

## REPORTE DE CASOS

### Linfoma hepatoesplénico de células T: reporte de caso

#### Hepatosplenic T-cell lymphoma: case report

Heidy Marsiglia<sup>1</sup>, Ayslin González<sup>2</sup>, Esneida Ferreira<sup>2</sup>, Irina Tirado<sup>3</sup>

Fecha de sometimiento: 03/08/2021, fecha de aceptación: 29/10/2021

Disponible en internet: 01/12/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.818>

#### Abstract

**Introduction:** hepatosplenic T-cell lymphoma is a very infrequent type of peripheral T lymphoma, with a rapid course and a poor prognosis. It is characterized by hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, and bone marrow infiltration at diagnosis.

**Clinical Case:** the case of a 17-year-old male adolescent is presented at the Napoleón Franco Pareja Children's Hospital, with a typical presentation, diagnosed with hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma. He received two chemotherapy protocols, with no remission of the disease.

**Conclusion:** it is a neoplasm that frequently affects young adults, as in the case reported, with a very poor prognosis and an aggressive course. More studies are necessary to establish the best therapeutic strategies that increase patient survival.

**Keywords:** lymphoma, hepatomegaly, T lymphocytes, splenomegaly, Pediatrics

#### Resumen

**Introducción:** el linfoma hepatoesplénico de células T es un tipo de linfoma T periférico muy infrecuente, de curso rápido y mal pronóstico. Está caracterizado por hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia e infiltración de médula ósea al diagnóstico.

**Caso Clínico:** se presenta el caso de un adolescente masculino de 17 años en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, con presentación típica, con diagnóstico de linfoma hepatoesplénico de células T gamma delta. Recibió dos protocolos de quimioterapia, sin remisión de la enfermedad.

**Conclusión:** es una neoplasia que afecta frecuentemente a adultos jóvenes como en el caso reportado, de muy mal pronóstico y curso agresivo. Más estudios son necesarios para establecer las mejores estrategias terapéuticas que incrementen la supervivencia de los pacientes.

**Palabras clave:** linfoma, hepatomegalia, linfocitos T, esplenomegalia, Pediatría.

#### Introducción

En 1981 fue descrito por primera vez un linfoma periférico de células T, poco común, denominado inicialmente linfoma hepatoesplénico gamma-delta de células T. Fue incluido en la Clasificación Europea Americana de linfomas (REAL) en 1994 (1, 2).

Posteriormente, se demostraron algunos casos donde pacientes con las mismas características clínico-patológicas mostraban fenotipo alfa-beta, por lo que el término linfoma hepatoesplénico de células T (HSTL, por su nombre en inglés) fue adoptado e incluido en la Clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (1, 3).

<sup>1</sup> Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena de Indias, Colombia

<sup>2</sup> Hemato-Oncología Pediatra, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena de Indias, Colombia

<sup>3</sup> Residente de pediatría, Corporación Universitaria Remington, Cartagena de Indias, Colombia

**Autora para correspondencia:** Irina S. Tirado. Correo electrónico: [irinasuley@gmail.com](mailto:irinasuley@gmail.com)

El HSTL es una neoplasia extranodal y sistémica perteneciente a los linfomas T periféricos. Su incidencia es extremadamente baja, encontrándose en un estudio prospectivo que incluyó 1.553 pacientes en varios centros alrededor del mundo, una incidencia del 2% (4), similar a la encontrada en el Proyecto Internacional de Linfomas de Células T del 1.4% (5), representando menos del 1% de todos los linfomas no Hodgkin. Puede afectar a pacientes de cualquier edad, pero ocurre principalmente en adultos jóvenes, con una relación hombre: mujer de 9:1, y una media de edad entre los 20-34 años (6). Aunque la mayoría de los casos ocurren de forma esporádica, aproximadamente del 10% al 20% de los pacientes afectados tienen historia de inmunocompromiso o desregulación inmunológica como enfermedad intestinal inflamatoria, trasplante de órgano u otras enfermedades hematológicas malignas (4, 5). El HSTL tiene un curso clínico agresivo, con una supervivencia que va desde los 8 meses hasta los 2 años, con media de 13 meses (7), siendo una de las tasas más bajas de todos los linfomas T periféricos -solo del 7% a los 5 años desde el diagnóstico, incluyendo pacientes que alcanzaron la remisión completa durante el curso de la enfermedad (4, 5).

