








# HEPATOESPLENOMEGALIA POR LINFOMA HEPATOESPLÊNICO DE CÉLULAS T GAMA DELTA – RELATO DE CASO

## HEPATOESPLENOMEGALIA BY HEPATOSPLENIC GAMMA DELTA T-CELL LYMPHOMA – CASE REPORT

Lucas Garcez Novaes **Piccinato**<sup>1</sup> , Isabela Pereira Almeida de **Jesus**<sup>2\*</sup> , Fernando de Oliveira **Dutra**<sup>1,2</sup> , Tiago Negrão **Lopes**<sup>1</sup> , Eduarda Belasque **Vriesmann**<sup>3</sup> , Natália Cesário de **Almeida**<sup>3</sup> , Adorísio **Bonadiman**<sup>2,3</sup> 

<sup>1</sup>Rede de Assistência à Saúde Metropolitana, Sarandi, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Memorial Uningá, Maringá, PR, Brasil.

<sup>3</sup>UNINGÁ - Centro Universitário Ingá, Maringá, PR, Brasil.

\*isabelapaj@hotmail.com

### RESUMO

Este relato descreve um caso de linfoma hepatoesplênico de células T gama delta (LHCTGD), uma neoplasia rara e de rápida progressão, derivada principalmente de células T citotóxicas. O pico de incidência é em adultos jovens, na faixa etária de vinte a vinte e cinco anos, sendo mais prevalente no sexo masculino. Clinicamente os pacientes podem apresentar dor abdominal, fraqueza, hepatoesplenomegalia e trombocitopenia acentuada, além de sintomas sistêmicos e ausência de linfadenopatia. Na avaliação bioquímica é possível observar: aumento das transaminases e da fosfatase alcalina, anemia, pancitopenia e o aumento do nível de lactato desidrogenase. No que se refere ao tratamento, ainda são necessários mais estudos, atualmente, dispomos desde procedimentos cirúrgicos (esplenectomia) até esquemas quimioterápicos e transplante de células tronco hematopoiéticas. Este relato traz o caso de um paciente de 24 anos, do sexo masculino diagnosticado com linfoma hepatoesplênico de células T gama delta e também uma revisão de literatura realizada sobre o tema.

**Palavras-chave:** Esplenectomia. Esplenomegalia. Linfoma de células T.

### ABSTRACT

This report describes a case of hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma (LHCTGD) is a rare and rapidly progressing neoplasm, derived mainly from cytotoxic T cells. The peak incidence is in young adults, aged twenty to twenty-five years, being more prevalent in males. Clinically, patients may present abdominal pain, weakness, hepatosplenomegaly and marked thrombocytopenia, as well as systemic symptoms and absence of lymphadenopathy. In biochemical assessment is possible to observe: an increase in transaminases and alkaline phosphatase, anemia, pancytopenia and increased levels of lactate dehydrogenase. Regarding treatment, further studies are still needed, currently we have surgical intervention (splenectomy), chemotherapy regimens and hematopoietic stem-cell transplantation. This report presents the case of a 24-year-old male patient diagnosed with gamma delta T-cell hepatosplenic lymphoma and also a literature review carried out on the topic.

**Keywords:** Splenectomy. Splenomegaly. T Cells lymphoma.

## INTRODUÇÃO

O linfoma hepatoesplênico de células T gama delta (LHCTGD) é considerado uma patologia rara e de comportamento agressivo, que se origina dos linfócitos gama-delta. O primeiro relato foi descrito na literatura em 1990 e desde então foram registrados aproximadamente 100 novos casos. Tem o pico de incidência em jovens do sexo masculino, na faixa etária de vinte a vinte e cinco anos (FALCHOOK *et al.*, 2009). Este linfoma é definido pela proliferação maligna de células T nos sinusoides do fígado e sinusoides e polpa vermelha do baço e medula óssea.

O fenótipo de células T frequentemente exposto é CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD5<sup>-</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, com expressão de receptor célula T gama delta ou alfa beta (FOPPOLI; FERRERI, 2015). Baseado nas diferenças regionais do receptor, a população de células T gama delta pode ser dividida nas subpopulações Vdelta1 e Vdelta2. Sendo as células T Vdelta1 encontradas principalmente no intestino, ao passo que as células T Vdelta2 distribuem-se na pele, amígdalas e linfonodos. Em referência as anormalidades citogenéticas associadas, inclui-se o isocromossomo 7q com ou sem trissomia do 8 (GOWDA; FOSS, 2019).

