

LINFOMA NÃO-HODGKIN DE PEQUENAS CÉLULAS NÃO-CLIVADAS, TIPO BURKITT COM APRESENTAÇÃO CLÍNICA DE HIPERCALCEMIA – RELATO DE CASO

Small Noncleaved Cells, Burkitt Type, Non-Hodgkin Lymphoma with Clinical Presentation of Hypercalcemia - Case report

José Otho Nogueira¹, Carlos da Costa Ribeiro Neto²,
 Ronald Feitosa Pinheiro³, Eduardo Leite Vieira Costa³,
 Octávio Marques Pontes Neto³

Resumo

Neste artigo, os autores apresentam um caso de uma paciente de 60 anos que procurou um serviço de emergência com quadro de vômitos incoercíveis e que apresentava nos exames de urgência uma hipercalcemia de 19g/dL. Após estabilização do cálcio sérico com hidratação, corticóide e bifosfonatos, a elaboração diagnóstica revelou um linfoma de pequenas células não clivadas, tipo Burkitt, um linfoma não-Hodgkin que raramente tem sido associado a essa apresentação inicial. Os autores fazem, ainda, uma breve revisão da literatura sobre as neoplasias mais comumente associadas à hipercalcemia.

Palavras-chave: hipercalcemia; linfoma não-Hodgkin; linfoma de Burkitt; linfomas de pequenas células não clivadas.

Abstract

This article reports a case of 60 year-old woman admitted to the emergency room with protracted vomiting and hypercalcemia of 19g/dL. Following correction of hypercalcemia with hydration, corticosteroids and biphosphonates, the established diagnosis was a Small Non-Cleaved Cell Burkitt-like Lymphoma, a non-Hodgkin Lymphoma that has been rarely reported in such early stage. The authors also elaborate a brief review of the neoplasms more commonly associated with increased calcium serum levels.

Key words: hypercalcemia; lymphoma non-Hodgkin's; Burkitt's lymphoma; lymphoma, small noncleaved-cell.

Trabalho realizado no Hospital Gênesis, sito à Avenida Santos Dumont, 1168, Aldeota, Fortaleza-CE.

1- Professor Emérito do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

2- Professor Titular da Disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina

da Universidade Federal do Ceará.

3- Internos do 11º semestre da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Endereço para correspondência: Rua Catão Mamede, 237/202, Aldeota, Fortaleza-CE, CEP 60140-110.

Introdução

Entre as principais causas de hipercalemia, encontram-se os cânceres e o hiperparatireoidismo⁽¹⁾. Os cânceres de pulmão, mama, cabeça e pescoço e mieloma múltiplo são os mais comumente associados à hipercalemia⁽²⁾. Linfomas e leucemias são responsáveis por 4,3% dos casos⁽²⁾. Apesar de a hipercalemia ser uma complicação conhecida dos linfomas⁽³⁾, há poucos relatos na literatura deste quadro clínico relacionado a Linfoma Não-Hodgkin de pequenas Células Não-Clivadas, Tipo Burkitt no estágio inicial.

Vários mecanismos podem ser responsáveis pelos elevados níveis de cálcio sérico entre essas neoplasias. Fatores humorais, invasão óssea, uso de hormônios, desidratação, entre outros são geralmente associados⁽²⁾. O quadro clínico encontrado nesses pacientes costuma ser bastante inespecífico, como indisposição, anorexia, alterações de humor, náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, entre outros.

No presente trabalho, relatamos o caso de uma paciente de 60 anos que teve quadro clínico de apresentação de um Linfoma Não-Hodgkin de Pequenas Células Não-Clivadas, Tipo Burkitt associado à hipercalemia.

Relato de caso

M.E.B.P., 60 anos, parda, casada, natural de Fortaleza-CE, procurou o Serviço de Emergência do Hospital Gênesis no mês de setembro de 1997. Na ocasião, queixava-se de vômitos intensos. Nas duas últimas semanas vinha apresentando anorexia intensa, vômitos pós-prandiais, constipação, parestesia na região periodal além de uma dor óssea mal definida e persistente na clavícula esquerda. Ao ser questionada sobre outras queixas, mencionou uma indisposição intensa, pois não tinha mais interesse em realizar as suas atividades diárias. Ao exame físico, PA: 160 X 100 mmHg, palidez cutâneo-mucosa moderada e dor à palpação da região clavicular esquerda. As fossas supraclaviculares e axilares estavam livres.

