

CASO CLÍNICO

Linfoma intestinal em doente tratada com metotrexato (caso clínico)

Ana Nunes^{a,*}, Ana Vieira^a, Paula Borralho^b, Miguel Ramalho^c e João de Freitas^a

^a Serviço de Gastrenterologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

^b Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

^c Serviço de Radiologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

Recebido a 27 de maio de 2011; aceite a 9 de setembro de 2011

Disponível na Internet a 29 de junho de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Doença de Crohn;
Linfoma intestinal;
Imunossupressão;
Metotrexato;
Artrite reumatóide

KEYWORDS

Crohn's disease;
Intestinal lymphoma;
Immunosuppression;
Methotrexate;
Rheumatoid arthritis

Resumo A imunossupressão prolongada e as doenças inflamatórias crônicas são reconhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças linfoproliferativas. Estas podem, na fase inicial, ter manifestações clínicas pouco exuberantes, obrigando a uma especial atenção para a sua deteção precoce.

Apresenta-se o caso de uma mulher de 69 anos, com passado de cirurgia e radioterapia pélvicas por adenocarcinoma do endométrio e com artrite reumatóide, tratada com metotrexato e prednisolona, referenciada à consulta por dor abdominal. A dor, inicialmente difusa e posteriormente localizada na fossa ilíaca direita (FID), acompanhava-se de astenia, anorexia e perda ponderal. Havia anemia e elevação da velocidade de sedimentação. A colonoscopia mostrou úlcera no cego e ulcerações superficiais no íleon terminal que foram biopsadas, tendo sido sugerido o diagnóstico de doença de Crohn. Verificou-se agravamento clínico com perda ponderal acentuada, episódios de suboclusão intestinal e aparecimento de massa na FID. Após realização de enterografia por ressonância magnética (RM) e nova colonoscopia, foi estabelecido o diagnóstico de linfoma B difuso de grandes células. A doente suspendeu a imunossupressão e foi submetida a quimioterapia sistêmica com R-CHOP, tendo sido conseguida remissão completa.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Intestinal lymphoma in a patient on methotrexate treatment (clinical case)

Abstract Long-term immunosuppressive therapies and chronic inflammatory diseases are both recognized as risk factors for the development of lymphoproliferative disorders. These can progress without obvious symptoms, delaying diagnosis and treatment.

We describe a 69 year-old female, with a past history of hysterectomy and radiation therapy for endometrial carcinoma, on immunosuppressive treatment with methotrexate and prednisolone due to long-standing rheumatoid arthritis. She was referred to the Gastroenterology

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anasanunes@gmail.com (A. Nunes).

Outpatient Clinic due to diffuse abdominal pain, with weight loss, anorexia and weakness. The pain became located at the right lower quadrant. A moderate anemia was found, and the colonoscopy showed an ulcer at the cecum and superficial ulcerations in the distal ileum. Biopsies were compatible with Crohn's disease. Symptoms worsened, with marked weight loss and subocclusion episodes. A right lower abdominal mass was found. Additional investigations (MRI enterography and colonoscopy) disclosed a diffuse large-cell B lymphoma. Immunosuppression was stopped and chemotherapy (R-CHOP) was started. Complete remission was achieved.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Quer a imunossupressão prolongada, quer as doenças inflamatórias crônicas são reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento de doenças linfoproliferativas^{1,2}. As doenças linfoproliferativas neste contexto podem ter manifestações iniciais incomuns e pouco exuberantes, obrigando a especial atenção para a sua deteção precoce, já que o atraso no diagnóstico compromete a eficácia da terapêutica e, consequentemente, o prognóstico.

Caso clínico

Uma mulher de 69 anos de idade foi referenciada à consulta por dor abdominal. Referia, desde há um ano, dor abdominal difusa, tipo moínha, de intensidade moderada, sem fatores de agravamento ou alívio, sem relação com as dejeções, acompanhada de astenia, anorexia e perda ponderal não quantificada. A dor localizou-se gradualmente na fossa ilíaca direita, com sensação de distensão. Negava vômitos, diarreia, obstipação, perdas hemáticas, queixas geniturinárias ou febre.

