



Linfoma difuso de grandes células B com infiltração medular mimetizando Lúpus Eritematoso Sistêmico: um relato de caso e reflexão sobre armadilhas diagnósticas

Diffuse large B-cell lymphoma with medullary infiltration mimicking Systemic Lupus Erythematosus: a case report and reflection on diagnostic pitfalls

Simone Rodrigues dos Passos¹, Jefferson Mateus de Oliveira Silva¹, Jamila Vaz Tavares², Carolina Barros Kahwage³, Thayana Ribeiro Kajitani Pacheco³, Magda Nery Mauro⁴

RESUMO

Por suas várias formas de apresentação, o Linfoma não-Hodgkin (LNH) pode simular inúmeras síndromes e patologias, uma delas é o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). **Justificativa:** Neste sentido, considerar manifestações atípicas e possíveis diagnósticos diferenciais torna-se um desafio extremamente importante a fim de instituir terapêutica direcionada. **Relato do caso:** Neste relato, é exposto o caso de uma paciente do sexo feminino, de 49 anos, com história de dispneia, astenia intensa, febre aferida e necessidade de múltiplas transfusões de concentrados de hemácias, sendo admitida em enfermaria de clínica médica com diagnóstico prévio de LES, evidenciando fator antinuclear positivo em altos títulos, acometimento constitucional, hematológico, de serosas, anticorpo anticardiolipina positivo e consumo de complemento. Durante sua evolução, foram identificados sinais e sintomas sugestivos de endocardite infecciosa, além de pancitopenia. Procedeu-se, então, a coleta de mielograma que apontou alterações displásicas nas três séries hematopoiéticas. Na biópsia de medula óssea, a análise imuno-histoquímica detectou infiltração por Linfoma Difuso de Grandes Células B (CD20+), presença de infiltrado de linfócitos T (CD3+) de permeio e hipoplasia de três séries hematopoiéticas, posteriormente repetida e confirmada, após refratariedade inicial ao ciclo de quimioterapia. **Conclusão:** Embora com critérios já fechados, o LES não se configurou como principal hipótese diagnóstica, uma vez que outras doenças seriam mais justificáveis, como o Linfoma difuso de grandes células B.

Descritores: Linfoma não Hodgkin; Raciocínio clínico; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Endocardite infecciosa; Pancitopenia.

ABSTRACT

Due to its various forms of presentation, non-Hodgkin's lymphoma (NHL) can simulate numerous syndromes and pathologies, one of which is Systemic Lupus Erythematosus (SLE). **Justification:** In this sense, considering atypical manifestations and possible differential diagnoses becomes an extremely important challenge in order to establish targeted therapy. **Case report:** This report presents the case of a 49-year-old female patient with a history of dyspnea, severe asthenia, measured fever and need for multiple transfusions of packed red blood cells, who was admitted to a medical ward with a previous diagnosis of SLE, showing positive antinuclear factor in high titers, constitutional, hematologic and serosal involvement, positive anticardiolipin antibody and complement consumption. During her evolution, signs and symptoms suggestive of infective endocarditis were identified, in addition to pancytopenia. A bone marrow test was then performed, which revealed dysplastic alterations in the three hematopoietic series. In the bone marrow biopsy, immunohistochemical analysis detected infiltration by Diffuse Large B-Cell Lymphoma (CD20+), presence of infiltration of T lymphocytes (CD3+) and hypoplasia of three hematopoietic series, which was later repeated and confirmed, after initial refractoriness to the chemotherapy cycle. **Conclusion:** Although the criteria were already closed, SLE was not configured as the main diagnostic hypothesis, since other diseases would be more justifiable, such as Diffuse Large B-Cell Lymphoma.

Keywords: Non-Hodgkin's lymphoma; Clinical reasoning; Systemic lupus erythematosus; Infective endocarditis; Pancytopenia.

¹ Residentes em Clínica Médica pelo Hospital Ophir Loyola, Belém, Pará, Brasil.

² Médica Especialista em Hematologia pelo Hospital Ophir Loyola, integra o Serviço de Clínica Médica do Hospital Jean Bitar, Belém, Pará, Brasil.

³ Médica Especialista em Reumatologia, integra o Serviço de Clínica Médica do Hospital Jean Bitar, Belém, Pará, Brasil.

⁴ Médica Especialista em Geriatria, integra o Serviço de Clínica Médica do Hospital Jean Bitar, Belém, Pará, Brasil.

Data de Submissão: 28/12/2024. **Data de aceite:** 07/01/2025.

Autor correspondente: Simone Rodrigues dos Passos. Travessa Mariz e Barros, 943, Pedreira, CEP: 66080007.

Telefone: (91) 980274384 - E-mail: simonerodpassos@gmail.com.

Conflito de Interesse: não há. **Fontes de auxílio à pesquisa:** não há.

