

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Mariana Dias da Silva

Linfoma T linfoblástico: um relato de caso
T-Lymphoblastic Lymphoma: a case report

Florianópolis

2022

Mariana Dias da Silva

Linfoma T linfoblástico: um relato de caso
T-Lymphoblastic Lymphoma: a case report

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do
Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de
Bacharela em Farmácia.

Orientador(a): Prof.(a) Dr.(a) Maria Cláudia Santos da Silva
Coorientador(a): Ma. Laura Otto Walter

Florianópolis

2022

Este trabalho de conclusão de curso, escrito em forma de artigo, foi elaborado segundo as normas da Revista Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.

Categoria: Case Report

ISSN: 2152-2650

SCImago Journal Rank (SJR): 0.94

Source Normalized Impact per Paper (SNIP): 0.841

Impact Factor: 3.231

Five Year Impact Factor: 2.93

T-Lymphoblastic Lymphoma: a case report

Mariana Dias da Silva¹, Laura Otto Walter², Íris Mattos Santos-Pirath³, Chandra Chiappin Cardoso³, Heloísa Zorzi Costa³, Lee I-Ching⁴, Andressa Oliveira Martin Wagner⁵, Maria Cláudia Santos-Silva^{1,2,3} *

¹Undergraduate Program in Pharmacy, Department of Clinical Analysis, School of Health Sciences, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil.

²Graduate Program in Pharmacy, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil.

³Clinical Analysis Unit, Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital, Universidade Federal de Santa Catarina, EBSEH, Florianópolis, SC, Brazil.

⁴Pathology Unit, Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital, Universidade Federal de Santa Catarina, EBSEH, Florianópolis, SC, Brazil

⁵Hematology Unit, Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital, Universidade Federal de Santa Catarina, EBSEH, Florianópolis, SC, Brazil

*Corresponding Author. Maria Cláudia Santos-Silva (maria.claudia.silva@ufsc.br).
Experimental Oncology and Hemopathies Laboratory, Department of Clinical Analysis,
Universidade Federal de Santa Catarina, Zip code: 88040-900, Florianópolis – SC, Brazil. +55
48 37218146.

Clinical Practice Points

This study aims to report a clinical case of a female patient diagnosed with T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LBL), a rare neoplasm of immature T-lymphoid lineage precursors that, according to the World Health Organisation (WHO) classification of Hematopoietic and Lymphoid Tissue Tumours of 2017, is grouped with T-cell acute lymphoblastic leukaemia (T-ALL) for presenting similar morphological and immunophenotypic characteristics, the main differences are the percentage of blasts present in the bone marrow (BM) and the evident clinical manifestations. Among the main characteristics, the patient had mediastinal mass, pleural effusion and cervical lymphadenopathy. Immunohistochemical analyses of cervical lymph node biopsy and immunophenotypic analyses of pleural fluid showed the presence of neoplastic cells that expressed cellular markers suggestive of T-LBL; the joint analysis of distinct biological samples by immunohistochemistry and immunophenotyping was the essential factor for the correct diagnosis of the disease and appropriate therapeutic decision. The treatment for the disease was based on intensive chemotherapy used for ALL, together with CNS prophylaxis.

Keywords: T-cell lymphoblastic lymphoma, pleural fluid, cervical lymph node, flow cytometry, immunohistochemistry.

Introduction

T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LBL) is a neoplasm of immature lymphoid precursor cells, called lymphoblasts, resulting from the progressive accumulation of genomic changes in precursors of the Tcell line^{1,2}. According to the World Health Organisation (WHO) Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues of 2017³, this neoplasm is grouped with T-cell acute lymphoblastic leukaemia (T-ALL), classified as T-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma for presenting similar morphological and immunophenotypic characteristics. The distinction between them is in the percentage of blasts present in the bone marrow (BM), when there are less than 25% of blasts or an absence of blast is observed, but with evident clinical manifestations and infiltration of lymph nodes or other extramedullary tissues, they are defined as T-LBL²⁻⁴.

Patients with T-LBL often present a mediastinal mass¹. In morphological analysis, blasts may be observed in peripheral blood (PB), BM, and/or in lymph node or tumour mass biopsies. Blasts are generally TdT+, and variably express CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, and CD8³.

Current treatment strategies for T-LBL are based on multidrug intensive chemotherapy used for ALL along with central nervous system (CNS) prophylaxis, with or without mediastinal radiotherapy, which varies according to protocol and therapeutic response^{5,6}.

Protocols include intensive remission induction chemotherapy, early CNS prophylaxis, consolidation, and subsequent maintenance therapy⁵. In this study, a case diagnosed with T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LBL) was reported at the Polydoro Ernani de São Thiago Hernani University Hospital, at Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC – Florianópolis, Brazil). The study was approved by the Human Research Ethics Committee (CEPSH) of UFSC (CAAE: 61598816.7.0000.0121).

Case report

A 30-year-old female, after a referral from the basic health unit (UBS), was admitted to the respiratory emergency room of the Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital (Florianópolis, Brazil) with a history of chest pain for 48 days, dyspnea, fever and increased cervical lymph nodes. It was reported that two months prior the patient had suffered a motorcycle fall with thoracic trauma in the right hemithorax, for which she sought care on the same day. An X-ray of the chest was performed and the patient was discharged with analgesics,

however, remained with pain even under use of analgesics. One month after the accident, she sought care in an emergency care unit (UPA) due to worsening of pain, associated with a feeling of suffocation at dorsal decubitus, when a new chest X-ray was performed, which showed no lesion. After one week, she went to the UPA again with chest pain on her right side, dyspnea and fever of 39.8°C. The patient underwent a partial urinalysis and chest X-ray, and was diagnosed with urinary tract infection (UTI). As the symptoms did not subside after treatment, she sought care at the UBS, with enlarged lymph nodes in the cervical chain and decreased vesicular breath sounds (VBS) on the right and abolished on the base.