A doente era hipertensa e tinha o diagnóstico de artrite reumatóide (AR) desde há 25 anos. Dezanove anos atrás fora submetida a histerectomia total e anexectomia bilateral, seguida de radioterapia, por adenocarcinoma do endométrio com invasão do miométrio. Na consulta de reumatologia tinham sido prescritos prednisolona (7,5 mg/dia, PO) e metotrexato (7,5 mg/semana, PO), que tomava há vários anos. Estava também medicada com piracetam, acetaminofeno, furosemida, ácido acetilsalicílico, irbesartan, risperidona de sódio e omeprazol. Referia alergia ao contraste iodado e negava antecedentes familiares relevantes. No exame físico havia a destacar índice de massa corporal (IMC) de 21,9 kg/m², deformação bilateral das articulações interfalângicas das mãos e um abdómen depressível, com desconforto à palpação da FID, sem defesa ou dor à descompressão, sem massas ou organomegalias.

Os exames analíticos entretanto efetuados mostravam anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina: 10,1 g/dL) e velocidade de sedimentação (VS) de 41 mm na 1.^a hora; tinham sido realizadas ecografia abdominal (sem alterações relevantes) e endoscopia digestiva alta que revelou duodenopatia erosiva.

Discussão

Perante uma dor abdominal arrastada e incomum, que se localizou na FID, sem relação com os hábitos intestinais,

cursando com astenia e perda de peso, sem dados positivos relevantes no exame objetivo, e atendendo à idade da doente e à evolução insidiosa do quadro clínico, havia a considerar a neoplasia do cólon como hipótese de diagnóstico. Tendo em conta a anemia, a moínha na FID e a perda de peso, bem como a ausência de sintomatologia obstrutiva, de queixas proctológicas e de perdas hemáticas visíveis, a localização à direita seria mais provável. Embora improvável, o linfoma intestinal seria outra possibilidade diagnóstica dada a idade, a evolução indolente do quadro e os antecedentes pessoais, sabendo-se que há risco aumentado de linfoma em doentes com AR medicados com metotrexato durante longos períodos^{1,3-5}.

Havia um passado de cirurgia por adenocarcinoma do endométrio com radioterapia. Este tumor costuma ter um bom prognóstico. A recorrência, pouco frequente⁶, surge nos três primeiros anos, com metrorragia, corrimento vaginal, dor abdominal nos quadrantes inferiores e perda de peso, sendo, pois, pouco provável. Havia ainda a considerar as hipóteses de complicações tardias da cirurgia e da radioterapia, nomeadamente a presença de bridas e de enterite rídica crônica. A ausência de episódios oclusivos excluía a presença de bridas, mas a enterite rídica crônica, que atinge 5 a 15% dos doentes irradiados⁷, pode surgir anos depois da exposição: quando a irradiação atinge a região rectosigmoidoidea causa hemorragias, mucorreia ou queixas proctológicas; se é lesado o íleon pode causar oclusão, diarreia ou malabsorção. Nenhuma destas manifestações era evidente.

No diagnóstico diferencial havia também a considerar doenças funcionais, inflamatórias e infecciosas. A doente tinha perda de peso e não referia alteração dos hábitos intestinais, não apresentando critérios para o diagnóstico de Síndrome do Intestino Irritável⁸. A doença de Crohn (DC) devia ser considerada: a moínha localizada na FID, a perda ponderal, a astenia, as alterações analíticas (anemia de doença crônica, aumento da VS) e a pobreza de achados objetivos apoiavam esta hipótese. Acresce que a doente tomava imunossuppressores, os quais poderiam ter atenuado sintomas ou moderado a atividade da DC. A possibilidade de causa infecciosa era improvável pela ausência de febre e de alterações dos hábitos intestinais. No entanto, atendendo à imunossupressão, às alterações analíticas e à prevalência local de tuberculose, esta hipótese não podia, contudo, ser excluída.

Caso clínico (continuação)

A doente realizou colonoscopia total com ileoscopia: a mucosa do cólon tinha aspeto atrofico, havia uma úlcera

no cego com bordos duros e o íleon terminal tinha edema da mucosa com ulcerações aftoides. As biópsias colhidas no cego mostraram alterações inespecíficas e no íleon terminal encontrou-se mucosa com distorção arquitetural, edema e marcada inflamação crônica com atividade ligeira, sem se identificarem abscessos de cripta, granulomas, micro-organismos ou displasia. A pesquisa de citomegalovírus e bacilos álcool-ácido resistentes foi negativa. Os aspectos histológicos eram compatíveis com doença inflamatória intestinal (DII) em fase ativa.