O número do projeto e nome da Instituição que forneceu o parecer do CEP: CAAE: 80375224.7.0000.5550 - Hospital Ophir Loyola.

INTRODUÇÃO

O Linfoma não-Hodgkin (LNH) é uma neoplasia hematológica que geralmente apresenta-se como linfadenopatia generalizada ou solitária, expressando-se de forma extranodal em até 20% dos casos. Quando tal manifestação se dá de forma primária, com infiltração de diferentes órgãos, o diagnóstico correto torna-se um desafio.¹

Alguns subtipos de LNH apresentam manifestações específicas de certos distúrbios autoimunes, sendo o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) um grande diagnóstico diferencial, o qual mimetiza expressões clínico-laboratoriais em pacientes que já possuem fatores de risco para neoplasias hematológicas.²

Entende-se que a atividade lúpica, a presença de citopenias, as infecções virais, como a pelo Epstein-Barr, a proliferação e o incremento na ativação de células B, são eventos potencializadores do risco de surgimento de linfomas, conforme descrito no trabalho de Lanjeaur et al. (2021).³

O LES é uma doença autoimune que gera inflamação microvascular com apresentação em vários órgãos e sistemas, incluindo acometimento hematológico, tal fato contribui para uma propedêutica mais aguçada e um olhar clínico abrangente, capaz de suspeitar manifestações atípicas da doença e procurar possíveis outros diagnósticos.³

Alguns biomarcadores fornecem evidências de doenças autoimunes anos antes de suas expressões clínicas.⁴ Vários estudos demonstram que o anticorpo antinuclear (FAN) tem sua prevalência aumentada entre os casos de LNH quando comparados aos controles.⁵

Desse modo, o processo diagnóstico é complexo, envolto em muitas camadas, como a coleta de informações, exame físico, testes diagnósticos e raciocínio clínico. Utilizar-se de reflexão cuidadosa, a fim de encontrar diagnósticos diferenciais, principalmente diante de apresentações atípicas das doenças, auxilia nesse processo. Para maximizar os benefícios, aplicar uma abordagem sistemática é o caminho para a precisão e refinamento diagnóstico.⁶

Neste estudo será descrito o raciocínio clínico desenvolvido diante do relato de caso de uma paciente de 49 anos com história prévia de LES, apresentando na admissão várias outras síndromes clínicas, resultando em diagnóstico final de LNH.

RELATO DE CASO

Mulher de 49 anos, parda, natural do Estado do Pará, foi admitida em uma enfermaria de clínica médica relatando intensa astenia, febre, vômitos e anorexia

iniciados há três semanas, com episódio prévio de síncope e necessidade de transfusão de concentrado de hemácias.

Apresentava histórico de internação prévia há cerca de um mês antes do início dos sintomas, recebendo alta dez dias antes de sua admissão mais recente. Referiu diagnóstico prévio de LES há quatro anos, em uso irregular de prednisona 10mg ao dia, por tempo não determinado.

No primeiro dia de internação encontrava-se astênica, hipocorada, com bradipsiquismo e febre de 39°C. Ao exame da pele e fâneros, foram identificadas lesões hemorrágicas em leito ungueal de mãos e pés, máculas hemorrágicas em região plantar (Figura 1), além de dois linfonodos inguinais à direita, fibroelásticos, de aproximadamente dois centímetros de diâmetro cada. Relatava, ainda, artralguas em ambos os joelhos e tornozelos. À ausculta cardiovascular, foi identificado sopro sistólico em foco mitral, e, à palpação abdominal, foi constatada dor em hipocôndrio esquerdo.

Nos exames laboratoriais de admissão, apresentava pancitopenia com elevação importante de proteína C reativa (PCR) e desidrogenase lática (DHL) (Tabela 1). Realizou ultrassonografia de abdome total, que evidenciou pequena quantidade de líquido livre na cavidade abdominal, hepatomegalia e esplenomegalia (índice esplênico 121,5cm²). O ecocardiograma transtorácico revelou a presença de imagem hiperecótica, filiforme, móvel, medindo 2,0x1,2cm, aderida à face atrial do folheto posterior da valva mitral, sugestivo de vegetação (Figura 2), além de presença de derrame pericárdico de grau discreto a moderado.

Diante do quadro, embora tenha apresentado hemoculturas negativas, iniciou-se o tratamento para endocardite bacteriana com oxacilina, gentamicina e ceftriaxona endovenosas por 15 dias, posteriormente complementado com ciprofloxacino e clindamicina via oral, por 10 dias.

Em paralelo ao tratamento da endocardite, propôs-se confirmar o diagnóstico prévio de LES, pois, apesar da melhora do quadro infeccioso, a paciente evoluía com pancitopenia grave, sendo aventada a possibilidade de atividade hematológica de doença autoimune.

