

# $\beta$ -Talassemia e linfoma: coincidência ou associação? – A propósito de um caso clínico

## *$\beta$ -Thalassemia and Lymphoma: coincidence or association? – a clinical report*

Vera Cesário, Ana Montalvão, Bernardo Loff, Carlos Monteverde

### Resumo

A  $\beta$ -Talassemia é uma das hemoglobinopatias mais frequente em todo o Mundo, caracterizada pela ausência ou diminuição da produção de cadeias  $\beta$  da hemoglobina.

A coexistência entre  $\beta$ -Talassemia e linfoma é rara; no entanto, tem vindo a ser referida na literatura, na sequência de novas oportunidades terapêuticas para a  $\beta$ -Talassemia major.

Neste artigo, é relatado o caso clínico de um linfoma não-Hodgkin que surge numa doente com  $\beta$ -Talassemia minor, representando o primeiro caso desta associação documentado em Portugal e o segundo a nível mundial.

Vários fatores, ainda controversos, podem contribuir para a patogénese da doença maligna na  $\beta$ -Talassemia: infeções, sobrecarga de ferro, imunomodulação e hematopoiese mais intensa para compensar a eritropoiese ineficaz e hemólise crónica, aumentando a probabilidade de ocorrência de mutações, nomeadamente na expressão de oncogenes. Com base numa revisão da literatura, defende-se que o termo de ligação mais provável entre as duas entidades é “associação” e não “coincidência”.

Palavras chave:  $\beta$ -Talassemia, talassemia minor, hemoglobinopatias, linfoma não-Hodgkin, revisão.

### Abstract

*$\beta$ -Thalassemia is one of the most common hemoglobinopathies in the world, characterized by the absence or decrease on the  $\beta$ -hemoglobin chain production.*

*The coexistence of  $\beta$ -Thalassemia and lymphoma is rare, but it has been reported in the literature, associated with better treatment approaches of  $\beta$ -Thalassemia major.*

*In this article, it is reported a case of  $\beta$ -Thalassemia minor presented with non-Hodgkin lymphoma, representing the first documented case in Portugal and the second worldwide.*

*Several factors, still controversial, may contribute to the pathogenesis of malignant disease in  $\beta$ -Thalassemia: infections, iron overload, immunomodulation and more intensive hematopoiesis to compensate ineffective erythropoiesis and chronic hemolysis, increasing the probability of mutations, including oncogene expression. Based on a literature review, it is argued that the term that most likely relates these two entities is “association” and not “coincidence”.*

*Key words:  $\beta$ -Thalassemia, thalassemia minor, hemoglobinopathies, non-Hodgkin lymphoma, review.*

### INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias resultam de mutações que interferem na síntese da hemoglobina.<sup>1,2</sup> Representam as doenças transmitidas geneticamente mais frequentes no Mundo, com registo de maior prevalência nos países do Mediterrâneo, África e Sudoeste Asiático.

A  $\beta$ -Talassemia caracteriza-se por um desequilíbrio na quantidade relativa das cadeias globina, traduzido pela ausência ou diminuição da produção de cadeias  $\beta$  com acumulação de cadeias  $\alpha$  instáveis.<sup>1,2</sup> A amplitude deste desequilíbrio, resultante

da heterozigotia ou homozigotia, relaciona-se diretamente com a gravidade clínica e origina a classificação em talassemia minor, intermédia e major.<sup>1,2</sup> (*Quadro I*) A talassemia minor, não requer habitualmente terapêutica; esta pode ser necessária na talassemia intermédia mas é imprescindível na talassemia major, tendo o tratamento periodicidade variável, de acordo com a gravidade clínica e a opção terapêutica.

