

Síndrome da Cimitarra em paciente com Linfoma não-Hodgkin: Relato de Caso

Scimitar syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma: Case Report

Kalysta de Oliveira Resende Borges^{1*}, Ana Flávia Ribeiro Nascimento², Aríssia Micaelle Coelho de Sousa², Carlos Eduardo Branches de Mesquita², Adriele Feitosa Ribeiro², Giulia Manuella Resende e Almeida³, Bianca Victória Resende e Almeida³, Karla Fabiane de Oliveira Maia Penalber¹, Cairo Borges Júnior¹, Poliana Pezente Lessa¹.

RESUMO

O Linfoma não Hodgkin é uma neoplasia que se origina de mutações no tecido linfático nas células progenitoras B e T, cuja manifestação clínica se caracteriza pelo aumento de gânglios linfáticos e sintomas sistêmicos gerais. Doutro modo, a Síndrome da Cimitarra (SS) é uma variante rara de um grupo de distúrbios cardiovasculares congênitos, conhecido como retorno venoso pulmonar anômalo parcial, no qual o fluxo venoso pulmonar termina no átrio direito e não no átrio esquerdo. Esse relato descreve uma paciente de 60 anos, natural de Santarém-PA, que foi diagnosticada com Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células com imunofenótipo B através de biópsia excisional e padrão imuno-histoquímico e Síndrome da Cimitarra associada, evidenciada na tomografia computadorizada de tórax. Após o diagnóstico do linfoma, conforme diretriz vigente, completou o esquema quimioterápico proposto com resposta completa e permanece em acompanhamento ambulatorial.

Palavras-chave: Síndrome da cimitarra; Linfoma não-Hodgkin; Relato de casos.

ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphoma is a neoplasm that originates from mutations in lymphatic tissue in B and T progenitor cells whose clinical manifestation is characterized by enlarged lymph nodes and general systemic symptoms. Otherwise, Scimitar Syndrome (SS) is a rare variant of a group of congenital cardiovascular disorders, known as partial anomalous pulmonary venous return, in which pulmonary venous flow ends in the right atrium rather than the left atrium. This report describes a 60-year-old female patient from Santarém-PA who was diagnosed with diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma with immunophenotype B by excisional biopsy and immunohistochemical pattern and associated scimitar syndrome, as shown on computed tomography. chest. After the diagnosis of lymphoma, as guideline in force, completed the proposed chemotherapy scheme with complete response and remains in outpatient follow-up.

Keywords: Scimitar syndrome; Non-Hodgkin's lymphoma; Case reports.

¹ Oncológica Tapajós

*E-mail: kalysta6@gmail.com

² Universidade do Estado do Pará - UEPA

³ Centro Universitário IMEPAC

INTRODUÇÃO

Linfoma não Hodgkin (LNH) é uma neoplasia que se origina de mutações no tecido linfático nas células progenitoras B e T cuja manifestação clínica se caracteriza pelo aumento de gânglios linfáticos e sintomas sistêmicos gerais. Seu espectro clínico varia desde apresentações assintomáticas e de progressão lenta até formas mais hostis (CAVALCANTE et al., 2018). Os quadros de imunodepressão como HIV, pacientes transplantados, *Epstein-Barr* (EBV) e Herpes vírus são considerados fatores de risco (EKSTRÖM-SMEDBY, 2006).

Já a Síndrome da Cimitarra (SS) é caracterizada por um conjunto de características específicas: retorno venoso pulmonar anômalo direito parcial ou total à veia cava inferior (VCI), hipoplasia da artéria pulmonar direita, comunicação interatrial (CIA), hipoplasia pulmonar direita, colateral aorta-pulmonar vasos, hérnia diafragmática, pulmão em ferradura (YOUSSEF et al., 2018). É uma variante rara de um grupo de desordens cardiovasculares congênitas, conhecido como retorno venoso pulmonar anômalo parcial (PAPVR), no qual o fluxo venoso pulmonar termina no átrio direito (AR) e não no átrio esquerdo (AE) (NGAI et al., 2018).

