



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Patologia

ARIADNE CALLEGÁRIO NICOLLI

Linfoma de Células T Angioimunoblástico: Uma revisão da literatura

Rio de Janeiro
2019

ARIADNE CALLEGÁRIO NICOLLI

Linfoma de Células T Angioimunoblástico: Uma revisão da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Patologia.

Orientadora: Dra. Luciana Wernersbach Pinto.

Rio de Janeiro

2019

ARIADNE CALLEGÁRIO NICOLLI

Linfoma de Células T Angioimunoblástico: Uma revisão da literatura

Avaliado e Aprovado por:

Dra. Luciana Wernersbach Pinto – orientadora

Ass. _____

Dra. Ana Lucia Amaral Eisenberg – avaliadora

Ass. _____

Rio de Janeiro, ____/____/____.

Rio de Janeiro
2019

RESUMO

CALLEGÁRIO NICOLLI, Ariadne. **Linfoma de células T angioimunoblástico: Uma revisão da literatura.** (Residência Médica em Patologia) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2019.

O Linfoma de Células T Angioimunoblástico (AITL) é uma neoplasia de células T foliculares auxiliares *helper* (auxiliares - TFH) maduras, de etiologia ainda desconhecida, caracterizada por uma desordem linfoproliferativa sistêmica. Estudos recentes identificaram mutações recorrentes que ajudaram a unificar o AITL como neoplasia distinta de células T, derivada de células TFH. Os pacientes com AITL apresentam uma imunodeficiência secundária à neoplasia, na maioria dos casos há uma expansão de células B positivas para EBV, que, acredita-se, ser uma consequência da disfunção imunológica do paciente. Na microscopia o AITL apresenta variantes histológicas e características específicas como o apagamento total ou parcial da arquitetura linfonodal, presença de vênulas de endotélio alto (HEV) e citologia com células tipicamente de pequeno a médio tamanho, núcleos redondos e ligeiramente irregulares, citoplasma abundante pálido e mínima atipia, organizadas em pequenos grupos, frequentemente localizados próximos às HEVs. Esta revisão da literatura tem como objetivo revisar a literatura recente sobre o AITL, para maior compreensão dos seus aspectos clínico patológicos e origem celular com ênfase nos atuais critérios de diagnóstico e atualizações da classificação da OMS de 2017.

Palavras-chave: LINFOMA, LINFOMA DE CÉLULAS T ANGIOIMUNOBLÁSTICO, LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICAS, NEOPLASIA DE CÉLULAS FOLICULARES T HELP

ABSTRACT

CALLEGÁRIO NICOLLI, Ariadne. **Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma: A review of the literature.** (Medical Residency in Pathology) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2019.

Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma (AITL) is a mature follicular T helper cell (TFH) neoplasm, of unknown etiology, characterized by a systemic lymphoproliferative disorder. Recent studies have identified recurrent mutations that have helped to unify AITL as a distinct T-cell neoplasm derived from T-cell neoplasm derived from TFH cells. Patients with AITL show an immunodeficiency secondary to neoplasia, in most cases there is an expansion of EBV positive B cells, which is believed to be a consequence of the patient's immune dysfunction. AITL presents histological variants and specific morphologic features such as the total or partial effacement of the lymph node architecture, presence of high endothelial venules (HEV) and cytology with cells typically of small to medium size, round and slightly irregular nuclei, abundant pale cytoplasm and minimal atypia, organized in small groups often located near HEVs. This literature review aims to gather information about AITL for a better understanding of the clinical pathological aspects of the disease, with emphasis in current diagnostic criteria and the updates of the 2017 OMS classification.

Keywords: LYMPHOMA, ANGIOIMMUNOBLASTIC T-CELL LYMPHOMA, PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA, FOLLICULAR T HELPER CELL NEOPLASM.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Linfonodo com arquitetura apagada.....	5
Figura 2.	Extensão da infiltração além da cápsula linfonodal.....	6
Figura 3.	Morfologia típica do AITL.....	7
Figura 4.	Linfonodo com proliferação vascular.....	7
Figura 5.	Padrões histológicos AITL folículos hiperplásicos.....	8
Figura 6.	Padrão histológico de proliferação difusa (padrão III)	9
Figura 7.	AITL com abundantes células epitelioides.....	10
Figura 8.	Linfoma de células T folicular.....	11
Figura 9.	AITL com linfoproliferação de células B.....	12
Figura 10.	AITL com células do tipo Reed-Sternberg.....	13

LISTA DE ABREVIATURAS

AILD* – Linfadenopatia angioimunoblástica com disproteinemia

AITL* – Linfoma de células T angioimunoblástico

ATLL* – Linfoma/leucemia de células T do adulto

DC – Célula dendrítica

DNMT3A* – DNA metiltransferase 3-alfa

EBV* – vírus *epstein barr*

FYN* – Protooncogene FYN

HEV* – Vênulas de endotélio alto

ICOS* – Coestimular indutível

IDH-2* – Isocitrato desidrogenase mitocondrial 2

IG – Imunoglobulina

IRF4* – Fator regulador interferon 4

LDH* – Desidrogenase láctea

MUM1* – oncogene-mieloma múltiplo-1

PD1* – Morte programada 1

PLC γ * – Fosfolipase C gama 1

PTCL* – Linfoma de células T periféricas

PTCL-F* – Linfoma de células T periféricas foliculares

REAL* – Revised European American Lymphoma

RHOA* – Homologo A *ras*

SOE – Sem outras especificações

TET2* – Tet metilcitosina dioxigenase 2

TFH* – Células T foliculares auxiliares *helper* (auxiliares)

TRC* – receptores de células T

VAV1* – Fator de troca de nucleotídeos *vav* guanina 1

VHS – Velocidade de hemossedimentação

* Abreviaturas mantidas na forma usada em inglês

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1	Epidemiologia	3
2.2	Etiologia	3
2.3	Células T foliculares helper (auxiliares) e suas funções	4
2.4	Morfologia e imunofenótipo.....	5
2.5	Perfil genético	14
2.6	Curso clínico e prognóstico.....	16
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
	REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

O Linfoma de Células T Angioimunoblástico (AITL) é uma neoplasia de células foliculares T *help* (TFH) maduras, caracterizado por uma desordem linfoproliferativa sistêmica que cursa com linfonodomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia, sintomas constitucionais, hipergamaglobulinemia, *rash* cutâneo e, frequentemente, prurido. As características laboratoriais incluem eosinofilia, hipergamaglobulinemia policlonal, aumento da desidrogenase láctea (LDH) sérica e da velocidade de hemossedimentação (VHS), bem como autoanticorpos circulantes (crioaglutininas, crioglobulinas, complexos imunes, teste de Coombs direto positivo) e fenômenos paraneoplásicos de natureza imunológica (anemia hemolítica, vasculite leucocitoclástica, artrite reumatoide e doença autoimune da tiroide) (LAGE, 2015; SWERDLOW, 2017).

O AITL foi descrito, pela primeira vez em 1974 por Frizzera *et al.*, como "linfadenopatia angioimunoblástica com disproteinemia" (SACHSIDA-COLOMBO, 2016).

Pouco tempo depois, em 1975, Lukes e Tindle renomearam-na "linfadenopatia imunoblástica" e, posteriormente, em 1979 por Lennert, "linfogranulomatose X" (DE LEVAL, 2009; SACHSIDA-COLOMBO, 2016). Os sinônimos, frequentemente, usados no passado para descrever esta doença, incluem linfadenopatia angioimunoblástica com disproteinemia (AILD), linfadenopatia imunoblástica, linfogranulomatose X e linfoma de células T do tipo AILD. Apesar do curso clínico fatal da doença, inicialmente, ela era entendida como uma ativação imune benigna de células B (DE LEVAL, 2009; LUNNING, 2017). Posteriormente, Shimoyama e Minato em 1979, com a observação de características morfológicas de malignidade em casos com características de AILD, a designou de "linfoma imunoblástico de células T" (DE LEVAL, 2009). Com os avanços, a identificação de anormalidades citogenéticas e de rearranjos de receptores de células T clonais (TCR), na década de 1980, foi revelada a natureza maligna das células T, presentes no AITL (DE LEVAL, 2009; LUNNING, 2017). Estudos recentes identificaram mutações recorrentes que ajudaram a unificar o AITL como neoplasia distinta de células

T derivada de células TFH. Na classificação *Revised European American Lymphoma (REAL)*, esta entidade foi reconhecida como AITL (JAFFE,2017).