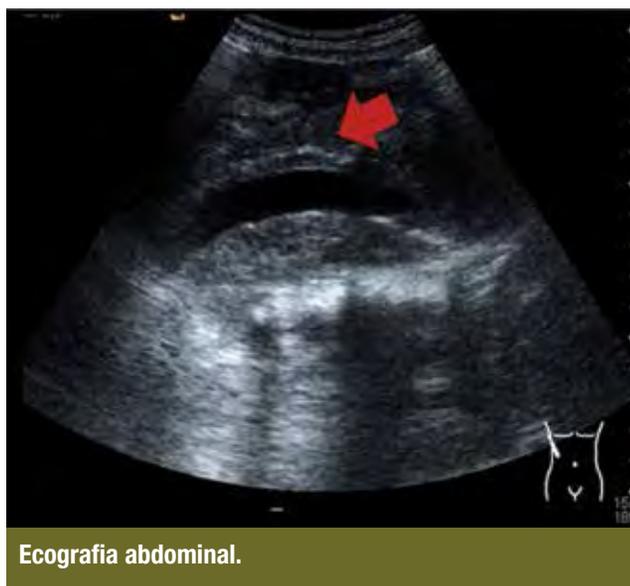
A expansão das oportunidades terapêuticas, desde o suporte transfusional com quelação de ferro, passando pelos indutores de hemoglobina fetal, utilização de eritropoetina recombinante, antioxidantes, até às terapêuticas curativas, através do transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos e terapia genética, tem permitido, ao longo do tempo, um aumento significativo da esperança média de vida.<sup>3,4</sup> Do mesmo modo, tem-se verificado

Serviço de Medicina Interna, Hospital José Joaquim Fernandes, Beja

Recebido para publicação a 07.09.11

Aceite para publicação a 04.02.13

Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico



Ecografia abdominal.

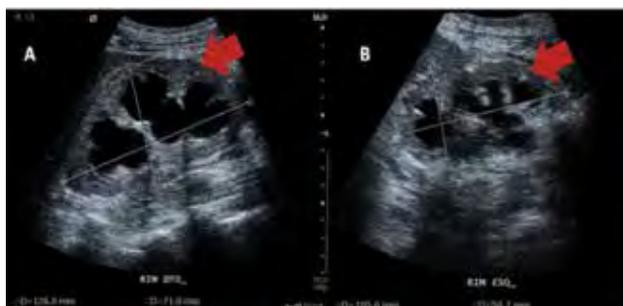
FIG. 1

um número crescente de doenças concomitantes, nomeadamente malignas, com destaque para o carcinoma hepatocelular, mieloma múltiplo e leucemia mieloide crónica.<sup>3</sup>

Neste artigo, é relatado um caso clínico em que um linfoma não-Hodgkin B difuso de grandes células surge numa doente com  $\beta$ -Talassemia menor. Segundo evidências bibliográficas, apesar de serem duas doenças que coexistem raramente num mesmo indivíduo, o termo de ligação entre estas duas entidades é mais provavelmente “associação” do que “coincidência”.

### CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de uma doente de 48 anos de idade, raça caucasiana, doméstica, natural e residente no Concelho de Moura, que iniciou um quadro caracterizado por cansaço fácil para médios esforços associado a anorexia, de instalação gradual, inicialmente atribuído a ansiedade pelo Médico de Família. O quadro agravou-se progressivamente durante três meses, com sintomatologia concomitante: distensão abdominal, saciedade precoce, vômitos alimentares e sudorese intensa de predomínio vespertino, com repercussão significativa nas atividades de vida diária. A anorexia tornou-se extrema com perda ponderal de 15kg (22% da massa corporal em três meses), motivo pelo qual recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital de Beja e foi internada no Serviço de Medicina. Antecedentes pessoais de talassemia menor. Não fazia medicação habitual, apenas esporadicamente ferro oral;



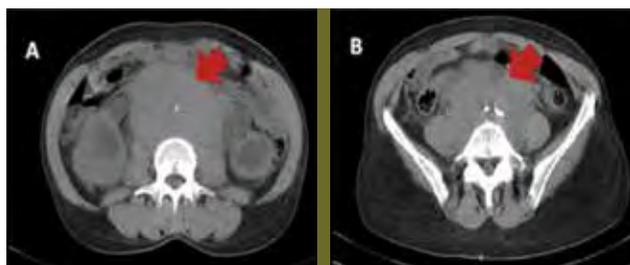
Ecografia renal. A - Rim Direito. B - Rim Esquerdo.

