

## Linfoma primário do fígado

Relato de um caso clínico e revisão da literatura

Primary lymphoma of the liver  
A case-report and review of the literature

Maria Henrique Sousa\*, Ana Albuquerque\*\*

### Resumo

Os autores apresentam o caso de uma doente do sexo feminino, 54 anos de idade, internada para esclarecimento de nódulos hepáticos, com o diagnóstico provisório de carcinoma do endométrio metastizado. Através da biópsia hepática dirigida foi efectuado o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin de alto grau de malignidade. Terminado o estadiamento concluímos estar perante um linfoma primário do fígado. Discutem-se o diagnóstico, as complicações da doença e o tratamento efectuado.

O linfoma primitivo do fígado é raro (60 casos na literatura). Os autores basearam-se nos critérios de Caccano et al. que descrevem, para efectuar o diagnóstico.

Palavras chave: neoplasias do fígado, linfoma não-Hodgkin primário do fígado, quimioterapia, terapia combinada

### Abstract

We report the diagnostic, prognostic and therapeutic features of non-Hodgkin's lymphoma in one patient in whom the disease was seen as a primary tumour of the liver. A 54 year-old adult white female presented with fatigue, lethargy, right upper quadrant pain, fever and night sweats. Diagnosis was made following a percutaneous needle biopsy of the liver. The patient was treated with combination chemotherapy. The patient remains in complete remission, 20 months after combination chemotherapy.

While involvement of the liver by non-Hodgkin's lymphoma is a relatively frequent event, primary liver lymphoma is an uncommon disease. But, although

uncommon, the diferencial diagnosis of primary liver lymphoma should be entertained when patients present with solitary or multiple (our patient) liver defects, particularly when alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen levels are normal.

Key words: liver neoplasms, primary-non-Hodgkin, lymphoma-chemotherapy, combined modality therapy

### Introdução

Os Linfomas não-Hodgkin (LNH) extranodais, primários ou secundários, são relativamente comuns, representando 10-40% dos LNH<sup>1</sup>. Em doentes com linfoma sistémico o envolvimento secundário do fígado é encontrado em 15 a 40% dos casos, dependendo da sensibilidade do procedimento de estadiamento<sup>2</sup>, e, em mais de 50% dos casos, na autópsia<sup>3,4</sup>; é a segunda localização extraganglionar mais frequente após o atingimento gastrointestinal<sup>1,4,2</sup>. Linfomas de qualquer subtipo histológico podem afectar o fígado, aparecendo geralmente como largas massas sólidas ou infiltrados portais<sup>5</sup>.

Os LNH extranodais aparecem mais frequentemente em doentes imunocomprometidos, particularmente aqueles com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), mas também no Lúpus Eritematoso Disseminado (LED) ou nos regimes imunossupressivos em doentes transplantados<sup>6,2</sup>.

Foi revista a literatura mundial para linfomas primários hepáticos (isto é, sem envolvimento do baço, gânglios linfáticos ou medula óssea). O linfoma hepático primário é raro<sup>5,1,7,8,3,9,10,6,4,11,2</sup> apresentando uma incidência inferior a 1%<sup>10</sup>. O primeiro relato de linfoma hepático primário foi efectuado em 1965 por Ata e Kamal<sup>8,6</sup>. Os primeiros casos foram diagnosticados na autópsia ou pouco tempo após a morte<sup>7,6</sup>, num total de 60 casos até 1995<sup>2</sup>. Casos adicionais têm sido revistos subsequentemente. Muitos dos casos relatados recentemente estão associados com doenças da imunidade e este facto explica porque a incidência do linfoma primário do fígado tenha aumentado, já que eles representam uma das causas *major* de tumores hepáticos primários na SIDA<sup>6,2</sup>.

O linfoma primário do fígado predomina em indivíduos do sexo masculino, raça branca e de meia idade<sup>12</sup>. Os sintomas e sinais de apresentação confundem-se com os das outras neoplasias hepáticas primárias<sup>12</sup>. O quadro clínico de hepatomegalia não é específico, apresentando-se os doentes, aparentemente, com um tumor hepático, acompanhado ou não por sintomas constitucionais e/ou sinais de hipertensão portal.

Na ausência de sinais clínicos e radiológicos específicos, o diagnóstico correcto é encontrado através do exame histológico da amostra obtida por uma biópsia guiada do fígado ou por uma amostra cirúrgica<sup>11,2</sup>. A revisão da literatura sugere que a maioria são linfomas de células B, normalmente do tipo célula grande difuso<sup>5,1,12,2</sup>.