À microscopia, o AITL é caracterizado pelo apagamento da arquitetura linfonodal habitual, com frequente infiltração além da capsula para gordura perinodal, porém poupa os seios corticais periféricos. As células T neoplásicas são de pequeno a médio tamanho, com citoplasma claro e atipia citológica mínima. Frequentemente, formam pequenos grupos adjacentes a vênulas de endotélio alto (HEV). A vascularização está aumentada. O fundo do AITL é composto por leucócitos polimorfonucleares inflamatórios e células reativas como linfócitos, histiócitos e eosinófilos (SWERDLOW, 2017). Três padrões histológicos principais são reconhecidos atualmente. No padrão 1, que representa 20% dos casos, a arquitetura linfonodal está preservada, com centros germinativos hiperplasiados. O padrão 2, que representa 30% dos casos, é caracterizado pela perda da arquitetura do linfonodo com centros germinativos diminuídos, e as células neoplásicas são mais facilmente identificadas no paracórtex expandido. No padrão 3, que representa 50% dos casos, a arquitetura normal de linfonodo está completamente apagada, e nenhum folículo de célula B é encontrado. Esses padrões parecem representar diferentes estágios da doença (JAFFE, 2017).

No perfil imuno-histoquímico do AITL é evidenciado a positividade para antígenos pan-células T (CD3, CD2 e CD5) e a grande maioria dos casos é positiva para CD4. Um variável número de células CD8 positivas pode estar presente. Antígenos como CD10, CXCL13, ICOS, BCL6 e PD1 (CD279), que são antígenos presentes em células TFH e podem estar positivos em 60-100% dos casos. Linfócitos B positivos para EBV são comumente encontrados. Expansão de trama de células dendríticas foliculares, positivas para CD21, CD23 e CD35, em um padrão extrafolicular é geralmente observada em torno das HEV (SWERDLOW, 2017).

Este trabalho tem como objetivo reunir informações sobre o AITL, com o intuito divulgar o tema, e os novos conhecimentos sobre o mesmo, como os avanços no diagnóstico, prognóstico e tratamento.

Para esse fim, foi utilizado como método de estudo, a revisão da literatura científica, realizada através da pesquisa em bases de dados indexadas (PubMed, SciELO), com seleção de artigos científicos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

O AITL é raro e compreende o segundo subtipo específico mais comum do Linfoma de Células T Periféricas (PTCL) em todo o mundo, porém apresenta-se mais prevalente na Europa (29% dos casos), seguido da Ásia (17,9%) e da América do Norte (16,0%), sendo o inverso do tropismo geográfico visto nos demais subtipos do PTCL (FEDERICO., 2013; JAFFE, 2017; LUNNING, 2017). Além disso, representa 1% a 2% de todos os linfomas não Hodgkin (ELLIS, 2018).

Com mais de quatro décadas de análise, a incidência do AITL parece ter mudado pouco desde a década de 1970 (LUNNING, 2017).

Ocorre tipicamente em pacientes na sétima década de vida, porém alguns casos foram descritos em adultos entre 20 e 91 anos de idade (ELLIS, 2018). A proporção homem-mulher é de 1:1; no entanto, alguns estudos relataram uma ligeira predominância do sexo masculino (JAFFE, 2017).

Os pacientes apresentam uma imunodeficiência secundária à neoplasia. Em 75% dos casos há uma expansão de células B positivas para o *vírus Epstein Barr* (EBV), que, acredita-se, ser uma consequência da disfunção imunológica do paciente (SWERDLOW, 2017). No geral, 89% dos pacientes apresentam doença em estágio avançado no momento do diagnóstico (FEDERICO, 2013).

A localização primária é, usualmente, linfonodal, com a grande maioria dos pacientes apresentando linfonodomegalia generalizada. O comprometimento do fígado, baço, pele e medula óssea está, frequentemente, presente (SWERDLOW, 2017).

2.2 ETIOLOGIA

A etiologia do AITL ainda é desconhecida.

Inicialmente acreditava-se que o AITL era desencadeado pela administração de drogas, principalmente antibióticos, sendo assim, considerada uma reação imunológica anormal (JAFFE, 2017).

Estudos posteriores evidenciaram por hibridização *in situ*, a presença do vírus EBV em cerca de 80% a 96% dos casos. Entretanto, a maioria das células envolvidas eram células B ativadas, e raramente células T, sugerindo assim, que a presença do EBV era mais provável em decorrência do quadro de imunodeficiência consequente à neoplasia do que como uma relação causal do vírus (WEISS, 1992; JAFFE, 2017).

2.3 CÉLULAS T FOLICULARES HELPER (AUXILIARES) E SUAS FUNÇÕES

Células T foliculares *helper* (auxiliares - TFH) são um subconjunto funcional distinto de células T auxiliares que são encontradas nos centros germinativos e atuam auxiliando as células B durante a ativação e resposta a um antígeno, agindo especificamente na sobrevivência das células B, na recombinação de imunoglobulinas e na hipermutação somática que resulta na formação de células plasmáticas de alta afinidade e células B de memória (JAFFE, 2017).

Acredita-se que a ativação inicial de células T específicas de antígenos ocorra na zona de células T, através do encontro com células dendríticas (DCs) e, a "expressão do coestimular indutível" (ICOS), que parece ter um papel importante nesta fase inicial da diferenciação das células TFH. A diferenciação dessas células é dependente da expressão do Bcl-6 e CXCR5, que são detectáveis nas células T localizadas na transição entre a zona T e o centro germinativo (borda T:B) (KERFOOT, 2011; JAFFE, 2017)

As células pré-TFH, são essenciais para o início da resposta aos anticorpos no centro germinativo e extrafoliculares. Estas células T são positivas para CD4, CXCR5, Bcl-6 (JAFFE, 2017).

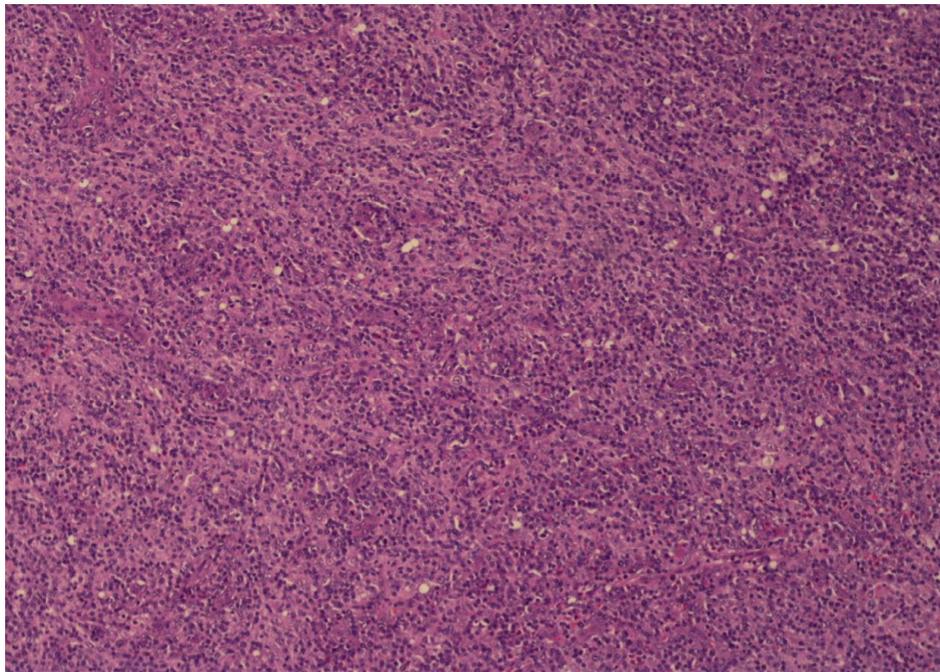
A secreção de quimiocina IL-21, CXCL13 e o receptor CXCR5 são importantes para o recrutamento e localização das células TFH no centro germinativo. O CXCR5 permite a migração dessas células para áreas ricas em CXCL13 nos folículos linfoides de células B. Uma vez que as células TFH estão localizadas no centro germinativo, elas regulam positivamente a expressão de morte programada 1 (PD1), IL-21, CD84 e ICOS (JAFFE, 2017).