Alguns fatores, como imunossupressão crônica e exposição antigênica prolongada, favorecem o crescimento descoordenado de linfócitos T gama-delta resultando no desenvolvimento de linfomas que expressam receptor de célula T (RCT) gama-delta (FOPPOLI; FERRERI, 2015). Clinicamente pacientes podem apresentar sintomas B, que são: febre de origem desconhecida, suores noturnos e perda de peso maior que 10%. Além destes, a hepatoesplenomegalia acentuada e ausência de linfadenopatias aumentam a suspeição diagnóstica.

O tratamento engloba desde a intervenção cirúrgica com a esplenectomia, a fim de controlar a trombocitopenia e também auxiliar no diagnóstico (FALCHOOK *et al.*, 2009). Até sessões de quimioterapia e em casos específicos, transplante de medula óssea (TEY *et al.*, 2008). Este relato aborda o caso de paciente adulto jovem, do sexo masculino com diagnóstico de linfoma hepatoesplênico de células T gama delta e uma revisão de literatura sobre o tema.

## RELATO DE CASO

Para a realização deste trabalho tivemos consentimento do paciente envolvido para publicação dos dados clínicos e progressão da doença.

Paciente masculino, 24 anos de idade, deu entrada no hospital em abril de 2019, com queixa álgica de forte intensidade em região de hipocôndrio esquerdo, associado à anorexia, perda ponderal de 31Kg - em aproximadamente dois meses - e distensão abdominal. Ao exame físico, apresentava-se com abdome globoso, indolor a palpação e grande massa palpável em hipocôndrio e flanco esquerdos, sem sinais de irritação peritoneal. Na admissão hospitalar foram solicitados exames de imagem e laboratoriais, sendo estes discriminados na Tabela 1.

O estudo de imagem com tomografia computadorizada (TC) do abdome total (Figura 1) revelou hepatoesplenomegalia, com o baço medindo 34,1cm (crânio-caudal) X 24,0cm (ântero-posterior) X 16,6cm (lâtero-lateral), exercendo efeito de massa e desviando as estruturas adjacentes, com áreas hipodensas de permeio que podem ser compatíveis com infarto esplênico. Além de ausência tanto de linfonomegalias retroperitoneais e pélvicas, quanto de líquido livre na cavidade peritoneal.

O paciente foi submetido a biópsia percutânea do baço por agulha grossa, durante o internamento. Realizada TC de abdome total de controle (Figura 2) que demonstrou presença de hematoma periesplênico, porém, o paciente apresentava sinais vitais estáveis. Optado por manter conduta conservadora. No decorrer da internação, o paciente manteve-se bem clinicamente e sem queda de hemoglobina. Assim, recebeu alta hospitalar com retorno ambulatorial para avaliação do resultado da biópsia, a qual evidenciou proliferação linfoide/mielóide atípica com extensa necrose, em parênquima esplênico.

**Tabela 1** - Exames laboratoriais solicitados

Exames	Resultado
Hemoglobina	11,3 g/dL
Hematócrito	34,7%
Leucócito	6000/mm <sup>2</sup>
Bastonetes	4%
Amilase	92 U/L
Bilirrubina Total	0,69 mg/dL
Bilirrubina Direta	0,33 mg/dL
Bilirrubina Indireta	0,36 mg/dL
Albumina	3,94 U/L
Fosfatase alcalina	164 U/L
Gama GT	88 U/L
Potássio	4,0 meq/L
Proteína T	7,73 g/dL
Globulina	3,79 g/dL
Sódio	138 mEq/L
TGO	181 U/L
TGP	61 U/L
TAP	81,7%
Ureia	24 mg/dL
INR	1,09
KPTT	30s
Creatinina	1,08 mg/dL