A Síndrome da Cimitarra aparece em três formas diferentes relacionadas a idade de diagnóstico e apresentação de sintomas (DUPUIS et al., 1992). A idade no momento do diagnóstico é variável e determina a classificação, qual seja como infantil (<1 ano de idade) ou adulta (> 1 ano de idade), sendo que o termo “forma adulta” é discutível, uma vez que significa meramente que o paciente era assintomático na infância. Assim, o terceiro grupo é classificado e caracterizado pela associação com anomalias congênitas complexas que modificam os sintomas e a história natural da síndrome (JARAMILLO GONZÁLEZ et al., 2014).

No grupo adulto com prognóstico favorável, o diagnóstico é frequentemente incidental. Os pacientes são assintomáticos ou apresentam sintomas leves, como sopro cardíaco sistólico, dispneia progressiva ou infecções respiratórias repetidas. O acompanhamento clínico desses pacientes sem estudos diagnósticos invasivos é indicado (JARAMILLO GONZÁLEZ et al., 2014). Além disso, muitos médicos não estão familiarizados com essa síndrome, e assim casos são provavelmente negligenciados (DUPUIS et al., 1992).

RELATO DE CASO

Mulher de 60 anos, natural de Santarém-PA, do lar e casada. Antecedente de AVC em 2008 e de sarampo na infância. Sem histórico familiar de neoplasias e uma dieta a base de peixes. Fácies atípica, com menarca aos 12 anos, menopausa aos 45 anos, G8P8A0 (8 partos naturais). Sem histórico de etilismo ou tabagismo.

No início de 2018, compareceu a Unidade Básica de Saúde de Alter do Chão, distrito administrativo de Santarém-PA, com queixa de um nódulo cervical e odinofagia, sendo tratada com antibioticoterapia com o diagnóstico inicial de faringite. Após dois meses, foi internada por 22 dias no Hospital Municipal de Santarém-PA devido ao aparecimento de edema de membro inferior direito de etiologia não definida e menorragia. Durante a internação, constatou-se a presença de linfonodomegalia cervical e inguinal a esclarecer.

Foi realizada a biópsia excisional de linfonodo inguinal direito, no dia 28 de junho de 2018, evidenciando neoplasia pouco diferenciada, com quadro histológico sugestivo de linfoma, que aliado ao perfil imuno-histoquímico, confirmou diagnóstico de Linfoma Não Hodgkin difuso de grandes células. O linfoma consistia de imunofenótipo B, com padrão do tipo centro germinativo IIIB – CD20, CD10, BCL2 e BCL6 positivamente difusos e KI-67 positivo ao redor de 60 a 70%.

Após o diagnóstico, recebeu quimioterapia infusional sistêmica com R-CHOP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona) conforme diretriz vigente.

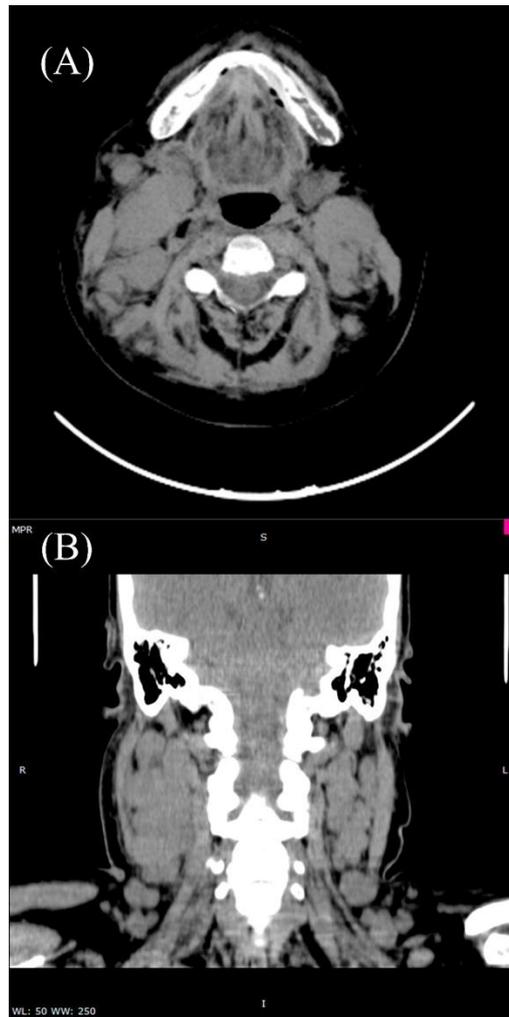
Adicionalmente, na varredura imaginológica com tomografia de tórax, identificou-se uma hipoplasia do pulmão direito com desvio do coração para direita, além de drenagem venosa pulmonar anômala para a veia cava inferior e irrigação arterial anômala por ramo da artéria aorta descendente, compatíveis com a Síndrome da Cimitarra (Figura 1); além disso, apresentava linfonodomegalias cervicais, supraclaviculares, axilares, mediastinal paratraqueal direita, bem como retroperitoneais de cadeia celíaca e hilo hepático. Trouxe também tomografia de pescoço, que demonstrou múltiplas linfonodomegalias cervicais bilaterais nas cadeias jugulares, submandibular direita, parotídea direita, nos triângulos cervicais posteriores, supraclaviculares, axilar direita e mediastinal (Figura 2). Avaliação de medula óssea sem infiltração de células neoplásicas.

