

RELATO DE CASO

# Linfoma Hepatoesplênico de células T

## *Hepatosplenic T cell lymphoma*

Mariah Steinbach<sup>1</sup>, Reginaldo José Andrade<sup>2</sup>, Alexandre Galvão Bueno<sup>3</sup>, Meide Daniele Urnau<sup>4</sup> e Rodrigo Bradacz<sup>5</sup><sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade Assis Gurgacz- FAG.<sup>2</sup> Médico Oncologista do Hospital do Câncer de Cascavel- UOPECCAN<sup>3</sup> Médico Patologista do Laboratório Anatom<sup>4</sup> Médica Hematologista do Hospital do Câncer de Cascavel- UOPECCAN<sup>5</sup> Médico Radiologista do Hospital do Câncer de Cascavel- UOPECCAN  
UOPECCAN-HOSPITAL DO CÂNCER DE CASCAVEL

### ➤ PALAVRAS CHAVE

Linfoma, Linfoma Hepatoesplênico, transplante de medula óssea, relato de caso

### ■ RESUMO

Este relato descreve um caso de linfoma hepatoesplênico de células T (LHCT), uma neoplasia extranodal e sistêmica derivada de células T citotóxicas, reconhecido desde 1994 pela classificação REAL (Revised European American Lymphoma). Tal relato é justificado pela raridade desta patologia. Também foi realizada a revisão da literatura referente ao LHCT. O paciente, um homem de 39 anos, foi submetido à quimioterapia sistêmica antineoplásica e, na progressão da doença, ao auto-transplante de medula óssea. Foi identificado, na morte do paciente, 13 meses após o transplante, persistência da doença.

### ➤ KEYWORDS

Lymphoma, Hepatosplenic lymphoma, Bone Marrow Transplant, Case Report

### ■ ABSTRACT

This report describes a case of hepatosplenic T-cell lymphoma (LHCT), one extranodal and systemic neoplasm derived from cytotoxic T cells, recognized since 1994 by the REAL classification (Revised European American Lymphoma). Such reporting is justified by the rarity of this disease. We also carried out a review of the literature on LHCT. The patient, a man aged 39, underwent chemotherapy and systemic anticancer, disease progression, the self-bone marrow transplant. Was identified in the patient's death 13 months after transplantation, the persistence of the disease.

### ■ INTRODUÇÃO

O linfoma hepatoesplênico de células T (LHCT) é uma forma rara de neoplasia, tendo sido descritos menos de 100 casos na literatura<sup>1,2</sup>. A doença é muito agressiva e uniformemente fatal<sup>3,4</sup>. A apresentação clínica, o padrão histológico e a expressão de receptores  $T\gamma\delta$  nas células tumorais permitiram o reconhecimento desta entidade, entre os linfomas T periféricos, em 1990<sup>5,6</sup>. As células tumorais são observadas nos cordões sinusóides da polpa vermelha esplênica e nos sinusóides hepáticos<sup>4,7</sup>.

O receptor de células T (TCR) é uma molécula heterodimérica e pode se apresentar de duas formas diferentes nos linfócitos

T. Em mais de 90% das células, o heterodímero é formado por subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ : em cerca de 4% dos linfócitos T, ocorre a expressão de cadeias  $\gamma$  e  $\delta$ .

Os linfócitos  $T\gamma\delta$  representam um subconjunto de células T pós-tímicas, possuem atividade citotóxica e são encontrados principalmente em alguns tecidos epiteliais e nas áreas sinusóides da polpa vermelha do baço<sup>9,10</sup>. Acredita-se que o LHCT tenha origem nesse pequeno subconjunto de linfócitos  $T\gamma\delta$  do baço<sup>3</sup>.

O termo "Linfoma hepatoesplênico de células  $T\gamma\delta$ " foi incluído provisoriamente na classificação REAL em 1994<sup>11</sup>. Após a identificação de pacientes com características clinicopatológicas de Linfoma Hepatoesplênico, mas com expressão TCR  $\alpha\beta$ <sup>12,13</sup> o termo "Linfoma hepatoesplênico de células T" passou a ser utilizado na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>14</sup>.

