

RELATO DE CASO

LINFOEPITELIOMA DE GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES
RELATO DE CASO

LYMPHOEPITHELIOMA OF MAJOR SALIVARY GLANDS – CASE REPORT

Alexandre de Andrade Sousa, Henrique Rezende Cançado, João Marcos Arantes Soares, Gustavo Meyer de Moraes, Jomar Rezende Carvalho, Geraldo Felício, José Maria Porcaro Salles, Layla Torres Gaze

RESUMO

O linfoepitelioma de glândulas salivares maiores é um tumor maligno e raro, principalmente no ocidente. No presente artigo, descrevemos o caso de uma paciente do sexo feminino, com linfoepitelioma de parótida, que recidivou precocemente depois de cirurgia isolada e alcançou remissão depois de quimiorradiação. A paciente encontra-se no 19º mês de seguimento clínico, sem sinais de recidiva ou sequelas do tratamento. A literatura pertinente ao assunto foi revisada.

Palavras-chave: Glândula parótida; glândula submandibular; neoplasia das glândulas salivares; glândulas salivares

ABSTRACT

Lymphoepithelioma of major salivary glands is a rare malignant tumor, affecting mainly the population of Western countries. In the present paper, we report the case of a female patient with parotid lymphoepithelioma, which recurred early after surgery. The patient achieved remission after chemoradiation and has been followed up for 19 months with no evidence of relapse and sequelae of treatment. Additionally, we reviewed the relevant literature related to this topic.

Keywords: Parotid gland; submandibular gland; salivary gland neoplasm; salivary glands

Rev HCPA 2011;31(1):76-79

O linfoepitelioma, também chamado lesão linfoepitelial maligna ou carcinoma indiferenciado com estroma linfoide, é uma doença prevalente entre habitantes do sudeste asiático ou entre esquimós da Groenlândia, porém rara no ocidente (1). A grande maioria dos casos ocorre na nasofaringe (1,2). Sua detecção como doença primária de glândulas salivares é extremamente rara, correspondendo a menos de 1% das lesões malignas dessas glândulas (3) e com poucos casos relatados em nosso meio.

Nas áreas endêmicas, encontra-se associação do linfoepitelioma de glândula salivar com infecção prévia pelo vírus Epstein-Barr (EBV), porém, em caucasianos, essa associação é bem menos frequente (4).

Relatamos caso de uma paciente brasileira com massa em parótida submetida à parotidectomia. O diagnóstico histopatológico foi de linfoepitelioma, e a associação com infecção por EBV foi confirmada pelos testes sorológicos.

MÉTODOS

Realizamos, no período de março a outubro de 2010, revisão de literatura publicada em inglês, espanhol e português sobre linfoepitelioma de glândulas salivares, utilizando as bases de dados MEDLINE, SciELO, LILACS e Cochrane. As palavras-chave utilizadas na busca foram

carcinoma, tumor, glândulas salivares, parótida, submandibular, linfoepitelioma e linfoepitelial.

RELATO DE CASO

A paciente é uma mulher de 45 anos, brasileira, caucasiana, que se apresentou com lesão de crescimento progressivo em região parotídea direita e tinha história prévia de ressecção de tumor de *Warthin* nessa glândula há dois anos, em outro serviço.

Ao exame físico, havia massa em topografia de parótida direita, móvel, indolor, de consistência fibroelástica e de 3,5 cm de diâmetro. Houve ausência de linfadenomegalias cervicais palpáveis ou paralisia facial. A tomografia computadorizada evidenciou tumor de glândula parótida direita e linfadenomegalia cervical direita na cadeia jugulo-carotídea (nível II). A punção aspirativa com agulha fina (PAAF), realizada em laboratório externo, sugeria tumor de *Warthin*.

Foi realizada parotidectomia superficial direita em dezembro de 2008, com preservação do nervo facial e seus ramos, associada à linfadenectomia cervical (nível II). À macroscopia, observava-se lesão multinodular, sólida, parda, medindo 5,0 x 3,0 x 3,4 cm na glândula parótida, e oito linfonodos cervicais, o maior com 1,5 cm (figura 1).



Figura 1 - Tumor de glândula parótida e linfadenectomia cervical direita (nível II).

À microscopia, notava-se proliferação de células atípicas de núcleos arredondados e nucléolos evidentes, dispostos em ninhos sólidos e com algumas figuras de mitoses permeadas por infiltrado inflamatório mononuclear, constituindo achados sugestivos de linfoepitelioma de parótida (figura 2). Todos os linfonodos revelaram-se negativos para presença de tumor.