Figura 1 – Tomografia de tórax: hipoplasia do pulmão direito com desvio do coração para direita, além de drenagem venosa pulmonar anômala para a veia cava inferior e irrigação arterial anômala por ramo da artéria aorta descendente, compatíveis com a Síndrome da Cimitarra



Fonte: Autores vide arquivo pessoal (2019)

Figura 2 – Tomografia computadorizada sem contraste de pescoço em corte axial (A) e coronal (B) demonstrando múltiplas linfonodomegalias cervicais bilaterais nas cadeias jugulares, submandibular direita, parotídea direita e nos triângulos cervicais posteriores



Fonte: Autores vide arquivo pessoal (2019)

Paciente apresentou, ainda, exame citopatológico de colo uterino com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-H) sendo submetida a conização. Apesar de associação da Síndrome da Cimitarra e Linfoma não Hodgkin ser uma condição rara, paciente completou esquema quimioterápico proposto, obtendo resposta completa e permanece em acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

Os Linfomas não Hodgkin, que se originam tanto de células B quando de células T, têm aumentado no mundo todo durante as últimas décadas, sendo ultrapassado somente pelo câncer de pulmão em mulheres, e pelo melanoma maligno em ambos os sexos, mas

também tem fomentado intensos esforços de pesquisa para revelar possíveis causas desse tipo de neoplasia maligna (CHIU; WEISENBURGER, 2003).

A classificação feita pela Organização Mundial da Saúde (OMS) do Linfoma não Hodgkin, aceita universalmente, reconhece 21 subtipos de células B e 15 subtipos de células T, totalizando 36 subtipos, excluindo entidades de natureza maligna incerta (EKSTRÖM-SMEDBY, 2006). Existe uma relativa variação na apresentação clínica e curso de cada subtipo do linfoma, além das abordagens no tratamento. Alguns aspectos a serem considerados são a sua localização e a disseminação da doença (SHIPP et al., 1993).

De ocorrência mais comum em países desenvolvidos, como Estados Unidos, Austrália, Nova Zelândia e Europa e menores taxas no leste e sul da Ásia Central. Mundialmente, este linfoma constitui a décima malignidade mais comumente diagnosticada, sendo que no mundo desenvolvido ocupa a sétima posição (PARKIN, 2001; NÄSMAN et al., 2009).

Os subtipos mais comuns da doença são: linfoma difuso de grandes células B (cerca de 30%) e linfoma folicular (aproximadamente 20%). Os tipos restantes têm uma incidência inferior a 10%. Grande parte dos subtipos são caracterizados por uma ligeira preponderância masculina, principalmente no linfoma de células do manto (70% em homens), enquanto as mulheres predominam no linfoma folicular (EKSTRÖM-SMEDBY, 2006).

Tal como num desenvolvimento geral de câncer, a transformação neoplásica dos linfócitos T ou B representa um processo de múltiplas etapas com acúmulo gradativo de lesões genéticas que resultam em expansão clonal e a determinação de um tumor sólido ou leucêmico. Os mecanismos para esse processo podem estar relacionados a desregulação do crescimento celular, vias de sinalização celular e a apoptose. Os arranjos entrelaçados nos genes de imunoglobulina de células B ou receptores de células T durante o período de adaptação e diferenciação desses linfócitos, retratam estágios geneticamente vulneráveis. Nesse período, as quebras de fita dupla do DNA que ocorrem fisiologicamente, abrem caminho para a translocação cromossômica aberrante, típica dos tumores do Linfoma não Hodgkin (OFFIT et al., 1991; YE, 2000).

