

Uma Associação Rara de um Linfoma Raro

Rare Association of a Rare Lymphoma

Rodolfo Gomes¹ , Joana Filipa Oliveira¹ , Inês Mendes¹ , Gonçalo Gerardo² , Bárbara Sousa Picado¹ ,
Fernando Martos Gonçalves¹ 

Resumo:

O linfoma de grandes células B tipo intravascular é uma entidade rara, caracterizada pela invasão tumoral do lúmen dos pequenos vasos de vários órgãos. A enorme variabilidade clínica desta doença e o seu difícil diagnóstico condicionam um mau prognóstico, sobretudo quando há envolvimento do sistema nervoso central e/ou se trata da variante asiática associada à síndrome hemofagocítica. Apresentamos o caso de um homem caucasiano de 52 anos internado para estudo de pancitopenia e sintomas B. Após estudo extenso, a biópsia de um nódulo hepático permitiu o diagnóstico raro de linfoma difuso de grandes células B tipo intravascular de alto grau variante 'asiática'. Como intercorrência, destaca-se envolvimento neurológico, um factor habitualmente refractário à quimioterapia sistémica.

Palavras-chave: Linfo-Histiocitose Hemofagocítica; Linfoma Difuso de Grandes Células B; Pancitopenia.

Abstract:

Intravascular large B-cell lymphoma is a rare entity, characterized by growth of lymphoma cells in the lumina of small vessels of various organs. Its large clinical variability and difficulty in diagnosis leads to a poor prognosis, mainly if there is central nervous system involvement and/or it is an Asian variant associated with hemophagocytic syndrome. We present a 52-year-old Caucasian male admitted to investigate pancytopenia and B symptoms. After an extensive study, a liver nodule was biopsied and allowed the rare diagnosis of an Asian variant intravascular large B cell lymphoma. Intercurrent neurological involvement is a factor usually refractory to systemic chemotherapy.

Keywords: *Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic; Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse; Pancytopenia.*

Introdução

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

²Serviço de Anatomia Patológica, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

A apresentação clínica dos linfomas não Hodgkin (LNH) tem uma enorme variabilidade de acordo com o tipo de linfoma e os órgãos envolvidos por este. Cerca de 40% dos doentes apresenta os chamados sintomas B, como seja febre, perda ponderal ou sudorese nocturna, sendo mais comuns nos doentes com histologias agressivas sobretudo se envolvimento hepático e extraganglionar.¹ A existência de anemia, trombocitopenia ou leucopenia inexplicadas pode ocorrer devido a infiltração medular extensa, hiperesplenismo ou destruição imune; de qualquer forma, não só o LNH é uma causa pouco comum de pancitopenia como a evidência de várias citopenias em simultâneo nos doentes com LNH é rara, sendo este inclusive um factor de pior prognóstico.^{2,3} Hipercalcémia, hiperuricemia, lactato desidrogenase (LDH) elevada e pico de imunoglobulina monoclonal são outras alterações analíticas a ter em consideração no estudo destes doentes.

O linfoma difuso de grandes células B é o subtipo histológico mais comum de LNH, sendo responsável por 25% destes. A incidência na Europa é de 5 casos por 100 000 pessoas por ano, sendo mais comum nos indivíduos caucasianos e nos homens. No entanto, esta categoria diagnóstica é muito heterogénea, sendo agora reconhecidos um número variado de entidades clinicopatológicas.^{4,5} O linfoma difuso de grandes células B intravascular (LDGCBIV) é um subtipo raro de linfoma de grandes células B extranodal, com uma incidência estimada em <1 caso por 1 000 000 de pessoas por ano; é caracterizado pela proliferação de células no lúmen de pequenos vasos, sobretudo capilares e vénulas pós-capilares, sem células linfóides circulantes nem uma massa tumoral extravascular óbvia.⁶

Caso Clínico

Homem caucasiano de 52 anos, com história pessoal de doença pulmonar obstrutiva crónica com elevada carga tabágica (80 UMAs) e internamento hospitalar aos 28 anos por miopericardite vírica. Dos antecedentes familiares a salientar que o pai faleceu por neoplasia do pâncreas e a mãe por ruptura de aneurisma da aorta.