➤ ENVIADO: 05/09/2013 | APROVADO: 08/10/2013

A doença se caracteriza pela proliferação e infiltração linfocitária do fígado, baço e medula óssea. O pico de incidência ocorre em adultos jovens, com predomínio do sexo masculino<sup>15,7</sup>.

Ao descrever este caso, espera-se contribuir, com dados clínicos, patológico e laboratoriais para o melhor entendimento de uma doença rara e com um prognóstico ruim.

#### ■ RELATO

O paciente, com 39 anos de idade, caucasiano e de sexo masculino, foi encaminhado para avaliação em outubro de 2009, após procedimento de biópsia percutânea hepática. Mencionou aumento de volume abdominal, edema de membros inferiores e emagrecimento (8kg), com evolução em 30 dias. Referiu hepatite A aos 10 anos de idade. Apresentou-se emagrecido, pálido e anictérico, com hepatoesplenomegalia e ascite. Não se observou adenomegalias axiais. Trouxe exames que mostraram anemia normocítica (hemoglobina=10g/dl), leucócitos de 4000/ul (contagem diferencial normal) e plaquetas de 90000/mm<sup>3</sup>. Estudo de imagem com tomografia computadorizada mostrou hepatoesplenomegalia (parênquima heterogêneo com nódulos de diversos diâmetros) e extensa linfonomegalia retroperitoneal.

Resultado de biópsia mostrou infiltração do tecido hepático por células neoplásicas linfóides imaturas com volume mediano, citoplasma escasso, núcleo hiper cromático, pleomórfico e com nucléolos pequenos e cromatina pouco condensada (Figura 1). Estudo imunohistoquímico do espécime (tabela 1 e figuras 2 e 3) identificou células com elevado índice mitótico (K1-67=50%) e positivas para CD-45 LCA, CD-45 RO, CD-3, CD-43, CD-8, CD-56, CD-7. A análise clínico-patológica permitiu o diagnóstico de linfoma hepatoesplênico. Não se identificou infiltração de medula óssea ou no líquido pleural.

O paciente iniciou o tratamento com quimioterapia antineoplásica (esquema ESHAP- etoposide, decadron, citarabina, cisplatina) em novembro de 2009. Houve importante resposta clínica, com recuperação no peso, desaparecimento do derrame pleural e ascite e redução das visceromegalias abdominais com os primeiros 4 ciclos de quimioterapia.

As manifestações da doença (hepatoesplenomegalia, ascite, derrame pleural e emagrecimento) retornaram em fevereiro de 2010, após o 5º ciclo de quimioterapia e o paciente iniciou tratamento de resgate com esquema Hiper-CVAD.

Tomografia de abdome realizada 3 semanas após o primeiro ciclo de Hiper-CVAD mostrou regressão das lesões nodulares em fígado e baço e da linfonomegalia retroperitoneal e

#### ■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Mariah Steinbach  
Avenida Barão do Rio Branco, 264 – Cascavel  
PR, Brasil  
CEP: 85812-230  
E-mail: mariah\_steinbach@hotmail.com

**Tabela 1.** Marcadores testados

Marcadores	Imunorreações positivas
CD-1	
CD-3	X
CD-4	
CD-5	
CD-7	X
CD-8	X
CD-10	
CD-15	
CD-20	
CD-22	
CD-23	
CD-25	
CD-30	
CD-34	
CD-43	X
CD-45 RO	X
CD-45 LCA	X
CD-56	X
CD-57	
CD-68	
CD-79	
S100	
MIB-1	X
Fascina	
TdT	
EBV LMP-1	
HHV-8	
HVB- superfície	
HVB- core	
HVC	
Ciclina D1	
ALK	
<b>Total</b>	<b>8</b>