Estes marcadores, que são característicos de células TFH, podem ser utilizados na prática diagnóstica, quer por citometria de fluxo, quer por imuno-histoquímica e, auxiliam na identificação da origem da célula estudada.

2.4 MORFOLOGIA E IMUNOFENÓTIPO DO AITL

O AITL se caracteriza morfológicamente pelo apagamento total ou parcial da arquitetura linfonodal (FIG. 1), com frequente comprometimento perinodal, porém poupando os sinusoides corticais periféricos (FIG. 2) (SWERDLOW, 2017; RAI, 2018).

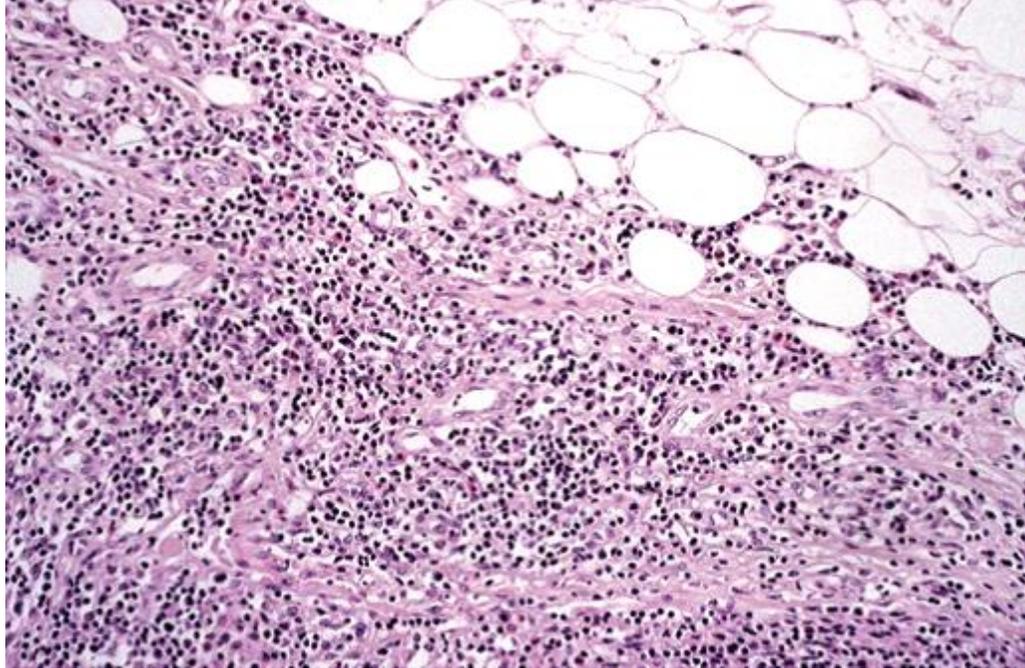
Figura 1 — Biópsia do linfonodo mostrando arquitetura apagada



HE – 10x.

Fonte: RAI, M. P. *et al*, 2018.

Figura 2 — Extensão da infiltração além da cápsula.



Infiltração na gordura, com preservação dos seios corticais que parecem ser “saltados” pelas células do tumor.

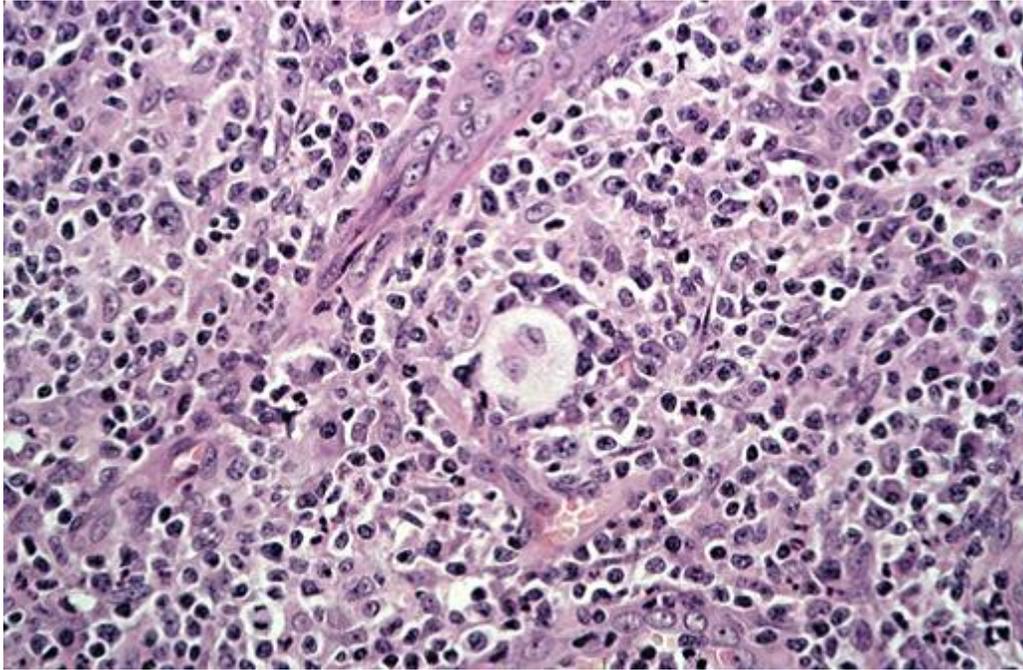
Fonte: Adaptado de JAFFE, E.S. *et al*, 2016.

O fundo é composto por infiltrado polimórfico de linfócitos de tamanho pequeno a médio, entremeados por granulócitos, eosinófilos, plasmócitos, células dendríticas, histiócitos e células epitelioides ocupando predominantemente a área paracortical ou interfolicular (FIG. 3) (JAFFE, 2017).

Presença de vênulas de endotélio alto (HEV) (FIG. 4) é essencial para o diagnóstico deste linfoma, habitualmente presentes em um padrão arboriforme (JAFFE, 2017; RAI, 2018).

A citologia da célula neoplásica mostra-se tipicamente de pequeno a médio tamanho, com núcleos redondos e ligeiramente irregulares, abundante citoplasma pálido e presença de mínima atipia. Pequenos grupos celulares podem ser vistos, preferencialmente próximos as HEVs (FUJISAWA, 2017; SWERDLOW, 2017).