\* Assistente Hospitalar de Hematologia Clínica

\*\* Assistente Eventual de Medicina Interna

Serviço Medicina I do Hospital Distrital de Viseu

Recebido para publicação a 15.04.98

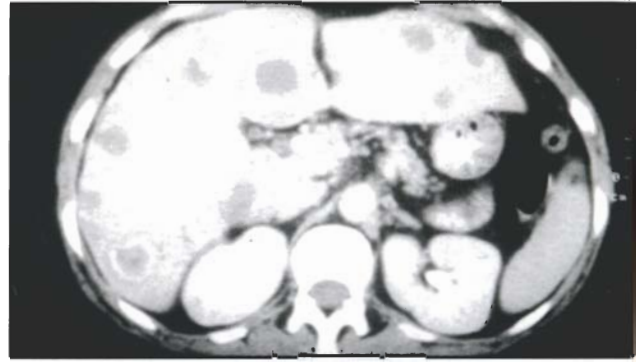
Apresentamos um caso clínico, com discussão da apresentação, dados laboratoriais e radiológicos, tratamento e evolução. Comparamos as experiências anteriores descritas pela literatura com o nosso caso, dando relevo aos critérios estritos para o estabelecimento do diagnóstico de linfoma primário do fígado sugeridos por Caccamo et al.

### Caso Clínico

A.P.D., sexo feminino, de 54 anos de idade, raça caucasiana, agricultora, foi admitida no nosso serviço, através do serviço de urgência (S.U.) em 26/09/95, por queixas de anorexia e emagrecimento (7Kg) com 4 meses de evolução; 3 semanas antes iniciara febre, tosse produtiva, toracalgia na base do hemitorax direito e dores abdominais no hipocôndrio direito, que não cederam aos antibióticos; posteriormente surgiram sudorese e arrepios. Sem história de alcoolismo, obstipação, rectorragias, melenas ou icterícia. Doente nuligesta, negando a ingestão de anticoncepcionais orais. No S.U. apresentava-se subfebril, com um razoável estado geral, hepatomegalia moderada, dolorosa à palpação. Restante exame objectivo sem alterações, nomeadamente ausência de estigmas de doença hepática crónica e de adenopatias periféricas. Os dados laboratoriais relevantes incluíam uma elevação da actividade de 2,5N nas transaminases (GOT e GPT), 8,5N na  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidase, 4,4N na fosfatase alcalina e o aumento no soro da desidrogenase láctica (LDH) de 1,5N. Todos os outros parâmetros, incluindo a hematometria, eram normais. A ecografia abdominal e ginecológica revelou um fígado com imagens nodulares com halo lucente, fortemente sugestivas de metástases, e quistos nos ovários direito e esquerdo. Como a ecografia transvaginal revelasse um endométrio espessado e irregular a doente foi internada com o diagnóstico provisório de carcinoma do endométrio com metástases hepáticas. Os níveis séricos de alguns marcadores tumorais revelaram-se elevados (CA125-78,8U/l, normal<35; CA19.9-143,2 U/l, normal<60 e a  $\beta$ 2-microglobulina 5,9 mg/l, normal<2,2); a ferritina sérica (2627 ng/ml, normal<280) também estava elevada. Os níveis séricos do antígeno carcinoembrionário(ACE) e da alfa-fetoproteína( $\alpha$ FP) estavam dentro dos limites normais. A serologia das hepatites revelou uma IgG positiva para a HAV e o HBsAg sérico negativo. A videolaparoscopia diagnóstica revelou a presença de um quisto seroso em cada ovário, fígado de superfície lisa com uma zona esbranquiçada, de aspecto cicatricial, no segmento IV e líquido ascítico esverdeado. O exame histológico da biópsia do endométrio e o exame citológico dos líquidos ascítico e dos quistos ováricos (de aspecto citrino) não revelaram sinais de malignidade. A Tomografia Axial Computorizada (TAC) abdominal confirmou a existência de um fígado grande, crivado de imagens nodulares em alvo (Fig. 1). Restante exame normal.

Durante o curso da doença foram efectuadas duas pun-

Fig 1



TAC Abdominal - Imagem revelando a existência de um fígado grande, crivado de imagens nodulares em alvo.

ções-biópsias percutâneas de aspiração por agulha fina do fígado, ecoguiadas: na primeira, o resultado foi inconclusivo, por material insuficiente; na segunda, o estudo histológico e imuno-histoquímico revelou um linfoma não-Hodgkin B, de alto grau de malignidade.