Controles positivos atestam a veracidade das reações

dos nódulos em baço: ainda se identificou derrame pleural bilateral e ascite (moderada). Medula óssea foi reavaliada e não se identificou infiltração da mesma. Após 3 ciclos de quimioterapia, com boa tolerância, a doença foi considerada quimiossensível e o paciente foi encaminhado para avaliar indicação de transplante de medula óssea. Funções cardiovascular, hepática e renal preservadas, sorologias para EBV, Chagas, hepatites B e C, HIV negativas, sorologia para CMV IgG=7,5 AU/ml e IgM negativa.

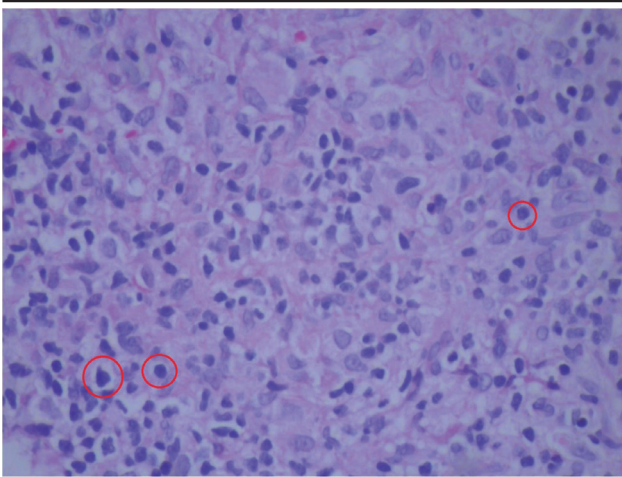
Em 01/07/2010, recebeu filgrastima (10mg/kg/d x 4 dias), seguido de coleta de células-tronco de sangue periférico 2,65 x 10<sup>6</sup> células/kg.

Em bom estado geral e trefismo preservado, mas ainda com baço e fígado palpáveis, foi internado em julho/2010 para a infusão das células-tronco previamente coletadas. O

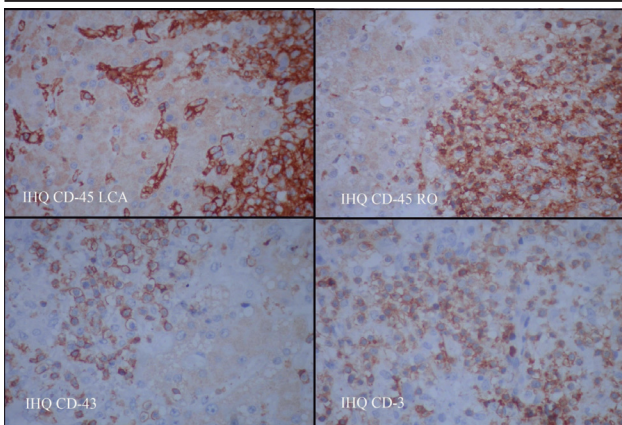
condicionamento foi realizado com o esquema CBV (etoposido, ciclofosfamida e becenun) e o paciente recebeu, no dia seguinte, segundo protocolo, as células-tronco ( $2,65 \times 10^6$  células/Kg), sem intercorrências.

Evoluiu com mucosite grau III e febre. No quarto dia após a infusão de células-tronco. Observou-se infiltrado pulmonar bilateral e não se identificou agente patogênico em culturas sanguíneas. O paciente recebeu antibioticoterapia de amplo espectro e voriconazol. Fez uso de concentrados de hemáceas e de plaquetas irradiadas durante o período de mielodepressão. A contagem de leucócitos aumentou a partir do 10º dia e neutrófilos ultrapassaram 500ul no 11º dia após infusão das células-tronco. Recebeu alta hospitalar no 24º dia, com 3020 leucócitos, hemoglobina de 8,9g/dl, hematócrito de 28,1%, plaquetas de 20000/mm<sup>3</sup>.