Como su nombre lo indica, se caracteriza por proliferación maligna de células T a nivel de los sinusoides hepáticos y esplénicos, comprometiendo la pulpa roja, y los sinusoides de la médula ósea (5).

La presentación clínica más frecuente es la de un paciente con hepato-esplenomegalia masiva, con síntomas B asociados, anemia moderada, trombocitopenia, sin o con mínimas linfadenopatías (7). La trombocitopenia marcada es lo más frecuente entre las citopenias, principalmente por secuestro esplénico, infiltración medular, trombocitopenia inmunomediada o en contexto de síndrome hemofagocítico, y su severidad ha sido relacionada con progresión de la enfermedad (8). La neutropenia es menos frecuente. Algunos pacientes pueden debutar en la fase leucémica con células malignas presentes en sangre periférica. Sin embargo, eso es raro y representa solo el 1-2% de los casos (2, 9, 10). Otros hallazgos patológicos incluyen elevación marcada de deshidrogenasa láctica, fosfatasa

alcalina y elevación de aminotransferasas. En cuanto a los hallazgos imagenológicos, la tomografía confirma el escenario clínico de afectación de órganos como bazo e hígado, característicos de la enfermedad (10).

El diagnóstico puede representar un reto, principalmente debido a que el HSTL es un gran imitador clínico, con síntomas inespecíficos que pueden corresponder a otras entidades clínicas y no necesariamente malignas, que incluyen hepatitis virales, síndromes mielodisplásicos y púrpura trombocitopénica autoinmune, así como otras neoplasias hematolinfoides como leucemia linfoblástica aguda (6, 11). La sospecha diagnóstica es fundamental y debería considerarse en varones jóvenes, con hepato-esplenomegalia, síntomas sistémicos y citopenias. En el pasado, la esplenectomía era el procedimiento diagnóstico más utilizado, pero actualmente se basa en la biopsia de médula ósea y en algunos casos hepática (2).

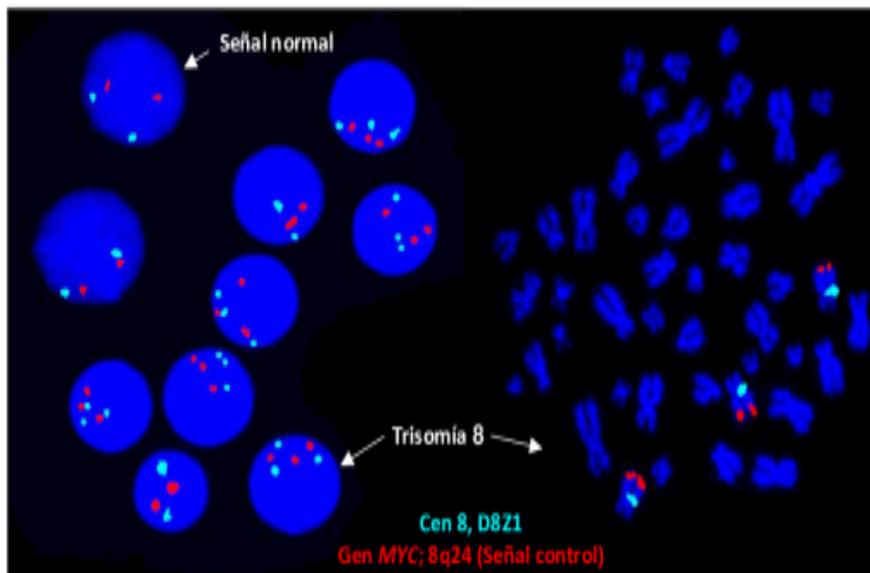
Las células malignas se caracterizan por ser morfológicamente similares, de tamaño intermedio, con núcleos redondos ligeramente irregulares, cromatina madura y nucléolos poco visibles (12). El bazo está notablemente agrandado, con peso que va desde 550 g a 6.500 g y en él se encuentra un infiltrado de células neoplásicas expandiendo la pulpa roja, con atrofia casi completa de la pulpa blanca. En el hígado, están afectados los sinusoides principalmente, y en algunos casos no tan frecuentes, puede haber infiltración peri-portal. La afectación medular por su parte también es sinusoidal, y conforme aparecen células blásticas se va haciendo más intersticial (12). Los hallazgos microscópicos en las zonas afectadas por el HSTL también pueden revelar eventos de eritrofagocitosis que pueden estar presentes en el contexto de síndrome hemofagocítico (2, 6).