Diante disso, foram revisados os critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais para LES e observou-se que a paciente tinha acometimento constitucional, hematológico, de serosas (derrame pleural e pericárdico), FAN de padrão múltiplo (nuclear homogêneo, nuclear pontilhado e citoplasmático) em título 1:320, consumo de complemento (C3 e C4), anticorpo anti-DNA dupla hélice (anti-DNA) e anti-Smith (anti-Sm) não reagentes, anticardiolipina IgM em altos títulos e fração IgG com



Figura 1. Hemorragias em leitos ungueais de mãos e pés (à esquerda) e Manchas de Janeway (à direita).
Fonte: Passos SR, et al., 2024.

Tabela 1. Resultados dos exames laboratoriais

Exames	Referência (Mulher adulta)	Admissão (30/07/2023)	72 horas após a admissão
Hemoglobina	11,6-15,6g/dL	4,0	6,6
Leucócitos	3.600-11.000/mm ³	2.110	2570
Neutrófilos	1.500-7.000/mm ³	950	1.944
Linfócitos	1.000-4.500/mm ³	494	347
Plaquetas	150.000-450.000/mm ³	33.000	27.000
Creatinina	0,6 a 1,1mg/dL	1,1	1,0
PCR	Até 5 mg/L	114,8	39,5
DHL	230 a 460 U/L	792	743
Bilirrubina direta/indireta	Até 0,4/Até 0,8mg/dL	0,3/0,4	0,3/0,4
Vitamina B12	172 a 890 pg/mL	-	748
Reticulócitos	0,5-2,3%	0,5	0,6
Haptoglobina	40-280mg/dL	-	188
TSH	0,48 a 5,60 microUI/mL	-	0,86
T4 Livre	0,85 a 1,50ng/dL	-	1,1
Coombs direto	NR	-	REAGENTE
Anti-beta 2 glicoproteína IgG e IgM	NR	-	NR
Anticoagulante lúpico	NR	-	NR
Anticardiolipina IgG e IgM	Moderada reatividade: 20,1 a 80,0 GPL Forte reatividade: >80,0 GPL	-	24/142
C3/C4	90 a 170/12 a 36mg/dL	-	71/1

PCR: Proteína C Reativa; DHL: Desidrogenase Láctica; TSH: Hormônio Tireoestimulante; T4 livre: Fração livre do hormônio Tiroxina; NR: Não reagente; C3/C4: Fração de complemento C3 e C4.
Fonte: Passos SR, et al., 2024.

moderada reatividade, além de anti-beta 2 glicoproteína e anticoagulante lúpico não reagentes.

Apesar de, durante a análise inicial, a paciente preencher os critérios para diagnóstico de LES, haviam outros comemorativos que não se adequavam à hipótese diagnóstica proposta, como a presença de esplenomegalia associada a persistência de pancitopenia grave.

Perante isto, após sete dias da admissão, cogitou-se afastar as etiologias nutricionais e infecciosas de pancitopenia. Solicitaram-se dosagens de anticorpos para os vírus da imunodeficiência humana e da hepatite C (Anti-HIV e Anti-HCV), e teste de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), todos com resultados negativos. Nesse período, apresentou teste treponêmico

Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) reagente (1/4096), porém com *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (FTA-ABS) IgG e IgM não reagentes.

Ademais, a paciente apresentava provas de hemólise negativas, níveis de vitamina B12, hormônio tireostimulante (TSH) e tiroxina livre (T4 livre) dentro da normalidade, imunofixação de proteínas séricas com ausência de proteína monoclonal, exame parasitológico direto para doença de Chagas negativo (tanto pelo método direto à fresco quanto pelo método gota espessa), além de imunofluorescência indireta para Leishmaniose visceral humana IgG não reagente. Na endoscopia digestiva alta, não foram observados achados compatíveis com hipertensão portal.

Nesse contexto, após dez dias de internação, prosseguiu-se a investigação de causas relacionadas a infiltração de medula óssea (MO), com coleta de mielograma que apontou alterações displásicas em células de três séries hematopoiéticas.

Após vinte e oito dias de internação, já com antibioticoterapia finalizada, a paciente foi submetida a coleta de biópsia de MO, e a análise imunohistoquímica do material demonstrou infiltrado linfóide atípico B (CD20+), presença de infiltrado de linfócitos T (CD3+) de permeio, hipoplasia das séries eritróide, granulocítica e megacariocítica sugerindo infiltração medular por LNH de células B.

De modo a robustecer a investigação, solicitou-se uma nova coleta de FTA-ABS dezoito dias após o primeiro resultado. O novo resultado de FTA ABS demonstrou teste não reagente, tanto para IgG, quanto para IgM, sugerindo um resultado falso-positivo para sífilis.