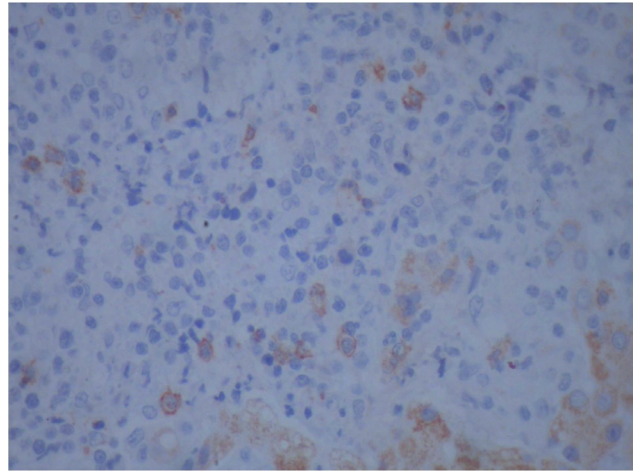
**Figura 1.** Material obtido por biópsia hepática. Células neoplásicas pequenas e imaturas de origem linfóide, com citoplasma escasso, núcleo hiper cromático discretamente pleomórfico e cromatina focalmente condensada com nucléolos pequenos. Círculos evidenciando linfócitos neoplásicos



**Figura 2.** Exame Imunohistoquímico de material hepático. Reações imunohistoquímicas positivas para CD-45 LAC, CD-45 RO, CD-43, CD-3



**Figura 3.** Exame Imunohistoquímico de material hepático. Reação imunohistoquímica positiva para CD-8



Entre o 24º e 35º dia pós TMO apresentou 3 episódios febris. Em tomografia de controle realizada no 42º dia mostrou importante redução na quantidade e volume de nódulos hepáticos e na esplenomegalia. Na tomografia computadorizada de tórax havia ainda infiltrados residuais. Por este motivo, desconfiando-se de infecção fungica pulmonar, mesmo sem sinais clínicos, solicitou-se exame de escarro, sendo a cultura negativa para fungo.

O paciente não retornou para consultas entre 82º e 116º dias após o transplante. No 116º dia, veio à consulta e referiu febre, com 2 semanas de evolução. observou-se estertores crepitantes em terço inferior de hemitórax esquerdo e foram identificadas consolidações parenquimatosas com broncogramas aéreos em pulmões, associadas com derrame pleural bilateral. Hemograma mostrou leucopenia ( $3060/\text{mm}^3$ , neutrófilos= $1720$ ) e plaquetopenia ( $32000/\text{mm}^3$ ).

Evoluiu com dispnéia, sangramento nasal e hematoquezia. Foi submetido à biópsia pulmonar a céu aberto no 124º dia após TMO. Transferido à UTI após o procedimento diagnóstico, apresentou hipotensão arterial persistente e hipoxemia. Foi manejado com drogas vasoativas em altas doses (noradrenalina) e permaneceu em ventilação mecânica. Faleceu no dia seguinte, com o diagnóstico de choque séptico.

O tecido pulmonar, esponjoso e acinzentado, com áreas firmes e acastanhadas, foi submetido à avaliação patológica. Microscopicamente verificou-se estar infiltrado por neoplasia de origem linfóide. As células neoplásicas, dispostas difusamente, apresentavam diâmetro variável, com escasso citoplasma, núcleo hiper cromático, pleomórfico e nucleolado.

#### ■ DISCUSSÃO

O LHCT tem origem de células T citotóxicas (7), mostra-se mais prevalente em pacientes de meia idade (30-35 anos), de sexo masculino e imunodeprimidos<sup>1,5,7,15,16</sup>, embora não se identifique associação com o EBV<sup>15</sup>. O tempo médio entre início



dos sintomas e o diagnóstico é de aproximadamente 60 dias<sup>7</sup>. A doença é caracterizada por hepatoesplenomegalia,<sup>1,7,15,16</sup> às vezes associada com sintomas B<sup>1</sup>. Anemia e trombocitopenia são comuns e geralmente pioram com a evolução da doença<sup>1,7,15</sup>.