Imaging tests (X-ray and chest CT) showed a pleural effusion and widening of the mediastinum, caused by a mediastinal lymph node conglomerate as a consequence of lymphoproliferative disease. The blood count showed no abnormal results, and the biochemical tests in peripheral blood showed lactate dehydrogenase (LDH) levels of 322 U/L and elevated C-reactive protein (135.8 mg/L). Serological tests (HIV I, HIV II, anti-HCV, HBSAg) showed negative results. In the morphological analysis of cervical lymph node biopsy, the presence of intermediate-sized lymphoid cells with high nuclear/cytoplasmic (N/C) ratio and dispersed chromatin ratio was observed. In the immunohistochemical analysis, these cells demonstrated expression of c-Myc (>50%), CD3, CD5, CD10, TdT and Ki-67 (about 90%), which is a marker of cell proliferation (Fig.1). These results were suggestive of T-LBL.

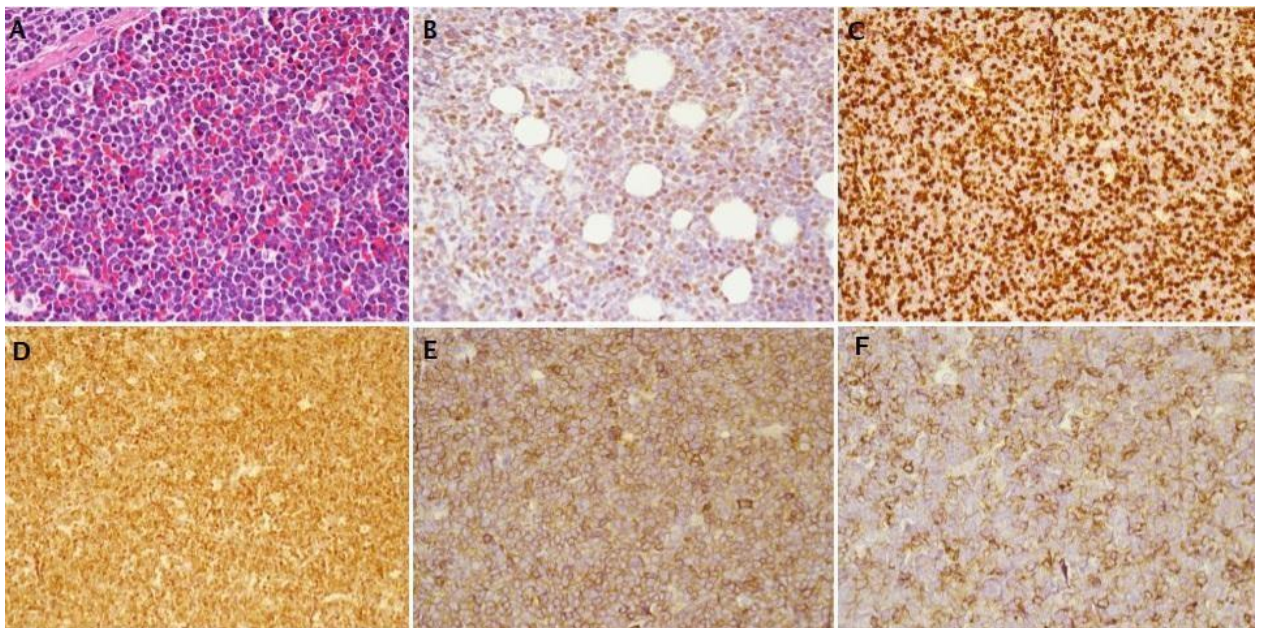


Figure 1. Morphological and immunohistochemical evaluation of cervical lymph node biopsy. (A) Hematoxylin and eosin stained lymph node at 400x magnification shows prevalence of intermediate-sized lymphoblasts with

high nuclear/cytoplasmic (N/C) ratio. Represented in yellow staining, these lymphoblasts express c-Myc (>50%) (B), Ki-67 (C), TdT (D), CD3 (E), and CD5 (F).

Subsequently, thoracentesis was carried out and an immunophenotypic analysis was requested by pleural fluid flow cytometry, which presented 91.8% of blasts with aberrant phenotype (CD45+, cytoplasmic CD3 +/++) committed to the T lymphoid lineage (CD3 +, CD4+, CD8+FR, CD5+ and CD7+) (Fig. 2), compatible with the results observed in the cervical lymph node biopsy, which corroborates the diagnosis suggestive of T-LBL. Cytological examination showed 44,200 cells /mm³, 58% lymphocytes, 39% neutrophils and 3% macrophages/monocytes, biochemical tests showed very high concentrations of LDH 4,476 U/L and adenosine deaminase (ADA) 200 U/L.