A excitação prévia da ativação de oncogenes ou a inativação de genes supressores de tumor resultam dessas translocações, que podem ter ou não lesões genéticas adicionais. Os vírus oncogênicos possibilitam outros mecanismos para lesões genéticas, assim como

a carcinogênese direta por fatores ambientais. Conquanto a importância dos fatores genéticos no desenvolvimento do linfoma seja notória, o aumento geograficamente uniforme na incidência do Linfoma não Hodgkin aponta para uma função crucial de um ou vários agentes ambientais na etiologia do tumor (EKSTRÖM-SMEDBY, 2006).

São fatores de risco fortes e bem estabelecidos para o LNH: os distúrbios primários ou genéticos da disfunção imune e os estados adquiridos de imunossupressão grave (HIV/AIDS e transplante de órgãos); porém explicam poucos casos novos na população em geral. As particularidades clínicas associadas a maioria dos linfomas relacionados à imunodeficiência são: histologia difusa de grandes células B, localização extranodal, especialmente do trato gastrointestinal e no sistema nervoso central, curso clínico agressivo e associação com EBV. Tem sido proposto que menores graus de imunodeficiência também podem desenvolver um linfoma (SMITH et al., 2004).

A Síndrome da Cimitarra incide de 1 a 3 casos por 100.000 nascidos vivos. Foi descrita, afetando mais as mulheres do que os homens bem como associada a 0,5 a 2% das cardiopatias congênitas e 3 a 5% dos casos de retorno anômalo das veias pulmonares (NGAI et al., 2018; JARAMILLO GONZÁLEZ et al., 2014). Como muitos pacientes são assintomáticos e muitos médicos não estão familiarizados com essa síndrome, muitos casos são provavelmente negligenciados (DUPUIS et al., 1992).

Embora a patogênese não seja clara, as múltiplas malformações pulmonares associadas parecem sugerir uma alteração no desenvolvimento do broto pulmonar nos estágios iniciais da embriogênese (JARAMILLO GONZÁLEZ et al., 2014). O retorno venoso pulmonar anômalo parcial (RVAP) resulta em uma fisiologia de *shunt* esquerdo-direito similar ao de uma circulação interatrial, já no retorno venoso pulmonar anômalo total, todas as veias pulmonares conectam-se anormalmente ou ao átrio direito ou a uma das veias sistêmicas acima ou abaixo do diafragma. Há obstrução associada das veias pulmonares quando a drenagem ocorre abaixo do diafragma e variável quando a drenagem ocorre acima dele. Uma circulação interatrial é essencial para manter a vida (GOLDMAN; SCHAFER, 2014).

A síndrome está frequentemente associada a pulmão direito hipoplásico e artéria pulmonar direita hipoplásica ou ausente. Também podem estar presentes alterações traqueobrônquicas, ausência de veia cava inferior e formação de drenagem acessória, além de sequestro pulmonar com irrigação arterial anômala da aorta ou de um de seus ramos para o pulmão direito (JARAMILLO GONZÁLEZ et al., 2014). Além disso, 19%

a 31% dos pacientes com Síndrome da Cimitarra têm anomalias cardíacas associadas e cerca de 70% correspondem a uma circulação interatrial associada (VIDA et al., 2010). A síndrome também tem sido descrita menos comumente em associação com outras malformações cardíacas, como a tetralogia de Fallot, comunicação interventricular, coarctação da aorta, defeitos septais (atrial e ventricular), dextrocardia, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, conexões anômalas pulmonares totais, canais arteriais, cor triatriatum, valva aórtica bicúspide, e estenose subaórtica. Pode apresentar alterações como diafragma acessório, eventração diafragmática ou hérnia (JARAMILLO GONZÁLEZ et al., 2014).

Embora a Síndrome da Cimitarra possa ser descoberta incidentalmente em exames de imagem, os pacientes geralmente apresentam sintomas de insuficiência cardíaca direita, bem como complicações pulmonares, como pneumonias e hemoptise recorrentes. O diagnóstico da Síndrome da Cimitarra pode ser feito pela radiografia de tórax, mas também pela ecocardiografia, ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) ou cateterismo cardíaco para avaliar outras anormalidades associadas com implicações importantes (NGAI et al., 2018).