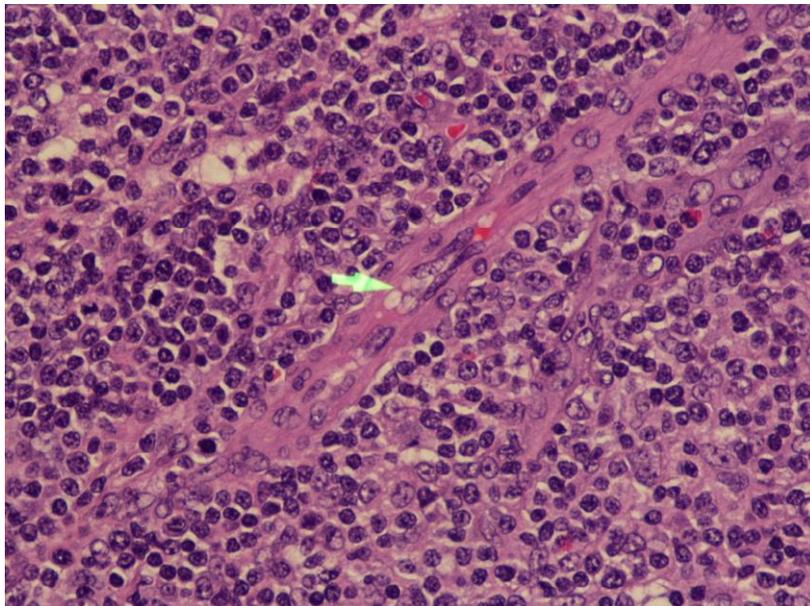
Figura 3 — Morfologia típica do AITL



Infiltrado polimórfico de pequenos a médios linfócitos, com citoplasma claro entremeadado de eosinófilos, plasmócitos, células dendríticas semelhantes a fibroblastos, histiócitos e células epitelioides.

Fonte: JAFFE, E.S. *et al*, 2016.

Figura 4 — Biópsia do linfonodo

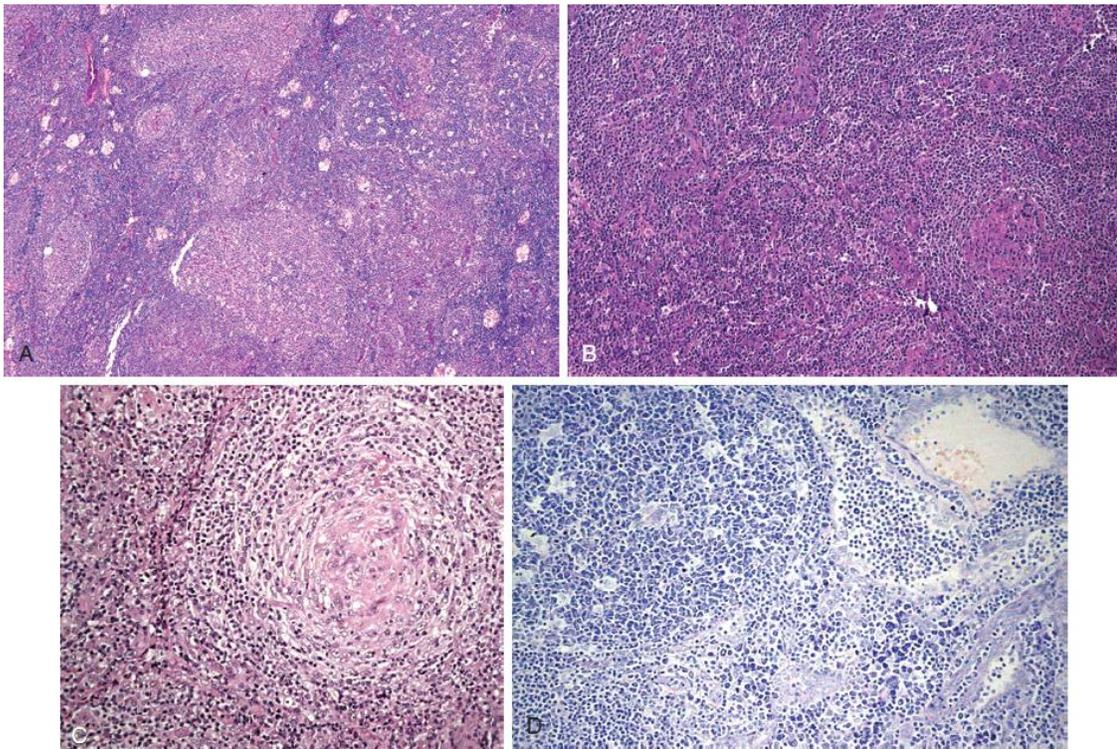


Observa-se proliferação vascular na resolução de 40x.

Fonte: Rai, M.P. *et al*, 2018.

No passado acreditava-se que a presença de centros germinativos hiperplásicos reativos de células B não estaria presente nos casos diagnosticados com AITL, entretanto, já é de conhecimento que a presença dos mesmos pode ser observada. Sendo assim, atualmente as alterações arquiteturais são classificadas em três padrões principais. No padrão 1, que representa 20% dos casos, a arquitetura linfonodal está preservada, com centros germinativos hiperplasiados (FIG. 5). O padrão 2, que representa 30% dos casos, é caracterizado pela perda da arquitetura do linfonodo com centros germinativos diminuídos, e as células neoplásicas são mais facilmente identificadas no paracórtex expandido (FIG. 5). No padrão 3, que representa 50% dos casos, a arquitetura normal de linfonodo está completamente apagada, e nenhum folículo de célula B é encontrado (FIG. 6). Esses padrões parecem representar diferentes estágios morfológicos da doença (JAFFE, 2017).

Figura 5 — Padrões histológicos do AITL

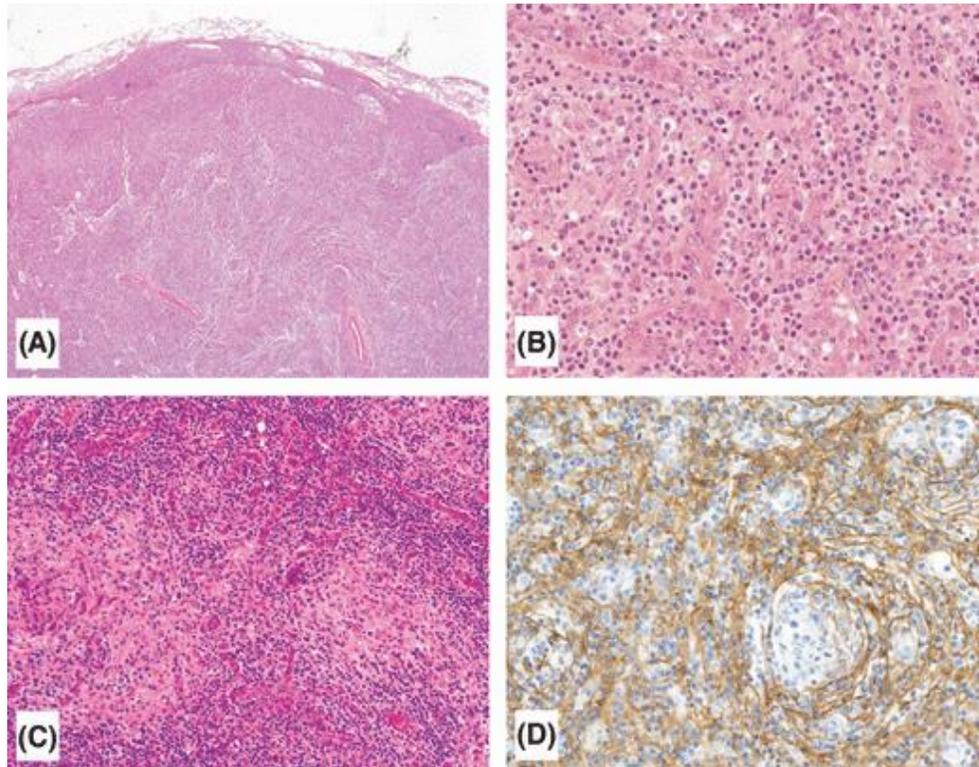


A, Caso precoce com folículos hiperplásicos sem zona de manto e área paracortical expandida (padrão 1). **B**, Caso com centros germinativos “queimados”, remanescentes da doença de Castleman, com expansão paracortical e proliferação de vênulas com endotélio alto arborizadas (padrão 2). **C**, Maior ampliação de um folículo atrófico empobrecido com clara proliferação de células dendríticas foliculares (padrão 2). **D**,

coloração de Giemsa de um folículo hiperplásico com ausência de zona do manto e área paracortical expandida (padrão 1).