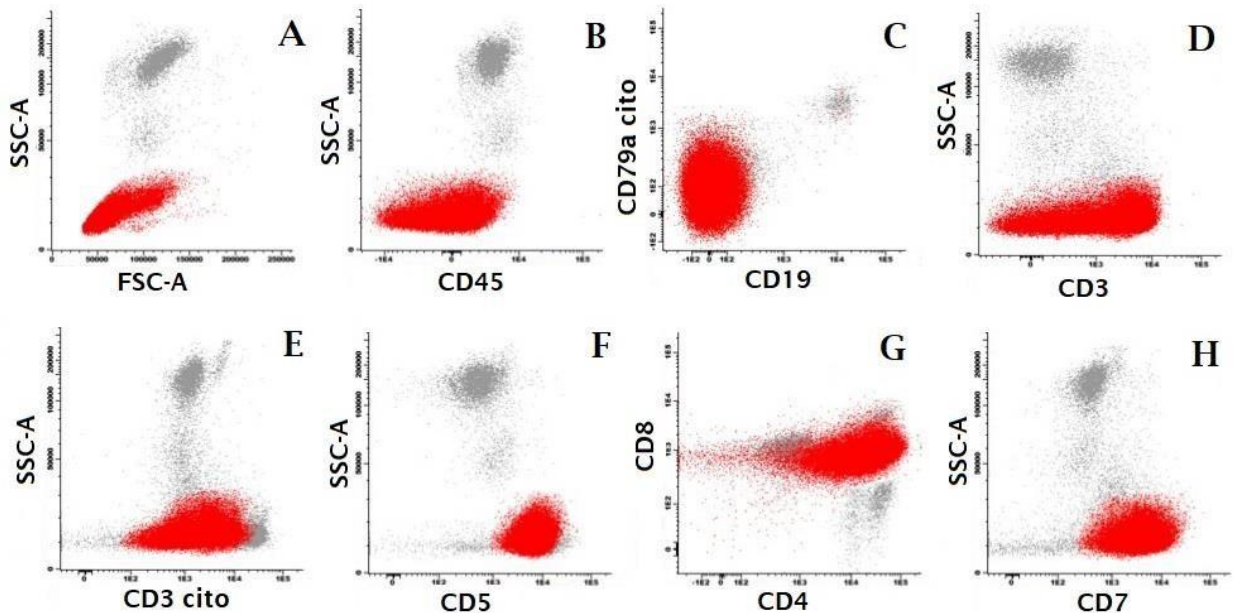


Figure 2. Representative dot plots of pleural fluid immunophenotyping. Blasts with aberrant phenotype depicted in red (A) with low FSC-A x SSC-A. (B) CD45 expression. (C) Absence of expression of cytoplasmic CD19 and CD79. (D) Expression of CD3. (E) Cytoplasmic CD3 expression. (F) Expression of CD5. (G) Expression of CD4 and CD8. (H) Expression of CD7.

After confirmation of the diagnosis by immunohistochemistry and flow cytometry immunophenotyping, the therapeutic decision was to initiate the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology and the Study Group for ALL Berlin-Frankfurt-Münster (AIEOP-BFM) protocols modified in 2017. Treatment was initiated with the pre-stage that included two medications: prednisone for 7 days and methotrexate on day 1. The first induction phase used is composed of five drugs: prednisone (day 8 to 28), vincristine (days 8,15,22 and 29), daunorubicin (days 8,15,22 and 29), PEG-asparaginase (day 12 and 26) and methotrexate (days 12 and 33). In the consolidation therapy, two protocols were used, the first included six drugs:

dexamethasone, vincristine, peg-asparaginase, cyclophosphamide, mercaptopurine and cytarabine and a combination of three of these drugs: methotrexate, cytarabine and dexamethasone in doses different from those used and intrathecally (IT). The second consolidation protocol was the protocol M which includes three drugs: mercaptopurine, leucovorin and methotrexate. Methotrexate is used IT and intravenously (IV), with the IV at a higher dose. The protocols mentioned above have already been finalised, and, thus far, the protocol used is reinduction, which contains eight drugs: prednisone, vincristine, doxorubicin, peg-asparaginase, thioguanine, cyclophosphamide, cytarabine, methotrexate and prophylactic cranial irradiation (12Gy).

Discussion

T-LBL is responsible for approximately 85-90% of all LBLs, a rare disease that represents about 2% of non-Hodgkin's lymphomas, which can occur in any age group, although being more frequent in male adolescents^{3,5,7}. The basis for the diagnosis of LBL is represented by immunophenotypic analysis, immunohistochemistry, and flow cytometry immunophenotyping, in addition to morphological analysis¹. In lymph node biopsies, the lymphoblasts of patients with T-LBL present intermediate size with round, oval or convoluted nuclear shape and dispersed nuclear chromatin. Imperceptible or small and scarce nucleoli nodules that superficially resemble follicular lymphoma³ are rarely reported. T-LBL lymphoblasts generally express TdT+, and variably CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, and CD8. Among these markers, CD7 and CD3 are mostly positive, however, only CD3 is considered a specific lineage. CD10 may also be positive³.

This study reports the case of a young woman diagnosed with T-LBL and some characteristic symptoms of this disease, such as the presence of mediastinal mass (which caused enlargement of the mediastinum) and pleural effusion, as well as dyspnea, chest pain, and sensation of suffocation. Cervical lymphadenopathy is also an important clinical finding, even if it is not disease-specific. The cell's immunophenotype observed through the immunohistochemistry of the cervical lymph node biopsy and pleural fluid flow cytometry immunophenotyping were essential for the diagnosis of T-LBL and are in agreement with what has been reported in the literature³. In the immunohistochemical analysis of the biopsy, the expression of TdT and CD10 in blast cells was observed, however, in the immunophenotyping of the pleural fluid these markers were negative for these cells. This contradiction is due to the

fact that they are distinct materials, and it should be considered that only infiltrated neoplastic cells are observed in the sample of pleural fluid.