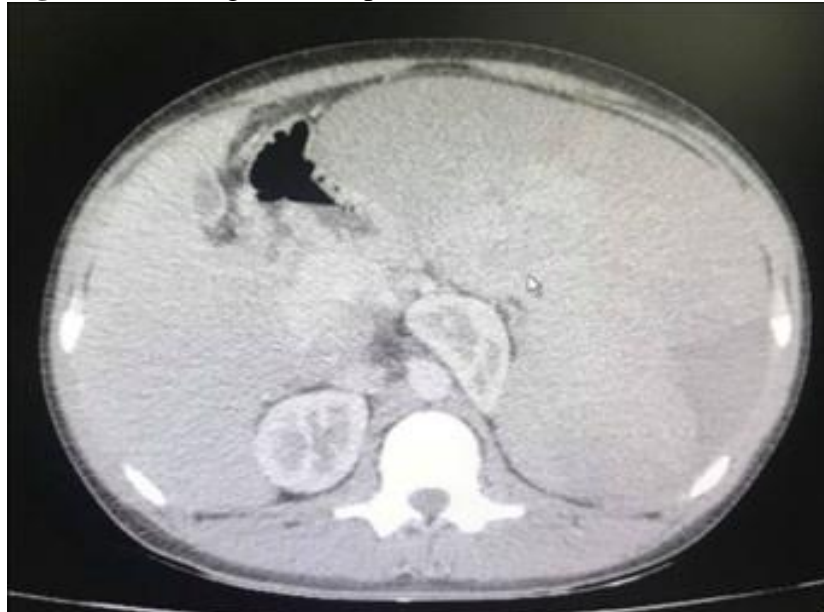
**Fonte:** os autores.

**Figura 1** - Tomografia computadorizada de abdome total

**Notas:** TC abdome com contraste mostrando hepatoesplenomegalia. Exercendo efeito de massa, com áreas hipodensas de permeio. Ausência de linfonodomegalias retroperitôneas ou pélvicas.

**Fonte:** os autores.

**Figura 2** - Tomografia computadorizada de abdome total



**Notas:** TC abdome total com contraste realizada após biópsia guiada. Demonstrando presença de hematoma em região periesplênica.

**Fonte:** os autores.

Alguns dias após alta hospitalar, o paciente retornou devido piora clínica, apresentando dor abdominal, anemia (hemoglobina 9,4 g/dL), e plaquetopenia. Durante avaliação médica, constatou-se risco iminente de ruptura esplênica relacionado ao baço de dimensões aumentadas. Diante da hipótese de hiperesplenismo e hematoma subcapsular em expansão decidiu-se indicar o tratamento cirúrgico precoce.

Na cirurgia, foi realizada incisão mediana para esplenectomia, sendo observado baço com grandes dimensões ocupando todo flanco esquerdo do paciente até a região pélvica, com presença de hematoma subcapsular volumoso. O procedimento cirúrgico ocorreu sem intercorrências, com ligadura adequada de todos os vasos, conforme ilustra a Figura 3.

**Figura 3** - Ilustrações do momento da esplenectomia

**A**



**B**



**C**



**Notas:** A: Incisão mediana xifopúbica evidenciando baço de dimensões aumentadas. B: Ligadura dos vasos do hilo esplênico. C: Foto da peça cirúrgica.

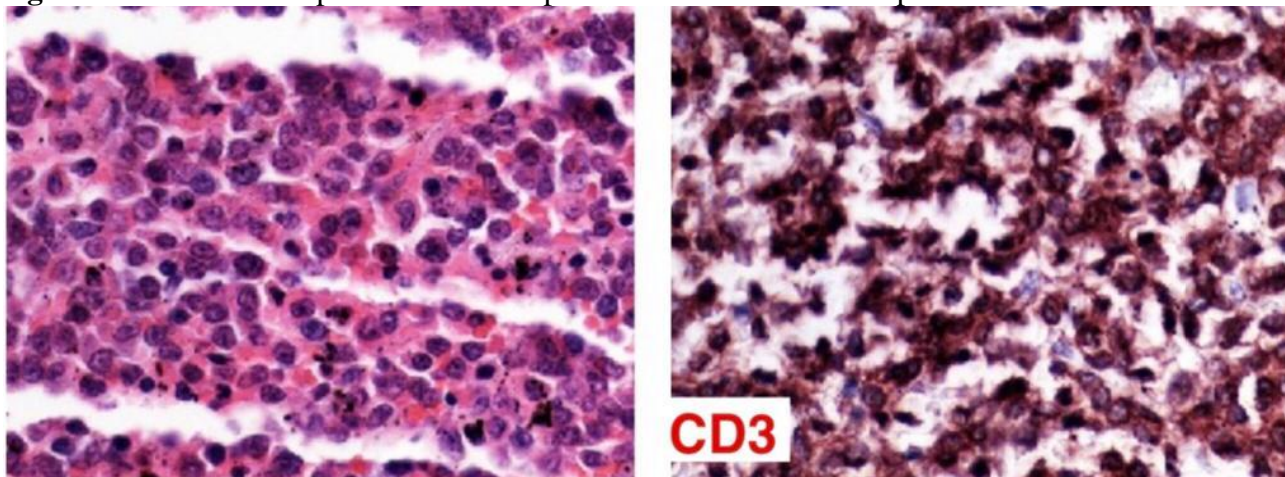
**Fonte:** os autores.