Por inmunohistoquímica, las células malignas son típicamente negativas para CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, y expresan CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> y CD7<sup>+</sup>. Algunos marcadores NK como CD56, CD57 y CD16 también pueden estar presentes. La mayoría son TCRγδ positivo, y se observa principalmente en hombres jóvenes; sin

embargo, una minoría considerada un “subtipo” expresa TCR $\alpha\beta$ , que es más frecuente en mujeres (13).

Se han encontrado alteraciones citogenéticas recurrentes en HSTL, donde la trisomía 8 y

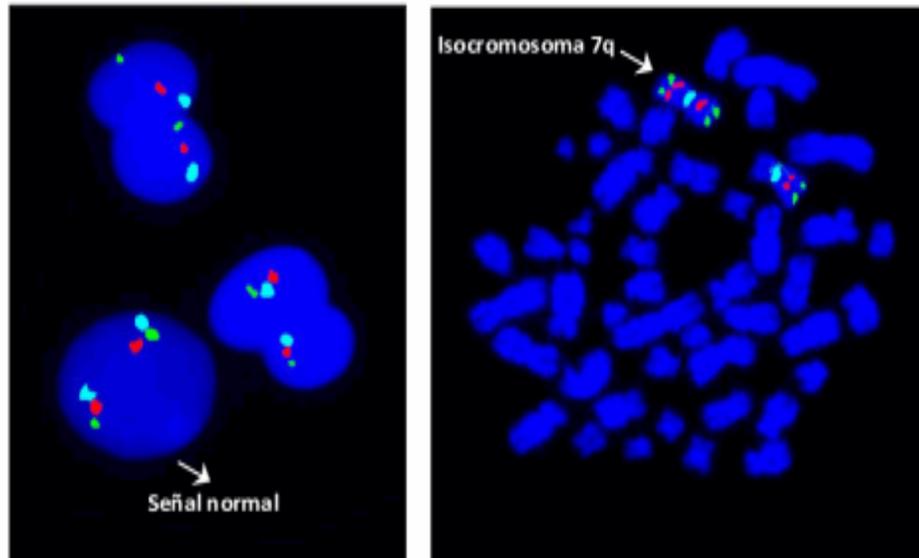
el isocromosoma 7q son las más frecuentes, representando el 50% y 63% de los casos, respectivamente (14). Otras alteraciones encontradas son pérdida de cromosoma sexual, deleciones de 10q y ganancia en 1q (2, 12, 13).



