciação da célula de origem, estando ela em uma etapa precoce ou tardia de maturação destas células. Portanto, as mutações hipersomáticas também são importantes para definir os subtipos clínicos e seus centros germinativos correspondentes.^{6,40-41}

A IHQ geralmente é usada como uma maneira de complementação à morfologia histopatológica, portanto, deve ser interpretada em contexto para evitar erros na atribuição das linhagens das células ou do fenótipo anormal.^{33,34} A utilização criteriosa de um painel de anticorpos ajuda a reconhecer as características imunofenóticas na maioria dos linfomas. Isto é possível, pois as células neoplásicas carregam as características fenotípicas e funcionais das células de origem.

Figura 2.4 - Representação esquemática dos linfomas com relação à célula de origem

Fonte: Mattos (p.14)³⁵

Os anticorpos monoclonais são os mais utilizados para caracterizar essas doenças, referenciando o sistema CD, que é característico das células linfoides.² Um painel de marcadores IHQ é decidido com base no diagnóstico diferencial morfológico, que inclui o antígeno leucocitário comum (LCA), marcadores de células B (CD20 e CD79a), marcadores

de células T (CD3 e CD5). E outros marcadores como CD23, Bcl-2, CD10, Ciclina D1, CD15, CD30, ALK-1, CD138 (baseado em padrão cito-arquitetural).^{14,32-33}

A literatura tem demonstrado bons resultados no tratamento com quimioterapia associado aos resultados da imuno-histoquímica, geralmente tendo como alvo determinados tipos de anticorpos.^{3,32-33} Este tema criou um interesse em procurar novos anticorpos monoclonais como potenciais alvos terapêuticos para melhorar a compreensão da patogênese dos linfomas através de seus imunofenótipos, que geralmente é o método mais frequente e com menor custo.^{2,11} Discutiremos a seguir os tipos mais comuns de Linfomas não-Hodgkin que acometem a cavidade oral e seus painéis imuno-histoquímicos.

2.3.2 Linfoma Difuso de Grandes Células B

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais comum de LNH na área da cabeça e pescoço e cavidade oral. Embora represente cerca de 30% a 40% dos casos de LNH a maior predominância na cavidade oral é provavelmente melhor explicada pela sua propensão a se apresentar da maneira extranodal. A média de idade é de 64 anos, e os homens são ligeiramente mais afetados do que as mulheres.³⁰ O tumor geralmente é agressivo, cresce rapidamente e pode causar grave destruição óssea.^{8,30}

O LDGCB é representado por uma infiltração difusa de células B com intermediárias a grandes dimensões, e com variáveis características citológicas. Histologicamente as células tumorais do LDGCB, atingem três vezes o diâmetro dos linfócitos comuns, com núcleos grandes e vesiculares, geralmente com membrana e nucléolos proeminentes com cromatina vinculada. Geralmente expressam marcadores de células B (CD20 e CD79) e comumente podem exibir marcadores de centro germinativo (CD10 e Bcl-6). Os LDGCB expressam Bcl-2 em cerca de 50% dos casos. O tratamento quimioterápico geralmente é utilizado em associação com anti-CD20 (rituximab).^{29,34} O quadro abaixo contém os principais marcadores utilizados para o diagnóstico do LDGCB.

Quadro 2.1 - Principais marcadores utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico do LDGCB

Marcadores (LDGCB)
CD20
CD10
MUM-1
Ki-67
Bcl-6
CD79a

Fonte: O autor

Este grupo de linfomas também é classificado em outros subtipos de acordo com o tipo celular, e através da origem desta célula.³⁶⁻³⁸ A variante centroblástica é a forma mais comum, porém, o LDGCB geralmente é polimórfico com mistura de centroblastos e imunoblastos.³⁸ A célula predominante da variante centroblástica é o centroblasto – linfócitos com 2 a 4 nucléolos ligados à membrana nuclear e citoplasma escasso, núcleos redondos ou irregulares com seu citoplasma basófilo.^{6,8,30,36-37} Quando imunoblástica, as células são representadas por linfócitos B imaturos com um único nucléolo central grande e redondo, e citoplasma basófilo. Já a variante anaplásica caracteriza-se, pela presença de células anaplásicas arredondadas, ovais ou poligonais, com núcleo pleomórfico e aspecto bizarro.^{6,8,30,36-37}

O subtipo de LDGCB de origem GCB está associado com expressão de CD10, Bcl-6 e rearranjos Bcl-2. A maior parte é de variante centroblástica e está associado com um melhor prognóstico. O subtipo ABC associa-se com expressão de MUM1/IRF4, um membro da família de genes de fatores reguladores que tem um papel importante na regulação da expressão gênica em resposta à sinalização por interferon e citocinas, CD5 e CD138. A maior parte é de variante imunoblástica e está associado com prognóstico desfavorável.^{6,36-37} A figura 2.5 indica os antígenos relacionados com o centro germinal da célula.

Figura 2.5- Distinção imuno-histoquímica entre o perfil do centro germinativo (GCB) e não-GCB

Fonte: Quadro adaptado Andrade (p. 25)³⁸

2.3.3 Linfoma Folicular

O linfoma folicular (LF) comumente envolve os gânglios linfáticos e, apesar de raro, o envolvimento extranodal pode ocorrer em 10%, especialmente em sítios gastrointestinais, pele, glândula tireóide, mama, testículos e em cavidade oral o local mais comum é associado à glândula salivar.⁴² A doença afeta tanto homens como mulheres e a média de idade no diagnóstico é 60 anos. O estudo histológico, geralmente, mostra um padrão de crescimento folicular com folículos neoplásicos geralmente pouco definidos e sem zonas de manto.^{30, 38}

O LF é considerada a entidade mais simples de diagnosticar, isto é, apenas com o quadro histopatológico é possível ser reconhecido, sem auxílio da imuno-histoquímica.⁶ Em seu histopatológico é encontrada a presença, basicamente de células clivadas de tamanho médio (centrócitos) e grande células não clivadas (centroblastos), dispostos no padrão folicular. A origem celular é derivada do centro germinal - células B (células CGB). Os centrócitos são células pequenas, com um núcleo angulado, nucléolo imperceptível e um citoplasma escasso; os centroblastos apresentam-se como células grandes, três vezes maiores que os linfócitos, núcleo oval com cromatina vesicular e 1 a 3 nucléolos periféricos e com uma pequena orla de citoplasma.^{30,38,42}

O LF tem sido objeto de várias classificações de acordo com a proporção de células centroblásticas. Diversas classificações foram propostas por entidades diferentes, porém a classificação regente pela OMS indica três graus de diferenciação (Quadro 2.2):

Quadro 2.2 - Classificação de graduação histológica do LF de acordo com a OMS

Graduação histológica (OMS)		
Grau	Número de células	Classificação
Grau 1	(0-5 / hpf)	Baixo grau
Grau 2	(6-15 / hpf)	
Grau 3*	(>15 / hpf)	Alto grau
*3A - Presença de centrocitos		
*3B - Centroblastos em forma de lençol provável transformação LDGCB		

Fonte: Jaffe et al.⁵

É importante distinguir entre o grau 3A e o grau 3B porque existem aparentes diferenças de prognóstico clínico e genética molecular entre eles. Além disso, o grau 3B está mais estreitamente relacionado à transformação para LDGCB, exibindo um curso mais agressivo.⁴²⁻⁴³ Esta transformação ocorre devido ao microambiente, como perda de células dendríticas foliculares e/ou aumento de células T CD4-positivas na área intrafolicular, e

devido à anormalidade das células neoplásicas, como mutações no gene supressor de tumor como p53 e CDKN2A, translocação c-Myc e aberrações cromossômicas. A transformação histológica em LDGCB ocorre em cerca de 30-40%.^{30,42-43}

Na região de cabeça e pescoço a região extranodal mais comum é o anel de Waldeyer.³⁶ Argyris et al.⁴⁴ encontraram 92 casos de LNH em cavidade oral e apenas 8 (8,7%) casos foram diagnosticados como LF, sendo que o local mais frequente de envolvimento foi o palato (6/8, 75%), com um caso de cada ocorrendo na gengiva maxilar e mucosa jugal. Destes, cinco foram classificados como grau 1 (62,5%), dois como graus 2 (25%) e um como grau 3 (12,5%), sendo este último com áreas de linfoma difuso de grande células. Na imuno-histoquímica, as células tumorais são positivas para marcadores de células B, como CD20 e CD79a, e negativos para marcadores de células T como CD3, CD5 e CD43. Refletindo a derivação CGB, as células tumorais são positivas para CD10 e Bcl-6^{38,43} (Quadro 2.3).

Quadro 2.3 - Principais marcadores utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico do LF

Marcadores (LF)
CD19
CD20
CD22
CD79a
BCL-2
BCL-6
CD10
CD21

Fonte: O autor

A positividade para CD10 ajuda na distinção com o linfoma da zona marginal, apesar de em alguns casos se apresentarem negativos, principalmente se grau 3B. O marcador Bcl-6 (nuclear), auxilia na distinção com outras neoplasias não relacionadas com o centro germinativo, como o linfoma do manto e da zona marginal.³⁸ A resposta ao tratamento e a remissão demonstram uma situação de longo prazo mais favorável com relação ao prognóstico do que aqueles com doença nodal equivalente.

2.3.4 Linfoma Plasmablástico

O linfoma plasmablástico (LP) é um subtipo de linfoma de células B fortemente associado a doenças que causam algum grau de imunossupressão, como em casos de pós-

transplante, lúpus eritematoso, doença de Crohn e principalmente presença de vírus HIV. (Vírus da imunodeficiência humana).⁴⁵⁻⁴⁶

O LP foi relatado pela primeira vez por Delecluse et al.⁴⁷ que descreveu uma série de dezesseis casos específicos de LNH de células B, com características histopatológica diferenciada, e todos localizados em cavidade oral com características IHQ únicas.⁴⁷ A literatura sugere que o linfoma plasmablastico representa 2,6% dos casos de LNH associados com o HIV.^{48,49} O LP tem uma predileção para sítios extranodais e ocorre na região da cabeça e pescoço em 50-60% dos casos,⁵ representando um subtipo do LDGCB.^{2,46}

Dentre os linfomas associados ao HIV, 95% são de origem de células B com tumores de alto grau dentre os 60% e tumores do grau intermediário com 33%.⁵⁰ O linfoma plasmablastico geralmente se apresenta com crescimento rápido. A prevalência está mais associada aos homens do que as mulheres.^{45,48} e a média de idade se encontram ao redor de 50 anos de idade.⁹ A característica mais notável do linfoma plasmablastico é a predileção para a cavidade bucal envolvendo frequentemente a gengiva ou o palato e infiltração mínima do osso adjacente.^{45-46,49,50}

Em uma pequena revisão de literatura realizada em um caso publicado por Scheper et al.,⁴⁸ no qual buscaram todos os 40 casos até então publicados sobre o tema, as localizações mais frequentes em cavidade oral foram: 11 (28%) em gengiva, 4 (10%) no palato, 3 (8%) no assoalho de boca, 1 (3%) na área tonsilar, 1 na fossa retromolar (3%) e 20 (50%) listados apenas como cavidade oral.⁴⁸

O diagnóstico é confirmado através de histopatologia e um imunofenótipo característicos, e devem ser precisos devido à semelhança com outras neoplasias que podem também estar associadas ao mesmo vírus, sendo os principais: linfoma imunoblástico, o LDGCB, linfoma de Burkitt, plasmacitoma e carcinomas e sarcomas indiferenciados.^{45,48,50}

O exame histopatológico demonstra uma proliferação difusa de células linfóides atípico com extensas áreas de necrose. Também ocorre presença de plasmócitos grandes com abundante citoplasma basófilo, núcleos grandes e excêntricos ou ovais com fina cromatina e nucléolos centrais proeminentes. Encontramos também no exame histopatológico a presença de mitose e apoptose.^{45-46,48-49} Pode-se observar, muitas vezes, uma aparência de céu estrelado, correspondendo à arquitetura de macrófagos intercalados.^{45,47}

O LP geralmente exibe imunofenótipo característico que inclui negatividade para antígenos típicos das células B e T (CD20, CD45RO, CD3, CD30, CD10, CD4, CD5, CD7, CD8, CD56)^{9,36,38,45} e positividade para marcadores de plasmócitos, por pertencerem ao centro

pós-CG, no qual as células se aproximam da diferenciação plasmocitária,^{6,45} tais como os representados no quadro 2.4.

Quadro 2.4 - Principais marcadores utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico do LP

Marcadores (LP)
CD38
CD138
VS38
Plasmacell
IRF4
MUM1

Fonte: O autor

Existe uma positividade variável para CD79a e LCA^{45,48} A imunoglobulina, mais frequentemente IgG, além de expressão de cadeia leve kappa ou lambda, é vista em 50% - 70% dos casos.⁹ O prognóstico é ruim, principalmente quando são casos de transformação de LDGCB e em associação com o HIV e EBV, com a sobrevivência média de menos de dois anos.^{9,51}

2.3.5 Linfomas de Células B da Zona Marginal

O linfoma da zona marginal tipo MALT (LZM) corresponde a um dos subtipos do Linfoma da zona marginal (Figura 2.6) e compreende 7% a 8% de todos os linfomas de células B. É considerado um linfoma de baixo grau derivado das células B da zona marginal e pode ocorrer em regiões nodais e extranodais.⁵²⁻⁵³ São principalmente encontrados em regiões onde existe a presença de tecido linfóide não encapsulado e não organizados nas áreas de MALT.^{2,5} A maioria dos casos ocorre em adultos com uma média de idade de 61 anos e ligeira predominância para as mulheres.^{21,35,52} A figura 2.6 esquematiza os três subtipos de LZM.