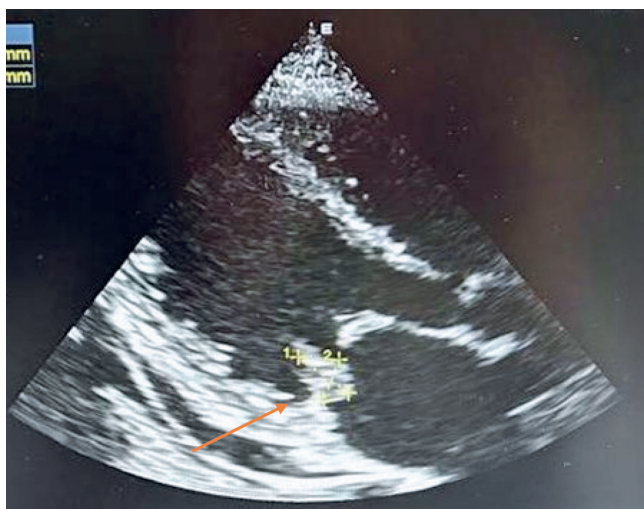


Figura 2. Ecocardiograma transtorácico com presença de imagem hiperecótica, filamentar, móvel medindo 2,0x1,2cm aderida à face atrial do folheto posterior da valva mitral, sugestivo de vegetação (ponta da seta de cor laranja).
Fonte: Passos SR, et al., 2024.

Ao final do tratamento com antibioticoterapia, repetiu-se o ecocardiograma, o qual evidenciou apenas sequelas da endocardite, como insuficiência valvar mitral discreta a moderada e derrame pericárdico de grau mínimo. Investigou-se também sequelas embólicas da endocardite, com ressonância magnética de crânio e tomografia computadorizada de abdome superior e inferior com contraste, os quais demonstraram sinais de distribuição de êmbolos em encéfalo e baço (Figura 3).

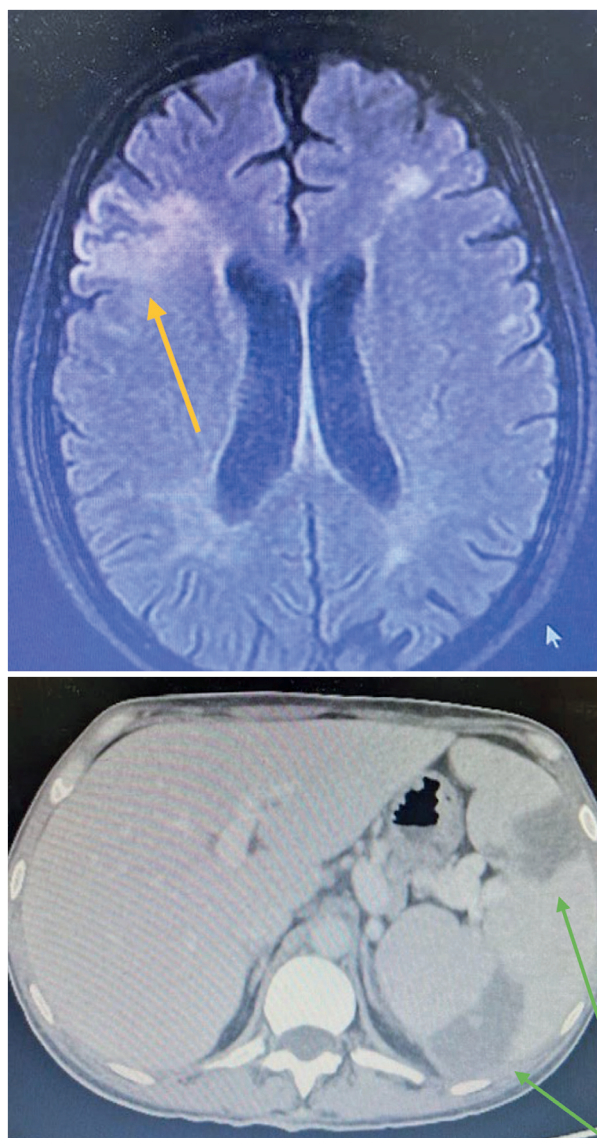


Figura 3. Ressonância magnética de crânio com contraste evidenciando a presença de hipossinal em sequência de registros de gradiente em região frontal em hemisfério cerebral direito (ponta da seta de cor amarela), sugestivos de isquemia sequelar - imagem à direita. Tomografia de abdome com contraste apresentando baço aumentado de volume de formato globoso com imagem de baixa densidade sem realce após contraste (ponta da seta de cor verde), podendo corresponder a zona de infarto prévio - imagem à esquerda.
Fonte: Passos SR, et al., 2024.

A paciente teve seguimento com a equipe de oncohematologia de um hospital de referência e iniciou tratamento com quimioterapia, protocolo R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona) para LNH após 4 meses do diagnóstico. Após seis ciclos da quimioterapia, evoluiu com refratariedade ao tratamento inicial, sendo solicitada nova coleta de exame imunohistoquímico da MO que confirmou a permanência de infiltração medular por LNH de células B de alto grau, provável Linfoma difuso de grandes células B. Diante disso, a paciente seguiu em acompanhamento, aguardando realização de novo protocolo de quimioterapia.