Exames de rotina revelaram uma hipercalemia de 19,1 mg/dL (VR 8,4 a 10,2 mg/dl) e anemia com hemoglobina de 9 g/dl, hematócrito de 27% e volume corpuscular

médio de 79,4 fl.

Frente aos achados, a paciente foi conduzida com hidratação parenteral e administração de furosemda e glicocorticoide. Não havendo melhora da sintomatologia, iniciaram-se alendronato de sódio e calcitonina. Conseguiu-se, então, estabilizar o cálcio sérico, com conseqüente desaparecimento dos vômitos, constipação, indisposição e da parestesia periodal, no decorrer de uma semana de tratamento. Partiu-se para investigação diagnóstica com a dosagem de paratormônio (PTH) que apresentou resultado de 8,9 pg/dL (VR11,00 a 62 pg/dL), confirmado após repetição. Na procura de um processo neoplásico, a cintilografia óssea revelou "atividade osteoblástica no segundo arco costal esquerdo", ultrassonografia abdominal mostrou "cisto simples cortical no polo superior do rim direito com o restante dos órgãos abdominais normais e ausência de linfonodos retroperitoneais", tomografia computadorizada de tórax e mamografia foram normais. Realizou-se um mielograma, que evidenciou medula óssea discretamente hipocelular, com aspirado medular apresentando discreta hipoplasia e alterações maturativas nas linhagens eritoblástica e granulocítica.

A paciente recebeu alta hospitalar no décimo dia do internamento, conseguindo controlar sua hipercalemia com bifosfonatos. Retornou ao ambulatório do Hospital Gênesis em meados de novembro de 1997 com intuito de continuar investigação diagnóstica. Biópsia de medula óssea revelou "infiltração da medula óssea por provável doença linfoproliferativa" (Figura 1). A imunofenotipagem demonstrou Anti-CD (45), Anti CD (20) e Anti CDbl12 positivos em toda a área de infiltração. Portanto, os achados imunohistoquímicos foram consistentes com infiltração da medula óssea por doença linfoproliferativa de origem B. No final do mês de novembro de 1997, detectou-se um nódulo cervical de aproximadamente 1,5 cm por 0,5 cm de consistência elástica e não aderido a planos profundos. Diante da hipótese de uma doença linfoproliferativa, realizou-se biópsia do linfonodo, que mostrou como resultado "uma arquitetura subvertida, extensamente substituída por linfócitos

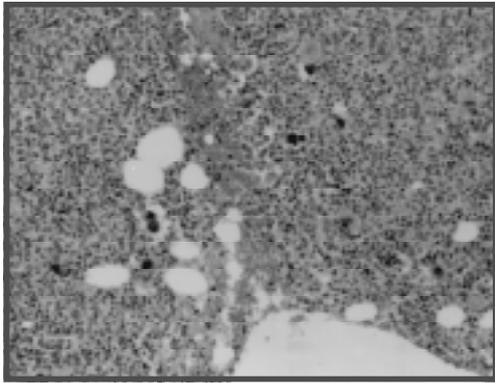


Figura 1 - Medula hematopoética hiperclular. Observa-se moderada dismielopoiese e extensas áreas de substituição da medula hematopoética por neoplasia maligna constituída por células de pequeno e médio porte, algumas com núcleos irregulares (HE; 200X).