A característica mais comum, presente em quase todos os pacientes com LHCT é a infiltração do baço e fígado pelas células neoplásicas de origem linfóide pequenas e imaturas, com citoplasma escasso e núcleo hiper cromático, pleomórfico, nucléolos pequenos e cromatina condensada<sup>2,7,15,17</sup>.

O envolvimento da medula óssea ao diagnóstico é variável (75% a 100%)<sup>1,7,15</sup>. A linfadenopatia é rara<sup>18,19</sup>, eventualmente identificada na fase terminal da doença, quando outros órgãos podem ser infiltrados<sup>20,21</sup>. Foram descritos a infiltração neoplásica de pele, mucosa oral e renal<sup>7</sup>.

Um fenótipo comum em LHCT é CD2+, CD3+, CD4-, CD5-, CD7+, CD8-, TCR $\gamma\delta$ +. Os antígenos CD16 e CD56, relacionados com as células natural killers (NK), são frequentemente expressos. Porém existem muitas exceções a este fenótipo comum, já que a expressão de CD5, CD7, CD8, CD16 e CD56 é variável. Apesar de ser fraca a expressão de CD8 ela já foi descrita<sup>10</sup>. Algumas moléculas associadas a ativação, mas não exclusivamente de células T, tais como CD11b, CD11c, CD38 e CD43, são frequentemente expressas<sup>15</sup>. O Ki67 já foi descrito como positivo<sup>22</sup>. Marcadores de células B (CD20, CD22), TdT, CD10, CD15, CD25, CD34, CD41 e CD68 são negativas<sup>15</sup>.

A análise clonal por PCR mostra o rearranjo do gene TCR $\gamma$  em 90% dos pacientes testados<sup>7</sup>.

O paciente encaminhado ao nosso Serviço apresentava quadro sugestivo de neoplasia linfóide agressiva, com emagrecimento acentuado e hepatoesplenomegalia volumosa. A avaliação histológica do material obtido de fígado (HE complementado com imunohistoquímica) permitiu o diagnóstico de linfoma não Hodgkin de células T compatível com a variante hepatoesplênica.

Entretanto, alguns achados do caso não são comumente identificados nas séries relatadas em literatura. O paciente apresentava derrames cavitários (derrame pleural e ascite), assim como grande adenomegalia retroperitoneal.

O material pulmonar obtido antes da morte do paciente foi submetido ao estudo de clonalidade com PCR. Embora não tenha sido identificado neste o rearranjo típico do linfoma hepatoesplênico, o diagnóstico da neoplasia persistente foi mantido, considerando o quadro clínico, histológico e marcadores característicos.

Apesar de resposta transitória obtida com esquemas de quimioterapia sistêmica, seguida de condicionamento e infusão de células-tronco de sangue periférico, o paciente morreu com doença ativa. Estes resultados estão de acordo com os resultados já relatados<sup>7,16,18</sup>.

A evolução do paciente para a morte, com identificação de doença em atividade após quimioterapia sistêmica e terapia com células-tronco de sangue periférico, confirma

a agressividade e refratariedade do LHCT e leva à constatação de que é necessário desenvolver alguma forma de tratamento para estes pacientes.