DISCUSSÃO

Para iniciar o processo de raciocínio clínico é importante apresentar o problema e correlacionar as informações recebidas para elaborar um diagnóstico diferencial coerente. As hipóteses iniciais são levantadas a partir do conhecimento e experiências prévias, associadas aos sintomas e ao exame físico do paciente. Embora o raciocínio clínico tenha sua tendência epidemiológica acerca de síndromes específicas, limitar a quantidade de diagnósticos diferenciais, excluir as apresentações atípicas de doenças específicas, principalmente quando estas não são consistentes com as manifestações “clássicas” dos roteiros de doenças, é um erro.⁶

Durante o processo cognitivo, transicionar o raciocínio, inicialmente intuitivo, para uma abordagem mais analítica, é importante a fim de visualizar outras possibilidades diagnósticas. Utilizar-se de raciocínio reflexivo, baseado no método de Groopman e Haetzband, é uma opção. Este se baseia na formulação de perguntas simples ao avaliar uma hipótese diagnóstica, como: Há mais de um diagnóstico? O que mais poderia ser? Há algo que não está se encaixando na principal hipótese proposta?⁶

Empregar a flexibilidade cognitiva na resolução de problemas clínicos está relacionado à competência diagnóstica. Isso envolve questionar diagnósticos anteriores, reconsiderá-los e afastar falso-positivos ou negativos,⁷ o que foi constatado neste caso descrito, pois observa-se uma paciente do sexo feminino, jovem, com o diagnóstico prévio de LES, porém com clínica não condizente totalmente com tal doença.

Uma das primeiras condutas tomadas, foi confirmar se a paciente realmente possuía a enfermidade relatada e não “herdar” um diagnóstico preexistente. Segundo a *European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) 2019, o diagnóstico de

LES tem como critério de entrada uma taxa de FAN maior ou igual a 1:80, acrescido de um total de 10 ou mais pontos na somatória dos critérios por domínio e, além disso, ter obrigatoriamente um critério clínico atendido.⁸

São critérios clínicos para o diagnóstico de LES: febre, leucopenia, trombocitopenia, hemólise autoimune, delírio, psicose, convulsão, alopecia não cicatricial, úlceras orais, lúpus cutâneo subagudo ou discóide, lúpus cutâneo agudo, derrame pleural ou pericárdico, pericardite aguda, sinovite ou sensibilidade envolvendo duas ou mais articulações, proteinúria >0,5g/24h e nefrite lúpica.⁸

Tais critérios compõem os seguintes domínios: constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, envolvimento de serosas, musculoesquelético e renal. Já os critérios imunológicos incluem: positividade de anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina em título médio ou alto, anti-beta 2 glicoproteína, ou anti-coagulante lúpico), fração complemento C3 e/ou C4 baixos e positividade do anti-DNA ou anti-Sm.⁸

A paciente em questão tinha o critério de entrada presente e somou 17 pontos nos critérios por domínios (febre, trombocitopenia, derrame pericárdico, anticardiolipina IgG em altos títulos, e consumo de complemento C3 e C4), porém o diagnóstico de LES não pôde ser concluído, tendo em vista uma explicação para os sinais e sintomas mais provável que o LES, no caso, a endocardite infecciosa (EI) e o linfoma.

A literatura demonstra que o FAN positivo pode estar presente em várias doenças não reumatológicas, incluindo a doença hepática autoimune, colangite biliar primária, assim como em pessoas saudáveis.⁹

Concomitantemente a averiguação do diagnóstico prévio de LES, investigou-se a presença de sopro cardíaco, associado à artralgia e às hemorragias em leito ungueal da paciente, sendo levantada a hipótese diagnóstica de EI.

Esta patologia tem múltiplas manifestações clínicas, caracterizando uma doença sistêmica, a qual pode cursar com vegetação valvar, abscesso e pericardite, onde os fenômenos embólicos são muito comuns, sendo frequente o aparecimento de mialgias, artralgias, embolia renal e glomerulonefrite de origem vascular ou imunológica.¹⁰

O surgimento de manifestações cutâneas como púrpuras, nódulos de Osler, manchas de Janeway e hemorragias conjuntivais está associado a um maior risco de complicações extra cardíacas. Tais repercussões são marcadas por eventos embólicos, com potencial de comprometimento de vários órgãos, incluindo cérebro, baço, ossos e rim, considerando EI do lado esquerdo e,

pulmão, considerando EI do lado direito. As embolias cerebrais são responsáveis por 50% desses eventos, as quais são associadas a um mau prognóstico.¹¹

