

## LINFOMA FOLICULAR GIGANTE E ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

Roberto A. Pinto PAES (1) e Carlos MARIGO (2)

### RESUMO

Os Autores relatam seis casos de Linfoma Folicular Gigante do baço associado com esquistossomose mansônica, todos em mulheres naturais de zonas endêmicas e residentes em São Paulo há mais de nove anos. Apresentam o resumo clínico e a anatomia patológica de cada caso e tecem comentários etiopatogênicos e epidemiológicos, principalmente quanto à possível implicação da esquistossomose mansônica nessa doença linfo-proliferativa. Estes casos somam-se a oito já descritos anteriormente por outros Autores em área endêmica da esquistossomose no Brasil.

### INTRODUÇÃO

Em 1969, ANDRADE & col.<sup>2</sup>, na Bahia, relataram o encontro de seis casos de pacientes portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica que simultaneamente apresentavam Linfoma Folicular Gigante (LFG) isolado, do baço. Posteriormente, em 1971<sup>3</sup>, comunicaram mais dois casos com as mesmas características quando novamente insistiram na importância desta coincidência e na possível correlação causa-efeito entre LFG do baço e a esquistossomose na forma hepatoesplênica. Alertados pela comunicação inicial, tínhamos colecionado, até 1973, quatro casos que foram, naquele ano, comunicados à Sociedade Latino-americana de Patologia<sup>8</sup> e que, acrescida de dois novos casos, compõem o presente trabalho.

### MATERIAL E MÉTODOS

No período compreendido entre 1968 e 1977 foram examinados em nosso Departamento cerca de 714 baços retirados de pacientes portadores de esquistossomose mansônica (Tabela I). Estes baços rotineiramente eram pesados e medidos; fotografados aqueles dignos de registro,

TABELA I

Casos comunicados no Brasil de LFG do baço em portadores de esquistossomose mansônica

	ANDRADE & ABREU Bahia (de 1949 a 1969)	PAES & MARIGO São Paulo (de 1968 a 1977)
N.º de baços examinados	863	714
LFG	8 ou 0,9%	6 ou 0,8%

e a superfície de corte examinada cuidadosamente, frequentemente sob lupa. Fragmentos de diversos níveis eram retirados e fixados em formol neutro a 10% para posterior inclusão em parafina. Cortes histológicos foram corados pelos métodos de hematoxilina e eosina, tricrômico de Masson, verde de metila-pironina e impregnação pela prata.

A partir da comunicação já citada<sup>2</sup>, deu-se maior atenção ao exame macro e microscópico dos folículos linfóides.

Além da esplenectomia eram realizadas biopsias hepáticas assim como, pesquisas sorológicas e exames protoparasitológicos para esquistossomose.

(1) Professor Assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Brasil

(2) Professor Pleno do Departamento de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Utilizamos para diagnosticar este linfoma os critérios recomendados por RAPPAPORT & col.<sup>10,11</sup>.

### Dados Clínicos

Todos os nossos casos de LFG que comprometiam primariamente o baço, ocorreram em mulheres, cujas idades variaram entre 40 e 60 anos, portadoras de esquistossomose mansônica crônica, nascidas em áreas endêmicas mas residentes em São Paulo há nove anos ou mais (Tabela II). Nenhuma destas mulheres referiram nas consultas que precederam a cirurgia quaisquer alterações ou queixas que não fossem correlacionadas com o aumento de volume

do baço e ou com a esquistossomose. Em todos os casos a queixa era precisa: tumoração com ou sem dor no hipocôndrio esquerdo, com a duração variando de três meses a quatro anos e sintomas digestivos comuns à esquistossomose. Os principais dados laboratoriais eram comuns a todos os casos, revelando eosinofilia franca e discreta linfocitose; os testes de imunofluorescência e hemaglutinação passiva para esquistossomose foram positivos em todos os casos. A indicação cirúrgica baseou-se apenas na presença de esplenomegalia, com ou sem hipertensão portal. Não apresentavam sinais clínicos ou laboratoriais que permitissem a hipótese de linfoma. O diagnóstico desta doença foi anátomo-patológico.