#### ■ CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

#### ■ REFERÊNCIAS

1. Falchook GS, Veja F, Dang NH, Samaniego F, Rodriguez MA, Champlin RE, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Onc*. 2009;20: 1080-1085.
2. Gaulard P, Jaffe ES, Krenacs L, Macon WR. World Health Organization Classification of Tumours/Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
3. Gribben JG, La Casce AS. Clinical manifestations, staging, and treatment of non-Hodgkin's lymphoma. In: Hoffman R, Furie B, Benz EJ, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5 ed, New York: Elsevier, 2008, p. 1397-1419.
4. Jaffe ES, Pitaluga S. The pathologic basis for the classification of non-Hodgkin's lymphomas. In: Hoffman R, Furie B, Benz EJ, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5 ed., New York: Elsevier, 2008, p. 1379-1396.
5. Farcet JP, Gaulard P, Marolleau JP, Le Couedic JP, Henni T, Gourdin MF, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta. *Blood*. 1990;75: 2213-2219.
6. Gaulard P, Bourquelot P, Kanavaros P, Haioun C, Le Couedic JP, Divine M, et al. Expression of the alpha/beta and gamma/delta T-cell receptors in 57 cases of peripheral T-cell lymphomas: identification of a subset of gamma/delta T-cell lymphomas. *Am J Pathol*. 1990;137: 617-628.
7. Belhadj K, Reyes F, Farcet J-P, Tilly H, Bastard C, Angonin R, et al. Hepatosplenic {gamma} {delta} T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 2003;102:4261-4269.
8. Brenner MB, Strominger JL, Kranger MS. The yo T cell receptor. *Adv Immunol* 1988;43:133-42.
9. Bordessoule D, Gaulard P, Mason DY. Preferential localisation of human lymphocytes bearing gamma delta T cell receptors to the red pulp of the spleen. *J Clin Pathol*. 1990;43: 461-464.
10. Bucy RP, Chen CL, Cooper MD. Tissue localization and CD8 accessory molecule expression of T gamma delta cells in humans. *J Immunol*. 1989;142: 3045-3049.
11. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
12. Macon WR, Levy NB, Kurtin PJ, Hammer RD, Glick AD, Collins RD et al. Hepatosplenic alpha beta T-cell lymphomas: a report of 14 cases and comparison with hepatosplenic gamma delta T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2001;25: 285-296.
13. Suarez F, Wlodarska I, Rigal-Huguet F, Mempel M, Martin Garcia-N, Farcet JP, et al. Hepatosplenic alpha beta T-cell lymphoma: an unusual case with clinical, histologic, and cytogenetic features of gamma delta hepatosplenic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2000;24: 1027-1032.
14. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J. World Health Organization Classification of Tumours/Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2001.
15. Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia* 2000;14:991-997.
16. Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M, Greiner TC, Raffeld M, Kingma DW, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic gamma delta T-cell origin. *Blood* 1996;88:4265-4274
17. Sadahira Y, Notohara K, Manabe T. Hepatosplenic T cell lymphoma with no expression of cytotoxic molecules. *J Clin Pathol* 2003;56:631-633.
18. Wong KF, Chan JK, Matutes E, McCarthy K, Ng CS, Chan CH, et al. Hepatosplenic  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma. A distinctive aggressive lymphoma type. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 718-726.
19. Salhany KE, Feldman M, Kahn MJ, Peritt D, Schretzenmair RD, Wilson DM, et al. Hepatosplenic  $\gamma\delta$  T cell lymphoma: ultrastructural, immunophenotypic, and functional evidence for cytotoxic T lymphocyte differentiation. *Hum Pathol* 1997; 28: 674-685.
20. Ohno T, Komada F, Yamaguchi M, Oka K, Nishii K, Tsuda M, et al. Gamma-delta T-cell lymphoma with hepatosplenomegaly: report of a case. *Int J Hematol* 1993; 57: 269-276.
21. Mastovic S, Ratech H, Ware RE, Moore JO, Borowitz MJ. Hepatosplenic T-cell lymphoma: an unusual case of  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma with a blast-like terminal transformation. *Hum Pathol* 1994; 25: 102-108.
22. Dommann-Scherrer CC, Kurer SB, Zimmermann DR, Odermatt BF, Dours-Zimmermann MT, Briner J, et al. Occult hepatosplenic T- $\gamma\delta$  lymphoma. Value of genotypic analysis in the differential diagnosis. *Virchows Arch* 1995; 426: 629-634.