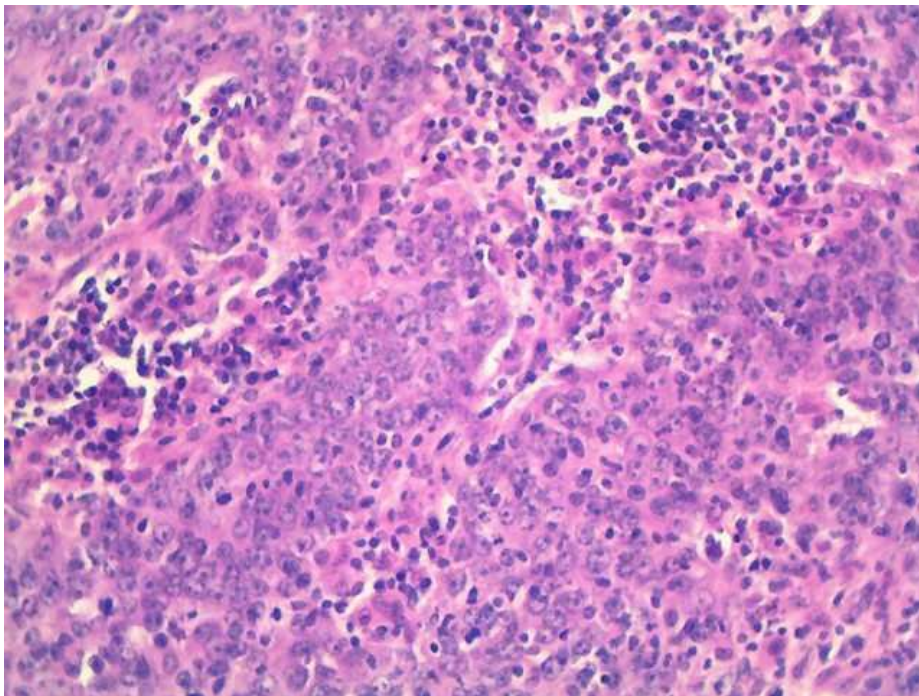


Figura 2 - Proliferação de células atípicas dispostas em ninhos sólidos e permeadas em um infiltrado Mononuclear.

O estudo imunohistoquímico foi positivo para os marcadores CAM-5.2 (Novocastra) e EBV (LMP-1), achados esses que confirmaram o diagnóstico de linfoepitelioma. Foi realizada fibronasolaringoscopia no 1º mês do pós-operatório, o que não evidenciou lesões sugestivas de linfoepitelioma em nasofaringe. Tam-

bém foi realizada sorologia para EBV, que se revelou positiva para IgG: 750,0 U/ml (valor de referência ≥ 20 U/ml) e negativa para IgM, indicando infecção prévia.

A paciente foi encaminhada para avaliação oncológica, mas perdeu o seguimento por 2 meses por falta de aderência ao tratamento,

evoluindo com linfadenomegalia cervical ipsilateral (níveis IB e V), cuja biópsia dos linfonodos e cujo exame histológico confirmaram metástase de linfoepitelioma. O estadiamento sistêmico com cintilografia óssea, a ultrassonografia de abdome e a radiografia de tórax foram negativos para metástases.

Foram realizadas radioterapia na dose de 46 Gy no pescoço e na fossa supraclavicular direita e *boost* de 14 Gy em leito tumoral, associado à cisplatina 100 mg/m² por três aplicações, com intervalos de 21 dias entre elas, dias 1, 22 e 43 da radioterapia. Vinte e oito dias após o término da radioterapia, foi iniciada a quimioterapia adjuvante com cisplatina 75 mg/m² no D1 e com 5-Fluoracil 1.000 mg/m² no D1 a D4. O tratamento deu-se em infusão contínua, com ciclos repetindo-se a cada 4 semanas, em um total de três ciclos, conforme descrito por Al-Sarraf (5) em estudo envolvendo pacientes com linfoepitelioma de nasofaringe.

A paciente encontra-se no 19º mês de seguimento clínico e sem sinais de recidiva do tumor ou sequelas do tratamento.