Complementary tests showed high values of ADA and LDH in pleural fluid. ADA is an essential enzyme in the purine pathway of DNA metabolism and is widely distributed in body tissues and fluids, but is found mainly in lymphoid tissue and particularly in T lymphocytes. Thus, infiltration of T-lineage neoplastic cells into pleural fluid leads to an increase in this enzyme⁸. The prognosis of T-LBL, as well as other lymphomas, depends on some individual characteristics of the patient, such as age and stage of the disease at the time of diagnosis. High LDH concentrations represent a poor prognostic factor because it is associated with short survival^{3,5}.

The treatment of T-LBL is based on intensive chemotherapy used for ALL together with CNS prophylaxis, with or without mediastinal radiotherapy, which varies according to protocol and therapeutic response⁵. CNS infiltration is common in recurrence and is sometimes the only site compromised^{1,9}. There is evidence that intensive chemotherapy according to recent ALL regimens can lead to a favourable outcome with survival above the 60% rate¹⁰.

At the time of the study, the patient had been responding well to the treatment and presented remission of the disease. The evaluation of minimal residual disease (MRD) in BM and cerebrospinal fluid (CSF) showed no disease cells and chest tomography showed no changes.

Conclusion

This study reports a case of T-LBL, a rare, highly aggressive neoplasm, but most of the time curable with the current therapy, if diagnosed in a timely manner^{2,3}. Patients' response to treatment has improved significantly with the use of intensive chemotherapy protocols used for ALL. However, for therapeutic success to be achieved, there is a need to integrate clinical and laboratory diagnosis. In this case, immunohistochemistry of lymph node biopsy and pleural fluid flow cytometry immunophenotyping were essential for the diagnosis of the disease and, consequently, for the therapeutic decision.

Conflicts of interest

The authors have declared the absence of conflicts of interest.

Approval of the ethics committee

The Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Santa Catarina approved this study (CASE: 61598816.7.0000.0121).

References

1. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S, Renato Bassan C. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. Published online 2015. doi:10.1111/ejh.12722
2. Bayón-Calderón F, Toribio ML, González-García S. Facts and challenges in immunotherapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):1-36. doi:10.3390/ijms21207685
3. Swerdlow HS, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Vol. 4. International Agency for Research on Cancer.
4. You MJ, Medeiros LJ, Hsi ED. T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2015;144(3):411-422. doi:10.1309/AJCPMF03LVSBLHPJ
5. Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, Ponzoni M. Lymphoblastic lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;113:304-317. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.03.020
6. Hatta Y, Hayakawa F, Yamazaki · Etsuko. JSH practical guidelines for haematological malignancies, 2018: I. leukemia-3. acute lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL). *International Journal of Hematology*. 2020;112:439-458. doi:10.1007/s12185-020-02965-z
7. Hoelzer D, Gökbuget N. T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia: a separate entity? *Clinical lymphoma & myeloma*. 2009;9 Suppl 3. doi:10.3816/clm.2009.s.015
8. Tiago Seco, Ana Margarida Cerqueira, Ana Luís Ferreira, Ana Costa, Carlos Fernandes, Jorge Cotter. Elevated Adenosine Deaminase in Pleural Effusion - A Case of Non-Hodgkin Lymphoma Misdiagnosis. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020;(LATEST ONLINE). doi:10.12890/2020_001633
9. Zago MA, Falcão PR, Pasquini R. *Tratado de Hematologia*.2014.
10. Hoelzer D, Gökbuget N. T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia: a separate entity? *Clinical lymphoma & myeloma*. 2009;9 Suppl 3. doi:10.3816/clm.2009.s.015

Linfoma T Linfoblástico: um relato de caso

Mariana Dias da Silva¹, Laura Otto Walter², Íris Mattos Santos-Pirath³, Chandra Chiappin Cardoso³, Heloísa Zorzi Costa³, Lee I-Ching⁴, Andressa Oliveira Martin Wagner⁵, Maria Claudia Santos-Silva^{1,2,3*}

¹Curso de Graduação em Farmácia, Departamento de Análises Clínicas do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

³Unidade de Análises Clínicas, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, EBSEH, Florianópolis, SC, Brasil.

⁴Unidade de Patologia, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, EBSEH, Florianópolis, SC, Brasil

⁵Unidade de Hematologia, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, EBSEH, Florianópolis, SC, Brasil

*Corresponding Author. Maria Cláudia Santos-Silva (maria.claudia.silva@ufsc.br).

Experimental Oncology and Hemopathies Laboratory, Clinical Analysis Department, Federal University of Santa Catarina, Zip code: 88040-900, Florianópolis – SC, Brazil. +55 48 37218146.