Fonte: JAFFE, E.S. *et al*, 2016.

Figura 6 —: Morfologia típica do AITL



A, Envolvimento linfonodal caracterizado por proliferação difusa (padrão 3) se estendendo sobre o seio periférico aberto (ampliação original $\times 25$). **B**, Alta ampliação mostrando um infiltrado polimorfo incluindo células claras neoplásicas em associação com uma abundante vasculatura (ampliação original $\times 200$). **C**, A proliferação de células dendríticas foliculares (FDC) aparece como áreas perivasculares pálidas nas secções de hematoxilina e eosina (ampliação original $\times 100$). **D**, imunomarcção CD21 destaca proliferação perivascular FDC (ampliação original $\times 200$).

Fonte: LEVAL *et al*, 2010

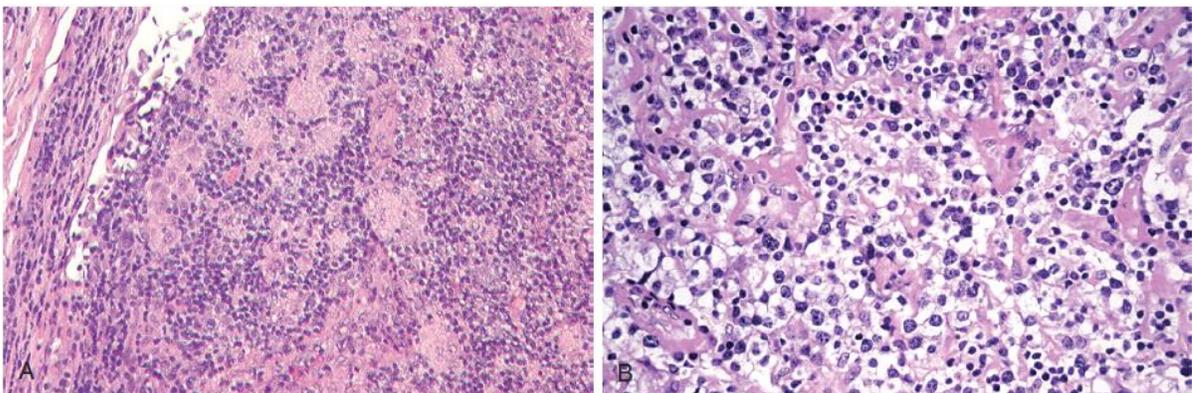
Algumas variantes histológicas e lesões associadas ao AITL foram identificadas. A variante do AITL com centros germinativos hiperplasiados é rara e, possivelmente, corresponde a um estágio precoce e de difícil identificação morfológica. Apresenta centros germinativos hiperplasiados (bem estruturados) com a zona do manto pouco desenvolvida, e, por vezes, bordas mal definidas. Esses casos são identificados pela vascularização aumentada e, ocasionalmente, pela presença de células T atípicas. As alterações características quando presentes, estão confinadas nas áreas interfoliculares

e pericapsulares do linfonodo. A marcação para CD21 mostra expansão da trama de células dendríticas foliculares, porém algumas vezes, pode se apresentar de forma sutil ou ausente. Tem sido descrita como uma importante característica diagnóstica a expressão aberrante de CD10, Bcl-6 e/ou PD1 em células T CD4, localizadas na borda externa dos centros germinativos e paracórtex. Sendo assim, é indicado que neste estágio inicial da doença, quando o diagnóstico for suspeito e as características clínicas forem compatíveis, a pesquisa de clonalidade rearranjo clonal de células T, para evidenciar a expansão de células T (JAFFE, 2017).

A variante AITL com abundante reação epitelióide, mostra uma quantidade de histiócitos epitelióides que pode obscurecer as características morfológicas do AITL (FIG. 7) (MOURAD, 2008; JAFFE, 2017).

A variante AITL rica em células tumorais, apresenta-se como lençóis de células T neoplásicas, de tamanho pequeno a grande, obscurecendo o fundo habitualmente “inflamatório”. A sobreposição desta variante com o PTCL, SOE—(sem outras especificações) é sugerida, porém, por falta de estudos na literatura, ainda não está claro se o AITL pode progredir para PTCL, SOE. Os critérios mínimos para a definição desta variante ainda não foram muito bem definidos, sendo, contudo, necessário o reconhecimento de alterações características para o diagnóstico (por exemplo: hipervascularização, extensão perinodal, proliferação de células foliculares dendríticas) (FIG. 7) (MOURAD, 2008; ATTYGALLE, 2014; JAFFE, 2017).

Figura 7. Armadilhas no diagnóstico do AITL

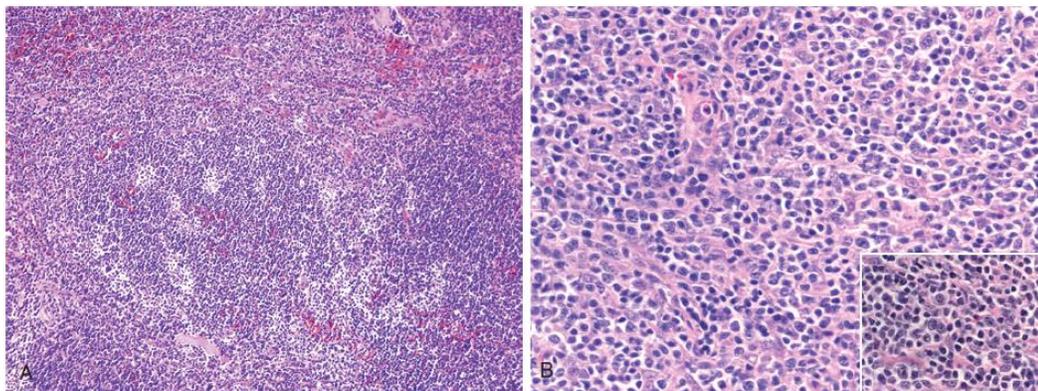


A, AITL com abundantes células epitelióides. Observe o seio cortical aberto, um recurso de diagnóstico característico. **B**, AITL com lençol de grandes células T neoplásicas.

Fonte: JAFFE, E.S. *et al*, 2016.

O linfoma de células T folicular era considerado uma variante rara do PTCL, SOE, sendo considerada a possibilidade de representar um estágio precoce do AITL, uma variante ou ainda uma entidade distinta. A presença de uma translocação cromossômica t(5;9) (q33; q22) envolvendo os genes ITK e tirosina quinase SKY foi descrita em cerca de 20% dos casos de PTCL-F, e outros estudos evidenciaram a mesma translocação em casos de AITL, o que corroborava para a estreita associação entre essas neoplasias. Na microscopia, as características principais são um padrão de crescimento predominantemente folicular ou perifolicular, que expressa fortemente marcadores para células T foliculares *helper* (auxiliares), mas não apresentam um infiltrado leucocitário polimorfonuclear difuso e vascularização expandida, como tipicamente presentes no AITL. No geral, o linfoma de células T folicular possui algumas semelhanças clínicas, no perfil genético, na morfologia e na imunofenotipagem com o AITL, mas também apresenta uma série de características únicas e distintas. Por essa razão, a atualização da classificação da OMS 2017 inclui o linfoma de células T folicular como um subtipo na categoria de linfomas nodais com origem em células TFH, assim como o AITL. (FIG. 8) (STREUBEL, 2006; ATTYGALLE, 2013; JAFFE, 2017; SWERDLOW, 2017).