Figura 2.6 - Esquema representando os três subtipos de LZM de acordo com a OMS

Fonte: O autor

A OMS divide os linfomas de células B da zona marginal (LZM) em três subtipos: a) LZM extranodal (linfoma do tipo MALT); b) LZM esplênico; e c) nodal LZM (com/sem células monocitoides). Informações retiradas de (Keszler et al.)⁵² e (Ikeda et al.)⁵³

São caracterizados pela a presença de lesões linfoepiteliais enquanto que o LZM nodal prolifera em torno de folículos reativos e as células do LZM esplênicas envolvem e substituem dos centros germinais da polpa.⁵³

A região de cabeça e pescoço é o segundo sitio mais frequente do linfoma MALT, envolvendo anexos oculares, glândulas salivares e menos comumente o anel de Waldeyer.^{36,54} Este tipo de linfoma quando afeta as glândulas salivares e a tireóide, frequentemente está associado a distúrbios auto-imunes tais como Síndrome de Sjogren (SS) e doença de Hashimoto.^{52,54} Os LZM primários também podem ocorrer na cavidade oral, embora seja raro neste local.^{36,54-55} O MALT também esta relacionado ao *Helicobacter pylori*, principalmente no acometimento das vias gastrointestinais.^{5,54-55} e a Hepatite C para glândulas salivares.^{52,56}

Apesar do LZM do tipo MALT acometer diferentes sítios eles compartilham características morfológicas comuns.⁵⁶ Por falta de marcadores específicos, o diagnóstico de LZM baseia-se principalmente na aparência citológica e o padrão de crescimento do tumor, incluindo a classificação das células LZM como centrócito ou monocitóide.⁵³ As características morfológicas consideradas típicas do linfoma MALT são: lesões linfoepiteliais, centros germinativos, zona marginal e/ou morfologia das células B monocitóides, além de expansão da zona marginal das células neoplásicas dos folículos.^{52,57}

As células neoplásicas típicas do linfoma da zona marginal do tipo MALT são representadas por pequenas células B morfolologicamente heterogênicas, incluindo células da zona marginal, como centrócitos (com dimensões de pequenas a médias, núcleo ligeiramente irregular com cromatina moderadamente dispersa e nucléolo perceptível e citoplasma abundante. Também são encontradas células com morfologia monocitóide, (com abundante citoplasma pálido e fronteiras celulares distintas) e pequenos linfócitos. Por vezes existem plasmócitos em cerca de 1/3 dos casos, muitas vezes adjacentes ao epitélio, além de imunoblastos dispersos e células tipo centroblastos.^{36,38,56}

Nos tecidos glandulares, particularmente no estômago e nas glândulas salivares, são encontrados muitas vezes, agregados de três ou mais células neoplásicas da zona marginal infiltrando e destruindo as glândulas ou ductos, formando as lesões linfoepiteliais, definidas pela infiltração e distorção das estruturas epiteliais.^{38,53,56}

Geralmente as células identificadas imuno-histoquimicamente na região intraepitelial e subepitelial da zona marginal em torno dos centros germinativos e zona do manto do epitélio⁵³ O exame imuno-histoquímico não é específico, porém é positivo para antígenos associados a células B como CD19, CD20 e CD22, mas são geralmente negativos para CD5, CD10, CD23, Bcl-6, IgD e Ciclina D1, por serem marcadores do centro germinativo^{19,21 35-36,56} (Quadro 2.5).

Quadro 2.5 - Principais marcadores utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico do LZM

Marcadores (LZM)
CD19
CD20
CD22
CD35

Fonte: O autor

Há casos relatados na literatura de tumores CD5 positivos, os quais supõem-se relacionar à capacidade do tumor a disseminar.^{54,56,58} No caso clínico relatado por Tanaka et al.⁵⁴ os autores exemplificam um caso de MALT CD5 positivo em língua em uma paciente do sexo feminino. Ballesteros, Osborne e Matsushima⁵⁸ também fizeram três relatos sobre a marcação atípica de CD5, todos apresentando disseminação clínica. Porém, a justificativa para a rara apresentação de positividade para este marcador continua obscura⁵⁴

Um recente estudo publicado por Ikeda et al.⁵³ sugerem um anticorpo mais específico para classificar o MALT. Porém, em seu estudo o anticorpo IRTA1 citado também foi positivo em linfoma folicular, sendo necessárias mais investigações para essa conclusão.⁵³

É importante o diagnóstico preciso pela semelhança com outros subtipos. Como por exemplo, as células expressam marcadores da linhagem de células B, porém são distintas, dos linfomas foliculares (que expressam CD10 e CD21), linfoma de células do manto (que expressam Ciclina D1 e CD5), e linfomas linfocíticos de células pequenas (que expressam CD5 e CD23).⁵⁴

2.3.6 Linfoma de Burkitt

O linfoma de Burkitt (LB) é uma neoplasia altamente agressiva e com taxa de proliferação extremamente alta de células B, além de diferentes aspectos epidemiológicos, clínicos, patológicos, imunológicos, além de características moleculares citogenéticas. Foi

descrita pela primeira vez por Dennis Burkitt em 1958 como uma malignidade ocorrida em crianças africanas.⁵⁹⁻⁶² Representa aproximadamente 2.5% dos LNH em adultos e envolve preferencialmente locais extranodais, como o intestino delgado, maxila, mesentério, ovários, testículos, rim, mama e meninges.^{36,38} Três variantes são reconhecidas: endêmicas, esporádica e imunodeficiência^{36-37,59} (Quadro 2.6).

Quadro 2.6 - Variante clínica do Linfoma de Burkitt (LB)

	Variantes clínicas LB
Endêmico	Ocorre em crianças da África equatorial onde a malária é endêmica e possui alta correlação com a infecção pelo EBV.
Esporádicas	Acomete crianças e adultos de outras áreas geográficas e associa-se com infecção pelo EBV em 15 a 30% dos casos.
Imunodeficiência	Na maioria dos casos associada com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nesses casos a infecção pelo EBV se encontra entre 30 a 40% dos casos.

Fonte: Queiroga (p.3)⁶⁰

O tipo endêmico da doença acomete a região da África (que corresponde a distribuição geográfica da malária). Geralmente afeta crianças de 5 a 7 anos e é caracterizado por tumores de mandíbula em mais de 60% dos casos, sendo que a associação com o vírus EBV gira em torno de 90% dos casos.^{59-60,63} O maior acometimento da mandíbula, nesse caso, suporta a teoria de que, devido ao desenvolvimento dos germes dentários nessa fase.⁶¹

A hipótese mais atual da associação do EBV e malária no desenvolvimento do LB é que a imunodeficiência resultantes de doenças como o HIV ou a malária pode levar à reativação e ao aumento de células infectadas com EBV, após um longo período de latência, visando seletivamente os linfócitos da memória B. E assim, aumentam a probabilidade de uma translocação de oncogene c-myc e, portanto, o desenvolvimento de LB. Outra teoria é que a infecção por malária prejudica a imunidade das células T específicas de EBV, levando à reativação de EBV em células B infectadas e à perda de controle viral.⁶⁴ A figura 2.7 demonstra a hipótese mais detalhadamente.

Figura 2.7- Modelo de toxicidade retinóide da associação dentre malária, infecção pelo EBV e linfoma de Burkitt

Fonte: Mawson e Majumdar⁶⁴

O LB esporádico ocorre por todo o mundo, principalmente em crianças e adultos jovens, e está associado com vírus EBV em muitos casos (15 a 30%). Afetam mais comumente a região abdominal,^{60,63} porém os ossos da face são afetados em cerca de 30% em ambos os casos, apresentando-se como um inchaço facial, geralmente com progressão rápida e massa exofítica.^{37,59-60} A idade média dos doentes adultos é 30 anos e a razão homem e mulher são de 3:1. Em crianças esta razão é ainda mais acentuada, e representa 30 a 50% dos linfomas. A média de idade se encontra entre 10 e 12 anos.^{35,37,59} No Brasil também predominam o grupo pediátrico e sexo masculino, tendo uma proliferação intermediária entre o esporádico e endêmico, de acordo com estudo de Queiroga.⁶⁰

O tipo relacionado à imunodeficiência está associado ao HIV e alguns casos com transplante de órgãos e outras síndromes que causam imunodeficiência, além de também envolver o EBV em 30 a 40% dos casos.^{60-61,65} Esta variante raramente é associada ao envolvimento orofacial e a diferença na morfologia.⁶⁰

Devido à reinfecção frequente da malária, o ácido retinóico (vitamina A e seus congêneres) acabam em grandes concentrações, pois fazem parte do processo de invasão celular pelos parasitas. O que gera um efeito pró-oxidante, citotóxica, apoptótica, mutagênico e teratogênico. Além disso, também serve para ativar a infecção por EBV latente, que vão ativar os genes responsivos ao ácido retinóico e, por consequência expande o aporte de células B do CG, aumentando a replicação de EBV. Depois deste processo ocorre a expressão do AID (citredina desaminase) que é principalmente localizada em células B do CG. A expressão aberrante da AID pode ser um fator de risco devido à suposta indução na de translocação c-myc predispondo o indivíduo infectado ao LB.⁶⁴

A classificação envolvendo a morfologia histológica se resume em: diferenciação plasmocitária mais frequente no LB associado à imunodeficiência, em que as células neoplásicas possuem núcleo excêntrico e um único nucléolo característico de plasmócito e o BL atípico em que as células são grandes e mais pleomórficas; esta forma é mais comum nos adultos.^{37,60} (Quadro 2.7)

Quadro 2.7 – Variantes morfológicas do linfoma de Burkitt

Variantes clínicas LB	
LB Clássico	As células típicas monomórficas são de tamanho médio com bordas quadradas e núcleo redondo, cromatina relativamente condensada e imatura, nucléolos múltiplos e citoplasma basófilo. Presença da característica do “céu estrelado”
LB Atípico	Exibe maior pleomorfismo celular, caracterizado pela variação do tamanho e forma nuclear e nucléolo proeminente em menor número.
LB com diferenciação Plasmocitóide	Pleomorfismo celular, citoplasma amplo e basofílico com núcleo excêntrico. – associada à imunodeficiência.

Fonte: Queiroga (p.3)⁶⁰

Espera-se que o EBV atinja uma maior taxa de associação em comparação ao HIV, que é encontrado em apenas 30% de sua forma esporádica e raramente mais de 40% da sua forma associada à imunodeficiência. Além disso, em LB associada ao HIV, a doença aparece quando as contagens de CD4 são superiores a 200 por mL, e não abaixo de 100 por mL, ou seja, com as células relativamente preservadas e, portanto, não houve uma redução dramática em sua incidência desde o advento da terapia antirretroviral altamente ativa.^{6,62} Além dessas, outras infecções como o citomegalovírus e infecção por HHV-8 também podem ser encontradas.³⁶

Como geralmente surgem a partir dos ossos, em cavidade oral pode incluir mobilidade dentária, dor no maxilar, aumento gengival, e abaulamento ósseo.^{61,63,66} Envolvimento

primário do tecido mole oral em adultos é raro.⁶⁵ Achados radiográficos no linfoma de Burkitt incluem imagens radiolúcidas de destruição óssea com margens irregulares e mal definidos, além de alargamento dos espaços foliculares.⁶⁶ Quando em crianças essas imagens podem aparecer em torno dos germes dentários.⁶¹

As células neoplásicas possuem um padrão de crescimento difuso e monótono e sua origem corresponde a células do centro germinativo ou em células pós-germinativas.³⁸ As células típicas monomórficas são de tamanho médio com bordas quadradas e núcleo redondo, cromatina relativamente condensada e imatura, nucléolos múltiplos e citoplasma basófilo e abundante que geralmente contêm vacúolos lipídicos. Figuras mitóticas estão presentes assim como a presença de macrófagos com corpo disperso.³⁶⁻³⁷ O padrão em “céu estrelado” é característico, sendo criado pela ingestão de corpos apoptóticos pelos macrófagos.^{6,36-38,60} A característica patológica mais importante do LB é que a maioria dos núcleos das células tumorais é semelhante ou menor do que os histiócitos.⁶⁵

Expressam marcadores de linfócitos B do CG: CD19, CD20, CD22, CD79a. As imunoglobulinas de membrana são encontradas geralmente IgM com restrição de cadeias leves (kappa ou lambda) Os marcadores Bcl-2, MUM1, CD5, CD23, CD34, Ciclina D1 e CD44 costumam ser negativos. Porém a expressão de Bcl-2 pode ser fracamente positiva em cerca de 20% dos casos, principalmente em adultos.^{6,35-36,38,60} Todas as formas envolvem alterações citogenéticas envolvendo o gene c-Myc, muitas vezes essencial a análise do gene para o diagnóstico final^{6,60,65} (Quadro 2.8).