Iniciou terapêutica com messalazina 3 g/dia, PO, com franca melhoria da dor abdominal, a qual assumiu um caráter esporádico. Manteve astenia e anorexia, mas com peso estável e sem febre, persistindo desconforto na palpação da FID. No entanto, poucos meses depois, detetou-se, na FID, uma massa dura, móvel, com cerca de 5 cm, dolorosa à palpação.

Realizou enterografia por RM que revelou redução da distensibilidade do cego, com espessamento parietal de cerca de 10 mm e envolvimento da última ansa ileal numa extensão de 4 cm, com espessamento concêntrico de 5 mm (fig. 1 A e B). O espessamento parietal tinha moderado hipossinal na sequência ponderada em T2, sem edema submucoso, mas com realce homogêneo após gadolínio. Havia adenopatias mesentéricas locorregionais, com realce após gadolínio, a maior com 28 × 14 mm. Os achados radiológicos sugeriam doença de Crohn reativada, sem envolvimento patológico de outras ansas ileais.

Nos 3 meses seguintes agravaram-se a astenia e a anorexia, agora acompanhadas de náuseas e perda ponderal, tendo ocorrido dois episódios autolimitados de vômitos de conteúdo fecaloide. O IMC tinha descido para 18,9 kg/m² e a massa dolorosa, de consistência dura na FID, com limites mal definidos, tinha aumentado para 10 cm, atingindo o hipogastro.

Encontrou-se agravamento da anemia (Hb 9,1 g/dL), com VS 37 mm, PCR 1,4 mg/dL, Ca 19,9 5,2 UI/mL (<37), CEA <0,6 ng/mL e valores séricos normais de sideremia, folatos e vitamina B12.

Repetiu enterografia por RM (fig. 2 A e B) que revelou acentuação do espessamento parietal difuso agora com cerca de 12-14 mm, envolvendo o cego e o cólon ascendente, numa extensão de cerca de 9 cm. Observava-se menor espessamento da última ansa ileal. O realce mucoso do segmento ileal sugeria doença inflamatória em atividade, mas o mesmo não acontecia com o segmento cólico. O cólon transverso apresentava-se ptosado com lesão sólida adjacente ao nível do terço médio, com cerca de 6,7 × 3,2 cm. Identificava-se adenopatia locorregional com 21 × 31 mm. Dada a evolução e exuberância das alterações e pelos aspetos de imagem não serem sugestivos de doença de Crohn foi proposta nova colonoscopia.

Discussão

Após a realização da primeira colonoscopia, tendo em conta o aspeto endoscópico e integração do exame anatomopatológico, estabeleceu-se o diagnóstico provisório de doença de Crohn com localização ileocólica. A doente manteve metotrexato e prednisolona e iniciou messalazina, ficando