Figura 8 — Linfoma de células T folicular

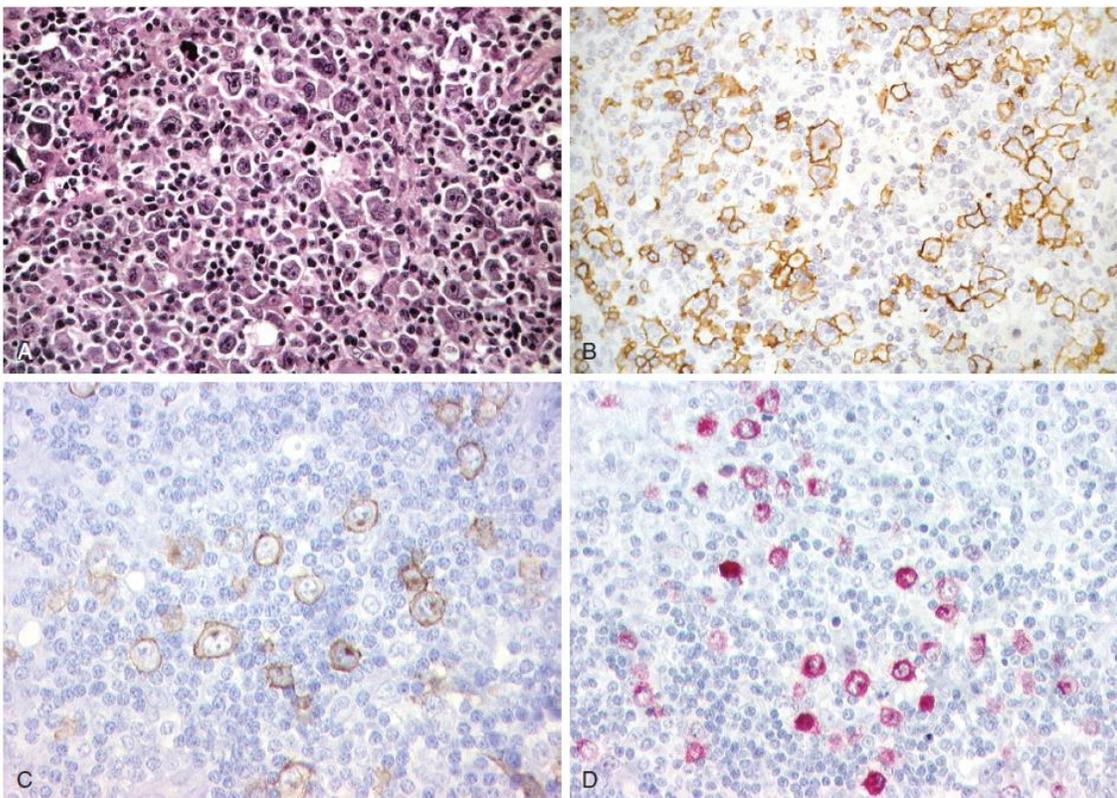


A, O infiltrado é vagamente nodular com aglomerados de células claras atípicas. **B**, A linfoproliferação compreende linfócitos pequenos a médios com citoplasma pálido. (Fonte: Adaptado de JAFFE, E.S. *et al*, 2016).

Já é conhecida a possibilidade do desenvolvimento de um linfoma de grandes células B a partir de um AITL. A infecção pelo EBV parece desencadear a linfoproliferação das células B, facilitando assim, a progressão para o linfoma de células

B. O diagnóstico do linfoma de grandes células B pode ocorrer em um momento inicial da investigação ou com a evolução da neoplasia. A apresentação histológica nesses casos é caracterizada pela presença de grandes blastos B positivos para EBV, em um AITL típico. Os blastos podem estar presentes focalmente ou difusamente. Estas células B apresentam estudo imuno-histoquímico com positividade para CD20, EBV (EBER), CD30, negatividade para CD15 e, a proteína latente de membrana 1 (LMP-1) pode ser positiva ou negativa (FIG. 9) (ABRUZZO, 1993; ATTYGALLE, 2007; HUANG, 2011; JAFFE, 2017).

Figura 9 — AITL com linfoproliferação de células B



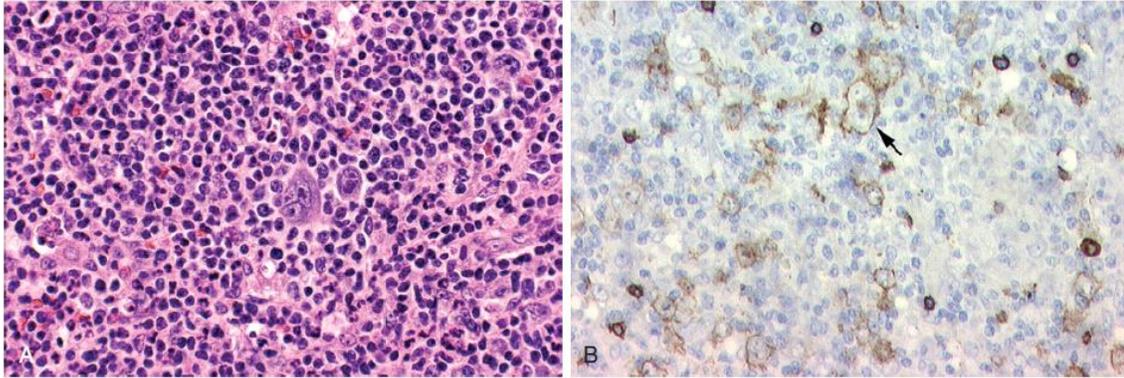
A, Proliferação de células B blásticas em um caso típico de AITL. As células B podem se assemelhar a centroblastos, imunoblastos ou células de Hodgkin. **B**, a coloração de CD20 destaca o espectro da morfologia das células B em AITL. **C**, as células B são positivas para CD30. **D**, Os blastos de células B são positivos para EBV LMP-1.

Fonte: JAFFE, E.S. *et al*, 2016.

Em raros casos, podem ser identificadas células Reed-Sternberg-like. Tais células possuem imunofenótipo clássico de um linfoma de Hodgkin (CD20 positivo ou

negativo, CD30 positivo, CD15 positivo) em uma histologia típica de AITL (FIG. 10) (JAFFE, 2017).

Figura 10 —. AITL com células do tipo Reed-Sternberg



A, Células Reed-Sternberg-*like* são identificadas. Observe a atipia mínima das células T neoplásicas adjacentes. **B**, As células do tipo Reed-Sternberg são CD20 positivas (seta).

Fonte: JAFFE, E.S. *et al*, 2016.

O perfil imuno-histoquímico característico do AITL apresenta positividade para antígenos pan-T como CD3 e CD5, e para CD4 e CD8, sendo a maioria dos casos com uma proporção maior de CD4 (JAFFE, 2017; SWERDLOW, 2017). As células neoplásicas de 60% a 100% dos casos são positivas para antígenos de células THF normais, como CD10, CXCL13, Bcl6, ICOS e PD-1 (CD279). No geral, PD1 e ICOS são mais sensíveis que CXCL13, BCL6 ou CD10, que, em contraste, são mais específicos na identificação de células TFH neoplásicas. Recomenda-se a positividade de pelo menos três marcadores de células TFH para afirmar que as células neoplásicas são derivadas de células TFH (ATTYGALLE, A. *et al.*, 2002; SWERDLOW, 2007; SWERDLOW, 2017). A proliferação de células foliculares dendríticas é uma marca do AITL, que pode ser melhor evidenciada pela marcação de CD21 e/ou CD23, a proliferação anormal é predominantemente observada em torno das HEV e é frequentemente associada a folículos de células B nos estágios histológicos iniciais da doença. Células B positivas para CD20 e/ou CD79a são identificadas em quantidades variadas e por vezes em folículos. Geralmente são células pequenas, mas podem tornar-se maiores e ativadas, especialmente quando infectadas pelo EBV. A expressão de EBV-LMP1 pode ser identificada em 30% a 50% dos casos, porém a hibridização *in*

situ é um método mais sensível para detectar o genoma viral (JAFFE, 2017; SWERDLOW, 2017).