*Figura 1. Estudio citogenético molecular (FISH). Señal azul: centrómero 8, D8Z1. Señal roja: gen MYC; 8q24 (señal control). Señal normal: 2 centrómeros 8, D8Z1; 2 gen MYC; 8q24. Interpretación: se observó una clona celular con tres copias por locus y tres centroméricas, con una frecuencia del 40%; POSITIVO para trisomía 8.*

No existe un tratamiento estándar. Se han descrito varios regímenes de quimioterapia, dentro de los cuales el más utilizado es el basado en antraciclinas, como el protocolo CHOP (ciclofosfamida, prednisona, vincristina, doxorubicina). Sin embargo, con resultados decepcionantes con altas tasas de recaídas y bajas tasas de supervivencia a corto plazo (15). Es importante mencionar que, debido a la baja incidencia de este tipo de patologías, la información obtenida hasta entonces es en su mayoría de estudios retrospectivos y, de series de casos con muestras pequeñas, lo que dificulta obtener conclusiones precisas sobre las diferentes modalidades de tratamiento. Otras terapias utilizadas son análogos de nucleósidos como pentostatina y anticuerpos monoclonales como alemtuzumab (2, 8, 10, 16), logrando

en algunos casos remisión completa, pero con recaídas tempranas. En un estudio retrospectivo realizado en el Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas, con 15 pacientes, utilizaron varios regímenes de quimioterapia, incluyendo: protocolo CHOP, hyperCVIDD (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato, dexametasona y altas dosis de citarabina), pentostatina y alemtuzumab. Lograron remisión completa de la enfermedad en el grupo de pacientes que recibieron régimen hyperCVIDD, quienes además fueron los únicos que lograron recibir trasplante alogénico de médula ósea y los únicos sobrevivientes al momento del estudio (10). Esto parece indicar que esta terapia actualmente garantiza mayor supervivencia, tiempo de remisión y mayor potencial de curación.



**Figura 2.** Estudio citogenético molecular (FISH). Señal azul: centrómero 7, D7Z1. Señal roja: 7q22 (gen MLL5). Señal verde: 7q36 (gen EZH2). Señal normal: 2 centrómeros 7; 2 gen MLL5; 2 gen EZH2. Interpretación: se observó una clona celular con tres copias por locus y dos centroméricas con una frecuencia del 40%; POSITIVO para isocromosoma 7 de brazo largo i(7)(q10).

A continuación, presentamos un caso de un adolescente masculino de 17 años con diagnóstico de HSTL.

### Reporte de caso

En febrero del 2020 ingresa al servicio de urgencias del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja un paciente masculino de 17 años, manifestando síntomas de 3 semanas de evolución consistentes en fiebre, artralgias y mialgias que en el último día se asociaron a dolor en hipocondrio derecho. Al examen físico se evidenció gran hepato-esplenomegalia, con pequeñas adenopatías cervicales. El hemograma de ingreso evidenció hemoglobina en 9.6 mg/dl, trombocitopenia 89.000/mm<sup>3</sup>, con valores normales de glóbulos blancos. Perfil hepático con leve elevación de aminotransferasas (GOT: 65 U/L, GPT U/L: 76) y elevación de deshidrogenasa láctica en 609 UI/L. El extendido de sangre periférico sin anormalidades. Imágenes iniciales, radiografía de tórax normal, tomografía de abdomen que confirma gran hepato-esplenomegalia. Se realizan estudios de médula ósea con mielograma donde se observan 10% de células grandes, cromatina laxa, nucléolo evidente con abundante citoplasma basófilo, de aspecto tumoral. Citometría de flujo con 56% de linfocitos T maduros

de fenotipo: CD2+; CD7+; TCRγδ+ y variabilidad de expresión CD3+d; CD8-/(50%), y expresión aberrante de CD16+ y CD56+, con pérdida de CD5 y negatividad para CD4-; CCR7-, CD57- y CD25-. Estudio citogenético con evidencia de trisomía de cromosoma 8, y presencia de isocromosoma 7q (Fig. 1 y Fig. 2). Además, citológico de LCR positivo para células tumorales. Ante estos hallazgos se confirma diagnóstico de linfoma hepatoesplénico de células T gamma delta, estadio IV por compromiso de médula ósea y sistema nervioso central (SNC).

