

---

---

**Casos Clínicos / Clinical Cases**

---

**LINFOMA NÃO HODGKIN PRIMÁRIO DO FÍGADO  
EM DOENTE COM HEPATITE CRÓNICA A VHC**

M. L. GONÇALVES<sup>1</sup>, I. ROSA<sup>1</sup>, I. MEDEIROS<sup>1</sup>, C. VIVEIROS<sup>1</sup>, A. TALHINHAS<sup>2</sup>, J. FERNÁNDEZ MERA<sup>3</sup>,  
F. PINA<sup>4</sup>, A. QUEIROZ<sup>1</sup>

**Resumo**

Os autores apresentam o caso de um homem de 43 anos, com dor abdominal e sintomas constitucionais com 3 semanas de evolução, a quem se diagnosticou tumor sólido do fígado e infecção crónica a Virus da Hepatite C (VHC). O tumor era um Linfoma não Hodgkin (LNH) tipo B, primário. O doente foi submetido a quimioterapia e a tratamento para a hepatite crónica C, com boa resposta.

Os autores discutem o caso e apresentam uma revisão da literatura sobre a associação VHC e LNH, em particular o LNH primário do fígado, e o eventual papel do vírus na génese de linfomas.

**Summary**

The authors present the case of a 43 year old man, with abdominal pain and constitutional symptoms during 3 weeks, in whom was diagnosed a solid liver tumor and chronic hepatitis C. The tumor was a primary cell B non-Hodgkin Lymphoma (LNH). The patient was submitted to chemotherapy and treatment for hepatitis C with a favorable response.

The authors discuss the case and present a review on the VHC and LNH association, the primary hepatic lymphoma in particular, and the possible role of the virus in lymphomagenesis.

*GE - J Port Gastroenterol 2006, 13: 181-185*

**CASO CLÍNICO**

Homem de 43 anos, eurocaucasiano, recorre ao serviço de urgência do nosso hospital em Janeiro de 2003 por dor no epigastro e hipocôndrio direito, tipo moimha, com 3 semanas de evolução, de intensidade crescente, sem irradiação, sem factor de alívio ou agravamento, acompanhada de febre baixa, anorexia e perda ponderal não quantificada. Nos antecedentes pessoais, salientava-se laparotomia na sequência de perfuração intestinal por arma de fogo em 1980, com provável transfusão de sangue durante a cirurgia; tabagismo de 30 cigarros/dia e consumo de álcool superior a 100 g/dia durante cerca de 25 anos. Antecedentes familiares irrelevantes. Apresentava-se com bom estado geral, febril (38°C), com palpação abdominal superficial dolorosa no hipocôndrio direito e epigastro e hepatomegalia de cerca de 3 cm abaixo do rebordo costal direito.

Do ponto de vista laboratorial, o hemograma era normal, e salientava-se elevação das transaminases (TGO: 81 UI/L TGP: 141UI/L) e da LDH (1887UI/L).

A teleradiografia postero-anterior do tórax mostrou elevação da hemicúpula diafragmática direita. A ecografia abdominal revelou hepatomegalia moderada, com lesão expansiva sólida bem delimitada, de grandes dimensões (15,7x11,6 cm), no lobo direito do fígado.

O doente foi internado para esclarecimento diagnóstico. O estudo laboratorial detectou Ac-VHC positivo por ELISA, depois confirmado por RIBA, além de marcadores de infecção passada a VHB. Os marcadores tumorais pedidos – alfa-fetoproteína, CEA e CA 19-9 – foram negativos e o doseamento de  $\beta$ 2-microglobulina também foi normal.

A Tomografia Axial Computorizada (TAC) abdominal confirmou lesão hepática no lobo direito, com cerca de 16 cm de maior diâmetro, sólida e heterogénea; esplenomegalia homogénea, com 17,5 cm, ausência de adenopatias (Figura 1). Foi ainda realizada Ressonância Magnética Nuclear (RMN) que confirmou as características da lesão hepática (Figura 2).