As HEVs são melhor visualizadas com colorações especiais pela prata, como por exemplo, a coloração de Gomori, e a coloração com o ácido periódico-Schiff, evidenciando a arquitetura e a membrana basal espessada e hialinizada (JAFFE, 2017).

2.5 PERFIL GENÉTICO DO AITL

O avanço das técnicas moleculares trouxe uma melhor compreensão da presença de mutações e auxilia na definição diagnóstica que, muitas vezes, é imprescindível em algumas neoplasias malignas. No caso do AITL, estudos voltados para a descoberta de alterações genéticas vêm sendo realizados.

Estudos citogenéticos demonstraram um padrão distinto de anormalidades cromossômicas em lesões de AITL. As anormalidades citogenéticas mais frequentes são a trissomia 3, a trissomia 5 e um cromossomo X adicional. Observou-se que 89% dos casos de AITL abrigam clones cromossômicos aberrantes (JAFFE, 2017).

Estudos recentes identificaram mutações recorrentes no membro da família de homólogo A *ras* (RHOA) (50-70%), em genes que codificam os reguladores epigenéticos como o tet metilcitosina dioxigenase 2 (TET2) (47-83%), DNA metiltransferase 3 alfa (DNMT3A) (20-30%), isocitrato desidrogenase mitocondrial 2 (IDH-2) (20-45%), e em componentes das vias de sinalização de receptores de células T (TRC) como a fosfolipase C gama 1 (PLC γ) (14%), CD28 (9-11%), protooncogene FYN (FYN) (3-4%) e fator de troca de nucleotídeos *vav* guanina 1 (VAV1) (5%) em AITL (FUKUMOTO, 2018; PALOMERO, 2014).

O RHOA, que codifica uma pequena GTPase, é um membro da família RHO, que tem uma função reguladora e consiste de 23 genes em mamíferos (CHIBA, 2015). O RHOA media processos biológicos fundamentais, incluindo mortalidade celular, adesão, ciclo celular e citocinese (FUKUMOTO, 2018). Embora as funções do RHOA nas células T periféricas não tenham sido completamente elucidadas, a deleção condicional do gene RHOA resultou em defeitos graves em camundongos e, com isso, muitos outros resultados experimentais apoiam a ideia de que a ativação do RHOA

promova a tumorigênese, com ênfase no aumento da mortalidade celular (CHIBA, 2015; FUKUMOTO, 2018). A 17^a glicina do RHOA está localizada em uma posição essencial para a ligação ao GTP e, quase todas as mutações evidenciadas no AITL foram localizadas p.G17V (mutação G17V RHOA) (FUKUMOTO, 2018). A existência de mutações em um único aminoácido sugere fortemente que o mutante G17V adquire um papel oncogênico específico (FUKUMOTO, 2018).

Mutações G17V RHOA foram comumente observadas nos outros linfomas de células T com fenótipo TFH: 57-62% dos PTCL com fenótipo TFH e 60% dos FTCL (linfoma folicular de células T), sendo raramente identificado em outras doenças (FUKUMOTO, 2018).

Recentemente foi relatado que o mutante G17V induz a via do TCR através da ligação direta ao VAV1, um mediador essencial desta via. Juntamente com as frequentes mutações presentes, a ativação aberrante da via do TCR pelo mutante G17V RHOA pode ser uma pista para o desenvolvimento do AITL (FUKUMOTO, 2018). Outras mutações RHOA são relatadas em carcinoma gástrico de tipo difuso, linfoma de Burkitt e linfoma/leucemia de células T do adulto (ATLL). As mutações RHOA mais frequentes no carcinoma gástrico e no linfoma de Burkitt foram as mutações p.Y42C e p.R5Q, enquanto as mutações p.C16R foram as mais frequentes na ATLL (FUKUMOTO, 2018). O método mais recomendado para detectar esta mutação é por PCR específico para alelo (AS-PCR) (FUKUMOTO, 2018).

As mutações TET2 e DNMT3A foram encontradas em muitas neoplasias hematológicas malignas e em indivíduos idosos saudáveis. Entre os linfomas de células T, as mutações TET2 foram mais prevalentes nos linfomas de células T com fenótipo TFH (COURONNÉ, 2012; WANG, 2017; FUKUMOTO, 2018). Mutações IDH2 também foram encontradas em neoplasias malignas mieloides. No entanto, as mutações IDH-2 não foram identificadas nos outros linfomas de células T, mesmo naqueles com o fenótipo TFH, sugerindo assim, que as mutações IDH-2 podem fornecer especificidade ao AITL. As mutações envolvendo componentes das vias de sinalização do TCR foram comumente observadas nos PTCL com fenótipo TFH, porém as mutações CD28 foram mais específicas para AITL (CAIRNS, 2012; WANG, 2017; FUKUMOTO, 2018).

A presença de grande quantidade de células do sistema imunológico no AITL é, em parte, devido ao aumento de citocinas e quimiocinas que, inicialmente, são produzidas por células tumorais e, posteriormente, é amplificada pela ativação de células inflamatórias que infiltram o tumor e passam a liberar mais citocinas e quimiocinas. Ao mesmo tempo, é bem conhecido que o rearranjo de genes de imunoglobulinas (IG), além dos genes de TCR é encontrado em até 40% dos AITL, sugerindo que as células B e as células T tumorais proliferam clonalmente em tecidos AITL. Infecção pelo EBV pode explicar em parte a expansão clonal das células B. Notavelmente, o AITL e o linfoma de células B, em até 20% dos pacientes, podem ocorrer simultaneamente como linfomas compostos, ou em sequência, durante o curso da doença. Embora o EBV possa ser responsável pelos mecanismos oncogênicos de linfomas de células B positivos para EBV, o EBV é negativo em uma proporção substancial de linfomas de células B. Notavelmente, mutações específicas de células B também foram identificadas. Estas observações sugerem que as células B residentes nos tecidos AITL podem ter sido submetidas à seleção clonal (ATTYGALLE, 2007; FUKUMOTO, 2018).

2.6 CURSO CLÍNICO E PROGNÓSTICO DO AITL

O curso clínico do AITL é caracterizado pela progressão rápida na maioria dos pacientes (JAFFE, 2017). Embora muitos pacientes alcancem a remissão completa, a recidiva da doença é frequente e, a sobrevida global em três anos é inferior a 50% (SACHSIDA-COLOMBO, 2016).

Os sintomas clínicos da AITL não são específicos e, conseqüentemente, o diagnóstico pode ser complexo e às vezes retardado. As características clínicas do AITL estão mais relacionadas à disfunção imunológica do que ao crescimento tumoral (SACHSIDA-COLOMBO, 2016). A maioria das mortes deve-se a complicações infecciosas, em vez de linfoma progressivo, o que torna o AITL particularmente difícil de tratar com quimioterapia (JAFFE, 2017).

Fora dos linfonodos, os locais mais comuns de envolvimento são medula óssea e pele. A erupção cutânea é uma característica comum em muitos pacientes. Em alguns casos, os infiltrados cutâneos podem mostrar o fenótipo característico do AITL, com

expressão aberrante de CD10. O rearranjo gênico de células T clonais, idêntico ao padrão nos linfonodos, também pode ser encontrado. No entanto, é improvável que um diagnóstico primário de AITL possa ser feito com base apenas em uma biópsia da pele. O envolvimento da medula óssea é caracterizado por agregados linfoides não paratrabeculares com uma composição celular polimórfica semelhante à observada nos linfonodos. Expressão aberrante de CD10 é útil no diagnóstico (JAFFE, 2017).

O AITL pode estar associado à esplenomegalia acentuada, e por ser uma doença sistêmica, os infiltrados característicos podem ser vistos em outros locais de envolvimento, incluindo o fígado e o pulmão (JAFFE, 2017).