Resumo

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso clínico de uma paciente do sexo feminino diagnosticada com linfoma T linfoblástico (LBL-T), uma neoplasia rara de precursores linfoides imaturos da linhagem T que, de acordo com a classificação de Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2017, está agrupada com a leucemia T linfoblástica aguda (LLA-T) por apresentar características morfológicas e imunofenotípicas semelhantes, as principais diferenças são o percentual de blastos presentes na medula óssea (MO) e as manifestações clínicas evidentes. Entre as principais características, a paciente apresentava presença da massa mediastinal, derrame pleural e linfadenopatia cervical. As análises imuno-histoquímicas da biópsia de linfonodo cervical e imunofenotípicas do líquido pleural mostraram a presença de células neoplásicas que expressaram marcadores celulares sugestivos de LBL-T, a análise conjunta das amostras biológicas distintas por imuno-histoquímica e imunofenotipagem foi o fator essencial para o diagnóstico correto da doença e decisão terapêutica adequada. O tratamento da doença foi baseado na quimioterapia intensiva utilizada para LLA juntamente com a profilaxia do SNC.

Palavra-chave: linfoma T linfoblástico, líquido pleural, linfonodo cervical, citometria de fluxo, imuno-histoquímica.

Introdução

O linfoma T linfoblástico (LBL-T) é uma neoplasia de células precursoras linfoides imaturas, denominadas linfoblastos, resultante do acúmulo progressivo de alterações genômicas em precursores da linhagem de células T^{1,2}. De acordo com a Classificação de Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2017³, essa neoplasia está agrupada com a leucemia T linfoblástica aguda (LLA-T), classificando-se como leucemia/linfoma T linfoblástico por apresentar características morfológicas e imunofenotípicas semelhantes. A distinção entre elas está no percentual de blastos presentes na medula óssea (MO), quando são observados menos de 25% de blastos ou ausência, mas com manifestações clínicas evidentes e infiltração de linfonodos ou de outros tecidos extramedulares, são definidas como LBL-T²⁻⁴.

Os pacientes com LBL-T frequentemente apresentam uma massa mediastinal¹. Na análise morfológica, os blastos podem ser observados no sangue periférico (SP), MO e/ou em biópsias de linfonodos ou da massa tumoral. Os blastos são geralmente expressam TdT, e, de forma variável CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 e CD8³.

As estratégias atuais de tratamento para o LBL-T são baseadas na quimioterapia intensiva multi-medicamentosa utilizada para LLA juntamente com a profilaxia do sistema nervoso central (SNC), com ou sem radioterapia mediastinal, que varia de acordo com o protocolo e resposta terapêutica^{5,6}.

Os protocolos incluem quimioterapia de indução de remissão intensiva, profilaxia precoce do SNC, consolidação e terapia de manutenção subsequente⁵. Neste estudo, foi relatado um caso diagnosticado com Linfoma T linfoblástico (LBL-T) no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago Hernani da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC – Florianópolis, Brasil). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC (CAAE: 61598816.7.0000.0121).

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 30 anos, após encaminhamento da unidade básica de saúde (UBS) foi admitida na emergência respiratória do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (Florianópolis, Brasil) com histórico de dor torácica por 48 dias, dispneia, febre e linfonodos cervicais aumentados. Relatou que há dois meses havia sofrido uma queda de motocicleta com trauma torácico no hemitórax direito, procurou atendimento no mesmo dia, foi realizado raio-X (RX) de tórax e recebeu alta com analgésicos, no entanto, permaneceu com dor mesmo em uso de analgésicos. Um mês após o acidente, procurou atendimento em uma

unidade de pronto atendimento (UPA) por piora da dor, associada a sensação de sufocamento ao decúbito dorsal, quando foi realizado um novo raio-X de tórax, o qual não apresentou lesão. Após uma semana, procurou novamente a UPA com dor torácica à direita, dispneia e febre de 39,8°C. Realizou exame parcial de urina e RX de tórax, foi diagnosticada com infecção do trato urinário (ITU). Como não obteve melhora dos sintomas após o tratamento, procurou atendimento na UBS, com linfonodos aumentados na cadeia cervical e murmúrio vesicular (MV) diminuído à direita e abolido em base.

Os exames de imagem (raio-X e tomografia de tórax) evidenciaram um derrame pleural e alargamento do mediastino, causado por um conglomerado linfonodal mediastinal por consequência de doença linfoproliferativa. O hemograma não apresentou alterações e os exames bioquímicos em sangue periférico (SP) mostraram desidrogenase láctica (LDH) 322 U/L e proteína C reativa elevada (135,8 mg/L). Os exames sorológicos (HIV I, HIV II, anti-HCV, HBSAg) apresentaram resultados negativos. Na análise morfológica da biópsia de linfonodo cervical foi observado a presença de células linfoides de tamanho intermediário com alta relação núcleo citoplasma (N/C) e cromatina dispersa. Na análise imuno-histoquímica, essas células demonstravam expressão de c-Myc (>50%), CD3, CD5, CD10, TdT e Ki-67 (cerca de 90%), o qual é um marcador de proliferação celular (Fig.1). Esses resultados eram sugestivos de LBL-T.