Quadro 2.8 - Principais marcadores utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico do LB

Marcadores positivos para LB
CD19
CD20
CD22
Cd79a
CD10
CD38
CD43
CD77
Bcl-6

Fonte: O autor

A distinção entre BL e outros linfomas de alto grau é clinicamente importante, não só porque o BL tem uma taxa de proliferação muito alta, mas também porque os doentes estão em risco de envolvimento do sistema nervoso central (SNC).^{37,59} Apesar de altamente

agressivo, regimes intensivos de quimioterapia resultam em cura de 90%.³⁶ Em contraste, regimes intensivos são mais frequentemente associados a complicações relacionadas ao tratamento do que os regimes padrão.⁶⁵

2.3.7 Linfomas de Células do Manto

O linfoma de células manto (LCM) é um linfoma de célula B agressivo, e provavelmente origina-se de células B periféricas da zona do manto interna. A cabeça e pescoço é o segundo sítio extranodal mais comum do LCM, com 2,6% de todos os linfomas não-Hodgkin do anel de Waldeyer.^{19,36,67} É considerada uma patologia rara representando 3-10% dos LNH. A idade média de incidência é de 60 anos e existe um predomínio dos homens sobre as mulheres (2:1).^{35,37-38,68-69} De acordo com a Organização mundial da saúde (OMS), são reconhecidos dois tipos clínicos, devido ao desenvolvimento da neoplasia de maneiras diferentes¹⁹ (Quadro 2.9). Além disso, o LCM pode mostrar histologicamente uma proliferação de células monomórficas dispostas de maneira difusa, vagamente nodular ou padrão da zona do manto. Sem centros de proliferação^{19,35-37} (Figura 2.8).

Figura 2.8 - Padrões de proliferação celular do LCM

Fonte: Brown e Elenitoba-Johnson³⁶

Quando no anel de Waldeyer, as células neoplásicas dão origem a um infiltrado com padrão de crescimento frequentemente difuso, ou nodular e raramente de zona de manto.³⁷ Histologicamente as células neoplásicas são semelhantes à centrócitos. Possuem núcleos irregulares, cromatina condensada, nucléolo geralmente não evidente e citoplasma pálido escasso. Também podem estar presentes histiócitos e vasos hialinizados e/ou epitelioides histiocitos, que é uma pista diagnóstica importante.^{36-38,42,67,68}

Quadro 2.9 - Desenvolvimento clínico do linfoma de células do manto

Variantes clínicas LCM	
LCM Clássico	Composto de células B não mutadas ou minimamente mutadas, que geralmente expressam SOX11 e se manifestam nodal e extranodal. Anormalidades adicionais podem levar aos tipos blastóides e ainda mais agressivos, os pleomórficos. Outros LCM desenvolvem-se a partir de células B SOX11 mutadas o que leva ao LCM nodal leucêmico, geralmente envolvendo a medula óssea e muitas vezes, baça.
LCM in Situ	Caracterizada pela presença de células da ciclina D1, mais tipicamente nas zonas internas de folículos, às vezes é encontrado associado a outros linfomas. Embora possam ser disseminados, parecem ter uma baixa taxa de progressão

Fonte: Swerdlow et al.¹⁹

Quando no anel de Waldeyer, as células neoplásicas dão origem a um infiltrado com padrão de crescimento frequentemente difuso, ou nodular e raramente de zona de manto.³⁷ Histologicamente as células neoplásicas são semelhante à centrócitos. Possuem núcleos irregulares, cromatina condensada, nucléolo geralmente não evidente e citoplasma pálido escasso. Também podem estar presentes histiócitos e vasos hialinizados e/ou epitelioides histiocitos, que é uma pista diagnóstica importante.^{36-38,42,67,68}

Algumas células não neoplásicas (macrófagos com citoplasma rosa e linfócitos T) são intercaladas entre as células tumorais. Além de uma rede solta, ampliada de células dendríticas foliculares.^{69,70} Além dos diferentes padrões de crescimento, também existem quatro variantes citológicas de LCM (Quadro 2.10).

Quadro 2.10 - Variantes citológicas de LCM

Variantes citológicas do LCM	
Clássico	Células semelhantes à centrócitos, pequeno a médio porte, com núcleos irregulares. Cromatina moderadamente dispersa, nucléolo discreto. Citoplasma pálido escasso, populações celulares monótonas. Figuras mitóticas;
Células pequenas	Pequenos linfócitos redondos, que se assemelham leucemia linfocística crônica. Cromatina densa e aguda.
Tipo blástica	Células com morfologia entre um centrócito e um centroblasto, e imitando um linfoma linfoblástico/ leucemia linfoblástica aguda. Cromatina dispersa com borda citoplasmática estreita. Alto índice.
Tipo pleomófico	Células de tamanho médio a grande, com núcleos grandes ou clivados, cromatina pálida; nucléolos proeminentes. Quantidade moderada de citoplasma pálido.

Fonte: Bertoni e Ponzoni⁶⁹

O tipo blástico, contabiliza aproximadamente 20-30% de todos os casos de LCM. Comparado com as outras variantes ela pode afetar pacientes mais jovens, particularmente na presença de mutações de genes variáveis de imunoglobulina. Os subtipos pleomórficos e o blástico são considerados os mais agressivos.^{67,69}

As células de linfoma geralmente carregam uma translocação envolvendo CCND1 levando a uma sobre expressão de Ciclina D1. No entanto, a OMS atual reconhece casos de Ciclina D1 negativo LCM.³⁶ A OMS revisada aponta que SOX11 é útil em casos raros identificados de Ciclina D1- negativo.³⁶⁻³⁷ O fator de transcrição SOX 11 é positivo em 90% dos casos.³⁵ Possuem imunoglobulinas de membrana com intensidade forte, IgM ou IgD, com restrição da cadeias leves *lambda* mais frequente do que *kappa*.^{37-38,69} Os principais marcadores utilizados no diagnóstico do LCM estão dispostos no quadro 2.11.

Quadro 2.11 - Principais marcadores positivos para LCM

Marcadores positivos para LCM
CD20
CD5
Ciclina D1
CD19
CD22
CD43

Fonte: O autor

As células neoplásicas são negativas para CD10 e Bcl-6, (marcadores associados a células B do centro germinativo). O CD23 geralmente também é negativo, mas pode ser positivo fracamente em alguns casos.^{35,37,68}

O LCM tem um dos piores prognósticos entre os linfomas, com uma sobrevivência média de aproximadamente 3 a 5 anos. A maioria dos casos não pode ser curada, e não há terapia que possa ser considerado padrão.^{19,36-37,69}

2.3.8 Linfoma de Células T/NK Extranodal, Tipo Nasal

O linfoma extranodal NK /células-T tipo nasal (LNKTN) comumente se apresenta com obstrução nasal, secreção e epistaxe. Geralmente é associado ao EBV, que promove a proliferação celular, além de estar associado a um mau prognóstico.^{27,36,38,71-72} É mais comum na Ásia e nas Américas Central e do Sul, representando 6-7% de todos os LNH.⁷¹

Frequentemente encontrado em asiáticos e populações indígenas.^{27,36} Acomete principalmente pacientes adultos do sexo masculino (3:1), com média de idade de 50 anos.^{27,71}

A cavidade nasal e as áreas paranasais, incluindo o trato aerodigestivo alto, são os alvos de acometimento inicial desta doença em mais de 80% dos casos.²⁷ São encontrados frequentemente em osso alveolar e palato devido à invasão e agressividade e crescimento rápido.^{36,71-72} Suas principais características são invasões e destruição vasculares, acompanhadas de destruição das estruturas da linha média do palato e fossa nasal, levando à formação de uma ulceração necrótica profunda, o que pode causar uma fístula oronasal.⁷¹

As características histológicas são semelhantes, independentemente da localização da neoplasia. As células variam de pequenas a grandes, e são frequentemente acompanhadas de células inflamatórias com presença de plasmócitos, histiócitos e eosinófilos, o que pode simular um processo inflamatório reativo.^{27,38}

No entanto, na maioria dos casos o linfoma T/NK é caracterizado por infiltrado polimorfo composto por uma mistura de pequenos linfócitos de aparência normal e células linfoides atípicas de tamanhos variados. O núcleo é comumente irregular, podendo ser alongado. A cromatina é granulada exceto nas grandes células onde pode ser vesiculosa. Os nucléolos são imperceptíveis ou pequenos. O citoplasma se encontra em uma quantidade moderada, claro ou pálido, por vezes demonstrando grânulos azurofílicos (Giemsa). As figuras mitóticas são facilmente reconhecidas.^{27,38}

A invasão da parede vascular e a oclusão vascular por células com grau variável de atipia são frequentes. No entanto, este aspecto, embora muito característico, não está presente em todos os casos.²⁷ Além de que, a grande presença de necrose maciça de tecido e infecções secundárias, pode confundir o patologista no diagnóstico final, de modo que a coleta de tecido tumoral adequado se torne desafiadora.⁷¹⁻⁷² O diagnóstico diferencial inclui infecções fúngicas profundas, granulomatose de Wegner, sífilis terciária, uso de drogas ilícitas, outros LNH e tumores malignos da linha média epitelial.⁷¹

Considerando que os primeiros sinais e sintomas clínicos não são específicos, a avaliação histológica e imuno-histoquímica da lesão e a identificação do vírus EBV é crucial para estabelecer um diagnóstico.⁷¹ As células tumorais expressam marcadores de células T/NK normais (Quadro 2.12).

Quadro 2.12 Principais marcadores positivos para (LNKTN)

Marcadores positivos para LNKTN
CD2+
CD56
CD3 citoplasmático

Fonte: O autor

O tumor possui um fenótipo EBV + predominante em cerca de 90% dos pacientes.^{36,38,72} Outros antígenos NK ou T são negativos (CD4, CD7, CD16 CD8 e CD5). Características aberrantes como negatividade para CD3 ou para CD56 ou ainda rearranjo dos genes do receptor celular T podem ser observados em 20-30% dos casos.^{27,36,38} De acordo com o painel imuno-histoquímico, pode-se chegar mais facilmente aos diagnósticos semelhantes, como demonstrados na Figura 2.9.

O tumor possui um fenótipo EBV + predominante em cerca de 90% dos pacientes.^{36,38,72} Outros antígenos NK ou T são negativos (CD4, CD7, CD16 CD8 e CD5). Características aberrantes como negatividade para CD3 ou para CD56 ou ainda rearranjo dos genes do receptor celular T podem ser observados em 20-30% dos casos.^{27,36,38} De acordo com o painel imuno-histoquímico, pode-se chegar mais facilmente aos diagnósticos semelhantes, como demonstrados na Figura 2.9

Figura 2.9 - Esquema proposto para classificação do linfoma NK/T extranodal

Fonte: Adaptado de Andrade (p.72)³⁸

Atualmente não existe um tratamento *standard* para o LNKTN; estudos com pequeno número de pacientes sugerem que transplante com células-tronco hematopoéticas possa ser promissor, além de radioterapia e quimioterapia.²⁷

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Objetivo Geral

A proposta do presente estudo foi caracterizar os linfomas diagnosticados no Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP, quanto aos aspectos clínicos e diagnósticos.

3.2 Objetivos Específicos

a) Avaliar as características clínicas dos pacientes (sexo, idade, raça) e das lesões (localização, tamanho, tempo de evolução, características clínicas e radiográficas) dos casos de linfoma diagnosticados no Serviço, conforme dados obtidos a partir de fichas de pedido de exame.

b) Verificar o painel imuno-histoquímico mínimo utilizado para o diagnóstico de linfoma.

4 Material e Método

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Coleta de Dados

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Odontologia da USP sob o número: 1.824.822. Os dados foram coletados no arquivo do Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP, de maneira retrospectiva no período de 1997 a 2017. Foram analisadas as fichas de pedido de exame e diagnóstico histopatológico. Foram selecionados todos os casos que tiveram o diagnóstico de linfoma ocorrendo em cavidade oral. Em todos eles o diagnóstico seguiu os parâmetros histológicos e imuno-histoquímicos preconizados pela OMS.

Utilizamos o programa *Laudo e Imagem*, adotado no Serviço para arquivamento eletrônico dos casos. Foi realizada uma busca de diagnósticos de linfoma. Casos incompletos e sem informações essenciais foram excluídos, assim como casos de linfoma localizados em regiões de cabeça e pescoço que não a cavidade oral. Casos duplicados também foram excluídos.

- a) Das fichas de requisição de exame anatomopatológico, foram coletados os seguintes dados:
 - Idade;
 - Sexo;
 - Etnia;
 - Sintomatologia;
 - Informações sistêmicas do paciente.
- b) Com relação aos dados relacionados à lesão foram coletados:
 - localização;
 - tempo de duração;
 - aspecto clínico;
 - envolvimento ósseo;
 - aspecto radiográfico;
 - tamanho e coloração;

O diagnóstico final, as características histopatológicas e o painel imuno-histoquímico utilizado para o diagnóstico foram obtidos dos laudos histopatológicos.

Com base nas frequências de diagnósticos e o painel imuno-histoquímico utilizado para o diagnóstico final, foram realizadas análises estatísticas procurando relacionar as reações realizadas ao diagnóstico final.

4.2 Tabulações dos Dados

Todos os dados obtidos foram colocados em tabelas e divididos entre: Aspectos clínicos e diagnósticos histopatológicos e outra relacionando as reações de imuno-histoquímica realizadas com sua respectiva relação e estatística descritiva.