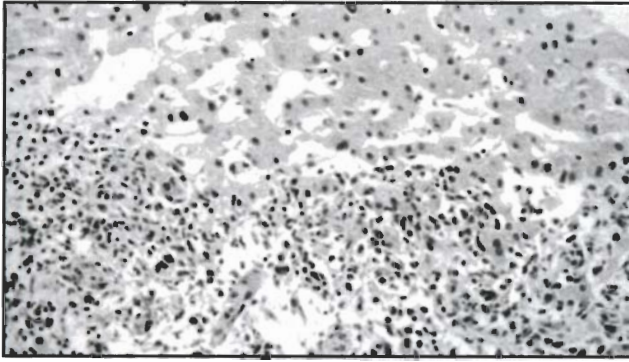
Três meses após o primeiro internamento a doente apresentava mau estado geral, caquexia, escleróticas subictéricas, hepatomegalia e ascite volumosas. Com agravamento das alterações bioquímicas referidas atrás, surgia de novo, a elevação: da amilase (383 U/ml, normal<200), da lipase (1481 U/ml, normal<200) e da bilirrubina total (2,2 mg/dl, normal<1,2). Foi terminado o estadiamento com a realização de TAC do tórax, mielograma e biópsia medular óssea (realizados na espinha-ílica postero-superior), que não revelaram infiltração linfomatosa. Concluímos estar perante um linfoma primitivo do fígado.

Foi iniciada terapêutica com quimioterapia de combinação CNOP (ciclofosfamida, mitoxantrone, vincristina, prednisolona). A partir do 2º ciclo surgiu uma diabetes *mellitus* II, pelo que a prednisolona foi substituída pelo deflazacort e a doente iniciou anti-diabéticos orais. Após quatro ciclos de quimioterapia, havia remissão parcial do linfoma com normalização da glicémia, da amilase, da lipase e dos marcadores tumorais; a função hepática mantinha alterações mínimas. A TAC abdominal referia hepatomegalia com algumas áreas hipodensas, com menor captação do contraste endovenoso, de morfologia não nodular. No total foram efectuados oito ciclos CNOP.

Repetida a biópsia hepática durante a reavaliação, esta revelou uma síndrome ductopénica com actividade inflamatória portal e acinar e fibrose septal ocasional relacionável com a quimioterapia. Sem aspectos de linfoma residual. A doente foi considerada em remissão. Oito meses após ter terminado a quimioterapia (vinte meses após a apresentação inicial) a doente está assintomática, com bom estado geral (aumento ponderal de oito Kg) sem evidência de doença recorrente ao exame objectivo. A TAC abdominal continua a revelar fígado de dimensões aumentadas ao

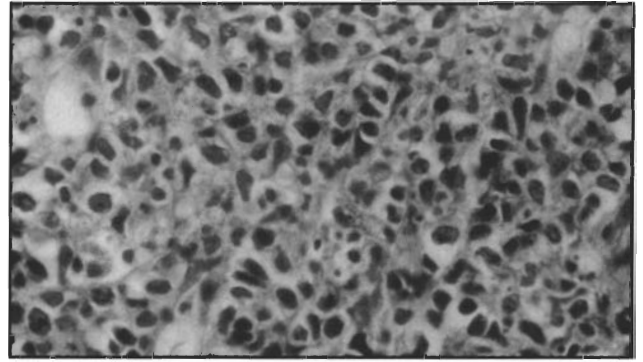


Fig 2



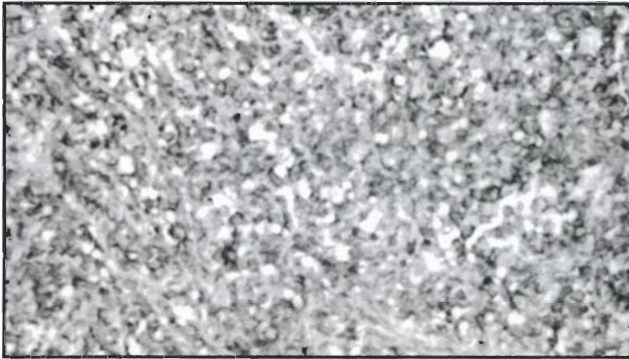
**Biópsia hepática** - observa-se a transição entre o parênquima hepático normal, escasso, e a infiltração maciça por uma toalha de células malignas. Estrutura hepática completamente apagada, com desaparecimento dos espaços-porta e das veias centro-lobulares (hematoxilina-eosina, x20).