Diante desta hipótese, a paciente foi classificada em EI possível, a qual é definida pela presença de 1 critério maior e 1 menor ou 3 menores. No caso em questão, foi evidenciado imagem característica de vegetação em ecocardiograma, além da presença de fenômenos vasculares e febre >38°C.¹²

Idealmente, a terapia antimicrobiana deve durar mais de 4 semanas, sendo frequentemente empírica. Em situações de acometimento de valva nativa com hemocultura negativa pode-se usar vancomicina, ceftriaxona e gentamicina em esquema endovenoso. Existe também a endocardite trombotica não bacteriana, conhecida como marântica, desencadeada por condições neoplásicas e autoimunes, porém não responde a antibioticoterapia.¹⁰

Ademais, em pacientes com LES, existe uma entidade incomum conhecida como Endocardite de Libman-Sacks, que pode ser confundida com EI. Essa doença é marcada por uma vegetação estéril que afeta as válvulas mitral e aórtica, gerando regurgitação valvar e eventos tromboembólicos.¹³ Essas alterações podem ser observadas no ecocardiograma de pacientes sem evidência de infecção sistêmica. O tratamento dessa condição se baseia no uso de anticoagulantes e imunossuppressores, sendo incerto o benefício do uso de corticosteróides.¹⁴

No caso descrito, a paciente apresentou vegetação no ecocardiograma transtorácico, além de febre e lesões de Janeway, fechando o diagnóstico de EI possível, evoluindo com melhora parcial dos sintomas após a introdução do tratamento antimicrobiano, porém, mantendo quadro de pancitopenia.

No que tange a esta manifestação laboratorial, a pancitopenia é uma entidade clínico-hematológica encontrada em várias doenças, incluindo condições não malignas, como pancitopenia induzida por infecções, por deficiência nutricional ou por drogas, e condições malignas, como as neoplasias hematológicas primárias ou metástases de base não hematológica.¹⁵

Epidemiologicamente, nos países desenvolvidos, a principal etiologia da pancitopenia é a neoplasia maligna, enquanto que nos países em desenvolvimento as causas principais permeiam as deficiências vitamínicas, o hiperesplenismo e as infecções. Apesar dessas diferenças determinadas pela geografia e pela questão sociocultural, alguns estudos demonstram que a pancitopenia, como apresentação de mieloma múltiplo, Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin é comum em países subdesenvolvidos, sendo o linfoma de células B de alto grau o mais prevalente.¹⁵

O diagnóstico de LNH é estabelecido por biópsia, com uso de imunohistoquímica para reconhecimento de genes específicos e melhor caracterização de subtipos.¹⁶ Embora não realizada a biópsia de linfonodos inguinais, a decisão de estudar a medula se deu a partir da pancitopenia persistente, evidenciando infiltrado linfóide atípico B (CD20+/PAX5+), infiltrado de linfócitos T CD3+ de permeio e hipoplasia das três séries em MO.

Lanjewar et al. (2021) destacam que a biópsia de MO torna-se extremamente importante no contexto de possível malignidade ou toxicidade a drogas usadas no tratamento do LES. Quanto à decisão de indicá-la, depende da perspicácia clínica do médico investigador. Em seu estudo, dos vinte pacientes com LES indicados à biópsia de MO, 30% resultou em doenças linfoproliferativas, sendo 10% apenas o Linfoma não Hodgkin de grandes células B (LNHGCB).³

No caso descrito, o diagnóstico da paciente foi dificultado devido a sobreposição de doenças, a um antecedente patológico equivocado e a apresentação atípica de uma patologia hematológica, o LNHGCB, que como achado inicial apresentou-se com pancitopenia, devido infiltração medular. O LNHGCB é o tipo mais frequente de LNH em todo o mundo, responsável por cerca de 40% de todos os casos de linfoma.¹⁷

Neste âmbito, a fim de se obter refinamento terapêutico, torna-se necessária a precisão da classificação dos subtipos dos LNHGCB. Dentre estes, o LNHGCB de alto grau, é um subtipo agressivo, com prevalência igual entre homens e mulheres, e apresentação que inclui: DHL elevado, envolvimento extra nodal e invasão do sistema nervoso central. Além disso, este subtipo, é marcado por pior prognóstico quando tratado com terapia R-CHOP. Sabe-se que apenas uma pequena parte dos pacientes com LNHGCB de alto grau, são diagnosticados em estágios iniciais, e têm possibilidade de responder a esta terapia.¹⁶

O diagnóstico de neoplasias hematológicas em pacientes com doenças autoimunes, principalmente o LES, pela sua exuberância de manifestações clínicas e discrasias sanguíneas associadas, foi abordado nos estudos de Tay et al. (2020) e Vilcapuma et al. (2021), ambos descreveram o linfoma angioblástico de células T como mimetizador de LES. A apresentação inicial com hepatomegalia, presença de múltiplas linfadenopatias, o próprio diagnóstico de LES em idades mais avançadas e a refratariedade ao tratamento estabelecido foram os principais fatores condizentes com possível diagnóstico alternativo.^{2,18}