Paciente no pós operatório foi encaminhado à Unidade de Terapia Intensiva (UTI), onde permaneceu por dois dias em ventilação espontânea, hemodinamicamente estável, sem necessidade de drogas vasoativas. Os exames laboratoriais de controle, mostraram queda severa de hemoglobina para 6,5g/dL, plaquetas 120.000/mm<sup>3</sup>, Proteína C Reativa = 78 mg/L, potássio = 5,9 mEq/L, sódio = 140mEq/L, ureia = 43mg/dL e creatinina = 1,78. Efetuada transfusão de três concentrados de hemácias.

Cerca de 36 horas após a esplenectomia o paciente apresentou instabilidade hemodinâmica, taquicardia e sangramento volumoso pelo dreno abdominal (1200mL). Inicialmente, foi realizado medidas de suporte e hemotransfusão, em seguida indicado laparotomia de urgência. Durante a cirurgia foi identificado grande volume de sangue na cavidade abdominal, porém sem evidência de sangramento ativo. Seguiu-se então com lavagem exaustiva da cavidade com solução fisiológica e fechamento da incisão. No pós operatório da reabordagem, o paciente evoluiu com diminuição do débito do dreno abdominal (140mL de líquido sero-hemático), mantendo-se estável e com condições de alta hospitalar para seguimento ambulatorial. No acompanhamento ambulatorial, o mesmo progrediu sem intercorrências.

O resultado do estudo imuno-histoquímico (Figura 4) revelou tratar-se de Linfoma T (CD3+) com imunofenótipo CD3+/CD4+/CD8- (Quadro 1). Enviado coleta de sangue periférico para imunofenotipagem que mostrou painel de 23% de linfócitos T maduros de fenótipo normal, TCR  $\gamma\delta$  positivos, CD4, CD5 e CD8 negativos, sugestiva de linfoma T Gamma Delta primário. Além de 22% de monócitos maduros e 0,03% de células precursoras mieloides, corroborando mais uma vez com o diagnóstico de linfoma gama-delta de células T.

**Figura 4** - Produto de esplenectomia e biópsia de linfonodo de hilo esplênico



**Notas:** Parênquima esplênico apresentando expansão da polpa vermelha às custas de infiltração por linfócitos T atípicos pequenos a médios. Presença de extensas áreas de necrose. Alguns blocos de parafina demonstram linfonodos parcialmente alterados por linfócitos T atípicos de morfologia semelhante. O estudo imuno-histoquímico, realizado no baço, demonstrou que os linfócitos T atípicos apresentam imunopositividade para CD3 (imagem da direita), com coexpressão para CD4, TIA-1, TCR-delta e negatividade para CD8.

**Fonte:** Laboratório Bacchi.

Com o diagnóstico de malignidade confirmado pelo estudo histopatológico, o paciente foi encaminhado para o serviço com referência em oncologia para seguimento de condutas. Na avaliação oncológica, devido risco de lise tumoral e progressão de doença para fígado foi optado por realizar primeiramente quimioterapia citorrredutora seguido do protocolo CODOX M IVAC, além da tipagem HLA para transplante halogênico em 1ª remissão. A biopsia medular evidenciou medula óssea hiperclular às custas da hiperplasia mielóide com neutrófilos e células grandes sugestivas de células mielóides imaturas.

Paciente segue realizando o protocolo CODOX M IVAC em excelente estado geral até a presente data, agosto de 2019.