Fig 3



**Biópsia hepática** - com a lente de imersão observa-se o envolvimento hepático por uma população monomórfica de células grandes, com núcleos polimorfos, por vezes com nucléolos. Necrobiose frequente. Infiltração dos sinusóides por células malignas (hematoxilina-eosina, x100).

Fig 4



**Aspecto imuno-histoquímico do LNH hepático** - coloração utilizando o antigénio leucocitário comum. Resultado francamente positivo, com todas as células tumorais a expressarem o antigénio, (LCA, x20).

Fig 5



**Aspecto imuno-histoquímico do LNH hepático** - coloração com MNF 116 (marcador da citoqueratina de baixo peso molecular). Marcação negativa, em que os núcleos coram de cinzento, enquanto o citoplasma e as membranas citoplasmáticas se apresentam sem marcação, (MNF 116, x 10).

nível do lobo esquerdo, contornos bosselados e densidade um pouco heterogénea de modo difuso, sobretudo ao nível do lobo direito. Ausência de imagens nodulares.

*Métodos histopatológicos e fenotípicos*

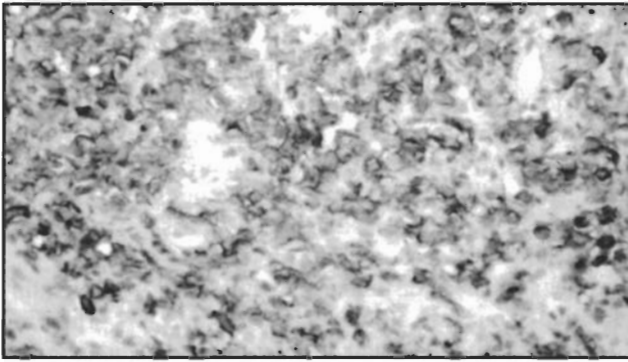
A amostra, um fragmento com 15 mm de comprimento obtido pela biópsia hepática dirigida a um dos nódulos, foi introduzida num líquido de conservação (formol a 10%). Posteriormente o tecido foi fixado e processado de acordo com as técnicas histológicas convencionais. Algumas secções da amostra foram coradas com hematoxilina e eosina (HE) e observadas ao microscópio óptico. Na amostra era escasso o parênquima hepático conservado, observando-se uma infiltração maciça de células malignas, em toalha, com desaparecimento dos espaços-porta e das veias centro-lobulares e envolvimento sinusoidal proeminente (Fig. 2). Com a lente de imersão a morfologia destas células revelou serem células grandes, com núcleos polimorfos,

por vezes com nucléolos e necrobiose frequente. Na maioria das células a relação núcleo citoplasma mostrava-se elevada, com um rim escasso de citoplasma claro. O padrão de cromatina era fino (Fig. 3).

Na caracterização imuno-histoquímica desta neoplasia e para demonstrar a natureza linfóide das células tumorais, testámos a expressão dos seguintes antigénios: antigénio leucocitário comum (LCA) e o marcador da citoqueratina de baixo peso molecular (MNF 116). O LCA é um antigénio de membrana expresso por todas as células derivadas da medula óssea<sup>9</sup>. A citoqueratina é uma subclasse de filamentos intermediários específicos para células epiteliais do citoesqueleto<sup>9</sup>. As células tumorais expressavam francamente o LCA (Fig. 4) e não reagiam com anticorpos para a citoqueratina (Fig. 5).

Para determinar o fenótipo da proliferação linfóide, utilizámos um painel de dois anticorpos monoclonais dirigidos

Fig 6



**Aspecto imuno-histoquímico do LNH hepático** - coloração com anticorpos monoclonais dirigidos contra o antígeno pan-B (CD20). Observa-se positividade da membrana na maioria das células tumorais para este anticorpo, (CD20,x20).

contra antígenos associados com linfócitos B ou T. As células linfóides neoplásicas expressavam marcadores celulares característicos de linhagem de linfócitos B (CD20) na maioria das células (Fig. 6) e apenas focalmente para os linfócitos T (CD3), isto é, alguns linfócitos T reactivos, dispersos. Perante estes resultados concluímos estar perante o envolvimento hepático por um linfoma de linhagem de células B, cuja morfologia sugere linfoma de alto grau de malignidade, imunoblástico, segundo a classificação da Working Formulation.