Internamento prévio cerca de 4 meses antes do episódio actual por quadro de astenia e perda ponderal, cujo estudo se revelou inconclusivo, nomeadamente: análises com ligeira pancitopenia (hemoglobina 10,9 g/dL; leucócitos 3380/ μ L; plaquetas 10000/ μ L), proteinograma com alteração da conformação da região γ (19,5%) e β_2 -microglobulina aumentada (5,95 mg/L); mielograma com discreta plasmocitose e

Tabela 1: Avaliação analítica.

Hemoglobina	8,0 g/dL (13,0-17,5)	Velocidade de sedimentação	57 mm/h (<20)	Vitamina B12	430 ng/L (211-911)	Amilase	49 U/L (28-100)
VGM	84 fL (80-100)	Tempo de protrombina	13,3 s (10,6-13,5)	Folatos	11,9 ng/mL (>5,4)	Lipase	50 U/L (13-60)
Leucócitos	1200 / μ L (4000-10000)	INR	1,15 (variável)	Triglicéridos	325 mg/dL (<150)	Sódio	133 mmol/L (136-145)
Neutrófilos	510 / μ L (2000-7000)	aPTT	26,6 s (21,4-31,2)	Bilirrubina total	0,59 mg/dL (<1,20)	Potássio	5,0 mmol/L (3,5-5,1)
Eosinófilos	0 / μ L (<500)	Glicose	93 mg/dL (74-106)	Aspartato aminotransferase	45 U/L (<40)	Cloro	100 mmol/L (98-107)
Basófilos	10 / μ L (<100)	Ureia	53 mg/dL (13-43)	Alanina aminotransferase	27 U/L (<41)	Proteína C reactiva	6,63 mg/dL (<0,50)
Linfócitos	620 / μ L (1000-3000)	Creatinina	2,00 mg/dL (0,70-1,20)	Fosfatase alcalina	150 U/L (40-130)	Proteínas totais	6,4 g/dL (6,4-8,3)
Monócitos	60 / μ L (200-1000)	Ferro	24 μ g/dL (33-193)	γ -glutamil transferase	75 U/L (10-71)	Albumina	3,1 g/dL (3,5-5,2)
Plaquetas	8200 / μ L (150000-400000)	Ferritina	3351 μ g/L (20-250)	Lactato desidrogenase	1061 U/L (85-227)	β_2 micro globulina	8,68 mg/L (0,90-2,00)

O doente ficou novamente internado para esclarecimento de quadro constitucional e pancitopenia, tendo sido realizada nova TC toraco-abdominopélvica Fig.1 que mostrou nódulo pulmonar sólido do lobo superior esquerdo com 5 mm, lâmina de derrame pericárdico, ligeiro derrame pleural bilateral, fígado com múltiplas imagens nodulares hipodensas, esplenomegália 18 cm e formações ganglionares hilares hepáticas sendo a maior com 11 mm. Foi realizada broncofibroscopia que evidenciou apenas sinais inflamatórios generalizados da árvore brônquica, sendo o lavado broncoalveolar e as biópsias brônquicas negativos para células neoplásicas. Atendendo a queixas de tosse produtiva, febre, elevação de parâmetros inflamatórios e alterações encontradas na broncofibroscopia, cumpriu antibioterapia empírica com amoxicilina/ácido clavulânico e azitromicina com regressão do quadro respiratório. Os exames microbiológicos do lavado broncoalveolar e das secreções brônquicas foram negativos.

biópsia óssea com alterações histopatológicas reactivas; endoscopia digestiva alta com esofagite de refluxo grau A, duodenite erosiva e gastrite crónica com actividade moderada (biópsias gástricas mostraram associação com *Helicobacter pylori* pelo que fez erradicação com sucesso) e colonoscopia total inconclusiva por má preparação, mas sem alterações endoscópicas grosseiras; tomografia computadorizada (TC) toraco-abdominopélvica mostrou apenas nódulo inespecífico da suprarrenal direita.