FIG. 2

nunca foi submetida a transfusões. Dos antecedentes familiares, pai falecido aos 72 anos com neoplasia do pulmão, mãe falecida aos 68 anos com leucemia (cujo tipo não soube especificar), irmão falecido aos 43 anos com neoplasia do cólon e filho de 5 anos com diagnóstico de talassemia major, submetido a transplante de medula óssea, atualmente em remissão.

Ao exame objetivo, a doente estava apirética, com TA 118/63 mmHg, FC 67/min e saturação periférica de O<sub>2</sub> 98% em ar ambiente. Encontrava-se emagrecida, com mucosas descoradas e tinha uma hepatomegalia com bordo hepático palpável 2 cm abaixo do rebordo costal; não se palpavam baço, massas ou adenopatias nas principais cadeias ganglionares.

Laboratorialmente, salientava-se anemia microcítica hipocrômica (Hb 5,3 g/dL, VGM 57,0 fL, HGM 17,3 pg), VS 120 mm, ureia 146 mg/dL, creatinina 7,9 mg/dL, ácido úrico 10,6 mg/dL, ionograma normal sem hipercaliemia, reticulócitos 0,3%, HbA2 4,0%, ferro, CTFF, transferrina e ferritina sem alterações, esfregaço de sangue periférico com anisocitose eritrocitária, hipocromia, microcitose e pesquisa de sangue oculto nas fezes negativa. Perante as alterações inesperadas da função renal, foi efetuada ecografia abdominal e renal que revelaram lesão expansiva sólida envolvendo a aorta abdominal (*Figura 1*) e dilatação grave das cavidades excretoras de ambos os rins (*Figura 2*). Para melhor esclarecimento, realizou tomografia computadorizada (TC) abdómino-pélvica reveladora de múltiplas adenopatias mesentéricas, hepatoesplenomegalia, volumosa massa sólida com extensão inferior aos vasos pélvicos, sugestiva de volumoso conglomerado adenopático, condicionando a dilatação das cavidades excretoras de ambos os rins (*Figura 3*). O diagnóstico definitivo de linfoma não Hodgkin B difuso de grandes células foi estabelecido por biópsia guiada por TC.



Tomografia computadorizada abdómino-pélvica.

FIG. 3

Foi classificado no estágio IV-B de *Ann Arbor*, com envolvimento sistêmico através de compressão renal e infiltração medular. Fez ecocardiograma que revelou comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo possivelmente atribuída à anemia crônica. Iniciou quimioterapia (QT) com rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona (RCVP), com boa resposta clínica, analítica e imagiológica. Após radioterapia (RT) obteve-se remissão completa, comprovada por PET. Persistiram sequelas de fibrose retroperitoneal, doença renal crônica e infecções urinárias de repetição.

## DISCUSSÃO

Neste caso clínico, uma doente com  $\beta$ -Talassemia minor apresentou-se com um quadro de anemia grave e hepatoesplenomegalia cuja investigação revelou um linfoma não-Hodgkin. A coexistência num mesmo doente de  $\beta$ -Talassemia e linfoma, alvo de discussão deste artigo, tem sido escassamente abordada na literatura. Nos registos disponíveis são lançadas teorias e discutidos casos isoladas, embora sem base científica suficiente que nos permitam afirmar conclusões.

Existem estudos que suportam opiniões divergentes relativamente à interação ambiental ou genética e a simples coincidência.<sup>3,4,5</sup> Outros dados registam uma incidência de neoplasias hematológicas superior a 9,5% nos doentes com talassemia.<sup>3,4,5</sup> Noutra perspetiva, numa população composta por 514 doentes com leucemia e 40 com mielodisplasia, verificou-se que sete destes doentes eram portadores de anemia de células falciformes e onze portadores de  $\beta$ -Talassemia, calculando-se uma incidência de hemoglobinopatias de 3,8%, superior à população em geral (<1%).<sup>6</sup>