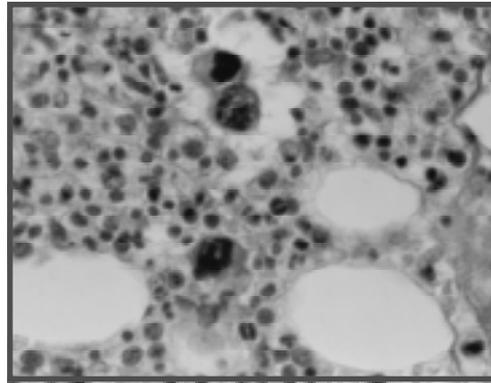


Figura 2 - Idem à Figura 1 (HE; 400X).

pequenos e médios com cromatina frouxa e nucléolo visível, com índice mitótico elevado e macrófagos contendo debris celulares, conferindo padrão em céu estrelado”. Chegou-se à conclusão de que se tratava de um Linfoma Não-Hodgkin, de Pequenas Células Não-Clivadas, Tipo Burkitt.

Discussão

Tem-se hipercalemia quando o valor do cálcio sérico excede 11,0mg/dL. Os níveis normais de cálcio sérico se mantêm dentro dos limites precisos de 8,9 – 10,2mg/dL para as mulheres e 9,0 – 10,3mg/dL para os homens.

Neoplasias e hiperparatireoidismo são responsáveis por mais de 90% dos casos de hipercalemia⁽¹⁾. O hiperparatireoidismo foi descartado no caso apresentado devido aos baixos valores do paratormônio, assim como a sintomatologia apresentada no hiperparatireoidismo não era compatível com o do caso em questão. A hipercalemia ocorre em 10 a 20% de todos os pacientes com câncer⁽¹⁾. Os cânceres de pulmão, mama, cabeça e pescoço, rim, algumas neoplasias hematológicas e, em particular, o mieloma múltiplo são os mais comumente associados à hipercalemia⁽²⁾. Vinte a quarenta por cento dos casos de hipercalemia por câncer ocorre entre mulheres com neoplasia de mama⁽²⁾. O câncer pulmonar corresponde de 25 a 35% dos casos, geralmente com carcinoma epidermóide ou de grandes células (Figura 2). Neoplasias de cabeça e pescoço, mieloma múltiplo e tumores renais são responsáveis

por 6,9, 7,3 e 4,3% dos casos de hipercalemia, respectivamente⁽²⁾.

Em geral, a hipercalemia é uma complicação pouco comum dos linfomas, sendo mais prevalente em paciente com linfomas de linhagem T, geralmente associado ao vírus HTLV-1⁽²⁾.

Osteólise por tumor primário, metástase infiltrante para o tecido ósseo e secreção de fatores humorais são os mecanismos mais comumente responsáveis pela hipercalemia associada a processos neoplásicos^(4, 5). Um dos fatores humorais é uma proteína com conformação similar a do paratormônio, o PTHrP⁽⁶⁾. Interleucina 1, interleucina 6 e fatores de necrose tumoral a e b agem através da estimulação dos osteoclastos, sendo comumente associados à neoplasias hematológicas^(5, 7, 8). Hipercalemia em pacientes com linfoma tem sido associada à produção de PTHrP, produção tumoral de outros fatores osteolíticos e invasão óssea pelo tumor^(4, 5, 7).

No caso apresentado, realizou-se mamografia, tomografia computadorizada de tórax e ultrassonografia abdominal à procura de neoplasia de mama, pulmão ou rim, respectivamente. Tais exames foram normais. Uma cintilografia óssea revelou atividade osteoblástica aumentada no segundo arco costal esquerdo, local exato da dor relatada pela paciente. Por terem sido descartadas as neoplasias mais comumente associadas à hipercalemia, e como a paciente apresentava uma anemia com hemoglobina de 9,0 g/dL, foram realizados um mielograma, que demonstrou medula discretamente hipocelular, e uma biópsia de medula óssea, que apresentou infiltração medular por provável doença linfoproliferativa. A

imunohistoquímica foi compatível com infiltração medular por provável doença linfoproliferativa de origem B. A paciente evoluiu com aparecimento de linfonodo cervical sem características neoplásicas, que foi biopsiado diante da possibilidade de uma doença linfoproliferativa. Apresentou no histológico um linfoma não-Hodgkin de pequenas células não-clivadas, tipo Burkitt.