Readmitido por quadro com 2 dias de evolução caracterizado por febre, astenia e sudorese nocturna. À admissão, estava normotenso (PA 111/71 mmHg), mas taquicárdico (FC 115 bpm) e febril (TT 39,6°C); ao exame objectivo, destacava-se ligeira esplenomegália palpável (confirmada por ecografia) e discreto edema pretibial bilateral, mas sem adenopatias palpáveis nem alterações à auscultação cardiopulmonar. Da avaliação analítica da admissão, salientava-se pancitopenia com franco agravamento face ao internamento prévio, disfunção renal de novo, ferropenia com hiperferritinemia, esfregaço de sangue periférico com algumas células atípicas e lactato desidrogenase (LDH), β_2 -microbulina e proteína C reactiva aumentadas (Tabela 1). Sedimento urinário sem alterações de relevo.

Excluídas causas infecciosas, nomeadamente pelos vírus da imunodeficiência humana, das hepatites B e C, de Epstein-Barr e Parvovirus B19, bem como tuberculose.

Face à pancitopenia, repetiu mielograma com quadro morfológico compatível com anemia da doença crónica/causa mista e biópsia óssea com medula hiper celular 80% e alterações mielodisplásicas inespecíficas. A imunofenotipagem do sangue periférico não detectou células com características imunofenotípicas de neoplasia linfóide (CD19+ 5,3%; CD19+/CD5+ 11,7%; lambda-/k+/CD19+ 61,1%; lambda+/k-/CD19+); o proteinograma mostrou um pico de base alargada na região gama, cuja imunofixação sérica revelou perfil policlonal IgG/Kappa (IgG 1660 mg/dL; IgA 178 mg/dL; IgM 78 mg/dL; IgD 39,0 KU/L; IgE 125,2 UI/mL). Face a estes achados persistentemente inconclusivos, foi realizada biópsia ecoguiada de uma das lesões hepáticas que foi compatível com linfoma difuso de grandes células B CD20+, de alto grau e crescimento predominantemente intravascular (Fig. 2).

Como intercorrência durante o internamento, quadro de desorientação e letargia tendo realizado TC crânio-encefálica (Fig. 3) com descrição de hipodensidade focal corticosubcortical parietal direita sugestiva de área de edema

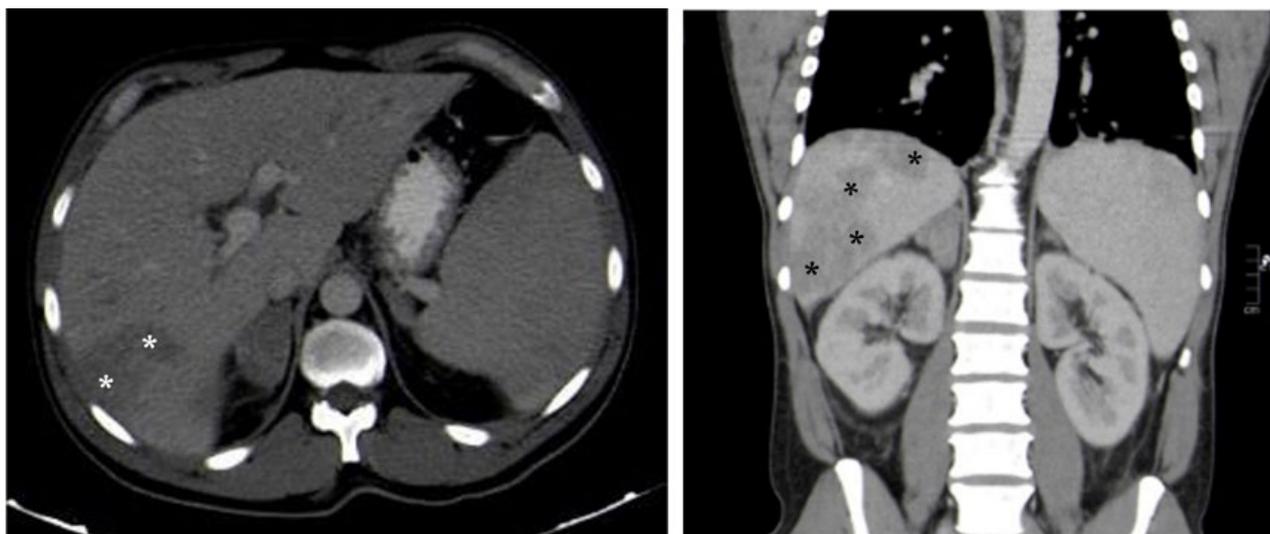


Figura 1: TC toraco-abdominopélvica em corte axial (à esquerda) e coronal (à direita), evidenciando múltiplas imagens nodulares hipodensas hepáticas (*).