A maioria dos pacientes com PTCL ainda é tratada, principalmente, com quimioterapias baseadas em antraciclinas, como o CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). No entanto, os resultados do tratamento são insatisfatórios em comparação com os linfomas de células B. Assim, muitos estudos nesta área têm sido realizados com o objetivo de identificar novos alvos terapêuticos e assim, melhorar os resultados do tratamento PTCL (HEO, 2017).

O fator regulador interferon 4 (IRF4), também conhecido como oncogene-mieloma múltiplo-1 (MUM1), tem sido sugerido como potencial alvo terapêutico nos PTCL devido à sua expressão no linfoma de células T. Demonstrou-se que o IRF4 tem um papel crucial na malignidade linfoide. Como o IRF4 pode ser alvo de drogas imunomoduladoras, a avaliação precisa da expressão do IRF4 é potencialmente importante para o uso futuro de novas drogas imunomoduladoras. No entanto, poucos estudos investigaram os valores clínicos e prognósticos do IRF4 ou de suas proteínas associadas. Mi Hwa Heo e colaboradores realizaram um estudo, no qual foi demonstrado que 50% dos pacientes com AITL (4/8) expressaram o IRF4/MUM1. Apesar de este estudo envolver a avaliação de um número reduzido de pacientes e outras limitações, pode ser visto como um indicativo da necessidade de novos estudos para confirmar o valor prognóstico do IRF4 no PTCL (HEO, 2017).

O papel prognóstico da infecção pelo EBV já foi amplamente estudado para diversos tipos de linfoma. Porém, nenhum estudo voltado para AITL foi desenvolvido.

Recentemente, em abril de 2018, foi publicado um estudo no *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, com o objetivo de

evidenciar a frequência e o papel prognóstico da presença do EBV-DNA em 60 pacientes com AITL, tratados com o regime de etoposide ajustado à dose, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina (DA-EPOCH). Neste estudo, os autores obtiveram como conclusão a importância do bloqueio do EBV pré-tratamento, para uma melhor resposta e, conseqüentemente, uma melhor sobrevida, assim como, o número de cópias de EBV-DNA no pré-tratamento, foi um importante marcador prognóstico (LIANG, 2018). Apesar deste estudo ter um número limitado de pacientes, fica como alerta e necessidade de futuros estudos, para o melhor entendimento da relação do vírus com AITL.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O AITL é um subtipo raro de linfoma de células T periférico com curso clínico agressivo e prognóstico ruim, no qual, muitas vezes, o diagnóstico é realizado em um estágio já avançado da doença.

Este linfoma foi reconhecido, recentemente, como uma entidade, e a presença de variantes histológicas, podem obscurecer as características específicas da doença, além da presença de lesões associadas poder tornar esta entidade um desafio diagnóstico.

Apesar das descobertas da presença de mutações no AITL, ainda não há nada definitivo e concreto. Novos estudos devem ser realizados com o intuito não só de auxiliar no diagnóstico, mas, principalmente, na identificação de novos alvos terapêuticos e, assim, melhorar a resposta ao tratamento desses linfomas.

REFERÊNCIAS

- ABRUZZO, L.V. *et al.* B-cell lymphoma after angioimmunoblastic lymphadenopathy: a case with oligoclonal gene rearrangements associated with Epstein-Barr virus. **Blood**, v. 82, n. 1, p. 241-246, 1993.
- ATTYGALLE, A.D. *et al.* Histologic evolution of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in consecutive biopsies: clinical correlation and insights into natural history and disease progression. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 31, n. 7, p. 1077–1088, 2007.
- ATTYGALLE, A.D. *et al.* Peripheral T-cell and NK-cell lymphomas and their mimics; taking a step forward - report on the lymphoma workshop of the XVIth meeting of the European Association for Haematopathology and the Society of Hematopathology. **Histopathology**, v. 64, n. 2, p. 171-199, 2014.
- ATTYGALLE, A.D.; FELDMAN, A.L.; DOGAN, A. ITK/SYK translocation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 37, n. 9, p. 1456-1457, 2013.
- ATTYGALLE, A. *et al.* Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. **Blood**, v. 99, n. 2, p. 627–633, 2002.
- CAIRNS, R.A. *et al.* IDH2 mutations are frequent in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. **Blood**, v. 119, n. 8, p. 1901-1903, 2012.
- CHIBA, S. *et al.* G17V RHOA: Genetic evidence of GTP-unbound RHOA playing a role in tumorigenesis in T cells. **Small GTPases**, v. 6, n. 2, p. 100-103, 2015.
- COURONNÉ, L.; BASTARD, C.; BERNARD, O.A. TET2 and DNMT3A mutations in human T-cell lymphoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 1, p. 95-96, 2012.
- DE LEVAL, L.; GISSELBRECHT, C.; GAULARD, P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. **British Journal of Haematology**, v. 148, n. 5, p. 673-689, 2009.
- ELLIS, C.; RAMIREZ, J.; LAFOND, A.A. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Mimicking Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **Cutis**, v. 102, n. 3, p. 179-182, 2018.

FEDERICO, M. *et al.* Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 2, p. 240-246, 2013.

FUJISAWA, M.; CHIBA, S.; SAKATA-YANAGIMOTO, M. Recent Progress in the Understanding of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. **Journal of Clinical and Experimental Hematopathology**, v. 57, n. 3, p. 109-119, 2017.

FUKUMOTO, K. *et al.* Review of the biologic and clinical significance of genetic mutations in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. **Cancer Science: The official journal of the Japanese Cancer Association**, v. 109, n. 3, p. 490–496, 2018.
HEO, M.H. *et al.* IRF4/MUM1 expression is associated with poor survival outcomes in patients with peripheral T-cell lymphoma. **Journal of Cancer**, v. 8, n. 6, p. 1018–1024, 2017.

HUANG, J. *et al.* Sequential development of diffuse large B-cell lymphoma in a patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. **Diagnostic Cytopathology**, v. 40, n. 4, p. 346-351, 2011.

JAFFE, E.S. *et al.* **Hematopathology**. 2^a ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.

KERFOOT, S.M. *et al.* Germinal center B cell and T follicular helper cell development initiates in the interfollicular zone. **Immunity**, v. 34, n. 6, p. 947-960, 2011.

LAGE, L.A.P.C. *et al.* Primary nodal peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and therapeutic considerations. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 37, n. 4, p. 277–284, 2015.

LEVAL, L. *et al.* The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (T_{FH}) cells. **Blood**, v. 109, n. 11, p. 4952-4963, 2007.

LIANG, J.H. *et al.* The Prognostic Role of Circulating Epstein-Barr Virus DNA Copy Number in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Treated with Dose-Adjusted EPOCH. **Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association**, v. 51, n. 1, p. 150-157, 2018.

LUNNING, M.A.; VOSE, J.M. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: the many-faced lymphoma. **Blood**, v. 129, n. 9, p. 1095-1102, 2017.

MOURAD, N. *et al.* Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. **Blood**, v.111, n. 9, p. 4463–4470, 2008.

PALOMERO, T. *et al.* Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas. **Nature Genetics**, v. 46, n. 2, p. 166-170, 2014.

RAI, M.P. *et al.* Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a rare subtype of peripheral T-cell lymphoma. **Clinical Case Reports**, v. 6, n. 4, p. 750-752, 2018.

SACHSIDA-COLOMBO, E. *et al.* A difficult case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma to diagnose. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 38, n. 1, p. 82-85, 2016.

STREUBEL, B. *et al.* Novel t(5;9) (q33;q22) fuses ITK to SYK in unspecified peripheral T-cell lymphoma. **Leukemia**, v. 20, n. 2, p. 313-318, 2006.

SWERDLOW, S.H. *et al.* **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4^a ed. International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2017.

WANG, M. *et al.* Angioimmunoblastic T cell lymphoma: novel molecular insights by mutation profiling. **Oncotarget**, v. 8, n. 11, p. 17763-17770, 2017.

WEISS, L.M. *et al.* Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. **Blood**, v. 79, n. 7, p.1789-1795, 1992.