Numa pesquisa realizada através da base de dados

## QUADRO I

### Classificação da $\beta$ -Talassemia.

$\beta^+/\beta$ ou $\beta^0/\beta$	$\beta$ -Talassemia minor ou traço talassémico
$\beta^+/\beta^+$ ou $\beta^0/\beta$	$\beta$ -Talassemia intermédia
$\beta^+/\beta^0$ ou $\beta^0/\beta^0$ ou $\beta^+/\beta^+$	$\beta$ -Talassemia major ou anemia de Cooley
$\beta^+$ : redução da produção das cadeias $\beta$ ; $\beta^0$ : ausência total das cadeias $\beta$	

da *PubMed*, os autores encontraram publicados um total de onze casos de linfoma em doentes com  $\beta$ -Talassemia, mais concretamente seis Major<sup>3,4,5,7</sup>, quatro Intermédia<sup>3,4,5,8</sup> e um minor<sup>9</sup>. (*Quadro II*) Desta forma, o caso clínico ilustrado neste artigo é o segundo descrito a nível mundial representante da associação entre linfoma e  $\beta$ -Talassemia minor. (*Quadro II*)

Relativamente aos doentes cuja opção terapêutica é o suporte transfusional, o desenvolvimento do linfoma pode ser explicado pelo maior risco de exposição a infeções causadas por bactérias, parasitas e vírus, como o vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC), vírus Epstein-Bar (EBV), citomegalovirus (CMV), vírus da imunodeficiência adquirida (VIH), herpes vírus-8 (VHH-8) e o vírus humano linfotrófico das células T (HTLV-1).<sup>3,4,5</sup> É conhecido o papel dos vírus VHH-1, VIH e EBV na linfogénese das células B, enquanto o HTLV-1 tem um papel importante na patogénese das células T do linfoma/leucemia no adulto.<sup>3</sup> A estimulação crónica de antígenos originando níveis elevados de IgE, anti-IgG, anti-Ig-A e anticorpos anti-leucocitos, com comprometimento do sistema imunitário, pode predispor ao desenvolvimento de linfomas.<sup>3,4,5</sup> Outra hipótese é a sobrecarga de ferro que ocorre nas transfusões repetidas em doentes com talassemia, com conseqüente efeito carcinogénico, através da indução da destruição celular pelo stress oxidativo, alteração do balanço imunoregulador, interferência no sistema auto-imune, supressão da atividade do sistema do complemento e modulação da atividade das citocinas.<sup>3,4,5</sup> É conhecida a associação entre a sobrecarga de ferro e várias neoplasias malignas, como a neoplasia coloretal, hepática, renal, pulmonar e gástrica, e associação demonstrada em ratinhos com neoplasia da mama e esófago.<sup>3</sup>

Nos casos em que não há exposição prévia a qual-

## QUADRO II

## Casos publicados de talassémia menor e intermédia.

	Caso 1 <sup>(4,5)</sup>	Caso 2 <sup>(8)</sup>	Caso 3 <sup>(3)</sup>	Caso 4 <sup>(3)</sup>	Caso 5 <sup>(9)</sup>	O nosso caso
Idade (anos)	62	28	37	52	53	48
Sexo	Feminino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
Tipo talassémia	$\beta$ -Talassémia intermédia	$\beta$ -Talassémia intermédia	$\beta$ -Talassémia intermédia	$\beta$ -Talassémia intermédia	$\beta$ -Talassémia menor	$\beta$ -Talassémia menor
Terapêutica	Ácido Fólico	Ácido Fólico	Transfusão queelação de ferro ácido fólico	Transfusão queelação de ferro ácido fólico	---	Ferro oral (episódico)
Serologias	Negativo	Negativo	HCV, EBV	EBV	EBV	Negativo
Tipo de Linfoma	Não-Hodgkin B grandes células	Doença de Hodgkin	Não-Hodgkin B zona marginal	Doença de Hodgkin	Não-Hodgkin B pequenas células na tireóide	Não-Hodgkin B grandes células
Clínica	Massa frontal	Abcesso dentário/massa subman-dibular	Nódulos supra-claviculares bilaterais	Nódulo supra-clavicular esquerdo	Tumefação região cervical anterior	Anorexia perda ponderal sudorese
Organo-megálias	Hepato-espleno-megalia	Espleno-megalia	Status pós esplenectomia 14 anos	Status pós esplenectomia 22 anos		Hepato-espleno-megalia
Envolvimento medula óssea	Positivo	---	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Tratamento	QT	QT	---	QT	QT tiroidec-tomia linfadeneç-tomia	QT/RT