vasogénico/lesão expansiva intracraniana, pelo que iniciou dexametasona com ligeira melhoria neurológica. Fez ressonância magnética crânio-encefálica que evidenciou lesão grosseiramente arredondada, em topografia parietal direita, hipointensa em T2 (de acordo com hiper celularidade típica de linfoma), com captação intensa e relativamente

homogénea do produto contraste, sem restrição à difusão hídrica, circundada por halo de edema vasogénico extenso, a determinar efeito de massa com uma ligeira moldagem do átrio e corno occipital do ventrículo lateral direito, coexistindo incipiente desvio contralateral da linha média. Realizada ainda punção lombar com hiperproteínorráquia (142,4 mg/

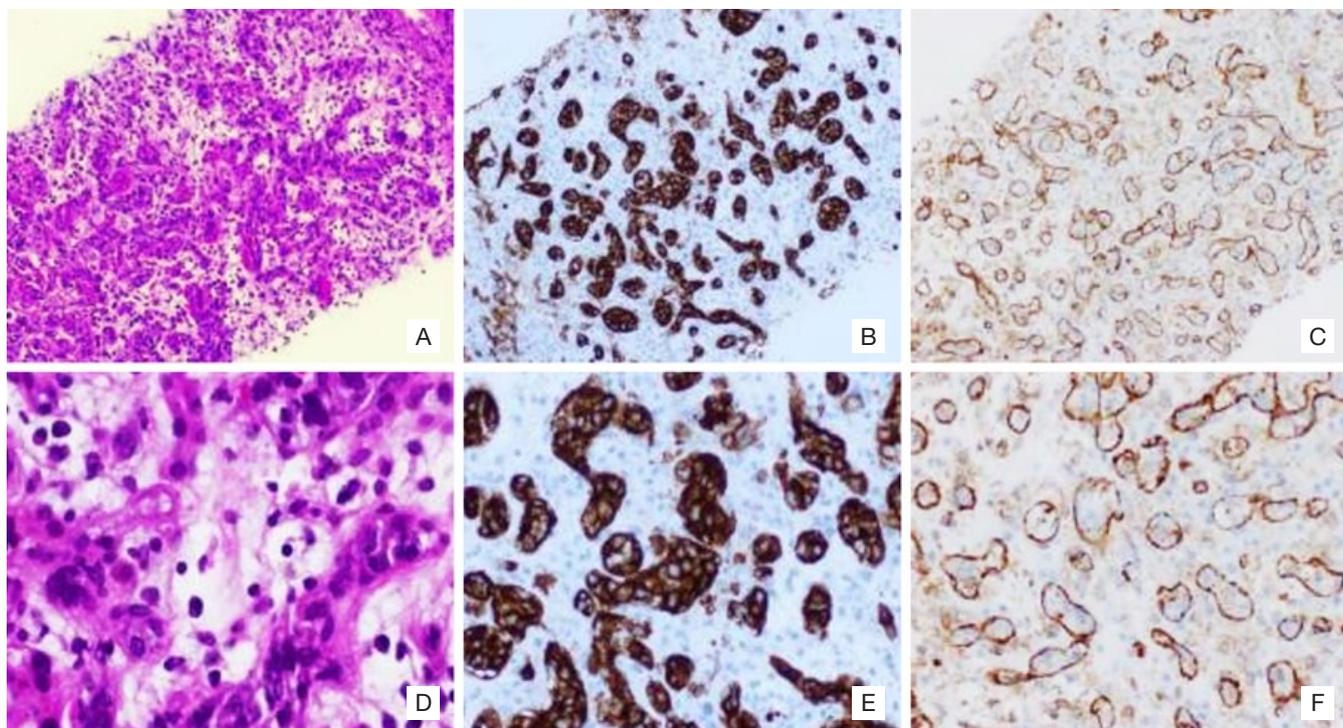


Figura 2: Lumens vasculares preenchidos principalmente por linfócitos B neoplásicos, predominantemente semelhantes a centroblastos, evidenciado em hematoxilina e eosina com ampliação 40x (A) e 200x (B); As células LDGCBIV apresentam um imunofenótipo de célula B madura periférica com expressão forte e constante de CD20 em quase todos os casos, evidenciado em amplificação 40x (C) e 100x (D); Revestimento endotelial dos vasos afetados pela neoplasia, evidenciado com marcação de CD31 por imunohistoquímica em ampliação 40x (E) e 100x(F).^{7,8}