DISCUSSÃO

O linfoepitelioma de glândula salivar maior foi descrito pela primeira vez por Hilderman, em 1962 (4). Trata-se de um carcinoma raro de células escamosas pouco diferenciadas ou indiferenciadas, associadas a denso infiltrado inflamatório linfocitário.

Sua origem exata e sua patogênese permanecem desconhecidas. Estudos sugerem que a maioria das lesões malignas surge em processo de novo, enquanto que 1/3 surge de lesões linfoepiteliais benignas, porém, alguns autores refutam essa hipótese e acreditam que todas as lesões teriam a mesma origem (6). Outro ponto controverso é a associação entre linfoepitelioma de glândulas salivares e infecção pelo EBV (2). Nas populações em que há grande prevalência de infecção pelo EBV, a associação é forte, porém esses dados não se repetem nos pacientes de origem ocidental (7).

A glândula salivar mais acometida é a parótida, representando aproximadamente 80% dos casos, ficando, os 20% restantes, na glândula submandibular (6). O linfoepitelioma de glândula salivar maior acomete mais o sexo feminino do que o masculino, na proporção de 3:2, exceto na população chinesa, na qual os homens apresentam maior prevalência (8). Aparece, em média, na 4ª ou 5ª década de vida (8), e os sintomas mais comuns são o aumento das glândulas salivares e a dor local, com acometimento do nervo facial em 20% dos casos (9). O acometimento linfonodal ocorre em 41% dos pacientes (3). Metástases à distância podem estar presentes, e os sítios mais acometidos são: pulmão, fígado, ossos e cérebro (1,10).

Macroscopicamente, o linfoepitelioma pode ser infiltrativo, com bordas indefinidas e indistinguíveis do tecido adjacente, parcialmente encapsulado, totalmente encapsulado ou multinodular. Microscopicamente, caracteriza-se por grupos de células tumorais epiteliais, justapostas, pouco diferenciadas e dispersas em estroma linfoide bem diferenciado. As células epiteliais apresentam bordas indefinidas, grande núcleo multivesicular e pleomórfico, com nucléolo eosinofílico bem evidente. A presença de figuras mitóticas é variável (10). Morfologicamente, o linfoepitelioma primário de glândulas salivares é indistinguível do carcinoma metastático indiferenciado. Diante disso, a realização de fibronasosaringoscopia, panendoscopia e tomografia ajuda a excluir a presença de lesão primária indiferenciada em outro sítio. Esses procedimentos ocorrem, na imensa maioria das vezes, na nasofaringe, mas podem ocorrer em outros sítios da região da cabeça e do pescoço, como no assoalho da boca, na amígdala, na laringe e no timo (11).

O tratamento consiste na ressecção cirúrgica da lesão associada à linfadenectomia, caso existam linfonodos acometidos. Alguns autores recomendam a radioterapia adjuvante, uma vez que, assim como no linfoepitelioma de nasofaringe, o linfoepitelioma de glândulas salivares é radiosensível (12,13). O papel da quimioterapia nesses tumores ainda não está definido, sendo que mais estudos precisam ser feitos para avaliar a eficácia dessa modalidade terapêutica (8,9). Nesse caso, como a doença recorreu rapidamente após ressecção e como havia acometimento linfonodal, optou-se pela adição da quimioterapia ao tratamento comumente utilizado: cirurgia e radioterapia (extrapolando os resultados do estudo de Al-Sarraf et al. (5) com linfoepitelioma de nasofaringe).

Em nossa revisão, foi possível obter informações precisas do tratamento realizado em 45 casos (tabela 1).

Tabela 1 – Tratamentos realizados em paciente portadores de linfoepitelioma de parótida e a evolução da doença.

Tratamento	Casos	Recidiva	Morte pela doença
Cir	7	4	-
Cir + RT	32	7	3
Cir + RT + QT	2	1	1
RT + QT	1	-	-
RT	2	-	-
QT	1	-	-

Cir = cirurgia; QT = quimioterapia; RT = radioterapia. Adaptado das referências 2-4, 6, 8, 10, 11, 13.

A sobrevida média em 5 anos é de 70%, porém alguns pacientes apresentaram tumores

mais agressivos e, a despeito do tratamento realizado, tiveram sobrevida inferior a 2 anos (10). Entre os fatores que indicam pior prognóstico, citamos presença de metástase à distância ao diagnóstico e citomorfologia compatível com células anaplásicas (11,12).