## Discussão

Embora o linfoma primário do fígado seja raro, quando comparado com o envolvimento hepático secundário por linfoma, neoplasias epiteliais primárias (carcinoma hepatocelular e biliar intra-hepático) ou carcinoma metastático, este diagnóstico deverá ser considerado em determinadas circunstâncias clínicas<sup>7</sup>, que se têm revelado de maneira uniforme: 1) ocorrência num indivíduo de meia-idade, apresentando-se com dor/desconforto epigástrico ou no hipocôndrio direito, com hepatomegalia (os exames imagiológicos revelam um nódulo sólido hepático, a maioria das vezes, solitário) e história de anorexia, náuseas e vômitos. Poucos doentes manifestarão "sintomatologia B" (febre, sudorese nocturna e perda de peso). Icterícia e ascite raramente estão presentes; 2) alteração dos testes da função hepática (elevação das enzimas hepáticas e, particularmente, da fosfatase alcalina); 3) negatividade dos marcadores tumorais séricos convencionais (aFP e ACE) e aumento da actividade da LDH sérica, um marcador bem estabelecido de tumores linfóides<sup>7,8,9,4,2</sup> 4) ocorrência num doente imunocomprometido, especialmente como complicação da infecção HIV ou, mais raramente, como uma possível consequência de tratamentos imunossupressivos. Neste contexto é mais provável existir um envolvimento linfomatoso do fígado que um carcinoma metastático ou primário<sup>7,8,9</sup>.

Como regra, os procedimentos de imagem são pouco informativos<sup>9</sup>. Os exames radiológicos (ecografia, TAC e

arteriografia) mostram a existência de uma, ou mais raramente, de várias massas intra-hepáticas hipo ou hiperecogénicas, hipodensas e hipovascularizadas<sup>2</sup>. As lesões multinodulares em alvo fazem lembrar lesões secundárias (melanoma, sarcoma digestivo) ou abscessos hepáticos num imunodeprimido (candidose)<sup>4</sup>. A ecografia hepática ajuda pouco na investigação, pois dá resultados positivos em apenas 15% dos casos<sup>4,11,2</sup>. Como a sua sensibilidade e especificidade actuais não estão avaliadas com cuidado e o aspecto ecográfico variável de um atingimento linfomatoso hepático não permite um diagnóstico específico, uma ecoestrutura normal, com ou sem hepatomegalia, não elimina uma lesão histológica<sup>11,2</sup>.

A biópsia do fígado é o único procedimento seguro para diagnosticar o envolvimento hepático no LNH, podendo ser utilizadas três técnicas: a) punção-biópsia percutânea com agulha; b) biópsia com agulha durante a laparoscopia e c) biópsia em cunha durante a laparotomia<sup>2</sup>.

Embora a biópsia percutânea do fígado seja dos 3 métodos o menos sensível (isolada detecta 25% dos casos), é correntemente a técnica usual para propósito de estadiamento<sup>2</sup>. A utilização da biópsia dirigida evita o problema de falhar as lesões em massa, modo mais frequente de apresentação do linfoma primário do fígado de grau intermédio e alto, enquanto os LNH de baixo grau de malignidade se apresentam como infiltrados portais difusos<sup>5,11</sup>.

Vinte por cento das punções hepáticas guiadas por eco/TAC dão falsos diagnósticos negativos; a sensibilidade desta técnica é de 80%. O pequeno tamanho da lesão e a natureza anatomopatológica do tumor representam os factores de fracasso da punção guiada dos tumores hepáticos<sup>2,13</sup>.

A incidência do envolvimento do fígado varia com a sensibilidade do processo de estadiamento e com o tipo histológico<sup>2</sup>. Em caso de suspeita de malignidade e de negatividade de uma primeira punção, Graziano recomenda realizar uma nova biópsia antes de considerar, com prejuízo para o doente, um diagnóstico errado. Uma biópsia confirmatória deverá ser realizada quando possível<sup>6,13</sup>.

A apresentação clínica e alterações laboratoriais da nossa doente eram claramente concordantes com outros casos previamente descritos de linfoma primário do fígado. Inicialmente foi colocada a hipótese de carcinoma do endométrio com metástases hepáticas (devido às alterações apresentadas pela ecografia transvaginal). Afastado este diagnóstico, foram consideradas outras hipóteses diagnósticas: metástases hepáticas de uma neoplasia oculta e tumor primitivo do fígado. A biópsia percutânea dirigida do fígado estabeleceu o diagnóstico para linfoma não-Hodgkin. Ficou assim provado que o diagnóstico final de linfoma do fígado pode confiavelmente ser realizado com este procedimento, quando é obtido material adequado para exame histológico, o que é confirmado pela literatura<sup>6</sup>.