T A B E L A II

Dados clínicos

Caso n.º	Idade	Sexo	Naturalidade	Tempo de residência em São Paulo	Duração da queixa	Data da esplenectomia	Evolução
1	50	F	Alagoas	12 anos	4 anos	19/03/69	Óbito julho/72 leucemia
2	40	F	Alagoas	20 anos	6 meses	06/04/70	Até junho/73 — Normal. Após esta data sem informações
3	53	F	Pernambuco	9 anos	1 ano	26/05/71	LFG em mucosa retal e linfonodo supraclavicular E, em Fev./74. Abandonou controle
4	41	F	Pernambuco	12 anos	4 meses	10/01/73	LFG nov./74 em linfonodo axilar. Abandonou controle
5	60	F	Pernambuco	15 anos	3 anos	29/09/76	Sob controle
6	54	F	Bahia	10 anos	3 meses	18/03/77	Morreu 18 meses após cirurgia, com generalização

### Evolução

O caso mais antigo (Tabela II), **caso 1**, faleceu após a cirurgia, em outro hospital. O diagnóstico dado no atestado de óbito foi de leucemia linfóide, porém sem mais dados laboratoriais.

O **caso 2** compareceu ao hospital para exames periódicos até junho de 1973, sem apresentar quaisquer alterações e, a partir desta data, 3 anos após a cirurgia, abandonou o controle ambulatorial.

O **caso 3** apresentou quatro anos após a cirurgia generalização do mesmo tipo de linfoma, que foi confirmado por biopsia retal e de linfonodo supraclavicular. Submeteu-se a tratamento quimioterápico, ambulatorial, ainda por um ano e após isso não mais compareceu ao hospital,

abandonando a cidade. Não nos foi possível acompanhar por mais tempo esta paciente.

O mesmo aconteceu com o **caso 4** que dois anos após a esplenectomia fez biopsia de linfonodo axilar cujo diagnóstico foi de LFG. Foi tratada com quimioterápicos, durante um ano, não retornando para controle.

O **caso 5** mantém-se ainda sob controle ambulatorial até a presente data (1980).

O **caso 6** morreu 18 meses após a cirurgia, com generalização do linfoma.

### Anatomia Patológica

Em todos os casos os baços tinham alterações macro e microscópicas muito semelhantes e, portanto serão descritos em conjunto.

Apresentavam aumento de volume, consistência firme e superfície de corte característica, isto é, múltiplas nodulações de cor branca, bem delimitadas, com o diâmetro variando entre 0,3 a 0,5 cm, homogênea e difusamente distribuídos pelo parênquima. Ao patologista habituado a examinar cortes de baço em nossa área geográfica, a primeira impressão macroscópica é de que os nódulos referidos representam, pela sua distribuição formações tumorais da polpa branca. Mesmo nos casos em que os nódulos eram grandes e dispostos "costa a costa" não apresentavam confluência (Fig. 1). O exame microscópico mostrava, no lugar dos folículos, a presença de nódulos constituídos por células lin-

focíticas proliferadas, com discreto grau de polimorfismo. Chamava também a atenção a ausência de macrófagos (Figs. 2A e 2B). Estes nódulos apresentavam-se limitados por polpa vermelha pressionada e comprimida pelo crescimento centrifugo tumoral. Este fato é confirmado na impregnação argêntica, que mostra o retículo colabado na periferia (Fig. 2C e 2D). As biopsias hepáticas revelaram hepatite crônica portal com fibrose e granulomas do tipo corpo estranho em torno de ovos de *S. mansoni*.

Os principais dados anátomo-patológicos estão sumarizados na Tabela III.