Embora o tratamento cirúrgico da Síndrome da Cimitarra seja controverso, a ressecção parcial ou total do pulmão direito, a divisão do suprimento arterial anormal para o pulmão direito ou o redirecionamento da veia da cimitarra para o átrio esquerdo podem ser opções de tratamento eficazes (KARAÇALIOĞLU et al., 2014).

Indivíduos assintomáticos com Síndrome da Cimitarra, resultando em pequenos desvios, podem levar uma vida normal sem intervenção cirúrgica. No entanto, a cirurgia é o tratamento definitivo para a Síndrome da Cimitarra sintomática. As indicações de correção cirúrgica são pacientes que tenham um comprometimento hemodinamicamente significativo, *shunting* da esquerda para a direita, evidência de insuficiência cardíaca direita ou infecções pulmonares recorrentes e ainda naqueles submetidos a correção cirúrgica de outras lesões cardíacas maiores (NGAI et al., 2018).

Achados radiográficos como pulmão direito hipoplásico, drenagem venosa pulmonar anômala pela veia cava inferior, irrigação pulmonar anômala por ramo da artéria aorta descendente, dextrocardia (desvio do coração para o lado direito do corpo) caracterizam a Síndrome da Cimitarra, foram descritos em literatura e identificados no referido caso clínico (JARAMILLO GONZÁLEZ et al., 2014; GOLDMAN; SCHAFFER, 2014). A ausência de sintomatologia identificável na história clínica atribuída à síndrome

pode justificar a sua identificação por achado radiológico incidental em uma varredura imaginológica do Linfoma não Hodgkin. Ademais, a associação da síndrome com a ocorrência da neoplasia maligna atribui relevância científica e carácter raro ao referido relato de caso.

REFERÊNCIAS

CAVALCANTE, JF. et al. Relação Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV/AIDS) e mortalidade por Linfoma não Hodgkin no estado do maranhão entre 2000-2015.

Revista Uniplac, 2018.

CHIU, Brian C.-H.; WEISENBURGER, Dennis D. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. **Clinical lymphoma**, v. 4, n. 3, p. 161-168, 2003.

DUPUIS, Claude et al. The “adult” form of the scimitar syndrome. **The American journal of cardiology**, v. 70, n. 4, p. 502-507, 1992.

EKSTRÖM-SMEDBY, Karin. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma—a review. **Acta oncologica**, v. 45, n. 3, p. 258-271, 2006.

GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I. **Goldman-Cecil Medicina**. 24^a ed. São Paulo: Elsevier, 2014.

JARAMILLO GONZÁLEZ, Carlos et al. Síndrome de la cimitarra: serie de casos. **Boletín médico del Hospital Infantil de México**, v. 71, n. 6, p. 367-372, 2014.

KARAÇALIOĞLU, Alper Özgür et al. Multimodality imaging in an adult patient with scimitar syndrome. **Molecular Imaging and Radionuclide Therapy**, v. 23, n. 2, p. 70, 2014.

NÄSMAN, Anders et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma?. **International journal of cancer**, v. 125, n. 2, p. 362-366, 2009.

NGAI, Calvin et al. Multimodality imaging of scimitar syndrome in adults: a report of four cases. **Echocardiography**, v. 35, n. 10, p. 1684-1691, 2018.

OFFIT, Kenneth et al. Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma: clinical correlations. **American Society of Hematology - Blood**, v. 77, n. 7, p. 1508-1515, 1991.

PARKIN, D. Maxwell. Global cancer statistics in the year 2000. **The lancet oncology**, v. 2, n. 9, p. 533-543, 2001.

SHIPP, Margaret A. et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 14, p. 987-994, 1993.

SMITH, Martyn T. et al. Causal models of leukaemia and lymphoma. **IARC scientific publications**, n. 157, p. 373-392, 2004.

VIDA, Vladimiro L. et al. Scimitar syndrome: a European congenital heart surgeons association (ECHSA) multicentric study. **Circulation**, v. 122, n. 12, p. 1159-1166, 2010.

YE, B. Hilda. BCL-6 in the pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. **Cancer investigation**, v. 18, n. 4, p. 356-365, 2000.

YOUSSEF, Tammam et al. Scimitar syndrome associated with aberrant right subclavian artery, diaphragmatic hernia, and urinary anomalies-case report and review of the literature. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, v. 59, n. 2, p. 625-630, 2018.

Recebido em: 03/02/2022

Aprovado em: 05/03/2022

Publicado em: 08/03/2022