Com as hipóteses de tumor primário do fígado e hepatite crónica a VHC foi proposta biópsia hepática dirigida, mas o doente decidiu pedir uma segunda opinião e recorreu a uma clínica particular em Pamplona, Espanha, onde acabou por fazer biópsia hepática dirigida por ecografia ao tumor e ao tecido extratumoral. Foi ainda submetido a arteriografia, que revelou grande hipervascularização do tumor hepático, e a embolização arterial da lesão.

A biópsia do tumor (Figura 3) mostrou estrutura hepática quase totalmente apagada pela infiltração de células de núcleo grande e citoplasma reduzido, com figuras de

(1) Unidade de Gastroenterologia do Hospital Espírito Santo, Évora, Portugal

(2) Serviço de Imagiologia do Hospital Espírito Santo, Évora, Portugal

(3) Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Espírito Santo, Évora, Portugal

(4) Unidade de Hematologia do Hospital Espírito Santo, Évora, Portugal

*Recebido para publicação: 21/01/2005*

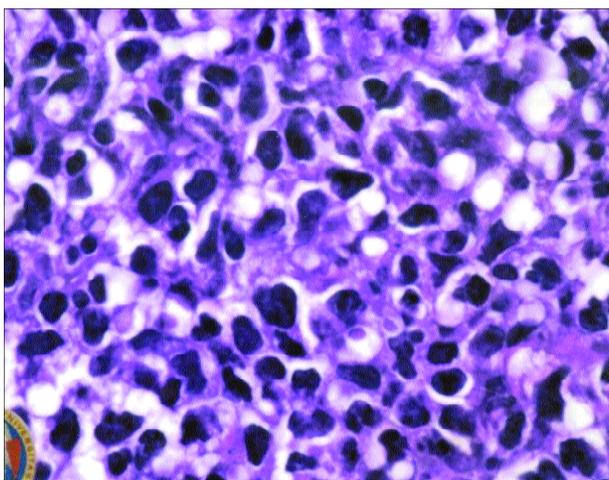
*Aceite para publicação: 27/04/2005*



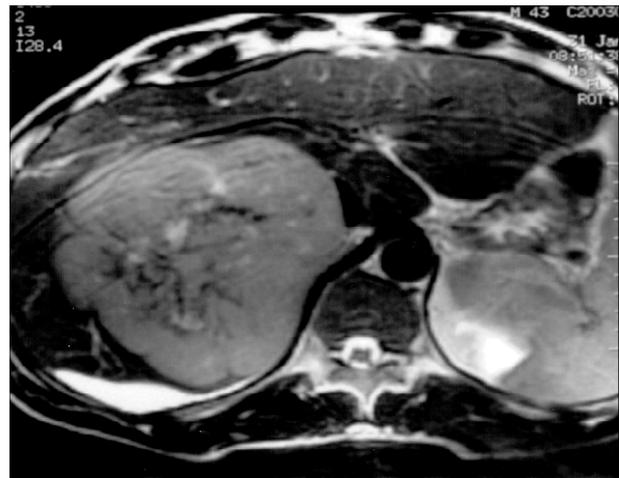
**Figura 1 - TAC abdominal.** Lobo direito do fígado com lesão sólida com 15,9x14,1 cm, heterogênea, razoavelmente captante de produto de contraste iodado, com hipodensidades centrais não captantes.

mitose abundantes, que o estudo imunocitoquímico identificou como linfócitos B (imunoreactividade difusa com o CD-20 e ausência de imunoreactividade para vimentina e citoqueratinas) do tipo folicular (imunoreactividade difusa para Bcl-2 e para Bcl-6). A técnica de PCR determinou reordenamento clonal para o gene IgH e presença de translocação t(14;18). Em conclusão: Linfoma Não Hodgkin B, de células grandes, difuso, alto grau de malignidade.

O tecido hepático extratumoral (Figura 4) mostrou estrutura com esboço de nodularidade, inflamação lobular e espaços porta aumentados, infiltrados por linfócitos formando agregados, que também permeiam a interface porta-lóbulo. A coloração tricrómio revelou septos de fibrose interportais. Conclusão: hepatite crónica activa, compati-



**Figura 3 - Biópsia da lesão tumoral.** Estrutura hepática quase totalmente apagada pela infiltração de células de núcleo grande e citoplasma reduzido, com figuras de mitose abundantes, identificados como linfócitos B pelo estudo imunocitoquímico.