Enquanto no carcinoma hepatocelular o aumento dos níveis séricos da AFP é superior ao aumento do ACE, no carcinoma metastático do fígado<sup>7</sup> passa-se o inverso, sen-

do os níveis de ACE superiores. Em contraste, ambos os níveis de AFP e ACE estão normais nos linfomas do fígado<sup>7,2</sup>. Na nossa doente os níveis destes dois marcadores estavam normais. Em relação a outros marcadores tumorais, estavam aumentados o CA 19-9 (o seu aumento no soro está relacionado com carcinomas digestivos), o CA-125 (aumentado no carcinoma do fígado e nas doenças malignas e benignas do ovário) e a  $\beta$ 2-Microglobulina (aumentada nos linfomas malignos)<sup>14</sup>. Estes marcadores normalizaram os seus valores ao fim de 7 meses de quimioterapia.

A célula de origem do linfoma primário do fígado tem sido discutida, mas vários factores apontam para um linfócito transformado como a célula de origem<sup>4</sup>. Kim et al (1976) e Osborne et al (1985) também sugeriram que o linfoma primário hepático, provavelmente, surge das células linfóides da tríade portal<sup>12</sup>. O restante parênquima do fígado geralmente é normal, não sendo possível postular uma etiologia. Embora o fígado contenha tecido linfóide, podem existir factores hospedeiros que tornam o fígado um mau ambiente para o desenvolvimento do linfoma maligno<sup>8</sup>.

Para os LNH extranodais os critérios morfológicos originais para o diagnóstico de linfoma (crescimento monomórfico, atipia citológica e crescimento infiltrativo ou destrutivo) e a classificação são os mesmos dos gânglios linfáticos<sup>1</sup>. A classificação da Working Formulation é geralmente a utilizada<sup>5</sup>.

A maioria dos linfoma primários do fígado pertencem aos chamados subtipos histológicos desfavoráveis, linfoma de células grandes<sup>7</sup> ou de célula não-clivada pequena<sup>5</sup>. Devido à raridade do linfoma primário hepático e/ou por inexperiência com o espectro histológico da aparência destes linfomas, é provável uma interpretação patológica errada do material de biópsia<sup>12</sup>. A predominância de linfomas de células grandes é relevante para o diagnóstico histológico, atendendo a que este subtipo pode ser confundido com processos não-linfóides como: o carcinoma mal diferenciado<sup>7</sup> metastático (de origem desconhecida ou inicialmente inaparente em locais primários extra-hepáticos) ou, ocasionalmente, um sarcoma (rabiomiossarcoma ou sarcoma indiferenciado)<sup>5,7,2</sup>. Aparentemente o LNH é mais tratável que o carcinoma hepatocelular ou o carcinoma do ducto biliar intra-hepático (cuja sobrevivência média após cirurgia é de 4 a 8,9 meses), transformando-se numa das mais importantes razões para o seu reconhecimento<sup>7</sup>.

O patologista (e o clínico) deverão estar informados de que linfomas de células grandes envolvendo o fígado (ou baço) tipicamente produzem nódulos ou massas, de tamanhos muito variados, contrastando com os focos pequenos uniformes produzidos pelo linfoma linfocítico bem diferenciado ou pelos linfomas mistos e mal diferenciados nodulares<sup>7</sup>. Em adição, doentes imunocomprometidos podem ter uma resposta imunoblástica à infecção pelo vírus de Epstein-Barr que é muito semelhante ao linfoma<sup>5</sup>; se a infecção pelo VEB contribui para o desenvolvimento de linfoma nesta população é uma distinção algo semântica<sup>5</sup>. O subtipo imunoblástico pode ter um prognóstico ligeira-

mente pior que outros subtipos de linfomas de células grandes e o padrão folicular é inusual num local extranodal<sup>5</sup>.

Com o advento de poderosas análises imunofenotípicas e imunogenotípicas para proliferações linfóides, os critérios de diagnóstico para linfomas extranodais têm evoluído nos últimos anos<sup>1</sup>. A utilização do microscópio electrónico e o estudo imuno-histoquímico, através de marcadores linfóides e epiteliais, são úteis para resolver os problemas do diagnóstico e tornar possível uma identificação válida dos tumores linfóides<sup>5,2</sup>.