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Aspectos Clínicos e Diagnósticos Histopatológicos

De um total de 68229 laudos histopatológicos, de biópsias orais, emitidos pelo Serviço acima referido, entre os anos de 1997 e 2017, foram coletados 102 casos de linfomas não-Hodgkin extranodais. Destes, 89 dos casos eram de origem de células B e 13 de células T. Em relação ao sexo, a proporção entre homens e mulheres teve pequena preferência para o sexo masculino, com 52 homens (51%) e 50 mulheres (49%). A média de idade geral foi de 47 anos. Entre os homens foi de 45 anos, e entre as mulheres 49 anos. O Gráfico 5.1 ilustra a situação dividida por décadas e o Gráfico 5.2 registra as décadas mais incidentes de acordo com o diagnóstico.

Gráfico 5.1 - Distribuição da população com linfoma não-Hodgkin em cavidade oral em estudo por idade e sexo

Com relação à etnia a maioria dos pacientes era leucoderma (67,6%, n=69), seguidos de melanodermas (15,7%, n=16), feodermas (6,9%, n=7) e, com menor frequência

xantodermas (2% n=2). Casos em que não foi relatada a cor do paciente corresponderam a 7,8% (n=8). Naqueles casos em que era relatada sintomatologia, a maioria (47,1%) possuía sintomatologia no momento do exame (n=48), e as lesões fundamentais mais relatadas pelo clínico, foram nódulo em 54,9% dos casos (n=56) e tumor em 22,5% (n=23). O vírus do HIV era relatado e em 12 casos (11,8%), e o EBV em apenas 1 caso (1%). Em cinco casos no laudo histopatológico era sugerida ao clínico a investigação de HIV, devido ao resultado histopatológico.

Quanto às localizações das lesões, as mais frequentes foram o palato (24,5%, n=25), o rebordo alveolar (21,6%, n=22) e a gengiva (15%, n=16). Os diagnósticos mais encontrados foram LDGCB em 44,1% dos casos (n=45), seguido de LP em 22,5% dos casos (n=23). Os outros dados estão demonstrados nos gráficos 5.3 e 5.4

Gráfico 5.2 - Distribuição dos linfomas orais por décadas de vida

Gráfico 5.3 - Distribuição por localização dos linfomas orais

Gráfico 5.4 - Distribuição dos linfomas diagnosticados no Serviço de Patologia Oral da FOUSP de acordo com o subtipo

A seguir descreveremos os achados clínicos encontrados para cada tipo de linfoma, seguindo a ordem de incidência. Os mais frequentes (LBDGC, LP e LT) serão descritos separadamente, enquanto os demais, com poucos casos encontrados, serão agrupados.

5.2 Linfoma Difuso de Grandes Células B: Dados Clínicos e Imuno-histoquímicos.

O LDGCB foi o diagnóstico mais frequente com 45 casos, correspondendo a 44,1% de todos os casos. Em relação ao sexo, o feminino teve leve preferência neste diagnóstico, com 20 homens para 25 mulheres. Obtivemos maior número desse diagnóstico em leucodermas com 37 casos. A idade mais prevalente e os demais resultados referentes aos dados epidemiológicos são demonstrados nos quadros 5.1 e 5.2.

Quadro 5.1 - Incidência dos LDGCB por década de vida

Idade em Décadas	Frequência (n)	%
20 a 30 anos	4	8,9%
30 a 40 anos	4	8,9%
40 a 50 anos	8	17,8%
50 a 60 anos	7	15,6%
60 a 70 anos	9	20,0%
70 a 80 anos	7	15,6%
Mais de 80 anos	4	8,9%
Não relatado	2	4,4%
Total	45	100%

Fonte: O autor

Quadro 5.2 - Prevalência de etnia dos pacientes com LDGCB

Etnia	Frequência(n)	%
Leucoderma	37	82,2%
Melanoderma	6	13,3%
Xantoderma	1	2,2%
Não relatado	1	2,2%
Total	45	100%

Fonte: O autor

A maioria dos pacientes (55,6%) relatou alguma sintomatologia local (n=25). Com relação à saúde sistêmica do paciente, em cinco casos havia relato de envolvimento de outras neoplasias, e em um caso foi sugerida a associação com o HIV. Com maior frequência foi relatada a apresentação da lesão intraoral como um nódulo com 57,8 % (n=26) e na forma de tumor em 22,2% dos casos (n=10). Superfície ulcerada era descrita em 24,4% (n=11) dos casos e presença de eritema em 28,9% (n=13), enquanto cor de mucosa normal foi relatada

em oito casos (17,8%). Nos demais casos não havia descrição do aspecto clínico na ficha. As localizações mais frequentes do LDGCB estão representadas no quadro 5.3, com o rebordo alveolar em primeiro (N=12), e palato, fundo de sulco, gengiva e intraósseo empatados com N=5.

Quadro 5.3 - Localizações mais frequentes do LDGCB

Localização	Frequência (n)	%
Rebordo alveolar	12	26,7%
Palato	5	11,1%
Fundo de sulco	5	11,1%
Gengiva	5	11,1%
Intraósseo	5	11,1%
Orofaringe	3	6,7%
Mucosa jugal	3	6,7%
Retromolar	3	6,7%
Maxila	1	2,2%
Corpo da mandíbula	1	2,2%
Base de língua	1	2,2%
Região de tuber	1	2,2%
Total	45	26,7%

Fonte: O autor

5.3 Linfoma Plasmablástico: Dados Clínicos e Imuno-histoquímicos

O segundo tipo mais incidente de linfoma foi o LP com 23 casos encontrados correspondendo a 22% dos casos em geral. Os homens tiveram uma leve predisposição correspondendo a 13 casos contra 10 mulheres. Em 9 pacientes foi relatada alguma sintomatologia. Foi encontrada maior frequência também em leucodermas com 15 casos, correspondendo 65,2%. Os demais dados referentes à etnia e idade do paciente estão mostrados nos quadros 5.4 e 5.5.

Quadro 5.4 - Distribuição do LP por décadas

Idade em décadas	Frequência (n)	%
10 a 20 anos	2	8,7%
20 a 30 anos	3	13,0%
30 a 40 anos	3	13,0%
40 a 50 anos	7	30,4%
50 a 60 anos	5	21,7%
60 a 70 anos	1	4,3%
Não relata	2	8,7%
Total	23	100%

Fonte: O autor

Quadro 5.5- Distribuição de etnia nos LP

Etnia	Frequência (n)	%
Leucoderma	15	65,2%
Melanoderma	2	8,7%
Feoderma	3	13,0%
Não relatado	3	13,0%
Total	23	100%

Fonte: O autor

Em 10 casos de LP os pacientes eram sabidamente HIV positivos, enquanto que, nos demais casos diagnosticados histopatologicamente como LP foi sugerido que se pesquisasse HIV. A maioria dos casos apresentava-se como um nódulo (56,5%, n=13) ou tumor (30,4%, n=7). Superfície ulcerada foi relatada em 34,8% (n = 8) dos casos e 30,4% (n=7) com eritema associado. A região mais frequente acometida pelo LP em nosso estudo foi o palato em 26,1% (n=6), seguido do rebordo alveolar e gengiva (n=5) ambos correspondendo 21,7% dos casos (Quadro 5.6).

Quadro 5.6 - Localizações dos LP estudados

Regiões Orais	Frequência (n)	%
Palato	6	26,1%
Rebordo alveolar	5	21,7%
Gengiva	5	21,7%
Mucosa Jugal	2	8,7%
Retromolar	1	4,3%
Intraósseo	1	4,3%
Fundo de sulco	1	4,3%
Borda de língua	1	4,3%
Corpo da mandíbula	1	4,3%
Total	23	100%

Fonte: O autor

5.4. Linfoma de Células T: Dados Clínicos e Imuno-histoquímicos

Linfoma de células T sem subtipagem definida foi o terceiro tumor mais incidente no estudo, com nove casos registrados correspondendo a 8% do total. A maioria da população encontrada era de homens (7 casos - 77,8%). As idades variaram principalmente entre a segunda e quinta décadas de vida, conforme o quadro 5.7. Nosso maior número de casos ocorreu em leucodermas (55,6 % dos casos, n=5). Os demais dados estão relacionados no quadro 5.8.

Quadro 5.7 - Incidência por décadas dos Linfomas de células T

Idade em décadas	Frequência (n)	%
20 a 30 anos	2	22,2%
30 a 40 anos	4	44,4%
40 a 50 anos	2	22,2%
50 a 60 anos	1	11,1%
Total	9	100%

Fonte: O autor

Quadro 5.8 - Prevalência de etnia em associação ao Linfoma de células T

Etnia	Frequência (n)	%
Leucoderma	5	55,6%
Melanoderma	1	11,1%
Feoderma	2	22,2%
Não relatado	1	11,1%
Total	9	100%

Fonte: O autor

Apenas um paciente era HIV positivo. A apresentação da lesão ficou entre tumor e nódulo, ambos com três casos relatados. A maioria das lesões era ulcerada (55,6%,n=5) e possuía alguma sintomatologia (n=7,77,8%). Os demais casos não foram descritos pelos clínicos. Quanto à localização, a mais frequente foi o palato com 55,6% (n=5) dos casos. Outras localizações estão descritas no quadro 5.9.

Quadro 5.9 - Localizações dos Linfomas de células T

Regiões Orais	Frequência (n)	%
Palato	5	55,6%
Rebordo alveolar	2	22,2%
Gengiva	1	11,1%
Lábio	1	11,1%
Retromolar	1	11,1%
Total	9	100%

Fonte: O autor

5.5. Linfoma de Burkitt e Linfoma da Zona Marginal: Dados clínicos e Imuno-histoquímicos

O LB e LZM tiveram sua incidência igualitária com seis casos cada, correspondendo a 6% dos casos totais. O LB foi mais frequente no sexo masculino com cinco casos e apenas uma mulher registrada. Já o LZM incidiu igualmente entre mulheres e homens, com três casos cada um. O LB teve prevalência maior em pacientes melanodermas (n=5 83,3%) e feodermas (n=1 16,7%), enquanto o LZM manteve a prevalência em leucodermas com cinco casos contra um em melanodermas. Não havia registros sobre sintomatologia para nenhum dos tipos. O LB se concentrou em pacientes mais novos conforme o 5.10.

Quadro 5.10 - Grupo de idades com maiores prevalência em LB e LZM

Subtipo	Idade em décadas	Frequência (n)	%
Linfoma de Burkitt	0 a 10 anos	2	33,3%
	10 a 20 anos	2	33,3%
	30 a 40 anos	1	16,7%
	70 a 80 anos	1	16,7%
	Total	6	100%
Linfoma da Zona Marginal	30 a 40 anos	1	16,7%
	40 a 50 anos	2	33,3%
	50 a 60 anos	1	16,7%
	70 a 80 anos	1	16,7%
	Mais de 80 anos	1	16,7%
	Total	6	100%

Fonte: O autor

Em nenhum destes subtipos de linfoma foi encontrada alguma morbidade associada nos pacientes. As localizações mais frequentes nos casos foram o intra-ósseo (50%, n=3) no LB e palato no LZM correspondendo a 66,7% (n=4), conforme o quadro 5.11.

Quadro 5.11 - Localizações com maiores prevalência em LB e LZM

Subtipo	Localizações	Frequência (n)	%
Linfoma de Burkitt N=12	Intraósseo	3	50,0%
	Gengiva	1	16,7%
	Maxila	1	16,7%
	Rebordo alveolar	1	16,7%
	Total	6	100%
Linfoma da zona marginal N=12	Palato	4	66,7%
	Lábio	1	16,7%
	Rebordo alveolar	1	16,7%
	Total	6	100%

Fonte: O autor

5.5.1 Outros subtipos de Linfomas

Outros subtipos encontrados no estudo foram: Linfoma difuso de pequenas células B (n=3), Linfoma de células T/NK (n=3), Linfoma de células do Manto (n=2), Linfoma anaplásico de grandes células (n=1), Linfoma folicular (n=3) e Linfoma de grandes células não clivadas, grau intermediário (n=1). A idade, o sexo, a etnia e as localizações mais frequentes são relatadas nos quadros a seguir. (5.12 e 5.13)

Quadro 5.12- Distribuição por décadas de vida dos subtipos de linfoma menos prevalentes

Subtipo	Idade em décadas	Frequência (n)	%
Linfoma difuso de pequenas células B N=3	0 a 10 anos	1	33,3%
	50 a 60 anos	1	33,3%
	70 a 80 anos	1	33,3%
	Total	3	100%
Linfoma de células T/NK N=3	20 a 30 anos	1	33,3%
	30 a 40 anos	1	33,3%
	40 a 50 anos	1	33,3%
	Total	3	100%
Linfoma de células do Manto N=2	20 a 30 anos	1	50%
	40 a 50 anos	1	50%
	Total	2	100%
Linfoma anaplásico de grandes células N=1	70 a 80 anos	1	100%
	Total	1	100%
Linfoma folicular N=3	40 a 50 anos	1	33,3%
	60 a 70 anos	1	33,3%
	70 a 80 anos	1	33,3%
	Total	3	100%
Linfoma de grandes células não clivadas grau intermediário N=1	20 a 30 anos	1	100%
	Total	1	100%