quer transfusão sanguínea, como na nossa doente com  $\beta$ -Talassémia menor, as hipóteses para explicar a associação são menos óbvias. A  $\beta$ -Talassémia e o linfoma são ambas patologias do sistema hematopoiético que partilham a sua origem em processos mutagénicos, ainda que em localizações distintas. Adicionalmente, a  $\beta$ -Talassémia acompanha-se de uma hemólise crónica, com componente de eritropoiese ineficaz<sup>1,2</sup> que resulta numa hematopoiese mais intensa, podendo justificar a predisposição para o desenvolvimento de neoplasias hematológicas (leucemia e linfoma) mais do que neoplasias de outra origem.<sup>10</sup> Este turnover celular contribui para um aumento da probabilidade de ocorrência de mutações, nomeadamente na expressão de oncogenes<sup>10</sup>, e contribui ainda para a deposição de ferro e suas complicações. Com justificações fisiopatológicas semelhantes, alguns relatos referem uma ocorrência de neoplasia linfóide superior a 49% na

anemia hemolítica auto-imune, e a associação entre hemoglobínúria paroxística noturna e leucemia aguda e crónica.<sup>10</sup>

Em suma, o termo “associação” como elo de ligação entre  $\beta$ -Talassémia e linfoma é suportado por alguns relatos bibliográficos, sobretudo nos doentes submetidos a terapêutica transfusional, cujos riscos e complicações são compreensíveis.

Nos casos sem história prévia de transfusões e virologias negativas, de que é exemplo a nossa doente, as hipóteses explicativas são menos consistentes. Torna-se assim imprescindível a documentação de maior número de casos semelhantes e revisões clínicas neles baseadas, que originem justificações adicionais e enriqueçam de forma atualizada, evidências diagnósticas.

Independentemente da veracidade das teorias citadas nesta discussão, deve ficar como mensagem a necessidade de não subestimar sinais de alerta

em doentes com  $\beta$ -Talassemia. O agravamento da anemia e da esplenomegália, fenótipos habituais da  $\beta$ -Talassemia, podem ser a manifestação de doença subjacente grave, nomeadamente doença hematólógica maligna, obrigando a realização de exames adicionais com o objetivo de excluir diagnósticos concomitantes. ■

## Bibliografia

1. Higgs D, Engel J, Stamatoyannopoulos G, Thalassemia, *The Lancet* 2012;9813(379):373-383.
2. Rund D, Rachmilewitz E,  $\beta$ -Thalassemia, *N Engl J Med* 2005;353:1135-1146.
3. Benetatos L, Alymara V, Vassou A, Bourantas K, Malignancies in  $\beta$ -Thalassemia patients: a single-center experience and a concise review of the literature, *Int Jnl Lab Hem* 2008;30:167-172.
4. Otrrock Z, Shamseddline A, Taher A, Non-Hodgkin Disease in  $\beta$ -Thalassemia Major, *American Journal of Hematology* 2006;81:62-64.
5. Chehal A, Loutfi R, Taher A,  $\beta$ -Thalassemia Intermedia and Non-Hodgkin's Lymphoma, *Hemoglobin* 2002;26(3):219-225.
6. Gupta A, Nair L, Shah A, Barbhaya S, Association oh Hematologic Malignancies with Hemoglobinopathies, *American Journal of Hematology* 1988;28:130.
7. Thapa R, Pal P, Mukhopadhyay M, Beta Thalassemia Major and Hodgkin Lymphoma, *J Pediatric Hematol Oncol* 2009;31(6):462-463.
8. Jarb F, Aoun E, Yassine H, Azar C, Taher A,  $\beta$ -Thalassemia Intermedia and Hodgkin's Lymphoma, *American Journal of Hematology* 2006;81:151.
9. Maehara N, Yoshida J, Sato K, Furukawa K, Torisu M, Tanaka M, Malignant Lymphoma of the Thyroid with evidence of an Epstein-Barr viral infection concomitant with Thalassemia Minor: Report of a case, *Surg Today* 1995;25:151-154.
10. Stricker R, Linker C, Crowley T, Embury S, Hematologic Malignancies in Sickle Cell Disease: Report of four cases and review of the literature, *American Journal of Hematology* 1986;21:223-230.