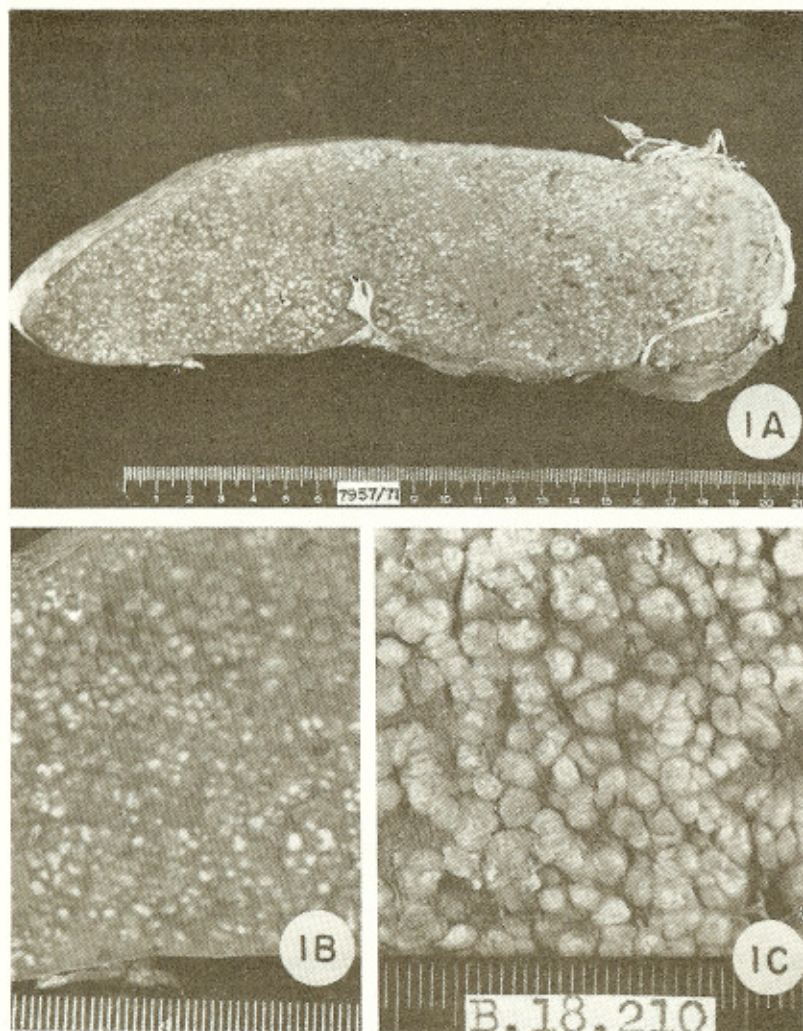


Fig. 1 — Superfície de corte dos baços dos casos 3 (1A e 1B) e 4 (1C). Notar a superfície nodular, não confluenta