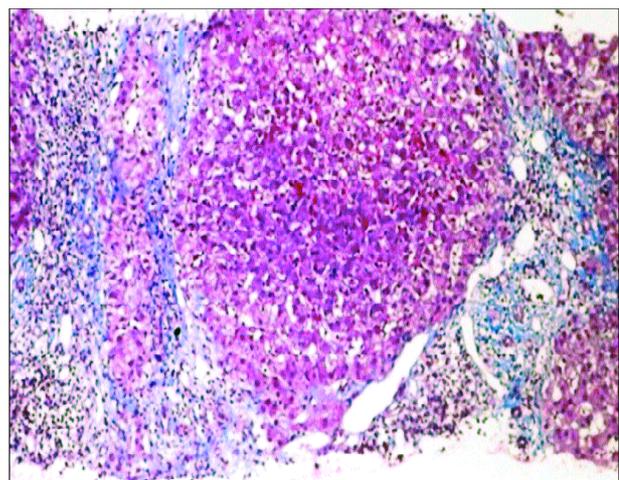
**Figura 2 - RMN abdominal.** Lesão hepática sólida com 16x14 cm, lobulada, bem definida, boa delimitação capsular

vel com etiologia viral C, com lesão lobular grau 3, lesão portal grau 3 e estadio 3, segundo a classificação de Scheuer.

Completou-se o estadiamento com TAC cervico-torácica, mielograma e biópsia óssea, que foram normais, tratando-se assim de um LNH primário do fígado, estadio IEB.

Ainda em Pamplona, em Fev/03, iniciou quimioterapia com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona (CHOP), complementado com rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20, que contribuiu para indução da remissão de doenças linfoproliferativas). Fez 2 ciclos, com desaparecimento completo da dor abdominal e da febre.

Por questões financeiras regressou a Portugal e continuou



**Figura 4 - Biópsia hepática extra tumoral (coloração tricrómio).** Hepatite crónica activa compatível com etiologia viral C, lesão lobular e portal de grau 3 e estadio 3.



**Figura 5 - TAC abdominal (controle). Redução significativa da lesão tumoral, agora com cerca de 8,5 cm e calcificações no interior.**

o mesmo esquema de quimioterapia no nosso hospital, fazendo mais 4 ciclos, o último a 11/Junho/03.

A TAC de controle de Julho/03 (Figura 5), com o doente assintomático, revelou redução em cerca de 50-70% da lesão tumoral (8,5 cm), com calcificações no seu interior. Nas sucessivas TAC's de controle, em Outubro/03 e Março/04, a lesão hepática diminuiu ligeiramente, mantendo as restantes características.

Até este momento o doente fora seguido pela especialidade de Hematologia, com boa resposta - pelo menos parcial- do LNH hepático à quimioterapia efectuada.

Em Novembro de 2003 é observado pela primeira vez à Consulta de Hepatologia para avaliação e eventual tratamento da Hepatite crónica C. Estava em abstinência alcoólica desde há 10 meses, sem clínica de descompensação de doença hepática e trazia análises recentes com todos os valores laboratoriais normais, incluindo provas hepáticas.

Em Fev/2004 constatou-se elevação significativa das transaminases -TGO:145 UI e TGP:372 UI. A genotipagem e carga viral entretanto pedidas revelaram genotipo 1 e carga viral de 295000 U/ml. A biópsia de um ano atrás já revelara hepatite em estadio avançado. O doente foi considerado elegível para tratamento e obteve-se o seu consentimento informado. Foi medicado com interferão peguilado alfa-2b 120 ug/ semana e ribavirina 1000 mg/dia, de acordo com o peso corporal, com previsão de tratamento para 12 meses.

Verificou-se normalização das transaminases após 4 semanas de tratamento e a quantificação da carga viral aos 3 meses foi negativa. O doente encontra-se no 10º mês de tratamento, sem registo de efeitos secundários relevantes.