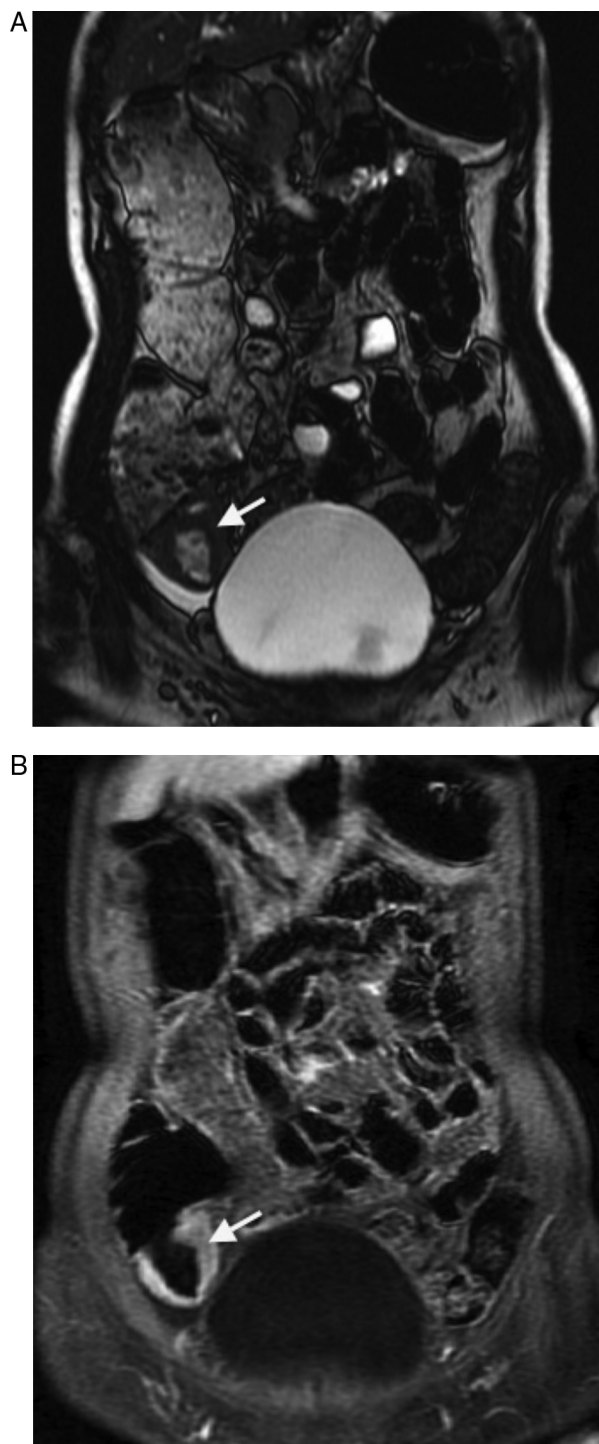


Figura 1 A e B: Enterografia por RM que mostra espessamento parietal do cego (seta) com moderado hipossinal na sequência ponderada em T2 (A) e com realce homogêneo após gadolínio (B), achados sugestivos de doença inflamatória reativada.

clínicamente estabilizada durante alguns meses. A decisão de iniciar messalazina é questionável já que o seu benefício na DC não está suficientemente demonstrado^{9,10}; admite-se que alguns subgrupos de doentes possam ter benefício¹¹ e na prática clínica corrente ainda é muito utilizada. A posologia do metotrexato está abaixo da recomendada para a DC, mas