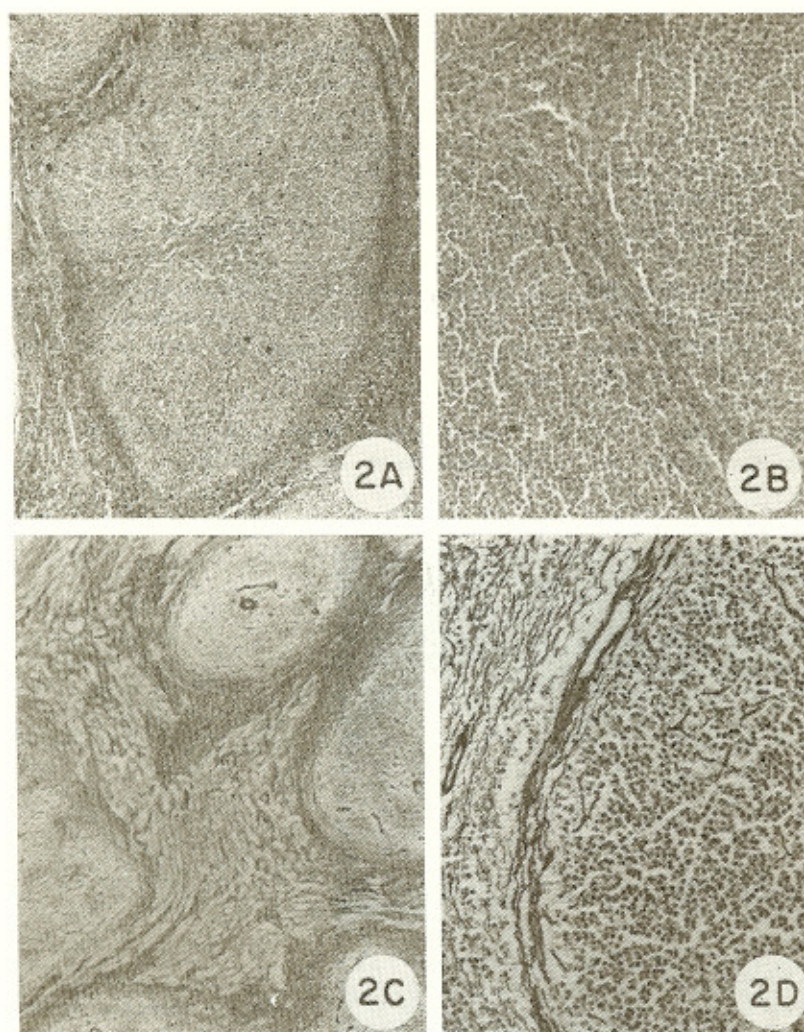


Fig. 2 — Aspectos microscópicos, mostrando proliferação linfocítica nodular, comprimindo o parênquima restante e reticulina colabada na periferia dos nódulos.

2A) Hematoxilina-eosina 100 ×  
 2B) Hematoxilina-eosina 400 ×  
 2C) Impregnação argêntica 100 ×  
 2D) Impregnação argêntica 400 ×

TABELA III  
 Dados anátomo-patológicos

Caso	Baço Peso em g	Baço Dimensões em cm	Fígado	Linfonodos
1	1705	26 x 16 x 8	Infiltrado linfóide portal. Fibrose portal	—
2	1860	18 x 16 x 10	Fibrose portal, ovos de <i>S. mansoni</i> calcificados	—
3	1550	29 x 17 x 8	Infiltrado linfóide portal. Fibrose portal	Hiperplasia linfóide reacional
4	2050	26 x 14 x 10	Fibrose portal com ovos e granulomas	LFG, ovos e granulomas
5	1095	22 x 9 x 8	Fibrose portal com ovos e granulomas	—
6	960	21 x 14 x 8	Fibrose portal com ovos e granulomas	—

### COMENTÁRIOS

O LFG é uma entidade mórbida descrita inicialmente por BRILL, BAEHR & ROSENTHAL

com o nome de “Hiperplasia generalizada dos Folículos Linfóides Gigantes do Baço e dos Linfonodos”. Foi posteriormente bastante estudada por SYMMERS, em 1927. Afeta principal-

mente os linfonodos superficiais e profundos e o baço, sendo entretanto muito raro o comprometimento isolado do baço (HICKLING<sup>5</sup>).

Os nossos seis casos de LFG enquadram-se na forma inicial isolada no baço formando nódulos não confluentes mesmo quando assumem volume avantajado. Em nenhum caso foram vistos sinais de transformação da forma nodular para a difusa.

A esquistossomose determina estímulos imunológicos intensos e constantes (CAPRON & col.<sup>4</sup>, SMITHERS<sup>12</sup>, WARREN<sup>9</sup> etc). Estes estímulos condicionam hiperplasia linfóide. Experimentalmente, por exemplo, pode-se verificar que camundongos infectados com cercárias, produzem alterações conspícuas no baço, cujas principais características são inicialmente a esplenomegalia, chamando a atenção o aumento do diâmetro e o apagamento periférico dos folículos; nos estádios mais crônicos nota-se atrofia da polpa branca, sendo a esplenomegalia mais dependente da polpa vermelha por intensa congestão determinada pela hipertensão portal e hiperplasia difusa retículo-endotelial (ANDRADE<sup>1</sup>). Estudos das lesões esplênicas determinadas pela esquistossomose humana mostram um comportamento semelhante, podendo apresentar desde hiperplasia dos folículos nos estádios iniciais até a atrofia dos mesmos, embora persistindo a hiperplasia celular da polpa vermelha (MAGALHÃES & COUTINHO<sup>7</sup>).

RAPPAPORT & col.<sup>10</sup> afirmam que ainda não foram obtidas evidência de que os folículos ou nódulos do LFG se originem ou se relacionem com hiperplasia reacional prévia. ANDRADE<sup>3</sup>, porém, observa que "esta evidência poderia ser fornecida, caso estudos de outras séries de casos venham a confirmar a relativa freqüência como que o linfoma folicular aparece em baços contendo as alterações da esplenomegalia da esquistossomose". Por outro lado, JAFFE & col.<sup>6</sup> utilizando técnicas imunológicas demonstram que a célula componente deste tipo de linfoma, quer do tipo linfocítico quer histiocítico, possuem os mesmos receptores de membrana que as células que compõem parte do foliculo normal, isto é, os linfócitos B. Acresce-se ainda o fato de que o órgão linfóide mais estimulado na esquistossomose é o baço, o que ocorre com mais intensidade na forma hepatoesplênica da doença. Assim sendo, quer como causa, quer como fator desencadeante, o estímulo

poderia acarretar o processo proliferativo inicialmente nesse órgão. A persistência destes estímulos após a esplenectomia seria o fator condicionante de recidiva em outros locais, como observamos em três casos.