Fonte: O autor

Quadro 5.13 - Distribuição por sexo dos subtipos de linfoma menos prevalentes

Subtipo	Sexo	Frequência (n)	%
Linfoma difuso de pequenas células B	Masculino	1	33,3%
	Feminino	2	66,7%
	Total	3	100%
Linfoma de células T/NK	Masculino	2	66,7%
	Feminino	1	33,3%
	Total	3	100%
Linfoma de células do manto	Maculino	1	50%
	Feminino	1	50%
	Total	2	100%
Linfoma anaplásico de grandes células	Maculino	0	0
	Feminino	1	100%
	Total	1	100%
Linfoma folicular	Maculino	0	0
	Feminino	3	100%
	Total	3	100%
Linfoma de grandes células não clivadas grau intermediário	Masculino	0	0
	Feminino	1	100%
	Total	1	100%

Fonte: O autor

Quadro 5.14- Etnia em relação aos subtipos de linfoma menos prevalentes

Subtipo	Etnia	Frequência (n)	%
Linfoma difuso de pequenas células B	Leucoderma	2	66,7%
	Melanoderma	1	33,3%
	Total	3	100%
Linfoma de células T/NK	Leucoderma	3	100%
	Total	3	100%
Linfoma de células do Manto	Leucoderma	1	50%
	Melanoderma	1	50%
	Total	2	100%
Linfoma anaplásico de grandes células	Não relatado	1	100%
	Total	1	100%
Linfoma folicular	Leucoderma	1	33,3%
	Xantoderma	1	33,3%
	Não relatado	1	33,3%
	Total	3	100%
Linfoma de grandes células não clivadas grau intermediário	Feoderma	1	100%
	Total	1	100%

Fonte: O autor

Quadro 5.15 - Localização com relação aos subtipos dos linfomas menos prevalentes

Subtipo	Localização	Frequência (n)	%
Linfoma difuso de pequenas células B	Assoalho de boca	1	33,3%
	Palato	1	33,3%
	Mucosa jugal	1	33,3%
	Total	3	100%
Linfoma de células T/NK	Palato	2	66,7%
	Maxila	1	33,3%
	Total	3	100%
Linfoma de células do Manto	Palato	1	50%
	Rebordo alveolar	1	50%
	Total	2	100%
Linfoma anaplásico de grandes células	Gengiva	1	100%
	Total	1	100%
Linfoma folicular	Gengiva	1	33,3%
	Mucosa jugal	1	33,3%
	Palato	1	33,3%
	Total	3	100%
Linfoma de grandes células não clivadas grau intermediário	Gengiva	1	100%
	Total	1	100%

Fonte: O autor

5.6 Avaliação Imuno-histoquímica

A grande maioria dos linfomas diagnosticados no serviço foi submetida a painel imuno-histoquímico. O quadro 5.16 mostra os antígenos pesquisados em cada um dos casos estudados. Apenas nos casos em que o quadro histológico apresentava dúvida quanto ao diagnóstico de linfoma, foram submetidos ao anticorpo anti-LCA (antígeno leucocitário comum), para a confirmação da presença de células de origem linfocitária.

Quadro 5.16– Antígenos utilizados para o diagnóstico de LNH extranodal de cavidade oral

Subtipo	Anticorpo	Total de análises	Positivo Total/Casos
Linfoma difuso de grandes células B (N=45)	CD20	42	41/45
	LCA	16	16/45
	CD3	15	3/45
	CD45RO	7	2/45
	Bcl-2	4	0/45
	CD10	3	1/45
	CD68	3	2/45
	Plasmacell	2	0/45
	CD56	1	0/45
	Ki-67	1	1/45
Linfoma plamoblástico (N=23)	Plasmacell	21	21/23
	Lambda	10	8/23
	Kappa	9	5/23
	CD20	7	1/23
	CD3	4	0/23
	LCA	3	1/23
	Ki-67	2	2/23
	CD45RO	1	0/23
	BCL-6	1	1/23
	MUM-1	1	1/23
Linfoma de células T (N=9)	LCA	7	7/9
	CD45RO	7	7/9
	CD5	5	5/9
	Ki-67	2	2/9
	CD20	2	0/9
	CD68	1	1/9
	Kappa	1	0/9
	CD56	1	0/9
Linfoma de Burkitt (N=6)	CD20	5	5/6
	LCA	2	2/6
	CD68	2	2/6
	CD10	2	2/6
	CD3	1	0/6
	CD78	1	1/6

Linfoma de zona marginal extranodal do tipo MALT (N=6)	CD20	6	6/6
	Bcl-2	3	3/6
	CD3	3	2/6
	LCA	2	2/6
	CD45RO	2	2/6
	BCL-2	2	1/6
	Ki-67	1	1/6
	CD10	1	0/6
	CD5	1	0/6
Linfoma difuso de pequenas células B (N=3)	CD68	1	1/6
	CD20	3	3/3
	Bcl-2	1	1/3
Linfoma de células T/NK (N=3)	LCA	1	1/3
	CD3	3	3/3
	CD45RO	2	2/3
	CD56	1	1/3
	CD20	1	0/3
Linfoma folicular (N=3)	LCA	1	1/3
	CD3	3	1/3
	CD20	2	2/3
	LCA	2	2/3
	Bcl-2	1	1/3
	CD45RO	1	0/3
	CD10	1	1/3
Linfoma de células do Manto (N=2)	Ki-67	2	2/3
	CD20	2	2/2
	Bcl-2	1	1/2
Linfoma anaplásico de grandes células (N=1)	CD3	1	1/1
	CD30	1	1/1
	CD45RO	1	1/1
Linfoma de grandes células não clivadas grau intermediário (N=1)	CD45RO	1	1/1
	LCA	1	1/1

Fonte: O autor

De modo geral, um total de 35/102 casos, 33 foram positivos para o LCA, apenas 2 casos de LP submetidos foram negativos. Os antígenos presentes em linfomas B (CD20) e linfomas T (CD3 e CD45RO) foram pesquisados em 70/102 e 52/102 casos respectivamente, tendo sido o CD20 positivo em 60/70 e os marcadores de célula T em 25/52.

Outro anticorpo utilizado com frequência para o diagnóstico histopatológico dos linfomas foi o plasma cell (ou CD138), antígeno presente em células B de linhagem plasmocitária. De um total de 23/102 casos submetidos à reação para plasma cell 21 foram positivos. Outros antígenos pesquisados como CD68, CD10, Bcl-2, tiveram resultados importantes apenas em alguns casos como CD68 no linfoma de Burkitt ou o CD30 no linfoma anaplásico de grandes células.

De modo específico com os diagnósticos mais incidentes, o LDGCB foi positivo para CD20 em 91% do total de casos (n=45) e 97,6% dos casos de LDGCB em que foram realizados a marcação (41/42), 35% para LCA (16/45) e 100% dos casos em que a marcação foi realizada, e 6,6% para CD3 (n=3), das 15 marcações realizadas, evidenciando a característica negativa do marcador com o LDGCB. O plasma cell correspondeu a 91,3% da positividade para LP do total de casos, 34,7% positivos para Lambda (n=8) e Kappa 21,7% (n=5). Já o LT foi positivo em 77,7% para LCA e CD45RO e 55% para CD5, todos do total de casos. Os quadros a seguir (5.17, 5.18, 5.19) demonstram a porcentagem total dos principais casos.

Quadro 5.17 - Positividade com relação ao valor total e de exames pedidos no LDGCB

Subtipo	Marcador	Positividade de acordo com o valor total	Positividade de acordo com as marcações realizadas
LDGCB (N=45)	CD20	91%	97%
	LCA	35%	100%

Fonte: O autor

Quadro 5.18 - Positividade com relação ao valor total e de exames pedidos no LT

Subtipo	Marcador	Positividade de acordo com o valor total	Positividade de acordo com as marcações realizadas
LT (N=9)	LCA	77,7%	100%
	CD45RO	77,7%	100%
	CD5	55%	100%

Fonte: O autor

Quadro 5.19 – Positividade com relação ao valor total e de exames pedidos no LP

Subtipo	Marcador	Positividade de acordo com o valor total	Positividade de acordo com as marcações realizadas
LP (N=23)	Plasma cell	91,3%	100%
	Lambda	34,7%	80%
	Kappa	39,13%	55,5%

Fonte: O autor

De acordo com a frequência de análises e resultados da IHQ, Podemos resumir nosso critério de diagnóstico para linfomas como: Quando o quadro histológico da biópsia sugere um linfoma ou outra neoplasia, os cortes são submetidos primeiro ao LCA e marcadores para neoplasias de outra origem (queratinas, actina, marcadores neurais, neuro-endócrinos, entre outros), Se positivo para LCA são submetidos aos anticorpos disponíveis para subtipagem dos linfomas, basicamente marcadores de células B e T, respectivamente CD20, CD3 e CD45RO, que foram positivos em 85/102 de nossos casos (83%). Os que não foram positivos para LCA e nem CD20/3/45RO, mas com aspecto favorecendo linfoma, eram submetidos a *plasma cell*, que foi positivo em 21 de 23 casos testados. Os demais linfomas seguiriam o mesmo padrão de raciocínio, porém neste estudo os demais casos não tiveram números suficientes para afirmar qualquer padrão IHQ.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

O LNH extranodal exclusivamente encontrado em cavidade oral não é uma entidade muito comum.^{2,8-9} Os trabalhos encontrados na literatura geralmente se relacionam com os diagnósticos em cabeça e pescoço e cavidade oral,^{3,7,23,28} que dificulta a coleta de dados epidemiológicos e clínicos exclusivos de casos acometendo a cavidade oral.

Em nosso acervo encontramos 102 casos em 20 anos de Serviço, de lesões ocorrendo exclusivamente de lesões pertencentes à cavidade oral, o que consideramos número alto a comparar com a literatura.

Shima et al.²⁸ realizaram mostraram uma casuística de 114 pacientes considerando cabeça e pescoço. Na cavidade oral foram encontrados apenas 14 casos distribuídos em palato, gengiva e mucosa bucal.

O estudo de Epstein et al.²³ relataram 361 casos, porém envolvendo regiões da cabeça e pescoço, como tonsilas e nasofaringe, e não somente a cavidade oral. Além disso, as regiões citadas foram as que mais tiveram acometimento, incluindo a glândula parótida, área nasal e sinusal.

Guevara-Canales et al.³ realizaram, semelhantemente a nosso estudo, coleta retrospectiva, de 25 anos de arquivo, tendo resgatado 151 casos dos quais também havia mais casos em regiões como a tonsila, seguida da glândula parótida.

Na revisão de literatura de Guevara-Canales et al.⁷³, dos 15 artigos relatados sobre o linfoma extranodal, variaram de 7 a 58 casos o total de lesões exclusivamente em cavidade oral.

No presente estudo, os dados foram todos coletados a partir de fichas de encaminhamento da biópsia e de resultados histopatológicos. Como muitas vezes as fichas não são preenchidas de forma completa, com todos os dados disponíveis, alguns casos tiveram que ser descartados do cálculo geral, e de outros entraram mas com alguns dados faltantes. Por isso o total de cada aspecto analisado não correspondeu ao total de casos.

Silva et al.⁷⁴ e Naresh et al.⁹ relataram esta mesma dificuldade e consideraram que há poucos estudos encontrados na literatura abordando as manifestações orais e apresentando poucos detalhes sobre o exame clínico intraoral, ou achados radiográficos. Os autores acreditam que essa lacuna pode ocorrer pela raridade dessas lesões, sendo difícil relacionar fatores clínicos e epidemiológicos.

Com relação à faixa etária, este estudo obteve maior acometimento entre os 40 e 70 anos de idade, e a média de idade foi de 47 anos. Porém, a literatura demonstra uma faixa etária iniciando a partir dos 50 até os 70 anos, com uma média de idade em torno dos 60 anos.^{7,9,21,29,30} Entre os sexos podemos considerar que não houve predileção, uma vez que a proporção entre homens e mulheres foi praticamente 1:1, 52 homens (51%) e 50 mulheres (49%). A literatura não tem uma conclusão perante este assunto, uma vez que existem estudos que relatam não predileção^{2,7,20,30,73} e outros predileção pelo sexo masculino.^{12,23,25,73-76}

Uma suposta resposta para estas questões é que alguns subtipos de linfoma são mais frequentes em algumas faixas etárias e/ou sexos, como o linfoma de Burkitt que acomete pessoas mais jovens, incluindo crianças.^{2,30,59,61,75,76} A inclusão de mais sítios comuns de cabeça e pescoço, alguns casos endêmicos e com associação a fatores de risco específicos (como HIV), assim como trabalhos com foco em apenas um subtipo de linfoma, podem fazer predominar determinados subtipos histológicos, implicando em maior tendência a determinadas características clínicas.