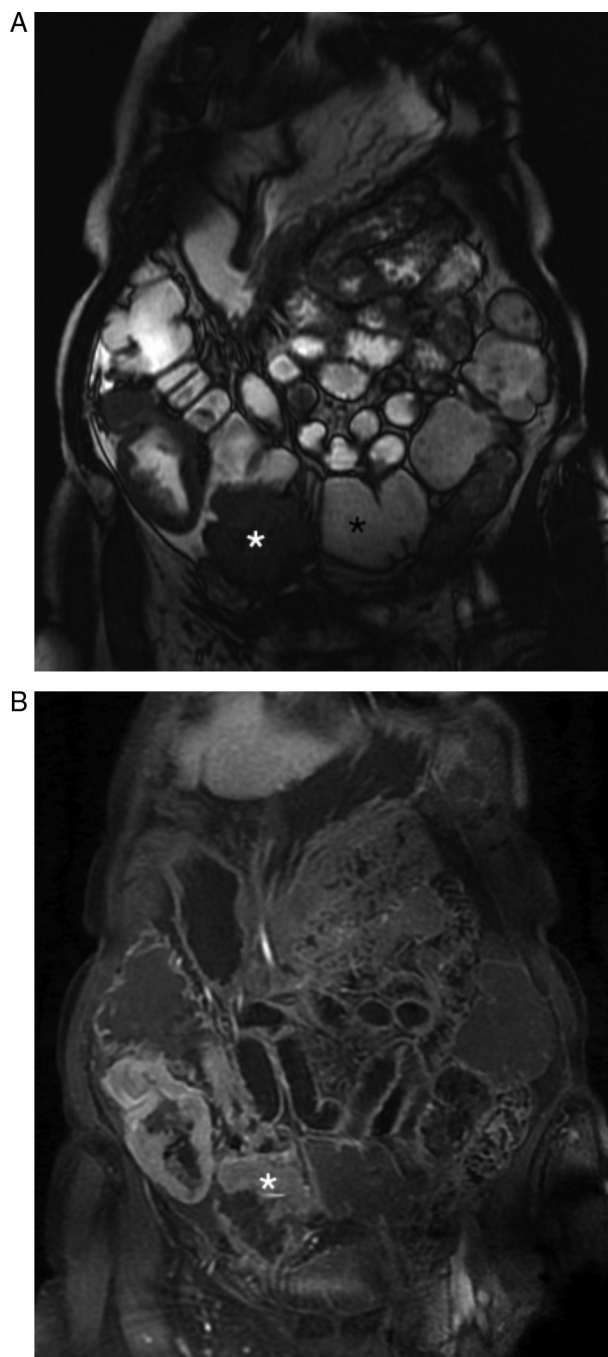


Figura 2 A e B: Enterografia por RM que mostra acentuação do espessamento parietal difuso do cego e cólon ascendente; ptose do transverso (asterisco preto) com lesão sólida adjacente no terço médio com 6,7x3,2 cm (asterisco branco).

admitiu-se que o uso simultâneo de corticosteroides assegurava a imunossupressão. O posterior agravamento clínico, com astenia, anorexia, perda ponderal importante, náuseas e o aumento marcado da massa na FID num curto espaço de tempo, poderia até ser interpretado como um agravamento da atividade da DC; mas se os achados radiológicos da primeira enterografia sugeriam processo inflamatório ativo, em concordância com a impressão clínica, já a segunda enterografia sugeria fortemente a presença de processo atípico do

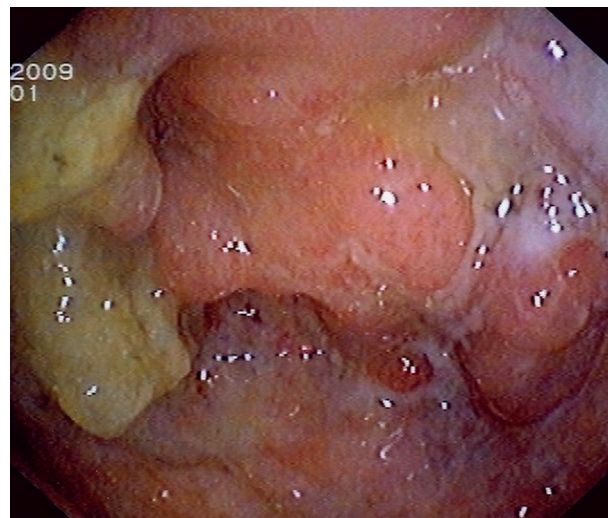


Figura 3 Colonoscopia – mucosa do cólon direito com aspeto inflamatório exuberante, com exsudado e ulcerações, condicionando estenose não fraqueável.

cólon, o que desde logo impunha uma reavaliação endoscópica e histológica.

Caso clínico (continuação)

Foi realizada nova colonoscopia que mostrou aspeto inflamatório exuberante e ulcerações no ascendente distal condicionando estenose não franqueável (fig. 3). No transverso viu-se úlcera longitudinal extensa (fig. 4) com aspeto inflamatório, ocupando metade do lúmen, numa extensão de 15 cm. A histologia mostrou mucosa intestinal com extensas áreas ulceradas infiltradas por tecido de granulação, sem lesões causadas por micro-organismos, sem sinais de efeito citopático viral. Alguns fragmentos do cólon transverso estavam infiltrados por toaças de células redondas com imunorreatividade com CD20 e CD10 e não reativas



Figura 4 Colonoscopia – úlcera extensa no cólon transverso, ocupando metade da circunferência do lúmen cólico, com uma extensão longitudinal de 15 cm.

com CD5, CD3, Bcl2 e ciclina D1, achados compatíveis com linfoma não-Hodgkin B difuso de grandes células.

Foi referenciada para a consulta de hematologia onde a doença foi estadiada e classificada como estágio IV B. Protelou-se terapêutica cirúrgica devido ao mau estado geral da doente e à presença de trombose venosa profunda extensa no membro inferior esquerdo. Suspendeu metotrexato e realizou 7 ciclos de quimioterapia com esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona) com remissão completa até ao presente (17 meses).