Como aconteceu nas comunicações feitas por Andrade, também todos os nossos casos eram do sexo feminino o que nos permite supor que fatores hormonal ou genético ligado ao sexo estejam relacionados com esta neoplasia.

### CONCLUSÕES

Julgamos importante fazer as seguintes considerações finais: a presente série de casos, somados aos já publicados, reforçam a hipótese de que estímulos ao sistema linfóide pela esquistossomose mansônica estariam relacionados com a incidência de LFG primitivo do baço, no Brasil.

Os nossos pacientes desenvolveram LFG muitos anos após deixarem a área endêmica de esquistossomose onde se infestaram. Não haveria, portanto, necessidade de repetidos estímulos exógenos específicos como faziam supor os casos da Bahia, cujos pacientes nasceram e permaneceram na área endêmica até o aparecimento da neoplasia.

Os fatos e hipóteses anteriores indicam a necessidade de trabalhos colaborativos clínicos, epidemiológicos, experimentais e laboratoriais na tentativa de esclarecimento de mais essa possível implicação da esquistossomose mansônica no Brasil.

### SUMMARY

#### Giant follicular lymphoma in schistosomiasis mansoni

The Authors present six cases of Giant Follicular Lymphoma of the spleen associated with schistosomiasis, all of them in women from endemic areas but living in São Paulo for more than 9 years. They report the clinical summary and the pathological findings of each case and they make etiopathogenic and epidemiological comments especially in regard of the possible involvement of schistosomiasis mansoni in that lymphoproliferative disease. These cases add up to eight cases already reported formely by other Authors in endemic area of schistosomiasis in Brazil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Z. A. — Aspectos experimentais da esplenomegalia da esquistossomose. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 4: 249-255, 1962.
2. ANDRADE, Z. A. & ABREU, W. N. — Linfoma folicular gigante do baço em pacientes com esquistossomose hépato-esplênica. *Gaz. Méd. Bahia* 69: 51-64, 1969.
3. ANDRADE, Z. A. & ABREU, W. N. — Follicular lymphoma of the spleen in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 20: 237-243, 1971.
4. CAPRON, A.; BIQUET, J.; ROSE, F. & VERNES, A. — Les antigènes de *Schistosoma mansoni*. *Ann. Inst. Pasteur* 109: 798-810, 1965.
5. HICKLING, R. A. — Giant follicle lymphoma of the spleen. Recovery after splenectomy. *Brit. Med. J.* 1: 1464-1467, 1960.
6. JAFFE, E. S.; SHEVACH, E. M.; FRANK, M. M.; BERARD, C. W. & GREEN, I. — Nodular lymphoma — evidence for origin from follicular B lymphocytes. *N. Engl. J. Med.* 290: 813-819, 1974.
7. MAGALHÃES FILHO, A. & COUTINHO-ABATH, E. — Lesões esplênicas iniciais na esquistossomose mansônica humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 4: 249-255, 1962.
8. MARIGO, C. & PAES, R. A. P. — Linfoma folicular gigante primitivo do baço na esquistossomose hépato-esplênica. *Patologia (Supl. I-II)* 73, 24, 1973 (Resumo).
9. MEMORANDA BULL. WORLD HEALTH ORGAN. Immunology of schistosomiasis 51: 553-595, 1974.
10. RAPPAPORT, H.; WINTER, W. J. & HICKS, E. B. — Follicular lymphoma. A reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 9: 792-821, 1956.
11. RAPPAPORT, H. — Nouveaux concepts dans la classification des hemopathies malignes. *Bull. Cancer* 61: 11-22, 1974.
12. SMITHERS, S. R. — Recent advances in the immunology of Schistosomiasis. *Brit. Med. Bull.* 28: 49-54, 1972.

Recebido para publicação em 27/2/1981.