Na revisão de literatura realizada, foram encontrados 163 casos de linfoepitelioma de glândulas salivares, sendo a grande maioria dos pacientes estabelecida como provenientes do sudeste da Ásia ou como esquimós da Groelândia. Entre as publicações em populações de origem brasileira, encontramos três casos de linfoepitelioma de glândulas salivares. Takahama Jr. et al. (14) e Loiola et al. (15) publicaram, respectivamente, 600 casos de parotidectomia e 232 casos de ressecção de tumores de glândulas salivares. Na primeira série, foram encontrados dois casos, e na segunda, um caso de linfoepitelioma de glândulas salivares. Apresentamos o quarto caso de paciente brasileiro com linfoepitelioma de glândulas salivares e o primeiro em que foi demonstrada associação com infecção pelo EBV.

Em conclusão, o papel da infecção pelo EBV e a patogênese desse tumor são ainda indefinidos, assim como a influência desse vírus no prognóstico da doença. Outra questão a se avaliar seria a diferença na agressividade do tumor nas populações mais ou menos prevalentes. Outros estudos, com maior número de casos, precisam ser realizados para comprovar a eficácia da radioterapia e da quimioterapia. Provavelmente, a paciente do estudo apresenta uma forma agressiva do linfoepitelioma de parótida, e o que a literatura recomenda é seguimento rigoroso pelo risco de recorrência locoregional e à distância.

REFERÊNCIAS

1. Cleary KR, Batsakis JG. Undifferentiated carcinoma with lymphoid stroma of the major salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:236-8.
2. Leung SY, Chung LP, Yuen ST, Ho CM, Wong MP, Chan SY. Lymphoepithelial carcinoma of the salivary gland: in situ detection of Epstein-Barr virus. *J Clin Pathol*. 1995;48:1022-7.
3. Manganaris A, Patakiouta F, Xirou P, Manganaris T. Lymphoepithelial carcinoma of the parotid gland: is an association with Epstein-Barr virus possible in non endemic areas? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36:556-9.
4. Hilderman WC, Gordon JS, Large HL, Carrol CF. Malignant lymphoepithelial lesion with carcinomatous component apparently arising in parotid gland. A malignant counterpart of benign lymphoepithelial lesion? *Cancer*. 1962;15:606-10.
5. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*. 1998;16:1310-7.
6. Gravanis MB, Giansanti JS. Malignant histopathologic counterpart of benign lymphoepithelial lesion. *Cancer*. 1970;26:1332-42.
7. Nagao T, Ishida Y, Sugano I, Tajima Y, Matsuzaki O, Hino T, et al. Epstein-Barr virus-associated undifferentiated carcinoma with lymphoid stroma of the salivary gland in Japanese patients. Comparison with benign lymphoepithelial lesion. *Cancer*. 1996;78:695-703.
8. Larbcharoensub N, Tubtong N, Praneetvatakul V, Pongtippan A, Leopairat J, Sirikulchayanonta V. Epstein-Barr virus associated lymphoepithelial carcinoma of the parotid gland; a clinicopathological report of three cases. *J Med Assoc Thai*. 2006;89:1536-41.
9. Dubey P, Ha CS, Ang KK, El-Naggar AK, Knapp C, Byers RM, et al. Nonnasopharyngeal lymphoepithelioma of the head and neck. *Cancer*. 1998;82:1556-62.
10. Wu DL, Shemen L, Brady T, Saw D. Malignant lymphoepithelial lesion of the parotid gland: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2001;80:803-6.
11. Wanamaker JR, Kraus DH, Biscotti CV, Eliachar I. Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma presenting as a parotid mass. *Head Neck*. 1994;16:589-93.
12. Abdulla AK, Mian MY. Lymphoepithelial carcinoma of salivary glands. *Head Neck*. 1996;18:577-81.
13. Hsiung CY, Huang CC, Wang CJ, Huang EY, Huang HY. Lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary glands: treatment results and failure patterns *Br J Radiol*. 2006;79:52-5.
14. Takahama Junior A, Almeida OP, Kowalski LP. Parotid neoplasms: analysis of 600 patients attended at a single institution. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75:497-01.
15. Loiola RS, Matos FR, Nonaka CF, Lopes FF, Cruz MC. Perfil epidemiológico das neoplasias de glândulas salivares diagnosticadas em São Luís-MA. *J Bras Patol Med Lab*. 2009;45:413-20.

Recebido: 11/10/2010

Aceito: 10/11/2010