A revisão de literatura publicada por Castilho et al.⁵¹ analisaram apenas pacientes com LP o que demonstrou uma média de idade de 38 anos e a prevalência do sexo masculino, sendo a maioria acometida pela cavidade oral assim como no estudo de Scheper et al.⁴⁸

Riedel et al.⁴⁵ consideraram que em pacientes infectados pelo HIV, o linfoma plasmablastico e os demais LNH associados tendem a ocorrer em uma idade jovem. A idade média de casos de linfoma plasmablastico é de 39 anos. O estudo clinico de Ardekian et al.⁵⁹ analisou apenas pacientes com LB na região maxilo facial e a média de idade foi de 15,3 anos de idade.⁵⁹

De modo geral, a população leucoderma foi a mais afetada, assim como em outros estudos,^{2,20} porém, o que pudemos observar é que a informação da cor do indivíduo é pouco investigada na literatura, uma vez que não se encontra dados como este na maioria dos estudos epidemiológicos aqui citados.^{2,8,28-31,75}

As localizações intraorais mais frequentes relatadas na literatura são semelhantes às deste estudo, principalmente palato e gengiva, ou rebordo alveolar.^{3,8-9,30,48,77} O envolvimento ósseo adjacente é comum.^{10,21,30,59,75} Em nosso estudo, apenas nove casos foram relatados como intraósseos pelos clínicos, sendo cinco LDGCB, três LB e um LP. Não foi possível identificar envolvimento ósseo devido a invasão tecidual, por ausência de informação e imagens.

A revisão de literatura de Silva et al⁷⁵, relataram também esta dificuldade em relação a dados radiográficos com poucos casos com esse relato, e estes em sua maioria possuíam características radiolúcidas que representam reabsorção óssea ou perda óssea.

O LDGCB foi o tipo mais incidente neste estudo seguido de seu subtipo plasmablastico. A literatura também relata maior incidência LDGCB.^{2,8,28-31,75} O linfoma de células T não especificado de outra forma foi o terceiro mais incidente. Dentre estes, encontramos mais oito diferentes subtipos, como o LB, LCM, LZM, LF, LNKTN, linfoma de grandes células não clivadas grau intermediário, linfoma anaplásico de grandes células e linfoma difuso de pequenas células, citados também na literatura.^{2,11,20-21,23,73}

O Estudo de Nagesh et al.⁹ obteve um resultado semelhante, porém com apenas 7 casos de LNH. Quatro pacientes foram diagnosticados com linfoma plasmablastico, dois pacientes apresentaram LDGCB e um com linfoma de células T periférico.⁹

Portadores do vírus do HIV acabam ficando expostos a grandes períodos de imunossupressão, o que é considerado fator de risco para alguns tipos de câncer incluindo o linfoma.^{3,7,9-10,20-21,29,75} O linfoma plasmablastico é considerado pela literatura fortemente associado ao vírus do HIV. A incidência de LP é estimada em 2,6% de todos os indivíduos com HIV, porém também pode afetar pacientes HIV negativos e, geralmente nestes casos outro fator que cause imunossupressão deve estar associado, sendo raro em pacientes sem um transtorno imune.^{45,48,51,75-80}

Em nosso estudo havia 12 pacientes sabidamente HIV positivos no momento do diagnóstico de linfoma. Destes, 10 casos eram de LP (n=23), correspondendo a 43% dos casos de LP e 9,8% do total (n=102). Os demais casos de LP não foram relacionados com nenhuma causa imunossupressora de acordo com os dados recolhidos no momento da biópsia. Em todos os casos, após o diagnóstico foi sugerido que se pesquisasse imunossupressão. Um caso de LDGCB e um de Linfoma de células T também foram associados ao HIV. Não encontramos nenhum caso confirmado de infecção por EBV, que segundo a literatura é também considerado um fator de risco.^{3,7,29,76,78-79}

Em nosso estudo, dois pacientes já haviam sido acometidos por outras neoplasias malignas, (mama e renal), um paciente relatava LH em mediastino, dois pacientes LNH também mediastinal e um caso de LDGCB metastático, além de uma recidiva relacionada ao Linfoma T/NK nasal. Pode-se também julgar como fator de risco para o aparecimento de

outras lesões malignas o tratamento contra câncer, uma vez que o paciente fica longos períodos em imunossupressão.^{3,7,9}

Riedel et al.⁴⁵, em sua revisão de literatura identificaram 151 casos de LP. Destes, 120 (79%) dos 151 casos eram HIV positivos. Dos 31 casos restantes, 15 tinham algum nível de Imunossupressão - seis pacientes eram transplantados de órgãos sólidos.

Sdderholm et al.⁸¹ em todos os casos do seu estudo (n=17), não encontraram nenhum paciente com HIV ou outra imunossupressão.⁸¹ Leong et al.⁷⁸ avaliaram 58 casos de LNH em cavidade oral. Destes oito eram conhecidos como HIV positivos e um transplantado renal. Dentre os 9 casos associados à imunossupressão, nenhum caso foi classificado como LP.

O linfoma plasmablástico foi o tipo mais comum de LNH no estudo de Kane et al.⁷⁹ envolvendo principalmente a região de cabeça e pescoço com 32 casos. Quatro casos de LP foram encontrados em pacientes HIV-negativos, os quais não tinham nenhuma causa identificável para imunossupressão.

Isso enfatiza que LP, embora fortemente associado à AIDS, pode ser diagnosticado mesmo em pacientes sem imunossupressão prévia. O autor conclui que o conhecimento da presença do HIV ou EBV não é obrigatório para o diagnóstico, e com o conhecimento da morfologia, e um painel imuno-histoquímico mínimo o diagnóstico pode ser realizado com precisão.⁷⁹

A análise da amostra morfológica com fidelidade é o principal norteador para a escolha e confirmação com outros testes biológicos. Esta análise é feita com uma determinação das alterações arquitetônicas anatômicas, determinação do tamanho da célula e das características nucleares, assim como invasão epitelial ou vascular, ou presença de necrose.^{2,6,32,34,79} A imuno-histoquímica é aplicada para identificar o suposto fenótipo da população anormal detectada.^{2,34,37}

A criação de um painel imuno-histoquímico mínimo é interessante uma vez que alguns serviços, como o nosso, que além de recursos financeiros limitados, lida apenas com biópsias orais, os linfomas são raros, e como pudemos observar em sua grande maioria restringem-se a 2 ou 3 diagnósticos mais frequentes.

Devemos sempre estar atentos à imunocoloração com relação à intensidade e frequência, para ser considerado positivo.³⁴ O diagnóstico do linfoma e sua subtipagem são difíceis, e é necessário treinamento. Também pode ocorrer erro de interpretação das reações devido à presença de linhagens de células diferentes em uma única amostra,⁶ por isso um

painel imuno-histoquímico é extremamente útil para direcionar o clínico em casos específicos.^{11,79}

A literatura nos norteia perante os antígenos básicos, como o antígeno leucocitário comum (LCA), marcadores de células B (CD20 e CD79a), marcadores de células T (CD3, CD5 e CD45RO) e outros marcadores como CD23, Bcl-2, CD10, Ciclina D1, CD15, CD30, ALK-1, CD138, Bcl-6 e MUM1.^{32,79,82,83} Muitas vezes os antígenos básicos não são suficientes para chegar ao diagnóstico final, necessitando de mais análises, não só de coloração imuno-histoquímica, mas também de outros exames específicos. Não há muitos estudos semelhantes com a sugestão de um painel imuno-histoquímico mínimo na literatura, o que não nos ajuda como meio de comparação, porém, acreditamos no alto impacto do estudo, uma vez que a informação é escassa.

O estudo de Disanto et al.¹¹ foi um dos que também buscaram criar um painel imuno-histoquímico mínimo necessário para o diagnóstico de linfomas. Entretanto, os autores avaliaram apenas linfomas de células B, o que facilitou a análise de diagnósticos. Em sua análise, os autores concentraram-se primeiramente no diagnóstico morfológico e que deveriam estar de acordo com a imuno-histoquímica, e a fase dois na qual se concentrava nos casos em que a morfologia e a imuno-histoquímica divergiam do esperado. Nesta fase, foram criados algoritmos para direcionar ao diagnóstico final. Mesmo com a criação do painel, os autores consideram impossível o diagnóstico correto sem o conhecimento da morfologia e da classificação atual dos linfomas.

O anticorpo LCA foi bastante utilizado em nosso estudo, porém este anticorpo é o antígeno leucocitário comum, sendo utilizado apenas para definir a origem linfocitária. Este anticorpo é expresso quase exclusivamente por células de linhagem hematopoiética e está presente na maioria dos linfócitos benignos e malignos, eritrócitos e células precursoras do plasma.³² No nosso estudo, este anticorpo auxiliou no diagnóstico primário dos linfomas em 33 casos em que foi positivo.

O Ki-67 é um marcador nuclear que sinaliza a linfoproliferação nos linfomas não-Hodgkin's já que expressa todas as partes ativas do ciclo celular (G1, S, G2 e mitose), ou seja, células com alto nível de proliferação. Seu índice de imunomarcagem tem sido utilizado como indicador da proliferação nestes linfomas. Em muitos casos já se relaciona o tratamento e prognóstico dos pacientes ao índice de proliferação obtido pela expressão de Ki-67. Em nosso laboratório, apenas mais recentemente começamos a integrar o Ki-67 ao diagnóstico dos

linfomas B.^{19,80-83} Em nosso estudo tivemos apenas 8 casos em que este anticorpo foi utilizado, sendo todos eles positivos. Em nenhum caso de LB foi realizada a reação.

O anticorpo CD20 é um dos principais utilizados para diagnóstico inicial da linhagem celular do linfoma. Este consegue diferenciar linhagem de células B de T, com exceção do linfoma plasmablastico que apesar de ser um linfoma B, não expressa CD20 na maioria dos casos.^{11,34} Assim, dos 102 linfomas estudados 45 eram LDGCB e 23 LP, totalizando 67% dos casos.

Choi et al.⁸⁰, consideraram que embora as células de LP se assemelhem morfológicamente a imunoblastos de células B, eles representam imunofenotipo típico de plasmócitos. As células tumorais de LP exibem nenhuma expressão de antígenos de LCA e células B, como CD20, CD79a e PAX-5, porém, forte expressão de marcadores de plasmócitos incluindo CD138, CD38, e MUM1,⁸⁰ Riedel et al.⁴⁵ e Scheper et al.⁴⁸ também relatam os mesmos anticorpos com suas respectivas positivities e negatividade.

Já Kane et al.⁷⁹ indicaram um painel imuno-histoquímico mínimo para o LP, de acordo com os resultados de seu estudo. Relataram que a positividade focal da LCA foi observada em 25 dos 32 casos (78%) de LP. Apenas um caso demonstrou coloração membranosa focal para CD20 sendo em 25% das células tumorais. CD3 marcou as células T reativas. Portanto, consideraram um painel mínimo para o diagnóstico de LP: LCA (+-), CD20(-), CD3, um marcador de plasmócitos, nomeadamente CD138 ou VS38c.⁷⁹ Scheper et al.⁴⁸ relatam também uma positividade variável para CD79a e LCA.⁴⁸

Em nosso estudo, tivemos 23 casos de LP, e deles, sete análises para CD20 foram realizadas com apenas uma considerada positiva. LCA com três análises realizadas uma com coloração positiva. Consideramos um painel mínimo com CD20, CD3 e LCA negativo e positividade para Plasma cell (CD138), que em todos os 21 casos em que foi realizado foram positivos, e o Kappa obteve cinco casos positivos de nove reações realizadas. Já a reação para Lambda foi realizada em 10 casos, sendo positivo em 8. Alguns estudos relatam relativa positividade entre kappa e/ou lambda, que ajudam a detectar a presença de uma população clonal anormal, e pode variar sua positividade entre 50 a 70% dos casos.^{9,34,45,48}

O LDGCB possui positividade para LCA e CD20 ao contrário de LP. O LDGCB quase sempre expressa CD20, CD45 e CD79a, e raramente algum antígeno de plasmócitos.^{9,34,45} Estes são os principais anticorpos para classificar primariamente o LDGCB e não classifica-lo de acordo com seus subtipos ou seu centro germinativo, o qual vai auxiliar na escolha do tratamento e identificar o diagnóstico sendo necessário o uso de antígenos como: CD10,

Bcl-6, e MUM-1.³⁴ Nosso estudo foi também de acordo com a literatura quando obteve coloração positiva para LCA em todos os 16 casos em que foram realizadas, assim como para o CD20 em 41 casos.

De acordo com a literatura, os linfomas de células T e células NK são difíceis de diagnosticar pelo fato de serem incomuns.^{34,84} Em nosso estudo, o linfoma de células T não especificado de outra forma, foi o terceiro mais incidente, porém não pudemos subclassificá-lo. Dentre os subtipos do linfoma de células T que diagnosticamos temos o Linfoma anaplásico de grandes células e o linfoma de grandes células não clivadas grau intermediário, ambos com um caso cada. Os antígenos mais usados nestes dois casos foram o CD3 e o CD45RO ambos positivos. Nos casos apenas diagnosticados como linfoma de células T, obtivemos melhores respostas com os marcadores LCA, CD45RO e CD5. Higgins et al.³⁴, concluíram que muitas vezes os linfomas de células T surgem em sítios extranodais, e têm uma aparência confusa e pouco reativa, pela grande mistura de linfócitos grandes e pequenos e presença de células inflamatórias em muitos casos. Também relatam que CD3 é o antígeno de células T mais utilizado e pode ser encontrado em alguns neoplasmas de células T, particularmente o linfoma anaplásico de grande células como nosso estudo.