Alguns subtipos de LNH, principalmente o linfoma hepatoesplênico de células T, cursam com esplenomegalia e pancitopenia, com ausência de linfonos

domégalia¹⁹, sendo esta forma de apresentação rara quando se trata de LNHGCB, normalmente marcado por linfadenopatia periférica ou interna.²⁰

Este costuma apresentar-se como massas tumorais de quantidade variável, surgindo em locais nodais ou extranodais. Apesar disso, os LNHGCB podem iniciar-se na MO, fígado e baço sem qualquer linfadenopatia, e estão associados à síndrome hemofagocítica. Devido ao padrão incomum, podem simular infecção, levando ao diagnóstico e tratamento tardio.¹⁷

A próxima etapa após o diagnóstico é a análise do exame imuno-histoquímico do paciente, por meio da biópsia de MO para estadiamento, juntamente com a tomografia por emissão de pósitrons, esta última não realizada neste caso. Normalmente, ao diagnóstico, aproximadamente 10% dos pacientes têm envolvimento da MO, tendo em vista que as células tumorais presentes, quando não identificadas ou detectadas, são responsáveis pela recidiva tumoral após o tratamento com medicamentos citotóxicos.^{16, 21}

No que diz respeito a infiltração do LNHGCB na MO, a presença de algumas células imunes exerce um fator prognóstico para os pacientes. Altos níveis de células T CD3+ foram associados à idade menor que 60 anos.²¹

A complexidade do caso clínico exposto, permeia inúmeros fatores confusos concomitantemente, como positividade de teste sorológicos para sífilis, associado a esplenomegalia, ao consumo de complemento e à presença de anticorpos antifosfolípides.

Embora raro, o LNHGCB pode estar associado isoladamente a infartos esplênicos. A fisiopatologia mais comum desta entidade clínica é a oclusão da artéria esplênica ou de algum dos seus ramos por êmbolos sépticos de vegetações da válvula mitral, presentes na endocardite infecciosa, por exemplo.²⁰

Os linfomas são capazes de produzir diversos anticorpos contra proteínas, sugerindo uma trombofilia imunomediada. O maior exemplo seriam os anticorpos antifosfolípides, que estão presentes em 27% dos pacientes com linfoma, em relação à população geral, apresentando-se como anticoagulante lúpico e/ou anticardiolipina.²²

A relação de testes sorológicos com resultado falso-positivo para sífilis e a presença de anticorpos antifosfolípides, como o anticoagulante lúpico e a anticardiolipina, é descrita na literatura. Essa relação acontece devido a capacidade do VDRL, o principal teste não treponêmico utilizado no diagnóstico de sífilis, de identificar os anticorpos que reagem com a cardiolipina, um fosfolípido mitocondrial extraído do coração bovino.²³

Existem algumas condições que estão associadas a um teste de sífilis falso-positivo, como gravidez, doença febril aguda e doenças autoimunes, destacando-se o LES, devido a reação entre cardiolipina e anticorpos antifosfolípides. Alguns autores relatam a associação desses anticorpos com lesões endocárdicas, como vegetações não infecciosas e disfunção valvar em pacientes com LES. Nota-se, também, que os anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico estão associados à redução da fração de complemento C4.²³

Estudos mais recentes apontam que a presença de biomarcadores séricos de doenças autoimunes, mesmo antes de serem diagnosticadas ou apresentarem sintomas, aumentam o risco para surgimento de alguns subtipos de LNH.⁴

A monitorização de sintomas e expressões laboratoriais sob um diagnóstico inicial de LES, em sua forma atípica, é fundamental para a tomada de decisão em estudar outros sítios de acometimento, como linfonodos e medula óssea.³ Estudos multicêntricos são necessários para validar protocolos de rastreamento de neoplasias em pacientes com LES, além de mais pesquisas em biomarcadores preditivos para neoplasias hematológicas, como o LNHGCB.