## DISCUSSÃO

Trata-se de um indivíduo com doença hepática crónica de etiologia mista- álcool e infecção a VHC, de provável origem transfusional e com cerca de 30 anos de evolução. Neste fígado “doente” desenvolve-se um linfoma primário não Hodgkin de células B, com boa resposta à quimioterapia combinada efectuada.

Embora se desconheça a etiologia da maioria das doenças linfoproliferativas, alguns vírus têm sido associados de forma inequívoca à génese de alguns linfomas, como é exemplo o Vírus de Epstein Barr em relação ao Linfoma de Burkitt endémico. Da mesma forma, alguns autores admitem uma relação causal entre o VHC, vírus hepatotrópico e linfotrópico, e o Linfoma não Hodgkin (LNH), baseados em algumas evidências: a forte associação entre a hepatite crónica C e a Crioglobulinémia mista essencial (CME), uma vasculite sistémica que tem subjacente uma expansão clonal de células B, podendo ser considerada uma doença linfoproliferativa benigna, mas que evolui para LNH- B em cerca de 10% dos casos; registos de regressão da proliferação B em doentes com CME (1) e de regressão de linfomas de baixo grau (2,3,4), após terapêutica para o VHC; o facto da maioria dos linfomas primários surgir em órgãos-alvo do VHC – fígado, baço, glândulas salivares. Mas a maior suspeita provem de estudos epidemiológicos recentes dos Estados Unidos, Japão, Turquia, Itália, Brasil... que mostram prevalência elevada de infecção VHC (até 37%) nos doentes com LNH em relação à restante população. A série italiana multicêntrica de Mele (5), publicada em 2003, é a mais numerosa, tendo detectado infecção crónica VHC em 17,5% de 400 doentes consecutivos com LNH, entre 1998 e 2001, calculando-se um risco 3 vezes maior de LNH nos doentes VHC+; os tipos histológicos mais frequentes foram o linfoma linfoplasmocitoides/imunocitoma e linfomas B da zona marginal (baixo grau) e o linfoma B células grandes difuso (alto grau); não se encontrou associação com genotipo específico.

A evidência da associação não é universal, como demonstram outros estudos de menor dimensão; o mais significativo (164 doentes) foi realizado em França e determinou uma prevalência sobreponível à da restante população (1,8%).<sup>6</sup> Esta diferença de resultados pode justificar-se ou pela inexistência de qualquer associação, ou atribuir-se a uma variação geográfica relacionada com o genotipo, genética da população ou factores ambientais.

A prevalência global de VHC nos doentes com LNH-B calculou-se em 15%, superior à da população geral (3% à escala mundial) e à de outras doenças hematológicas malignas; contudo, o risco absoluto de linfoma nos

doentes infectados é baixo, admitindo-se que o potencial oncogénico do vírus é modulado por factores genéticos ou ambientais. O VHC parece ser factor de risco importante apenas em regiões de elevada prevalência da infecção, como a Itália (7).

A latência média entre a infecção VHC e apresentação do linfoma é de 15 anos, os linfomas são mais frequentemente de localização primária extra-ganglionar e associados a crioglobulinémia (7).

Se o LNH sistémico envolve frequentemente o fígado (15% casos), o linfoma primário do fígado (LPF) é uma entidade bem mais rara - 0,4% dos LNH extra-ganglionares e 0,016% de todos os LNH. O LPF deve estar confinado ao fígado. Estão descritos na literatura menos de 200 casos de LPF, dos quais cerca de 35 ocorrem em doentes VHC +. No LPF a prevalência de VHC é ainda mais elevada que nos outros LNH. O diagnóstico é histológico e o tipo mais frequente é o linfoma B difuso de grandes células, (8,9,10) como aconteceu com o nosso doente; também estão descritos linfomas B do tipo MALT de baixo grau e linfomas células T.