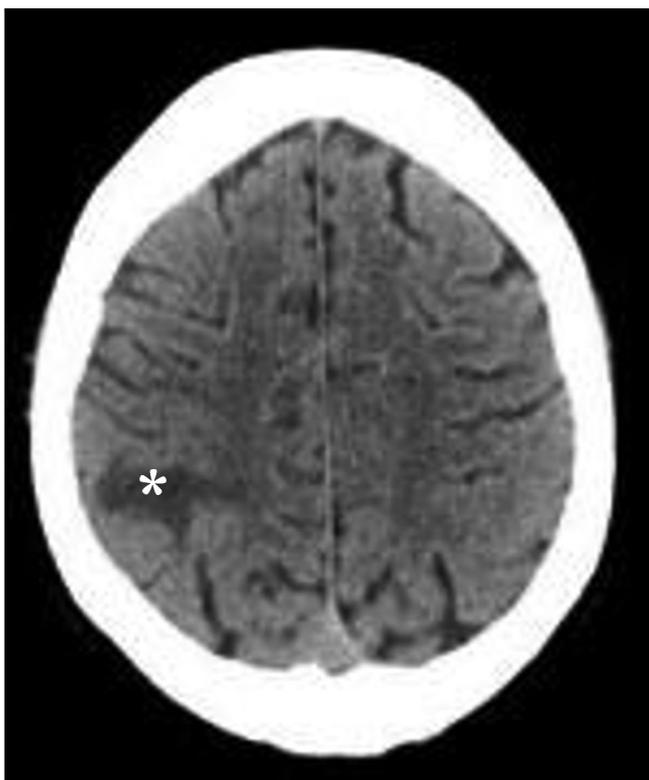


Figura 2: TC crânio-encefálica em corte transversal, evidenciando área cortico-subcortical parietal direita hipodensa (*).

dL) e raros linfócitos, não foram identificadas células neoplásicas.

Dada evolução com agravamento do quadro de astenia e pancitopenia e obtenção de diagnóstico hematológico, o doente foi transferido para Serviço de Hematologia do hospital de referência, onde realizou 3 ciclos de quimioterapia sistêmica com protocolo com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) e metotrexato em alta dose, quimioterapia intratecal com metotrexato, citarabina e prednisolona e profilaxia para reativação herpética com aciclovir. Teve alta após 3 meses com melhoria clínica, mas persistência de lesão parietal esquerda. Foi admitido novamente 5 dias depois por neutropenia febril no sexto dia após o terceiro ciclo de quimioterapia sistêmica, tendo cumprido 13 dias de ganciclovir por reativação de citomegalovírus. Por evidência de progressão imagiológica da lesão parenquimatosa cerebral já conhecida e ausência de indicação para nova linha terapêutica, foi submetido a radioterapia paliativa holocraneana e em boost sobre a lesão com toxicidade aguda com radiodermite G1. Após um mês, é novamente internado por pneumonia nosocomial complicada com crises convulsivas frequentes, tendo vindo a falecer ao 19º dia de internamento, 7 meses após o diagnóstico e cerca de 1 ano após o início dos sintomas.

Discussão

O facto do LDGCBIV não apresentar células linfóides

circulantes nem uma massa tumoral extravascular óbvia, associado à sua raridade e multiplicidade de apresentações explica a dificuldade no seu diagnóstico com múltiplos achados inconclusivos nos exames complementares realizados, tal como neste caso. A idade média de diagnóstico é entre a sexta e sétima décadas de vida, não havendo diferença entre ambos os sexos, sendo que os doentes habitualmente apresentam sintomas B sem linfadenopatias e analiticamente têm anemia, alteração da função renal e elevação de vários marcadores como LDH, β_2 -microglobulina, VS e PCR; todos estes estavam presentes neste doente.^{4,11}