A determinação da linhagem celular (linfocítico-B, linfocítico-T ou histiocítico verdadeiro) de LNH primários do fígado é difícil ou fácil de determinar, dependendo dos autores<sup>9</sup>. Os dados correntemente disponíveis sugerem que no fígado, como noutros órgãos, linfomas células B predominam sobre linfomas células T e que tumores histiocíticos verdadeiros são raros<sup>5,9</sup>. Só um caso de linfoma células-T e 3 tumores de linhagem histiocítica duvidosa foram relatados<sup>9</sup>. Utilizando anticorpos monoclonais, nós fomos capazes de demonstrar o fenótipo linfocítico-B na nossa doente. Isto é concordante com os resultados da maioria dos estudos de imunofenotipagem previamente publicados na literatura.

A história natural da doença é difícil de avaliar, já que o número de casos relatados é baixo<sup>7,8,2</sup>. Embora o subtipo histológico predominante seja desfavorável, é geralmente aceite que os linfomas hepáticos têm um melhor prognóstico que LNH do mesmo tipo histológico aparecendo noutros locais<sup>11,2</sup>. Na literatura, os doentes não tratados morriam de envolvimento linfomatoso extenso do fígado, com o diagnóstico estabelecido só na autópsia (ou por desconhecimento da existência da doença ou por morte poucos dias após a admissão)<sup>8</sup>. Actualmente os doentes morrem por outras causas (choque hipovolémico por úlceras duodenais perfuradas, falência hepática devido a cirrose hepática de longa evolução e AVC)<sup>7,8</sup>.

Como os LNH primários do fígado são lentamente progressivos podem ser tratados com sucesso por terapia local, especialmente a cirurgia<sup>9,11,2</sup>. Nalguns casos, a ressecção hepática *major* está associada com sobrevivência a longo prazo<sup>12</sup>, especialmente se combinada com quimioterapia adjuvante<sup>8</sup>. Em séries limitadas não pode ser avaliada nem a importância da ressecção cirúrgica em doença localizada (proporcionando ou uma cura ou, pelo menos, uma redução da massa tumoral), nem se o tratamento sistémico com quimioterapia proporciona resultados comparáveis à cirurgia em casos ressecáveis<sup>8</sup>. Embora seja tentador recomendar a ressecção de grandes tumores, não podemos provar que seja mais benéfico que a biópsia seguida por quimioterapia combinada<sup>7,8</sup>. O fígado é um órgão muito vascular, de maneira que os agentes antineoplásicos têm um acesso mais fácil e mais completo ao seu alvo do que seria o caso noutros locais<sup>7</sup>.

No entanto, parece razoável colocar como terapia de primeira linha a quimioterapia sistémica. Se, posteriormente, a doença persiste ou só regride parcialmente no fígado, e



sem evidência de envolvimento extra-hepático, a ressecção cirúrgica poderá então ser realizada<sup>8</sup>.

## Conclusão

A literatura acerca do linfoma primário do fígado ilustra a variedade de situações nas quais o diagnóstico pode ser realizado: a) dor abdominal e hepatomegalia; b) descoberta acidental num doente com cirrose; c) neoplasia secundária depois do tratamento para a malignidade primária e d) como complicação da SIDA. Esta diversidade de apresentações clínicas explica a variedade de problemas diagnósticos<sup>9</sup> e terapêuticos apresentados pelos linfomas primários do fígado, havendo um aumento do número de casos diagnosticados em doentes imunodeprimidos<sup>2</sup>.

Quando o fígado é o primeiro local de reconhecimento de um tumor, a diferenciação entre tumor primário e metastático deve ser efectuada, dependendo do diagnóstico diferencial da idade do doente e da histologia do caso individual<sup>5</sup>. O diagnóstico correcto de LNH primário do fígado só pode ser efectuada através do exame histológico de amostras da biópsia e/ou material cirúrgico<sup>9</sup>.

O nosso estudo está de acordo com relatos prévios de que a maioria dos LNH primários do fígado, pertencem aos chamados subtipos histológicos desfavoráveis<sup>11</sup>; a maioria deles são linfomas de células grandes.

É difícil, revendo a literatura, determinar a actual frequência do linfoma primário do fígado devido a um conjunto padronizado de critérios não ter sido uniformemente usado para o diagnóstico<sup>3,10</sup>. Para ultrapassar esta dificuldade<sup>3,10</sup> Caccamo et al. sugeriram um padrão de critérios estritos para estabelecer o diagnóstico de linfoma primário do fígado. Estes autores propuseram que o diagnóstico fosse efectuado ou na autópsia, quando o linfoma está estritamente confinado ao fígado (sem envolvimento do baço, gânglios linfáticos, medula óssea ou outros órgãos linfáticos) ou clinicamente, num doente que se apresenta com sintomas

primários de doença hepática e resultados anormais na biópsia (sem esplenomegalia ou gânglios linfáticos superficiais palpáveis, TAC abdominal e torácica normais – excepto para o compromisso hepático – medula óssea e contagens no sangue normais nos 6 meses depois da realização da biópsia).