Existem poucas séries de doentes com LPF. Lei (8) encontrou 90 casos numa revisão da literatura publicada em 1998. As séries mais importantes, de Page e Bronowicki, ambas retrospectivas, confirmam a raridade do LPF e a prevalência elevada de VHC nesta entidade. Page et al (9), no "Cancer Center" da Universidade do Texas, de 1974 a 1995, encontraram 24 doentes com critérios de LPF, com predomínio do sexo masculino (1,7:1,0), idade média de 50 anos, a maioria com dor no hipocôndrio direito, hepatomegália, e elevação das transaminases, LDH e B2-microglobulina; o Ac-VHC foi positivo em 6 de 10 doentes testados; a lesão era múltipla em 50% dos casos, isolada em 41,7% e difusa em 8,3%; em 96% dos casos tratava-se de linfoma difuso de grandes células; todos fizeram quimioterapia combinada com 83,3% de taxa de remissão completa (sem evidência clínica/radiológica de lesão); a infecção VHC não influenciou o resultado do tratamento ou sobrevida. O estudo de Bronowicki et al (10) envolveu 64 hospitais em França, de 1992 a 1999, encontrou 31 doentes imunocompetentes com LPF, a maioria com dados clínicos, biológicos e radiológicos inespecíficos; 27 doentes tinham linfoma B (a maioria com variante centroblastica do linfoma difuso células grandes) e 4 linfomas de células T maduras; encontraram infecção VHC em 6 de 28 doentes pesquisados (21%). Em 5 doentes pesquisados, 4 tinham vírus genotipo 1.

Se o VHC parece importante na patogénese de alguns LNH-B, o mecanismo subjacente continua por esclarecer. O VHC não tem transcriptase reversa, não integra o genoma do hospedeiro e não codifica oncogenes conhecidos. A infecção torna-se crónica em cerca de 85%

dos doentes: o vírus induz resposta imune, mas escapa ao sistema imune, permitindo que vírus infecte as próprias células B ("santuário" contra ataque das células T).

Apesar do linfotropismo do VHC, a transformação directa com indução de alterações fenotípicas nas linfócitos infectados não parece provável. De Vita et al estudaram esta hipótese mas não encontraram VHC nas células malignas (11). Admite-se sim uma acção indirecta, através da estimulação crónica das células B pelos antígenos do VHC (e/ou a persistência do vírus e intermediários replicativos nas células mononucleares do sangue periférico), que vai induzir uma proliferação B inicialmente policlonal e depois monoclonal (12).

Zuckerman constatou que os linfócitos B circulantes dos doentes VHC + expressam em excesso a proteína bcl-2 anti-apoptótica e têm alta incidência de translocação t(14,18) envolvendo o gene bcl-2; detectou ainda elevada incidência de linfócitos B monoclonais circulantes, ao demonstrar populações com os mesmos rearranjos das cadeias pesadas das imunoglobulinas (IgH) (13). A proteína bcl-2 e os rearranjos IgH podem desaparecer após supressão viral, ou seja, a terapêutica antiviral pode fazer regressar a proliferação monoclonal e evitar a evolução para linfoma (14).

A glicoproteína E2 do envólucro viral foi identificada como potencial antigénio e o CD81 como seu ligando celular, existente na maioria dos tecidos humanos (com excepção dos eritrócitos e plaquetas). Embora o CD81 se possa ligar à E2 do VHC, não é suficiente para promover a entrada do vírus nas células. Admite-se a existência de um Receptor específico para VHC na superfície das Células B (RCB). A interacção RCB-VHC, transmite um sinal de activação que pode ser amplificado pela ligação CD81-E2. A dupla ligação, aos 2 complexos de sinalização, vai baixar o limiar de activação de ambos e promover proliferação celular B, inicialmente mono ou oligoclonal não maligna, mas em risco de evolução para linfoma maligno (15).

A abordagem dos doentes com linfoma deve incluir pesquisa de infecção VHC, determinação da virémia nos doentes Ac VHC + e biopsia hepática para determinar o grau e estadio da hepatite antes da quimioterapia (QT).