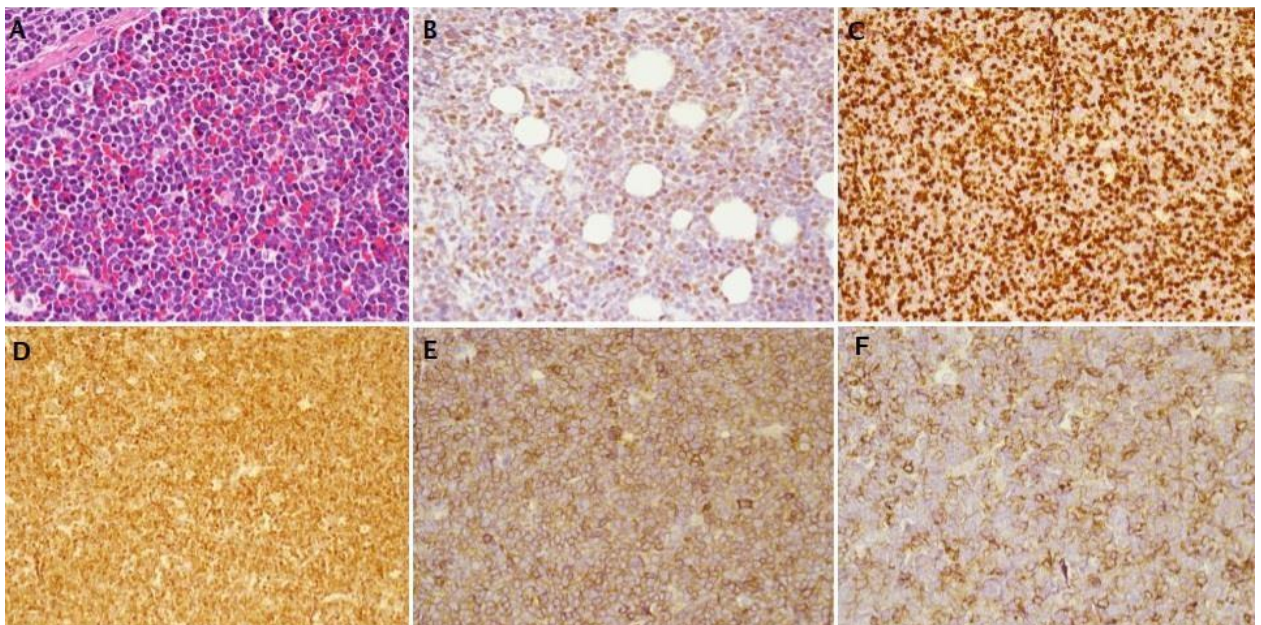


Figura 1. Avaliação morfológica e imuno-histoquímica da biópsia de linfonodo cervical. (A) Linfonodo corado com hematoxilina e eosina em aumento de 400x mostra prevalência de linfoblastos de tamanho intermediário com alta relação (N/C). Representados em coloração amarela, esses linfoblastos expressam c-Myc (>50%) (B), Ki-67 (C), TdT (D), CD3 (E) e CD5 (F).

Posteriormente, foi realizada a toracocentese e solicitado uma análise imunofenotípica por citometria de fluxo do líquido pleural, na qual apresentou 91,8% de blastos com fenótipo aberrante (CD45+, CD3 citoplasmático +/++) comprometidos com a linhagem linfóide T (CD3 +, CD4+, CD8+FR, CD5+ e CD7+) (Fig. 2), compatível com os resultados observados na biópsia de linfonodo cervical, o que corrobora o diagnóstico sugestivo de LBL-T. O exame citológico apresentou 44.200 células /mm³, 58% de linfócitos, 39% de neutrófilos e 3% de macrófagos/monócitos, os exames bioquímicos mostraram concentrações bastante elevadas de desidrogenase láctica (LDH) 4.476 U/L e de adenosina deaminase (ADA) 200 U/L.

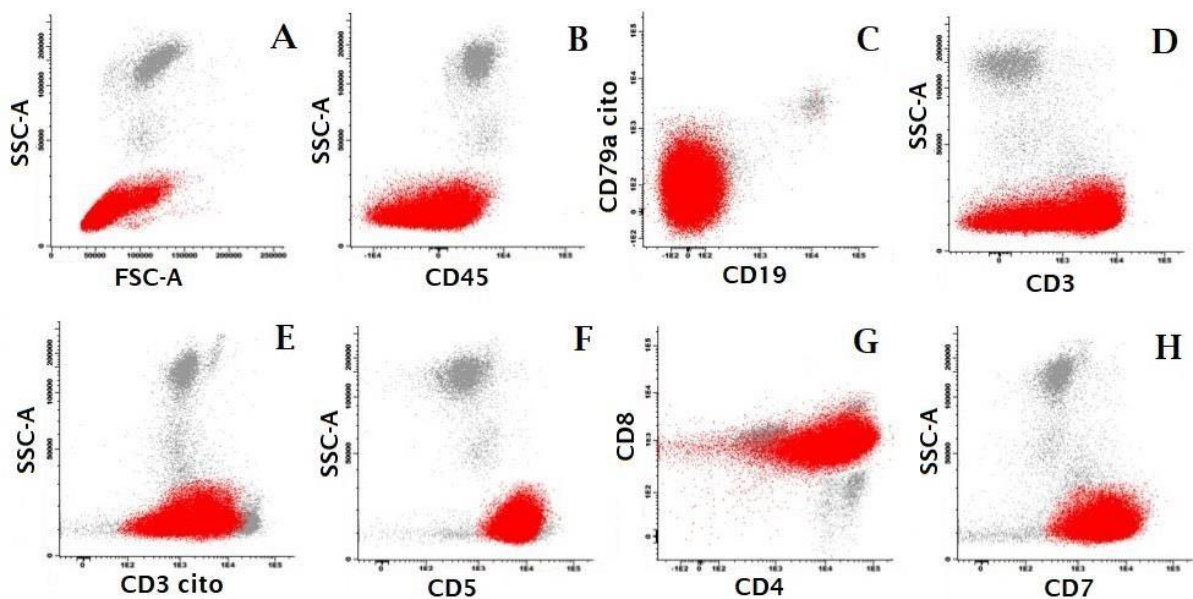


Figura 2. Dot plots representativos da imunofenotipagem do líquido pleural. Blastos com fenótipo aberrante representados em vermelho (A) com baixo FSC-A x SSC-A. (B) Expressão de CD45. (C) Ausência de expressão de CD19 e CD79 citoplasmático. (D) Expressão de CD3. (E) Expressão de CD3 citoplasmático. (F) Expressão de CD5. (G) Expressão de CD4 e CD8. (H) Expressão de CD7.