O diagnóstico precoce, acompanhado de um estadiamento clínico apropriado, é importante, já que um prognóstico mais favorável resulta de um tratamento apropriado, o mais cedo possível. Há autores que referem ainda, embora sem conclusões definitivas, que o prognóstico e resposta à terapia do linfoma primário do fígado podem depender da apresentação clínica<sup>9</sup>. Em doentes sem história de doença hepática e na ausência de doença coexistente, os linfomas são lentamente progressivos e têm um prognóstico mais favorável, podendo a sobrevivência ser prolongada se uma intervenção terapêutica precoce, quimioterapia ou radioterapia, forem iniciadas<sup>3</sup>. Nalguns casos, a ressecção cirúrgica isolada tem estado associada a remissões completas a longo prazo<sup>12,9,6</sup>.

Mais estudos são necessários para definir factores prognósticos relevantes neste grupo de doentes, que tem vindo a aumentar.

O nosso caso clínico, além de satisfazer os critérios de diagnóstico propostos por Caccamo et al. demonstra a possibilidade de fazer o diagnóstico por aspiração com agulha fina. Pensámos ser uma aproximação razoável o tratamento com quimioterapia sistémica, já que a doença se apresentava sob a forma de múltiplos nódulos hepáticos. Vinte meses após completar a quimioterapia, a doente está assintomática, a bioquímica hepática do soro apresenta-se normal, mantendo uma ligeira anormalidade residual no fígado, de acordo com os dois estudos sucessivos realizados com TAC. Esta anormalidade, provavelmente, não indica doença activa.

## Bibliografia

1. Salhany KE, Pietra GG. Extranodal Lymphoid Disorders. *Hematopathology* 1993; 99(4): 472-485.
2. Fourmestraux-Ruskone A, Rambaud JC. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas, in: P.Solal-Céligny, N.Brousse, F. Reyes, C. Gisselbrecht, B. Coiffier, Non-Hodgkin's Lymphomas, London, Manson Publishing and Paris, Éditions Frison-Roche, 1993: 179-191.
3. Netto D, Spielberger R, Awasthi S et al. Primary Lymphoma of the Liver. *Acta Cytologica* 1993; 37(4): 515-519.
4. Souhayl A, Landman-Parker J, Le Pointe HD. Rubrique Iconographique. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50: 797-799.
5. Snover DC. *Biopsy Diagnosis of Liver Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1992;232: 259- 263.
6. Graziano F, Cellerino R, Menestrina F et al. Synchronous Primary Hepatic Lymphoma and Epidermoid Lung Carcinoma Treated with Chemotherapy and Surgery. *Am J Clin Oncol* 1995; 18(3): 194-198.
7. Osborne BM, Butler JJ, Guarda LA. Primary Lymphoma of the Liver. *Cancer* 1985; 56:2902-2910.
8. Ryan J, Straus DJ, Lange C et al. Primary Lymphoma of the Liver. *Cancer* 1988; 61: 370-375.
9. Scoazec J-Y, Degott C, Brousse N et al. Non-Hodgkin's Lymphoma Presenting as a Primary Tumor of the Liver: Presentation, Diagnosis and Outcome in Eight Patients. *Hepatology* 1991; 13(5): 870-875.
10. Zafrani ES, Gaulard P. Primary Lymphoma of the Liver. *Liver* 1993; 13: 57-61.
11. Foon KA, Fisher RI. *Lymphomas*. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. *Williams Hematology*. USA: McGraw-Hill, Inc.. 1995: 1076-1096.
12. Dement SH, Mann RB, Staal SP, Kuhajda FP, Boitnott JK. Primary Lymphomas of the Liver. *A.J.C.P.* 1987; 88(3): 255-263.
13. Taourel P, Benkirane K, Barnéon G et al. Facteurs d'échec de la ponction guidée des masses hépatiques. *Gastroenterol Clin Biol*, 1993; 17: 892-896.
14. Wallach J. *Interpretation of Diagnostic Tests*. New York: Little, Brown and Company. 5th Edition: 709,710.