Se inicia protocolo para Linfoma no Hodgkin anaplásico (LNH-ANAPLASICO ACHOP-2017), del cual completa 5 ciclos, con evidencia de progresión de la enfermedad, aumento de visceromegalias y médula ósea con enfermedad mínima residual positiva. Se presenta en junta médica de Comité Internacional de Linfomas, donde se decide iniciar manejo de segunda línea con protocolo BFM para leucemia linfoide aguda que inicia el 04/08/2020, con aspirado de médula de fin de inducción con persistencia de compromiso tumoral. Inicia protocolo IB 14/09/2020, del cual recibe solos dos semanas por neutropenia y trombocitopenia severas. Ante la pobre respuesta al tratamiento, se realiza junta médica del servicio y se decide manejo paliativo. Se inicia quimioterapia metronómica con esquema de mantenimiento

rotacional del Hospital San Judas el 29/09/2020, del cual recibió tres semanas. Finalmente ingresa al servicio de urgencias por dificultad respiratoria, y fallece el 07/11/2020, 9 meses posteriormente al diagnóstico.

## Discusión

El linfoma hepatoesplénico de células T fue reconocido hace más de 20 años como una entidad patológica distinta. Sin embargo, en la actualidad aún no se cuenta con guías y pautas estandarizadas de manejo que confieran un mejor pronóstico (17).

La presentación clínica de nuestro paciente es similar a la reportada en la literatura, con hepatoesplenomegalia, mínimas adenopatías, síntomas B, citopenias al ingreso, compromiso de médula ósea, además de la velocidad de progresión y baja supervivencia (2, 7, 10, 17). En las series de casos revisadas no se encontraron datos referentes a la infiltración del SNC por células tumorales como la encontrada en el caso expuesto. Cabe resaltar que, al revisar la literatura, no se encontraron dentro de las características clínicas y hallazgos patológicos descritos de esta entidad el compromiso de SNC como una de ellas (6, 7, 8, 10, 11, 16, 17, 18).

Los datos de citogenética también fueron consistentes con las alteraciones descritas en la literatura, donde las más frecuentemente relacionadas con HSTL son la trisomía 8 y el isocromosoma 7, así como pérdida de cromosoma sexual que no estaba presente en este caso (9, 10). El paciente recibió dos regímenes de quimioterapia intensiva en un lapso de 7 meses, sin lograr remisión de la enfermedad, por lo que no se consideró candidato a trasplante de médula ósea, que actualmente se constituye como una de las intervenciones terapéuticas que mejores resultados han demostrado en cuanto a supervivencia y tiempo de recaídas (11, 19). Klebaner y colaboradores realizaron un estudio con 118 pacientes con diagnóstico de HSTL entre 1990 y 2018, donde analizaron el impacto del trasplante en sobrevida, encontrando una media de supervivencia en pacientes no trasplantados de 18 meses, comparado con pacientes trasplantados donde la media fue de 33 meses. La supervivencia a dos años fue de 12% para los que no recibieron trasplante, y de 41% y 56% para pacientes que recibieron trasplante autólogo y alogénico, respectivamente (15). Otro estudio de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center reportó una

supervivencia media de 65 meses en 7 pacientes, de los cuales 6 fueron tratados con trasplante alogénico o autólogo de médula ósea (19).

Dentro de las diferentes estrategias terapéuticas, se encuentra un anticuerpo monoclonal denominado alemtuzumab, una molécula anti-CD52 que ha mostrado eficacia en patologías como leucemia linfocítica crónica, leucemia promielocítica de células T, micosis fungoide, y en patologías no cancerígenas como esclerosis múltiple (18). En series de casos como los reportados por el Centro Oncológico MD Anderson, de los 3 pacientes en los que se utilizó este régimen en combinación con el protocolo CHOP, lograron remisiones completas, seguidos de trasplante alogénico de médula ósea (10).