Como fora acima mencionado, os linfomas não são as neoplasias mais provavelmente associadas à hipercalemia. Juntamente com as leucemias, são responsáveis por somente 4,3% dos casos⁽²⁾. Além disso, a linhagem mais comumente associada é a de células T⁽²⁾. O primeiro relato de hipercalemia associado à linfoma de Burkitt foi descrito por Arsenal et al. quando de um estudo clinicopatológico de 30 casos do linfoma de Burkitt⁽⁹⁾. Neste estudo, hipercalemia se desenvolveu em um único paciente como uma manifestação terminal da doença.

A. Spiegel et al. descreveram dois casos de linfoma de Burkitt que se apresentaram com intensa hipercalemia, uma complicação até então não descrita com esse tipo de tumor como apresentação inicial⁽¹⁰⁾. Um dos pacientes era um jovem de 19 anos de idade com massa no maxilar, hepatoesplenomegalia e cálcio sérico de 14,2 mg/dL. O outro tratava-se de um garoto de 12 anos de idade com uma massa no nasofaringe e cálcio sérico de também 14,2 mg/dL. Ambos apresentavam os níveis de paratormônio indetectáveis e várias lesões osteolíticas por todo o corpo, sendo este provavelmente o mecanismo associado à hipercalemia. A grande importância do relato desses dois casos foi o desenvolvimento de hipercalemia antes do início da quimioterapia.

Revisando a literatura, fica bastante evidente quão incomum é o aparecimento de hipercalemia num estágio inicial do linfoma Burkitt.

No presente caso, a paciente procurou um serviço de emergência com queixa de vômitos incoercíveis. Praticamente toda a sintomatologia inicial estava associada aos altos níveis de cálcio sérico. Não havia visceromegalias, lesões de mandíbula ou outros comemorativos que lembrassem a possibilidade de uma doença linfoproliferativa.

Os linfomas de pequenas células não-

clivadas (Burkitt e tipo Burkitt) não costumam atingir pacientes com sessenta anos de idade, assim como essa não é a apresentação clínica comumente observada. A importância desse relato se relaciona com a deflagração do processo neoplásico por manifestações clínicas de hipercalemia, o que fez a paciente procurar um serviço de emergência. A hipercalemia decorrente de câncer ocorre, em geral, num estágio bastante avançado da doença ou associado ao uso de quimioterápicos.

Portanto, pode-se concluir que o achado clínico laboratorial de hipercalemia deve ser lembrado como uma das possíveis apresentações de linfoma não-Hodgkin.

Referências Bibliográficas

- POTTS, J.R.; JOHN, T. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. McGraw-Hill 1998; 2227-2241.
- MUGGYA, F.M. Overview of cancer-related hypercalcemia: epidemiology and etiology. Seminars in Oncology, 1990. 17: 3-9. Supplement 5.
- MOSES, A.M.; SPENCER, H. Hypercalcemia in patients with malignant lymphoma. Ann Intern Med 1963; 59:531.
- BROADUS, A.E.; MANGIM, M.; IKEDA, K.L. et al. Humoral hypercalcemia of cancer: identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. N Engl J Med 1988; 319(9): 556-563.
- MUNDY, G.R.; IBBOTSON, K.J.; D'SOUZA, S.M. et al. The hypercalcemia of cancer clinical implications and pathogenic mechanisms. N Engl J Med 1984; 310(26): 1718-1727.
- BENSON, R.C. JR.; RIGGS, B.L.; PICKARD, B.M. et al. Radioimmunoassay of parathyroid hormone in hypercalcemic patients with malignant disease. Am J Med 1974; 56: 821.
- MUNDY, G.R.; MARTIN, T.J. Hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. Metabolism 1992; 32(12): 1247-1277.
- SINGER, FR.; POWELL, D.; MINKIN, C. et al. Hypercalcemia in reticulum cell sarcoma without hyperparathyroidism or skeletal metastases. Ann Int Med 1973; 78:365.
- ARSENAL, J.C.; CANELLOS, G.P.; BANKS, P.M. et al. American Burkitt's lymphoma: a clinicopathologic study of 30 cases. Am J Med 1975; 58: 314.
- SPIEGEL, A.; GREENE, M.; MACGRATH, I. et al. Hypercalcemia with suppressed parathyroid hormone in Burkitt's Lymphoma. Am J Med 1978; 64: 691.