**Quadro 1** - Estudo imuno-histoquímico. Resultados individuais para os marcadores estudados estão sumarizados na tabela a seguir. Os resultados especificados dizem respeito as células de interesse no contexto de cada caso

<b>Anticorpos</b>	<b>Clone</b>	<b>Resultado</b>
Ki-67 – Antígeno de proliferação celular	M1B1	<b>Positivo</b>
CD3 – receptor de linfócitos T (cadeia épsilon)	SP7	<b>Positivo</b>
CD20 – antígeno de linfócitos B	L26	Negativo
CD30 – antígeno Ki-1	Ber-H2	Negativo
CD138 – antígeno de Plasmócitos	MI15	Negativo
Cadeia leve de imunoglobulina Kappa	A8B5	Negativo
Cadeia leve de imunoglobulina Lambda	EP172	Negativo
Ciclina- D1 – proteína reguladora do ciclo celular (bcl-1)	SP4	Negativo
Mieloperoxidase (células de linhagem mielocitocítica)	MPO-7	Negativo
CD4 – antígeno de células T auxiliares	4B12	<b>Positivo</b>
CD8 – antígeno de células T citotóxicas	C8/144B	Negativo
TCR –Beta (Imuno)	8 A3	Negativo
TCR- Delta, receptor antigênico de célula T delta, clone H-41	H-41	<b>Positivo</b>
CD56- antígeno de células NK e subpopulação de linfócitos T	123C3	Negativo
Granzima B	GrB-7	Negativo
Antígeno TIA-1, associado a células NK	2G9	<b>Positivo</b>
Deoxinucleotidil-transferase (TdT)	EP266	Negativo

**Fonte:** Laboratório Bacchi.

## DISCUSSÃO

O linfoma hepatosplênico de células T gama delta, se desenvolve a partir de precursores tímicos CD4- / CD8- . As células tumorais concentram-se no baço, seios da medula óssea e sinusóides do fígado (KRISHNAN; LUNNING, 2019).

Esses linfócitos se comportam como células citotóxicas, simulando de alguma maneira as células natural killer (NK) em sua função de precursoras na resposta imune inata inespecífica. Também são capazes de efetuar rearranjos no receptor de células T (RCT), fenômeno que contribui para a evolução clonal do linfoma hepatosplênico de células T (LHCT), mutações de eventos que expressam a gênese da doença. A respeito da imuno-histoquímica, observa-se CD2 +, CD3 +, CD4-, CD5-, CD7 +-, CD8- e gama delta ou alfa beta que expressam o fenótipo de células T. A maior parte dos casos de LHCT é da variante gama delta (50-85%). Trissomia 8 e isocromossomo 7q são as anormalidades citogenéticas comuns identificadas na doença (FALCHOOK *et al.*, 2009; GOWDA; FOSS, 2019; KRISHNAN; LUNNING, 2019).

Devido essa distribuição extranodal das células malignas, o LHCTGD recebeu em 2008 uma classificação distinta pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A incidência dessa neoplasia é inferior a 1% em relação a todos os subtipos de linfomas periféricos de células T. Acomete adultos jovens entre vinte e vinte e cinco anos, com predileção para o sexo masculino (10:1). Tem um prognóstico reservado, com uma taxa de sobrevida global em 5 anos de apenas 7% (FALCHOOK *et al.*, 2009; KRISHNAN; LUNNING, 2019; OKUNI *et al.*, 2019).

Condições de risco para desenvolvimento do LHCTGD são: imunossupressão crônica e exposição antigênica prolongada. Nos pacientes pós transplantados de órgãos sólidos, os RCT gama

delta representam a maioria dos distúrbios linfoproliferativos de células T (FALCHOOK *et al.*, 2009; KRISHNAN; LUNNING, 2019).

O quadro clínico do linfoma de células T gama delta é marcado pela ausência de linfadenopatia, seguida de sintomas constitucionais e, principalmente, aumento do volume hepático e esplênico (OKUNI *et al.*, 2019). A avaliação bioquímica demonstra anemia, pancitopenia e elevação das transaminases, lactato desidrogenase e fosfatase alcalina. A trombocitopenia é constantemente observada e pode indicar progressão da doença (FALCHOOK *et al.*, 2009; FOPPOLI; FERRERI, 2015; KRISHNAN; LUNNING, 2019).