Wu et al.⁸⁵, analisaram 115 linfomas NK e todos com incidência em cavidade nasal. O mesmo autor também identificou que as células tumorais caracteristicamente expressaram CD45RO, marcador de células NK (CD56), e CD3.⁸⁵⁻⁸⁶ Nosso estudo encontrou apenas 3 casos de linfoma NK e foram relatados em palato e maxila. Acreditamos ser resultado de infiltração sendo seu surgimento primário, provavelmente nasal. Além disso, o antígeno CD3 foi utilizado em todos os casos e em todos os três positivos. CD45RO também foi solicitado em todos os casos, com dois positivos.

Os demais diagnósticos como o LB, LZM, LF também expressam antígenos de células B. Linfoma de Burkitt tipicamente tem uma alta taxa de ser diagnosticado pela imunocoloração CD20, CD10, Bcl-6, CD43, CD45 e CD79a.^{35,45,84} No nosso caso, também foram encontradas positividade para CD20 no LF e LB, e CD10 em todos os casos em que foram feitas análises para o LB.

Segundo Heckendorn e Auerbach,⁸⁶ não existe um marcador antigênico específico para LZM; no entanto, um painel de imuno-histoquímica é usado para eliminar outros linfomas.⁸⁴ O linfoma extranodal da zona marginal, é positivo para CD20, Bcl-2, CD43. Bcl-6 costuma ser negativo, o que pode diferenciar do linfoma folicular que é positivo para células do tipo centro germinal como Bcl-6 e CD10, além de CD20 e CD79a.^{38,43} O LCM também

expressam marcadores de células B e pode ser diferenciado pela positividade do antígeno CD5, o que não ocorre nos demais.^{19,21,35-36,45,56,84}

Identificamos também a positividade para LZM para CD20 em 100% dos casos, e BCL-2 em todos os casos em que foi realizada a coloração. O Bcl-6 não foi realizado na amostra de LZM e LF como forma de comparação. O LF também correspondeu à positividade para CD20, mas o demais marcadores (CD10 e Bcl-6) não sofreram análises. O LCM foi encontrado em apenas dois casos, e os marcadores utilizados para os diagnósticos foram o CD20 (100%) e Bcl-2 em um caso realizado. Devido à pouca quantidade de diagnóstico destes casos, tivemos dificuldade de afirmar um painel básico mínimo, seja ele positivo ou negativo.

Para maior precisão dos resultados, sugerimos que para estudos futuros seja melhor o enfoque em apenas alguns diagnósticos, sendo eles mais fácil para comparar em um painel mínimo e histologicamente. E mesmo que não haja especificado um marcador para certos diagnósticos, um painel pode ser utilizado para eliminar suspeita de outros linfomas. Muitas vezes somente a morfologia do tumor fornece bom indício do provável diagnóstico, por isso, até por questões financeiras, as reações de imuno-histoquímica ficam direcionadas para alguns marcadores imuno-histoquímicos. Tal fato explica o porquê da não utilização em muitos de nossos casos de alguns anticorpos como anti LCA, quando se tinha certeza de tratar-se de um linfoma, anti-CD20 quando a morfologia era fortemente sugestiva de LP, entre outros casos. O objetivo foi mostrar quais anticorpos para imuno-histoquímica são essenciais em um Laboratório de Patologia Oral com recursos parcos.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

O linfoma mais frequente em cavidade oral é o B difuso de grandes células. Em relação ao sexo, a proporção entre homens e mulheres teve pequena preferência para o sexo masculino com uma média de idade geral de 47 anos. A etnia mais prevalente foi o leucoderma e as localizações mais frequentes foram o palato, rebordo alveolar e gengiva.

Os antígenos LCA e CD20 são geralmente suficientes para diagnosticá-los, entretanto, dentro deste grupo há subtipos que permitem tratamentos diferentes como mostrado na literatura (como por exemplo, anti Bcl-2, Bcl-2, MUM-1). O segundo sub tipo mais comum, o linfoma plasmablastico é diagnosticado com os anticorpos anti plasma cell e por vezes Kappa e Lambda. E, por fim, os raros linfomas T em cavidade oral necessitam de marcadores de células T para seu diagnóstico (CD3, CD45RO), e por vezes outros mais específicos (CD30, CD56, CD5, entre outros). Em um laboratório de Patologia Oral com recursos limitados, os anticorpos LCA, CD20, CD3 e Plasma cell são de grande valia para o primeiro diagnóstico de linfoma, aliados ao Ki-67, importante marcador de proliferação e principalmente usados em casos agressivos de linfomas, como o LB e LP, além de estar associado ao prognóstico.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Hodgkin. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Medico-chirurgical transactions*. 1832; 17:68-114.
2. Mesquita AR. Linfomas de boca: Reclassificação e caracterização das células dentritícas [dissertação] [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2002 [citado 11 jan. 2016]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23141/tde-18102002-143934/pt-br.php>.
3. Guevara-Canales JO, Morales-Vadillo R, Sacsquispe-Contreras SJ, et al. Malignant lymphoma of the oral cavity and the maxillofacial region: Overall survival prognostic factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2013 Jul [citado 11 jan. 2016];18(4). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3731090>.
4. Harris NL, Chan JK, Banks PM, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood* [Internet]. 1994 Sep [citado 11 jan 2017];84(5):1361-1392. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8068936>.
5. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* [Internet]. 2008 Dec [citado 7 fev. 2016]; 112(12):4384. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029456>.
6. Tan LHC. A practical approach to the understanding and diagnosis of lymphoma: an assessment of the WHO classification based on immunoarchitecture and immuno-ontogenic principles. *Pathology* [Internet]. 2009 [citado 7 fev. de 2016];41(4):305-26. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404843>.
7. Walter C, Ziebart T, Sagheb K, Rahimi-Nedjat RK, Manz A, Hess G. Malignant Lymphomas in the Head and Neck Region – a Retrospective, Single-Center Study over 41 Years. *Int. J. Med Sci* [Internet]. 2015 Jan [citado 8 fev. de 2016];12(2):141. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293179/>.
8. Bugshan A, Kassolis J, Basile J. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Mandible: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2015 Oct [citado 9 de fev. 2016];8(3):451. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26600778>.

¹De acordo com o Estilo Vancouver

9. Nagesh T, Sirsath KC, Lakshmaiah UD, Lokanatha S, Premalatha C, Ramarao C. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of oral cavity – A single centre retrospective study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, [Internet]. 2014 Oct-Dec [citado 16 de fev. 2016];4(10):945-950. Disponível em: <http://www.cancerjournal.net/article.aspissn=09731482;year=2014;volume=10;issue=4;spage=945;epage=950;aulast=Sirsath>.
10. Zapater E, Baga JV, Carbonell F, Basterra J. Malignant lymphoma of the head and neck. *Oral Diseases* [Internet]. 2010 Mar [citado 18 de fev. 2016];16(2):119-128. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1601-0825.2009.01586.x/full>.
11. Disanto MG, Ambrosio MR, Rocca BJ, Ibrahim HA, Leoncini L, Naresh KN. Optimal Minimal Panels of Immunohistochemistry for Diagnosis of B-Cell Lymphoma for Application in Countries with Limited Resources and for Triaging Cases Before Referral to Specialist Centers. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2016 May [citado 18 de fev. 2016];145(5):687-95. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247372>.
12. Bechir A, Asma A, Haifa R, et al. Primary B cell lymphoma of the tongue base: a case report. *The Pan African Medical Journal* [Internet]. 2016 Nov [citado 18 de fev. 2016];25:174. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28292136>.
13. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. *Imunologia de Kuby*. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
14. Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia básica: funções e distúrbios do Sistema imunológico*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
15. David JR, Terhorst C. Organs and cells of the immune system. *ACP Medicine*. 2003; 1-8.
16. Araújo HV. Análise do Marcador CD5 na Leucemia Linfocítica Crônica de Células B (LLC-B). [Monografia] [Internet]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2016 [citado 23 de mar. 2016]. Disponível em: <http://monografias.ufrn.br/jspui/handle/123456789/3362>.
17. Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. Berlin, 1858. 190 p.
18. Wilks S. Enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease) with remarks. *Guy's Hosp Rep* 1865; 11: 56-67.

-
19. Swerdlow SS, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* [Internet]. 2016 [citado 25 de mar. 2016]; 127:2375-2390. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/127/20/2375?sso-checked=true>.
20. Etemad-Moghadam S, Tirgary F, Keshavarz S, Alaeddini M. Head and neck non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year demographic study of 381 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. [Internet]. 2010 Sep [citado 30 fev. 2016]; 39:869–872. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538427>.
21. Triantafillidou K, Dimitrakopoulos J, Iordanidis F, Gkagkalis A. Extranodal non-hodgkin lymphomas of the oral cavity and maxillofacial region: a clinical study of 58 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. [Internet]. 2012 [citado 20 mar. 2016]; 70(12): 2776-85. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22494508>.
22. Piattelli A, Di Alberti L, Artese L. Non-Hodgkin's lymphoma of the tongue: a case report. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. [Internet]. 1996 [citado 20 mar. 2016]; 32B(3):207-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8762879>.
23. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: a population-based review of 361 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. [Internet]. 2001 [citado 21 mar. 2016]; 92(5):519-25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709688>.
24. Slootweg PJ, Wittkampf AR, Kluin PM, Wilde PC, van Unnik JA. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the oral tissues. An analysis of 20 cases. *J Maxillofac Surg*. [Internet]. 1985 [citado 30 mar. 2016]; 13(2): 85–92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3858400>.
25. Sunaba K, Shibuya H, Okada N, Amagasa T, Enomoto S, Kishimoto S. Radiotherapy for primary localized (stage I and II) non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity. *Int Radiat Oncol Biol Phys*. [Internet]. 2000 [citado 02 abr. 2016]; 47:179-183. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10758321>.
26. Van der Waal RIF, Huijgens PC, Van der Valk P, Van der Waal I. Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index. *Int J Oral Maxillofac Surg*. [Internet]. 2005 [citado 02 abr. 2016]; 34: 391–395. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16053848>.

27. Chiattone CS. Linfoma Extranodal de Células NK/T tipo Nasal. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2009 [citado 15 abr. 2016]; 2(31): 26. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000800008.
28. Shima N, Kobashi Y, Tsutsui K, et al. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. A clinicopathologic study in the kyoto-nara area of japan. Cancer [Internet]. 1990 [citado 20 abr. 2016]; 66: 1190–1197. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2205355>.
29. Solomides CC, Miller AS, Christman RA, Talwar J, Simpkins H. Lymphomas of the oral cavity: histology, immunologic type, and incidence of Epstein-Barr virus infection. Hum Pathol. [Internet]. 2002 [citado 25 abr. 2016]; 33(2):153-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11957138>.
30. Kemp S, Gallagher G, Kabani S, Noonan V, O'Hara C. Oral non-Hodgkin's lymphoma: review of the literature and World Health Organization classification with reference to 40 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. [Internet]. 2008 [citado 25 abr. 2016]; 105:194-201. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17604660>.
31. Scherfler S, Freier K, Seeberger R, Bacon C, Hoffmann J, Thiele OC. Cranio-maxillofacial non-Hodgkin's lymphoma: clinical and histological presentation. J Craniomaxillofac Surg. [Internet]. 2012 [citado 30 abr. 2016]; 40(7):e211-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093243>.
32. Rao IS. Role of immunohistochemistry in lymphoma. Indian J Med Paediatr Oncol. [Internet]. 2010 [citado 2 mai. 2016]; 31(4): 145–147. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3089924/>.
33. Hmidi M, Touiheme N, Elboukhari A, Kettani M, Elmejareb C, Messary A . Primary B cell Lymphoma of the tongue: a case report. The Pan African Medical Journal [Internet]. 2012 [citado 11 mai. 2016]; 12:5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3396871/>.
34. Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. Application of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. Arch Pathol Lab Med.[Internet]. 2008 [citado 11 mai. 2016]; 132:441–461. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318586>.
35. Arlindo EM. Avaliação do papel dos marcadores CD200, CD43, CD52 e CD123 no diagnóstico diferencial das doenças linfoproliferativas crônicas b [dissertação] [Internet] Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015 [citado 11 mai. 2016]. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/143064>.

36. Brown NA, Elenitoba-Johnson KS. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Hematolymphoid Tumours. *Head Neck Pathol.* [Internet]. 2017 [citado 20 mai.2016]; 11(1):96-109. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28247223>.
37. Gama JM e Sereno MM. Perfis imunofenotípicos caraterísticos das doenças linfoproliferativas de células B. [dissertação] [Internet] Portugal: Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto; 2014 [citado 13 jul. 2016]. Disponível em: https://sigarra.up.pt/fmdup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=435825.
38. Andrade CJS. Linfomas: síntese anátomo-clínica. [dissertação] [Internet] Coimbra; Universidade de Coimbra; Faculdade de medicina; 2009 [citado 20 jul. 2016]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/21591>.
39. Campo E., Swerdlow, SH, Harris NL, Pileri S, Stein H., & Jaffe, E. S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* [Internet]. 2011 [citado 14 jul. 2016]; 117(19), 5019-5032. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300984>.
40. Küppers R, Dührsen U, Hansmann, M. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of composite lymphomas. *Lancet Oncol.* [Internet]. 2014 [citado 15 jul. 2016] 15(10): e435–46.
41. Garicochea B. Patogênese da leucemia linfóide crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2005 [citado 20 jul. 2016]; 27(4), 241. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-842005000400005&script=sci_abstract&tlng=pt.
42. Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, Yoshino T. Pathology of Follicular Lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* [Internet]. 2014 [citado 20 jul. 2016]; 1(54): 3-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942941>.
43. Mittal M, Puri A, Nangia R, Sachdeva A. Follicular lymphoma transforming into anaplastic diffuse large B-cell lymphoma of oral cavity: A case report with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* [Internet]. 2015 [citado 30 ago. 2016] ;19(3):379-84. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4774294/>.
44. Argyris PP, Dolan M, Piperi E, Tosios KI, Pambuccian SE, Koutlas IG. Oral follicular lymphomas. A short report of 8 cases with assessment of the IGH/BCL2 gene fusion with fluorescence in situ hybridization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* [Internet]. 2013 [citado 1 set. 2016]; 116(3):343 7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953419>.