Discussão

Os aspetos endoscópicos das 2 colonoscopias, realizadas com 2 anos de intervalo, diferiam bastante. No primeiro exame, a mucosa ileal congestionada com erosões aftoides era evocativa de DC. No segundo exame, o processo inflamatório exuberante da porção proximal do cólon com estenose poderia corresponder a uma atividade marcada da DC ou a um adenocarcinoma. A úlcera extensa do transversos, associada a congestão da mucosa, favorecia a DII, visto não corresponder ao aspeto mais habitual do adenocarcinoma cólico. A histologia revelou o diagnóstico final de linfoma B difuso de grandes células.

O linfoma primário do cólon é raro e corresponde a menos de 2% das neoplasias deste órgão, ocorrendo mais no sexo masculino, sobretudo entre os 50 e 70 anos. Os locais mais atingidos são a região ileocecal e o reto e os sintomas mais comuns são dor abdominal inespecífica, perda ponderal e alterações do trânsito intestinal, por vezes com náuseas, vômitos, febre, hemorragia gastrointestinal ou abdómen agudo. Em metade dos doentes identifica-se uma massa abdominal. A inespecificidade das queixas e dos exames complementares pode originar atrasos no diagnóstico. O tratamento ótimo não está estabelecido, admitindo-se que a excisão cirúrgica do segmento atingido é a melhor opção¹². O papel da quimioterapia adjuvante em todos os casos não é consensual, sendo que alguns autores a preconizam só nos estádios mais avançados^{12,13}.

Têm sido citados como fatores de risco para desenvolvimento de linfoma a inflamação crónica (nomeadamente a DII e a AR) e o uso de imunossupressores³⁻⁸. Embora haja casos de linfoma intestinal em doente com DII, os estudos de base populacional não têm mostrado um risco acrescido^{2,14,15}, mas a AR está claramente associada a um risco aumentado de desenvolvimento de linfoma, nomeadamente de tipo não-Hodgkin³. O uso prolongado de metotrexato na AR é fator de risco adicional, havendo casos em que o linfoma regrediu após a suspensão do fármaco³⁻⁵.

O diagnóstico de linfoma num doente com DII é difícil já que se pode manifestar apenas como uma alteração do curso da doença, com eventual presença de massa abdominal. Além disso, os achados radiológicos e endoscópicos podem assemelhar-se aos da DII, sendo indispensável a

histologia. Mesmo sem suspeição clínica de linfoma, esta hipótese deve ser considerada no diagnóstico diferencial perante o agravamento de provável DII e sobretudo se houver fatores de risco, como a presença de AR ou a imunossupressão prolongada com metotrexato.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2069-77.
2. Sokol H, Beaugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut.* 2009;58:1427-36.
3. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis – the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-51.
4. Lim IGS, Bertouch J. Remission of lymphoma after drug withdrawal in rheumatoid arthritis. *MJA.* 2002;177:500-1.
5. Miyazaki T, Fujimaki K, Shiragusa Y, Yoshida F, Oshaka M, Miyasaka K, et al. Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol Oncol.* 2007;82:1106-9.
6. Plataniotis G, Castiglione M. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol.* 2010;21 Suppl. 5:41-5.
7. Belekara DM, Desai AA, Butala U, Dewoolkar VV. Chronic radiation enteritis: a clinical challenge and review. *Bombay Hosp J.* 2010;52:230-4.
8. Appendix A - Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders [consultado 2 Mai 2011]. Disponível em: http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf.
9. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:617-29.
10. Bar-Meir S. Mild to moderate Crohn's disease: still room for step-up therapies? *Dig Dis.* 2009;27:347-50.
11. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Jensen JK, Munkholm P. 5-aminosalicylic acid dependency in Crohn's disease: a danish Crohn colitis database study. *J Crohns Colitis.* 2010;4:575-81.
12. Bairey O, Ruchlemer R, Shpilberg O. Non-Hodgkin's lymphomas of the colon. *IMAJ.* 2006;8:832-5.
13. Luporini RL, Júnior ACR, Almeida ECH, Marciano MR, Sipriani LV, Filho FAG, et al. Linfoma primário de cólon: relato de caso. *Rev Bras Coloproct.* 2010;30:356-9.
14. Gonçalves C, Silva F, Cotrim I. Linfoma e doença inflamatória intestinal - a propósito de dois casos clínicos. *GE - J Port Gastroenterol.* 2004;11:322-5.
15. Siegel CA. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol and Hepatol.* 2009;11:784-90.