Nos dias atuais, o estudo histológico da medula óssea com avaliação imunofenotípica, análise do sangue periférico com imuno-histoquímica e também biópsia hepática são modalidades aliadas ao diagnóstico. Histologicamente, as células neoplásicas têm núcleo redondo com cromatina nuclear dispersa, citoplasma basofílico grande, pálido e agranular. O imunofenótipo geralmente define células T 'duplas negativas' (CD4- e CD8-), relacionadas a CD2 +, CD3 +, CD5<sup>+</sup>, CD7 +, RCT gama delta + (OKUNI *et al.*, 2019).

Propõe-se que o isocromossomo 7q possa ser o evento citogenético inicial, enquanto as demais anormalidades genéticas como a perda do cromossomo Y ou trissomia do 8 se desenvolvem durante a evolução da doença. Na macroscopia o baço é acentuadamente aumentado (pesando até 6500g) e mostra uma superfície de corte marrom (FALCHOOK *et al.*, 2009; GOWDA; FOSS, 2019).

O tratamento mais utilizado é o regime CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) com resultados favoráveis em 30-45%. Pacientes que obtêm remissão completa da doença em um primeiro momento, têm um intervalo médio de quatro meses até apresentarem uma recidiva, marcada por crescimento acelerado e menor resposta ao tratamento convencional (FOPPOLI; FERRERI, 2015; KRISHNAN; LUNNING, 2019).

Voss *et al.* (2008) realizaram um estudo com 14 pacientes portadores de LHCTGD, em que todos apresentavam doença em estágio IV e idade média de trinta e seis anos. Observou-se melhores resultados com a terapia de indução não-CHOP, que são métodos baseados em ifosfamida, incluindo juntamente com esse composto etoposídeo e carboplatina ou etoposídeo e citarabina em altas doses. Oito destes pacientes foram submetidos à terapia não-CHOP e cinco deles alcançaram remissão, prosseguindo para o transplante células tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo ou alogênico. O TCTH pode ser oferecido para pacientes selecionados com objetivo de prolongar o período de remissão. Entretanto, quando há recidivas pós-transplante usualmente estão associadas a pior prognóstico. A realização da esplenectomia é pertinente para o controle da trombocitopenia, diminuindo o risco de rotura espontânea do baço (FALCHOOK *et al.*, 2009; KRISHNAN; LUNNING, 2019).

## CONCLUSÃO

O linfoma hepatosplênico de células T gama delta é uma doença rara, de prognóstico reservado. O atraso diagnóstico muitas vezes, está relacionado a ausência de sintomas específicos da doença. Sendo assim, diante de paciente jovem do sexo masculino, com quadro de trombocitopenia e hepatoesplenomegalia a hipótese diagnóstica de LHCTGD deve ser levantada. Em relação ao arsenal terapêutico disponível atualmente, novos estudos se fazem necessário, objetivando melhorar a expectativa e qualidade de vida destes pacientes.

## REFERÊNCIAS

FALCHOOK, G. S. *et al.* Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. **Annals of Oncology**, v. 20, n. 6, p. 1080-1085, 2009.

FOPPOLI, M.; FERRERI, A. J. M. Gamma-delta t-cell lymphomas. **European Journal of Haematology**, v. 94, n. 3, p. 206-218, 2015.

GOWDA, L.; FOSS, F. Hepatosplenic T-Cell Lymphomas. In: QUERFELD C.; ZAIN J.; ROSEN S. T-Cell and NK-Cell Lymphomas. **Cancer Treatment and Research**, v. 176. Springer, Cham, 2019.

KRISHNAN, M.; LUNNING, M. Hepatosplenic g-d T-Cell Lymphoma: Who Is on Your Speed Dial? **Journal of Oncology Practice**, v. 15, n. 6, p. 307-312, 2019.

OKUNI, M. *et al.* Successful Bridging Chemotherapy with Gemcitabine, Carboplatin, and Dexamethasone before Unrelated Stem Cell Transplantation for Hepatosplenic T-cell Lymphoma. **Internal Medicine Advance Publication**, v. 58, p. 707-712, 2019.

TEY, SIOK-KEEN. *et al.* Post-transplant hepatosplenic T-cell lymphoma successfully treated with hyperCVAD regimen. **American Journal of Hematology**, v. 83, n. 4, p. 330-333, 2008.

VOSS, M. H. *et al.* Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: A single institution experience. **Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia**, v. 13, n. 1, p. 8-14, 2013.