A obtenção de histologia é fundamental para o diagnóstico correcto do linfoma de grandes células B intravascular. Na ausência de lesões cutâneas poderão ser realizadas biópsias da pele “às cegas”, mas a melhor opção será biopsar o órgão que aparente estar envolvido, sendo a imunofenotipagem das células obtidas essencial para distinguir de tipos ainda mais raros como os envolvendo células T ou células NK^{4,5}; foi precisamente a biópsia hepática que permitiu o diagnóstico deste caso desafiante. Os *outcomes* clínicos antes do aparecimento do rituximab eram extremamente pobres, sendo que estudos mostram sobrevida sem progressão e sobrevida global aos 2 anos com quimioterapia com R-CHOP de 56% e 66% respectivamente, mas apenas 27% e 46% se quimioterapia sem rituximab.¹¹

O envolvimento do sistema nervoso central está presente numa minoria de doentes ao diagnóstico de um linfoma não Hodgkin, sendo que é mais comum em subtipos altamente agressivos (ex: linfoma Burkitt) e raro em subtipos indolentes (ex: linfoma folicular); o envolvimento do sistema nervoso periférico é extremamente raro. A presença de doença disseminada ou um valor elevado de LDH são factores de risco reconhecidos para envolvimento neurológico por um linfoma. Cerca de 2%-10% dos doentes com linfoma difuso de grandes células B terão envolvimento neurológico a qualquer altura no curso da sua doença, sendo que no subtipo de linfoma intravascular, como no caso descrito, é especialmente frequente, ocorrendo em 30%-40% dos doentes no momento do diagnóstico e em outros 25% durante o *follow-up*. Pode manifestar-se como défices neurológicos focais, crises convulsivas, demência ou neuropatia periférica, sendo que os sintomas se relacionam com a isquémia condicionada pela disfunção da microcirculação causada pela invasão pelas células tumorais.¹¹ Habitualmente a quimioterapia sistêmica não tem penetrância suficiente, pelo que é necessária a realização adicional dirigida ao sistema nervoso central ou terapia profiláctica (se não houver ainda doença); de qualquer modo, este é uma complicação grave deste tipo de linfomas com má resposta à terapêutica instituída, logo acarretando um pior prognóstico.⁹

A presença de hipersplenismo secundário parece insuficiente para explicar uma pancitopénia tão expressiva na ausência de infiltração tumoral medular identificada. Este é

um tópico de discussão interessante, sendo para isso importante distinguir os dois principais subtipos clínicos do LGCBIV. As manifestações clinicopatológicas desta doença têm uma variação geográfica, sendo definidas uma variante “ocidental” e uma variante ‘asiática’; não existe uma explicação definitiva que justifique esta diferença, mas pensa-se estar relacionada com diferenças étnicas na produção de citocinas inflamatórias (ex: níveis sIL2R são significativamente maiores na variante asiática). Enquanto os sintomas constitucionais e o envolvimento neurológico são frequentes em ambas, o envolvimento cutâneo é mais comum na variante ocidental enquanto o envolvimento gastrointestinal e a associação com síndrome hemofagocítica (SHF) são quase exclusivas da variante asiática.¹¹⁻¹³ O SHF primário é extremamente raro em adultos sendo que este fenómeno está habitualmente associado a causas infecciosas, auto-imunes ou neoplásicas; quando associado a neoplasias, são habitualmente de origem linfóide e têm um pior prognóstico. Para além, disso o SHF tem envolvimento neurológico em 30% a 73% dos doentes.¹³ Os doentes com LDGCBIV e SHF têm maior probabilidade de doença agressiva, febre, envolvimento hepatosplênico, infiltração medular e/ou citopénias. A Histiocyte Society estabeleceu 8 critérios clínicos para o diagnóstico de SHF quando não é possível estabelecer diagnóstico molecular,¹⁴ sendo a hemofagocitose um deles, mas não obrigatório nem suficiente para o diagnóstico quando isolado. Devem ser considerados então se estiverem presentes pelo menos 5 destes: febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, esplenomegália, pelo menos 2 citopénias periféricas (hemoglobina $< 9 \text{ g/dL}$; neutrófilos $< 1000/\mu\text{L}$; plaquetas $< 100000/\mu\text{L}$), hipertrigliceridemia $> 265 \text{ mg/dL}$ e/ou hipofibrinogenemia $< 150 \text{ mg/dL}$; hemofagocitose na medula óssea, baço, gânglio linfático ou fígado; actividade células NK baixa ou ausente, hiperferritinemia $> 500 \text{ ng/mL}$ (mais indicativo se $> 3000 \text{ ng/mL}$) e elevação de pelo menos 2 desvios-padrão do valor de referência do CD25 solúvel (sIL-2R).