A maioria dos linfomas VHC + deve ser tratado como os restantes e têm um prognóstico idêntico. A QT é geralmente segura, mas deve fazer-se monitorização da carga viral e transaminases, atendendo ao risco de reactivação viral causada pela imunossupressão e consequente hepatite de reconstituição imune (geralmente hepatite bioquímica que surge após o fim da QT, com a recuperação imunitária e que é muito raramente fatal) (7,16,17). A terapêutica anti-viral pode levar à remissão de alguns

LNH baixo grau, mas o seu uso como 1ª linha de tratamento não está ainda definido (7). Contudo, mesmo nos linfomas de alto grau, o controle da replicação viral pode reduzir o risco de agravamento da hepatite após QT ou imunossupressão; além disso pode elevar a taxa de resposta e reduzir o risco de recidiva.

O tratamento do VHC após remissão do linfoma sob QT é aconselhável, porque se admite eliminação da estimulação antigénica, com menor taxa de recidiva do linfoma, além de redução da mortalidade por cirrose hepática.

## CONCLUSÃO

1. Um tumor hepático em doente com DHC a VHC não é necessariamente um Carcinoma hepatocelular. O LNH primário deve fazer parte do diagnóstico diferencial do tumor hepático isolado ou múltiplo, sobretudo se tem apresentação clínica, imagiológica ou laboratorial atípicas, por exemplo A- FP e CEA normais; o diagnóstico definitivo assenta na biópsia dirigida.
2. Deve ser feita a pesquisa de infecção VHC em todos os novos casos de linfoma, sobretudo em áreas de elevada prevalência de infecção.
3. O VHC parece ter um papel importante na génese de LNH tipo B, em particular, do linfoma primário do fígado, como sugerem vários estudos epidemiológicos. O nosso caso, sendo raro, é mais um exemplo para reforçar esta associação.

### Correspondência:

M. Lurdes Gonçalves  
 Unidade de Gastrenterologia  
 Hospital do Espírito Santo  
 Largo Sr. Pobreza  
 7000 Évora  
 Telefone: 266740100  
 e-mail: lurdesgo@aeiou.pt

## BIBLIOGRAFIA

1. Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy. *Cancer* 1996; 77:2604-13.
2. Patriarca F, Silvestri F, Fanin R, et al. Long-lasting complete remission of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-association immunocytoma with alpha-interferon treatment. *Br J Haematol* 2001; 112: 370-2.
3. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2002; 347: 89-94.
4. Levine AM, Shimoidara S, Lai MM. Treatment of HCV-related mantle-cell lymphoma with ribavirin and pegylated interferon alpha. *N Eng J Med* 2003; 349: 2078-9.
5. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multi-center case-control study. *Blood* 2003; 102: 996-9.
6. Hausfater P, Cacoub P, Sterkers Y, et al. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases: prospective study on 1576 patients in France. *Am J Haematol* 2001; 67: 168-71.
7. Turner N, Dusheiko G, Jones A. Hepatitis C and B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2003; 14: 1341-5
8. Lei K. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Leuk Lymphoma* 1998; 29: 293-9.
9. Page R, Romaguera J, Osborne B, et al. Primary hepatic lymphoma - favourable outcome after combination chemotherapy. *Cancer* 2001; 92: 2023-9.
10. Bronowicki J, Bineau C, Feugier P, et al. Primary lymphoma of the liver: clinical-pathological features and relationship with HCV infection in French Patients. *Hepatology* 2003; 37: 781-7.
11. De Vita S, de Re V, Sansonno D, et al. Lack of HCV infection in malignant cells refutes the hypothesis of a direct transforming action of the virus in the pathogenesis of HCV-associated B-cell NHLs. *Tumori* 2002; 88: 400-6.
12. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Low grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994;8 4: 3047-50.
13. Zuckerman E, Zuckerman T, Sahar D, et al. Bcl-2 and immunoglobulin gene rearrangement in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2001; 112: 364-9.
14. Zuckerman E, Zuckerman T, Sahar D, et al. The effect of antiviral therapy on t(14;18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood* 2001; 97: 1555-9.
15. Wen-Kai W, Levy S. Hepatitis C Virus (HCV) and Lymphomagenesis. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:1113-20.
16. Vento S, Cainelli F, Mirandola F. et al. Fulminant hepatitis on withdraw of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet* 1996; 347: 92-3.
17. Tomita N, Kodama F, Takabayashi M, et al. Clinical features and outcome in HCV-positive aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1159-64.