Más estudios son necesarios para establecer líneas de tratamiento estandarizados. Sin embargo, la poca prevalencia de esta patología limita la realización de estudios prospectivos que permitan analizar las mejores estrategias terapéuticas.

En Colombia, no se cuenta hasta el momento con estudios de series de casos que permitan describir las características clínicas y patológicas del HSTL en nuestra población. Sería de gran relevancia clínica plantear estudios retrospectivos de casos para evaluar la respuesta a los diferentes protocolos existentes, porcentaje de remisión y tiempo de mantenimiento, así como el porcentaje de pacientes en los que se logra realizar trasplante de médula ósea.

## Referencias

1. Zarate A.C, Perez M.A, Medina A; Tirado I.S, Ariza Y. Linfoma hepatoesplénico de células T en un paciente adolescente. *Rev. Méd. Risaralda* 2020; 26 (2).154-156 <https://doi.org/10.22517/25395203.22131>
2. Pro B, Allen P, Behdad A. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a rare but challenging entity. *Blood*. 2020;136(18): 2018-2026. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004118.1>
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
4. Foss FM, Horwitz SM, Civallero M, Bellei M, Marceselli M, Won Seog Kim et al. Incidence and outcomes of rare T cell lymphomas from the T Cell Project: hepatosplenic, enteropathy associated and peripheral gamma delta T cell

- lymphomas. *Am J Hematol.* 2020;95(2):151-155. <https://doi.org/10.1002/ajh.25674>.
5. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International TCLP. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4124-4130. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4558>.
  6. Ferreri A, Govi S, Pileri S. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 2012;83: 283-292. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.10.001>.
  7. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, Tilly H, Bastard C, Angonin R et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood.* 2003;102(13):4261-4269. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1675>.
  8. Ashmore P, Patel M, Vaughan J, Wiggill T, Willem P, Van den Berg E et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: A case series. *Hematol Oncol Cell Ther.* 2015;8(2): 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2014.09.006>.
  9. Macon W. Periperal T-Cell Lymphomas. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009;23: 829-842. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.04.007>.
  10. Falchook G, Vega F, Dang N, Samaniego F, Rodríguez MA, Champlin RE et al. Hepatosplenic  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Annals of Oncology.* 2009;20(6): 1080-1085. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn751>.
  11. Visnyei, K, Grossbard M, Shapira I. Hepatosplenic  $\gamma\delta$  T-cell Lymphoma: An Overview. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(4): 360-9. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2013.03.011>.
  12. Iannitto E, Tripodo C. How I diagnose and treat splenic lymphomas. *Blood.* 2011;117(9): 2585-2595. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-271437>.
  13. Macon W, Levy N, Kurtin P, Salhany KE, Elkhalfifa MY, Casey T 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(3): 285-296. <https://doi.org/10.1097/00000478-200103000-00002>.
  14. 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(6):991-997. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401784>
  15. Klebaner D, Koura D, Tzachanis D, Ball E, Horwitz S, Goodman A. Intensive Induction Therapy Compared to CHOP for Hepatosplenic T-cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19: 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.10.007>.
  16. Meulenbeld H, Spiering W, Nooijen P, Peters W, Creemers G. Hepatosplenic  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma: A case report. *Eur J Intern Med.* 2007;18: 241-243. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.09.027>.
  17. Yabe M, Miranda R, Medeiros L. Hepatosplenic T-cell Lymphoma: a review of clinicopathologic features, pathogenesis, and prognostic factors. *Hum Pathol.* 2018;74: 5-16. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.01.005>.
  18. Bojanini L, Jiang L, Tun A, Ayala E, Menke D, Hoppe B. Outcomes of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma: The Mayo Clinic Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;7(1): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.09.013>.
  19. Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, Papadopoulos E, Goldberg J, Zelenetz A 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. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13: 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.09.002>.