Após confirmação do diagnóstico pelos exames de imuno-histoquímica e imunofenotipagem por citometria de fluxo, a decisão terapêutica foi iniciar o protocolo da Associação Italiana de Hematologia e Oncologia Pediátrica e do Grupo de Estudo para LLA Berlim-Frankfurt-Muenster (AIEOP-BFM) 2017 modificado. O tratamento foi iniciado com a pré fase que incluiu dois medicamentos: prednisona por 7 dias e metotrexato no dia 1. A primeira fase de indução utilizada é composta por cinco medicamentos: prednisona (dia 8 a 28), vincristina (dias 8,15,22 e 29), daunorrubicina (dias 8,15,22 e 29), peg-asparaginase (dia 12 e 26) e metotrexato (dias 12 e 33). Na terapia de consolidação foram utilizados dois protocolos, o primeiro incluiu seis medicamentos: dexametasona, vincristina, peg-asparaginase, ciclofosfamida, mercaptopurina e citarabina e uma combinação de três desses medicamentos:

metotrexato, citarabina e dexametasona em doses diferentes das utilizadas e por via intratecal (IT). O segundo protocolo de consolidação foi o “protocolo M” que inclui três medicamentos: mercaptopurina, leucovorin e metotrexato. O metotrexato é utilizado de forma IT e intravenosa (IV), com a IV uma dose mais elevada. Os protocolos citados acima já foram finalizados, e, até o momento, o protocolo utilizado é o de reindução, o qual contém oito fármacos: prednisona, vincristina, doxorubicina, peg-asparaginase, tioguanina, ciclofosfamida, citarabina, metotrexato e irradiação craniana profilática (12Gy).

Discussão

O LBL-T é responsável por aproximadamente 85-90% de todos LBLs, uma doença rara que representa cerca de 2% dos linfomas não Hodgkin, e, é mais frequente em adolescentes do sexo masculino, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária^{3,5,7}. A base do diagnóstico de LBL é representada pela análise imunofenotípica, pela imuno-histoquímica e imunofenotipagem por citometria de fluxo, além da análise morfológica¹. Nas biópsias de linfonodo, os linfoblastos de pacientes com LBL-T apresentam tamanho intermediário com formato redondo, oval ou forma nuclear convoluta, cromatina nuclear dispersa, nucléolos imperceptíveis ou pequenos e escassos. Raramente, são relatados nódulos que se assemelham superficialmente ao linfoma folicular³. Os linfoblastos de LBL-T geralmente expressam TdT+, e de forma variável CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 e CD8. Entre esses marcadores, o CD7 e o CD3, na maioria das vezes, são positivos, no entanto, apenas CD3 ser considerado linhagem específica. O CD10 também pode ser positivo³.

Este estudo relata o caso de uma mulher jovem, diagnosticada com LBL-T e alguns sintomas característicos dessa doença, como a presença de massa mediastinal, a qual ocasionou alargamento do mediastino, derrame pleural e sintomas como dispneia, dor torácica e sensação de sufocamento. A linfadenopatia cervical também é um achado clínico importante, mesmo que não seja específico da doença. O imunofenótipo das células observado pela imuno-histoquímica da biópsia de linfonodo cervical e pela imunofenotipagem por citometria de fluxo do líquido pleural foram essenciais para o diagnóstico de LBL-T e estão de acordo com o que está relatado na literatura³. Na análise imuno-histoquímica da biópsia, foi observado a expressão de TdT e CD10 nas células blásticas, entretanto, na imunofenotipagem do líquido pleural esses marcadores foram negativos para essas células. Essa contradição se dá pelo fato de serem materiais distintos, e, deve ser considerado que na amostra de líquido pleural são observadas apenas as células neoplásicas infiltradas.

Exames complementares mostraram valores elevados de ADA e de LDH em líquido pleural. A ADA é uma enzima essencial na via das purinas do metabolismo do DNA e está amplamente distribuída nos tecidos e fluidos corporais, mas é encontrada principalmente no tecido linfóide e, particularmente, nos linfócitos T. Assim, a infiltração das células neoplásicas de linhagem T em líquido pleural leva ao aumento dessa enzima⁸. O prognóstico de LBL-T, assim como de outros linfomas, depende de algumas características individuais do paciente, como idade e estágio da doença no momento do diagnóstico. Concentrações elevadas de LDH representam um fator prognóstico ruim pois está associado a sobrevida curta^{3,5}.

O tratamento do LBL-T é baseado na quimioterapia intensiva utilizada para LLA juntamente com a profilaxia do SNC, com ou sem radioterapia mediastinal, que varia de acordo com o protocolo e a resposta terapêutica⁵. A infiltração no SNC é comum na recidiva e algumas vezes é o único local comprometido^{1,9}. Há evidências de que a quimioterapia intensiva de acordo com os regimes recentes de LLA pode levar a um resultado favorável com sobrevida acima de 60%¹⁰.