45. Riedel DJ, Gonzalez-Cuyar LF, Zhao XF, Redfield RR, Gilliam BL. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a rapidly progressive lymphoma associated with HIV infection. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2008; [citado 1 set. 2016]; 8(4): 261-267. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353267>.
46. Panos G, Karveli EA, Nikolatou O, Falagas ME. Prolonged survival of an HIV-infected patient with plasmablastic lymphoma of the oral cavity. *Am J Hematol* [Internet]. 2007 [citado 1 out. 2016]; 82: 761–5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17094093>.
47. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic Lymphomas of the Oral Cavity: A new entity Associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* [Internet]. 1997 [citado 1 out. 2016]; 4(89): 1413-1420. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028965>.
48. Scheper MA, Nikitakis NG, Rui Fernandes, Gocke CD, Ord AR, Sauk JJ. Oral plasmablastic lymphoma in an HIV-negative patient: A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2005 [citado 1 out. 2017]; 2(100): 198-206. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16037778>.
49. Corti M, Minué G, Campitelli A, Narbaitz M, Gilardi L. An Aggressive Plasmablastic Lymphoma of the Oral Cavity as Primary Manifestation of Acquired Immunodeficiency Syndrome: Case Report and Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. [Internet]. 2015 [citado 5 out. 2017]; 19(4):354-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491484>.
50. Flaitz CM, Nichols CM, Walling DM, Hicks MJ. Plasmablastic lymphoma: an HIV-associated entity with primary oral manifestations. *Oral Oncol*. [Internet]. 2002 [citado 5 out. 2017]; 38(1):96-102. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755827>.
51. Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. Am J Hematol. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol*. [Internet]. 2008 [citado 5 out. 2017]; 83(10):804-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756521>.
52. Keszler A, Adler LI, Gandolfo MS, et al. MALT lymphoma in labial salivary gland biopsy from Sjögren syndrome: importance of follow-up in early detection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. [Internet] 2013 [citado 13 out. 2017]; 115(3): e28-33. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23157989>.
53. Ikeda JI, Kohara M, Tsuruta Y, et al. Immunohistochemical analysis of the novel marginal zone B-cell marker IRTA1 in malignant lymphoma. *Hum Pathol*. [Internet]. 2017 [citado 14 out. 2017]; 59:70-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27666766>.

54. Tanaka T, Kitabatake K, Iino M, Goto K. Immunohistochemical comparison of CD5, lambda, and kappa expression in primary and recurrent buccal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas. *Diagn Pathol*. [Internet]. 2011 [citado 14 out. 2017];6;6:82. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892966>.
55. Tanaka T, Kitabatake K, Iino M, Goto K. Tetraploidy with double t (11;18) of recurrent MALT lymphoma in buccal mucosa: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. [Internet]. 2012 [citado 14 out. 2017]; 113(3):399-403. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892966>.
56. Bacon CM, Du MQ, Dogan A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. *J Clin Pathol*. [Internet]. 2007 [citado 14 out. 2017]; 60(4):361-72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950858>.
57. Uherova P, Ross CW, Finn WG, Singleton TP, Kansal R, Schnitzer B. Peripheral T-cell lymphoma mimicking marginal zone B-cell lymphoma. *Mod Pathol*. [Internet] 2002 [citado 14 out. 2017]; 15(4):420-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950916>.
58. Ballesteros E, Osborne BM, Matsushima AY. CD5+ low-grade marginal zone B-cell lymphomas with localized presentation. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1998 [citado 17 out. 2017]; 22: 201-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9500221>.
59. Ardekian L, Rachmiel A, Rosen D, Abu-el-Naaj I, Peled M, Laufer D. Burkitt's lymphoma of the oral cavity in Israel. *J Craniomaxillofac Surg*. [Internet]. 1999 [citado 17 out. 2017]; 27(5):294-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717831>.
60. Queiroga EM. Linfoma de Burkitt: características clinicopatológicas, imunoistoquímicas e associação com o vírus de Epstein-Barr (EBV) em populações adulta e pediátrica em diferentes regiões geográficas no Brasil [tese] [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2008 [citado 17 out. 2017]. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5144/tde-25032009-101012/.../Doutorado.pdf.
61. Shapira J, Peylan-Ramu N. Burkitt's Lymphoma. *Oral Oncology* [Internet] 1998 [citado 17 out. 2017];15-23. Disponível em: [https://www.oraloncology.com/article/S1368-8375\(97\)00041-9/abstract](https://www.oraloncology.com/article/S1368-8375(97)00041-9/abstract).
62. Montoto S, Noy A, Ribera JM Burkitt Lymphoma. In: Hentrich M., Barta S. In book: HIV-associated Hematological Malignancies, 2016, Springer, Cham, 67-72.

63. Balasubramaniam R, Goradia A, Turner LN, et al. Burkitt lymphoma of the oral cavity: an atypical presentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2009 [citado 21 out. 2017]; 107(2):240-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138642>.
64. Mawson AR, Majumdar S. Int. Malaria, Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma. *J Cancer*. [Internet]. 2017 [citado; 21 out. 2017]; 141(9):1849-1855. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28707393>.
65. Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, et al. Adult sporadic burkitt lymphoma of the oral cavity: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg*. [Internet]. 2012 [citado 21 out. 2017]; 70(12):2936-43. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520562>.
66. Freitas R de A, Veras Barros SS, Quinderé LB. Oral Burkitt's lymphoma--case report. *Braz J Otorhinolaryngol*. [Internet]. 2008 [citado 22 out. 2017]; 74(3):458-61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18661023>.
67. Bhatt VR, Loberiza FR Jr, Smith LM, et al. Clinicopathologic features, management and outcomes of blastoid variant of mantle cell lymphoma: a Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2016 [citado 22 out. 2017]; 57(6):1327-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26377137>.
68. Rajkumar K, Rao R, Chawla N, Bandyopadhyay TK, Sinha R. Mantle cell lymphoma of the oral cavity with multiple foci: a case report and review of the literature. *J Maxillofac Oral Surg*. [Internet]. 2015 [citado 22 out. 2017]; 14(1):138-44. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4379263/>.
69. Bertoni F, Ponzoni M. The cellular origin of mantle cell lymphoma. *Int J Biochem Cell Biol*. [Internet]. 2007 [citado 22 out. 2017]; 39(10): 1747-53. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574898>.
70. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. [Internet]. 2017 [citado 23 out. 2017]; 92(8):806-813. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28699667>.
71. Nikolaos N, Grigorios P, Konstantinos K, et al. Extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma of the palate and paranasal sinuses. *Am J Case Rep*. [Internet]. 2012 [citado 23 out. 2017]; 13:79-85. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615940/>.

72. Pontes HA, Pontes FS, Silva BS, et al. Extranodal nasal NK/T-cell lymphoma: a rare oral presentation and FASN, CD44 and GLUT-1 expression. *Braz Dent J*. [Internet]. 2013 [citado 24 jan. 2018]; 24(3):284-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969921>.
73. Guevara-Canales JO, Morales-Vadillo R, de Faria PE, Sacsquispe-Contreras SJ, Leite FP, Chaves MG. Systematic review of lymphoma in oral cavity and maxillofacial region. *Acta Odontol Latinoam*. [Internet]. 2011 [citado 24 jan. 2018]; 24(3):245-50. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22550817>.
74. Silva TD, Ferreira CB, Leite GB, de Menezes Pontes JR, Antunes HS. Oral manifestations of lymphoma: a systematic review. *Ecancermedicalscience*. [Internet]. 2016 [citado 12 fev. 2018]; 17(10):665. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990057/>.
75. Naresh KN et al. Diagnosis of Burkitt lymphoma using an algorithmic approach--applicable in both resource-poor and resource-rich countries. *Br J Haematol*. [Internet] 2011 [citado 12 fev. 2018]; 154(6):770-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718280>.
76. Agrawal MG, Agrawal SM, Kambalimath DH. Non-Hodgkins lymphoma of maxilla: A rare entity. *National Journal of Maxillofacial Surgery*. [Internet]. 2011 [citado 25 jan. 2018]; 2(2):210-213. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3343395/>.
77. Yin Hf, Jia L, Okada N, Takagi M. Comparative Study of Clinicopathological Features of Extranodal Oral Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Maxillofacial Nodal NHL. *Oral medicine & pathology* [Internet]. 2000 [citado 15 fev. 2018]; 5(1): 15-23. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/omp/5/1/5_1_15/_article.
78. Leong IT, Fernandes BJ, Mock D. Epstein-Barr virus detection in non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity: an immunocytochemical and in situ hybridization study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. [Internet]. 2001 [citado 15 fev. 2018]; 92:184–93, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505266>.
79. Kane S, Khurana A, Parulkar G, et al. Minimum diagnostic criteria for plasmablastic lymphoma of oral/sinonasal region encountered in a tertiary cancer hospital of a developing country. *J Oral Pathol Med*. [Internet] 2009 [citado 15 fev. 2018]; 38(1):138-44. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647219>.
80. Choi SY, Cho YA, Hong SD, Lee JI, Hong SP, Yoon HJ. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity in a human immunodeficiency virus-negative patient: a case report with literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. [Internet]. 2014 [citado 17 fev. 2018]; 117(2):e115-20. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23791544>.

81. Söderholm AL, Lindqvist C, Heikinheimo K, Forssell K, Happonen RP. Non-Hodgkin's lymphomas presenting through oral symptoms. *Int J Oral Maxillofac Surg.* [Internet] 1990 [citado 17 fev. 2018]; 19:131-134. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2114452>.
82. Wang HY, Zu Y. Diagnostic Algorithm of Common Mature B-Cell Lymphomas by Immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med.* [Internet] 2017 [citado 17 fev. 2018]; 141(9):1236-46. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28608720>.
83. O'Malley DP, Auerbach A, Weiss LM. Practical Applications in Immunohistochemistry: Evaluation of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Related Large B-Cell Lymphomas. *Arch Pathol Lab Med.* [Internet]. 2015 [citado 24 fev. 2018]; 139(9):1094-10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25554969>.
84. Jhuang JY, Chang ST, Weng SF et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type in Taiwan: a relatively higher frequency of T-cell lineage and poor survival for extranasal tumors. *Hum Pathol.* [Internet]. 2015 [citado 24 fev. 2018]; 46(2):313-21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25554090>.
85. Wu X, Li P, Zhao J, Yang X et al. A clinical study of 115 patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2008 [citado 24 fev 2018]; 20(8):619. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18790372>.
86. Heckendorn E, Auerbach A. Pathology of Extranodal Lymphoma. *Radiol Clin North Am.* 2016;54(4):639-48.

ANEXO A- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Caracterização dos linfomas diagnosticados em um Serviço de Patologia Oral.

Pesquisador: Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61235116.7.0000.0075

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.824.822

Apresentação do Projeto:

O presente trabalho pretende fazer um levantamento de todos os casos de linfoma oral diagnosticados no Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP nos últimos 20 anos. Serão computados os dados clínicos e epidemiológicos, e as lâminas serão reavaliadas com cortes corados em HE e as reações de imuno-histoquímicas indicadas. Através da classificação e comparação entre os dados obtidos com as análises e a literatura existente, será possível a visualização do perfil dos casos presentes no acervo da Faculdade de Odontologia da USP e possivelmente estabelecer protocolos mínimos para um diagnóstico preciso.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar os linfomas diagnosticados no Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos: Não há. Benefícios: Otimizar o diagnóstico histológico do linfoma para que os pacientes sejam tratados mais prontamente e com medicamentos mais específicos".

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.824.822

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será utilizado material de acervo do Serviço de Patologia da FOUSP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Anexados informações básicas, projeto detalhada, folha de rosto e autorização do Departamento.

Recomendações:

Segundo Carta Circular nº. 039/2011/CONEP/CNS/GB/MS, de 30 de setembro de 2011, contudo não cabe ao Sistema CEP/CONEP legislar sobre o acesso e USO DO PRONTUÁRIO médico (entenda-se odontológico também), porém cabe determinar o cumprimento do sigilo e da confidencialidade, além de exigir que toda pesquisa envolvendo seres humanos trate os mesmos em sua dignidade, respeite-os em sua autonomia e defenda-os em sua vulnerabilidade, conforme Resolução CNS 466/12. O CEP-FOUSP solicita Carta de autorização pelo uso de prontuários do responsável pela Instituição, ressaltando o cumprimento destas normativas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_811234.pdf	20/10/2016 15:55:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	infomaCEP.pdf	20/10/2016 15:55:10	Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorNat.pdf	19/10/2016 15:43:06	Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	19/10/2016 15:41:42	Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.824.822

SAO PAULO, 18 de Novembro de 2016

Assinado por:

Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br