Este doente apresenta 5 dos 8 critérios clínicos para a definição de SHF (ressalvando o valor de ferritinemia extremamente elevado), o que faz com que possamos dizer que se trata da variante ‘asiática’ de um LDGCBIV. O facto deste doente não ter família originária da Ásia torna esta associação ainda mais invulgar, uma associação raramente descrita na literatura.¹¹⁻¹³ ■

Declaração de Contribuição

RG – Escrita do artigo, aprovação da versão final a ser publicada
 FO, IM – Revisão bibliográfica, aprovação da versão final a ser publicada
 GG – Anatomia patológica, aprovação da versão final a ser publicada
 BSP, FMG - Revisão do artigo, aprovação da versão final a ser publicada
 Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida

Contributorship Statement

RG – Writing, and approval of the final version to be published

FO, IM – Bibliographic review and approval of the final version to be published

GG – Anatomical pathology and approval of the final version to be published

BSP, FMG - Review and approval of the final version to be published

All authors approved the final draft

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2023. Re-utilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Rodolfo Gomes - rodolfo.gomes@hbeatrizangelo.pt

Serviço de Medicina Interna, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
 Av. Carlos Teixeira 3, 2674-514 Loures

Recebido / Received: 2021/12/09

Aceite / Accepted: 2022/04/18

Publicado online / Published online: 2023/03/31

REFERÊNCIAS

1. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. UpToDate [accessed Jan 2022] Available at: <http://www.uptodate.com>
2. Devitt KA, Lunde JH, Lewis MR. New onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:1099-105. doi: 10.3109/10428194.2013.821703.
3. Conlan MG, Armitage JO, Bast M, Weisenburger DD. Clinical significance of hematologic parameters in non-Hodgkin's lymphoma at diagnosis. *Cancer*. 1991;67:1389-95. doi: 10.1002/1097-0142(19910301)67:5<1389.
4. Freedman AS, Aster JC, BoerAuer A. Intravascular large cell lymphoma. UpToDate [accessed Jan 2022] Available at: <http://www.uptodate.com>
5. Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, et

- al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2007;25:3168-73. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2313.
6. Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2009;10:895-902. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70140-8.
 7. Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*. 2018;132:1561-7. doi: 10.1182/blood-2017-04-737445.
 8. Charifa A, Paulson N, Levy L, Perincheri S, Lee A, McNiff JM, et al. Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Clinical and Histopathologic Findings. *Yale J Biol Med*. 2020;93:35-40.
 9. Shimada K, Murase T, Matsue K, Okamoto M, Ichikawa N, Tsukamoto N, et al. IVL Study Group in Japan. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci*. 2010;101:1480-6. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01555.x.
 10. Schwartz RA. Lymphohistiocytosis (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) Clinical Presentation. Medscape. [accessed Jan 2022] Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/986458-clinical>
 11. Hall JM, Meyers N, Andrews J. Hemophagocytosis-Related (Asian Variant) Intravascular Large B-Cell Lymphoma in a Hispanic Patient: A Case Report Highlighting a Micronodular Pattern in the Spleen. *Am J Clin Pathol*. 2016;145:727-35. doi: 10.1093/ajcp/aqw027.
 12. Fung KM, Chakrabarty JH, Kern WF, Magharyous H, Gehrs BC, Li S. Intravascular large B-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome (Asian variant) in a Caucasian patient. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5:448-54.
 13. Verma A, Sharma A, Robetorye R, Porter A, Hilal T. Intravascular Large B-cell Lymphoma Associated with Systemic and Central Nervous System Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report. *Perm J*. 2020;24:19.105. doi: 10.7812/TPP/19.105.
 14. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol*. 1991;18:29-33.