Até o momento do estudo, a paciente responde bem ao tratamento e apresenta remissão da doença. A avaliação de doença residual mínima (DRM) em MO e líquido cefalorraquidiano (LCR) não apresentou células da doença e a tomografia de tórax não demonstrou alterações.

Conclusão

Este estudo relata um caso de LBL-T, uma neoplasia rara, altamente agressiva, mas na maioria das vezes curável com a terapia atual, se diagnosticada em tempo hábil^{2,3}. A resposta ao tratamento dos pacientes melhorou significativamente com a utilização de protocolos de quimioterapia intensiva utilizada para LLA. No entanto, para que o sucesso terapêutico seja atingido, há necessidade da integração do diagnóstico clínico ao laboratorial. Neste caso, a imuno-histoquímica da biópsia de linfonodo e a imunofenotipagem por citometria de fluxo do líquido pleural e foram imprescindíveis para o diagnóstico da doença, e, conseqüentemente, para a decisão terapêutica.

Conflitos de Interesse

Os autores declararam ausência de conflitos de interesse.

Aprovação do Comitê de Ética

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina aprovou este estudo (CASE: 61598816.7.0000.0121).

Referências

1. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S, Renato Bassan C. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. Published online 2015. doi:10.1111/ejh.12722
2. Bayón-calderón F, Toribio ML, González-garcía S. Facts and challenges in immunotherapy for t-cell acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):1-36. doi:10.3390/ijms21207685
3. Swerdlow HS, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Vol 4. International Agency for Research on Cancer; 2017.
4. You MJ, Medeiros LJ, Hsi ED. T-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2015;144(3):411-422. doi:10.1309/AJCPMF03LVSBLHPJ
5. Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, Ponzoni M. Lymphoblastic lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;113:304-317. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.03.020
6. Hatta Y, Hayakawa F, Yamazaki · Etsuko. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. leukemia-3. acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL). *International Journal of Hematology*. 2020;112:439-458. doi:10.1007/s12185-020-02965-z
7. Hoelzer D, Gökbuget N. T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia: a separate entity? *Clinical lymphoma & myeloma*. 2009;9 Suppl 3. doi:10.3816/clm.2009.s.015
8. Tiago Seco, Ana Margarida Cerqueira, Ana Luís Ferreira, Ana Costa, Carlos Fernandes, Jorge Cotter. Elevated Adenosine Deaminase in Pleural Effusion - A Case of Non-Hodgkin Lymphoma Misdiagnosis. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020;(LATEST ONLINE). doi:10.12890/2020_001633
9. Zago MA, Falcão PR, Pasquini R. *Tratado de Hematologia.*; 2014.
10. Hoelzer D, Gökbuget N. T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia: a separate entity? *Clinical lymphoma & myeloma*. 2009;9 Suppl 3. doi:10.3816/clm.2009.s.015

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Investigação e análise dos pacientes com diagnóstico de doenças onco-hematológicas no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC).

Pesquisador: Giovanna Steffenello Durigon

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 61598816.7.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.376.974

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa de Giovanna Steffenello Durigon e colaboradores, que pretendem investigar e analisar os casos onco-hematológicos atendidos no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), para demonstrar o perfil dos pacientes. A metodologia constará de um estudo observacional, retrospectivo e/ou prospectivo, de caráter qualitativo e/ou quantitativo, por meio de análise de prontuários, análise clínica e laboratorial do paciente. Serão incluídos pacientes atendidos no HU/UFSC e aqueles com presença de doenças onco-hematológicas. Estão previstos 500 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Investigar e analisar os casos onco-hematológicos atendidos no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), para demonstrar o perfil dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Muito adequada. Os pesquisadores informam que haverá o risco de possíveis constrangimentos ao paciente e sobre a remota, involuntária e não intencional quebra de sigilo, que será tratada nos termos da lei.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.376.974

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem considerações adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto vem assinada pela pesquisadora responsável e pela chefe do serviço de hematologia do HU. É apresentada uma declaração de anuência do diretor geral do HU informando que tomou conhecimento da pesquisa e que cumprirá as exigências da res. 466/12 e complementares. É apresentado o questionário que será aplicado aos participantes. O cronograma prevê que a coleta de dados ocorrerá entre fevereiro de 2017 e fevereiro de 2027, esclarecendo que somente começará a coleta de dados após a aprovação pelo CEP SH. O orçamento informa custos de R\$ 50,00, com financiamento próprio. O TCLE está muito bem redigido e atende essencialmente a todas as exigências da res. 466/12.

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata a presente tramitação de emenda comunicando a adição "de mais participantes para desenvolvimento do trabalho", que este comitê interpretou como inclusão de pesquisadores, uma vez que não houve alteração no número de participantes a serem abordados pela pesquisa no formulário da PB.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_100844_5_E1.pdf	03/10/2017 12:23:10		Aceito
Outros	resposta_as_pendencias_pdf.pdf	07/08/2017 12:35:52	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_projeto_hemato_pdf.pdf	04/01/2017 21:33:44	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_hemato_pdf.pdf	04/01/2017 21:33:26	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito
Declaração de Instituição e	declaracaoinstituicao.pdf	01/11/2016 08:26:35	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.376.974

Infraestrutura	declaracaoinstituicao.pdf	01/11/2016 08:26:35	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	01/11/2016 08:25:42	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 11 de Novembro de 2017

Assinado por:
Ylmar Correa Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br