Nesse sentido, a elucidação do caso exposto exprime a importância da excelência no desenvolvimento do raciocínio clínico. Utilizar-se de recursos, como reflexão analítica e flexibilidade cognitiva para avaliar diagnósticos diferenciais, sobreposições de doenças e apresentações atípicas das mesmas, garante o tratamento precoce e adequado aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Alcocer-Gamba MA, León-González S, Castro-Montes E, Loarca-Piña LM, Lugo-Gavidia LM, Garcia-Hernández E. Presentación atípica de linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(2):232-8. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/im152s.pdf>
2. Sanchez Vilcapuma WJ, Patrón-Ordóñez G, Cerrillo Sánchez GA. Linfoma angioimunoblástico de células T como imitador de lupus eritematoso sistêmico. *An Fac Medicina [Internet]*. 9 dez 2022; 83(4):349-52. Disponível em: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i4.23827>
3. Lanjewar S, McFarlane IM, Parker KN, Saad H, Haddadin M, Hirsch E, et al. Long-term immunosuppression and multiple transplants predispose systemic lupus erythematosus patients with cytopenias to hematologic malignancies. *Medicine [Internet]*. 28 maio 2021; 100(21):e25985. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000025985>
4. Barreno-Rocha SG, Guzmán-Silahlua S, Cardona-Muñoz EG, Zavala-Cerna MG, Muñoz Gaytan DE, Riebeling-Navarro C, et al. Frequency of Autoantibodies on Non-Hodgkin Lymphoma. *Healthcare (Basel)*. 2023 Aug 6; 11(15):2210. doi:10.3390/healthcare11152210.
5. Frost E, Hofmann JN, Huang WY, Parks CG, Frazer-Abel AA, Deane

- KD, et al. Antinuclear Antibodies Are Associated with an Increased Risk of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 31;15(21):5231. <https://doi.org/10.3390/cancers15215231>
6. Agrawal A, Stein C, Hunt D, Rodriguez M, Willett LL, Estrada C. Exercises in Clinical Reasoning: Take a Time-Out and Reflect. *J Gen Intern Med*. 2018 Mar;33(3):388-392. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4261-1>
 7. Bergl PA, Manesh R, Basel D, Olson APJ. Keeping a Flexible Differential Diagnosis: an Exercise in Clinical Reasoning. *J Gen Intern Med*. 2019 Jun;34(6):1063-1068. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11606-019-04867-1>
 8. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi:10.1002/art.40930
 9. Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Dec;16(12):715-726. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00522-w>
 10. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin Proc*. 2020 May;95(5):982-997. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.12.008>
 11. Selton-Suty C, Goehringer F, Venner C, Thivillier C, Huttin O, Hoen B. Complications et pronostic de l'endocardite infectieuse. *Presse Medicale [Internet]*. Maio 2019 [citado 6 abr 2025];48(5):532-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.04.002>
 12. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis*. 2023 Aug 22;77(4):518-526. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad271>
 13. Al Riyami H, Joshi N, Al Senaidi K, Al'Abdul Salam N, Abdwani R. All Endocarditis Is Not Infective: Libman-Sacks Endocarditis. *Cureus*. 2022 Jul 3;14(7): e26526. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.26526>
 14. Sonsöz MR, Tekin RD, Gül A, Buğra Z, Atılğan D. Treatment of Libman-Sacks endocarditis by combination of warfarin and immunosuppressive therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019 Dec; 47(8):687-690. Disponível em: <https://doi.org/10.5543/tkda.2019.29213>
 15. Vargas-Carretero CJ, Fernandez-Vargas OE, Ron-Magaña AL, Padilla-Ortega JA, Ron-Guerrero CS, Barrera-Chairez E. Etiology and clinico-hematological profile of pancytopenia: experience of a Mexican Tertiary Care Center and review of the literature. *Hematology*. 2019 Dec; 24(1):399-404. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1590961>
 16. Olszewski AJ, Kurt H, Evens AM. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS. *Blood*. 2022 Sep 1; 140(9):943-954. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008374>
 17. Chang KC, Chen RY, Wang YC, Hung LY, Medeiros LJ, Chen YP, et al. Stem cell characteristics promote aggressiveness of diffuse large B-cell lymphoma. *Sci Rep*. 2020 Dec 7;10(1):21342. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78508-7>
 18. Tay HB, Angkodjojo S, Tay ZEA, Tan PH, Tan YD. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a mimic for lupus. *EJCRIM* 2020;7: doi:10.12890/2020_001734.
 19. Sukrisman L, Rajabto W, Harahap AS, Fanggidae ESDE, Ham MF, Priantono D. Hepatosplenic T-cell lymphoma presented with massive splenomegaly and pancytopenia - a case report. *Klin Onkol*. 2023 Spring;36(3):246-250. Disponível em: <https://doi.org/10.48095/ccko2023246>
 20. Kumar V, Soni P, Dave V, Harris J. Unusual Presentation of Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Splenic Infarcts. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017 Feb 1; 5(1):2324709617690748. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2324709617690748>
 21. Jeong J, Oh EJ, Yang WI, Kim SJ, Yoon SO. Implications of infiltrating immune cells within bone marrow of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Pathol*. 2017 Jun; 64:222-231. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.04.012>
 22. Barreno-Rocha SG, Guzmán-Silahua S, Rodríguez-Dávila SD, Gavilanez-Chávez GE, Cardona-Muñoz EG, Riebeling-Navarro C, et al. Antiphospholipid Antibodies and Lipids in Hematological Malignancies. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 8;23(8):4151. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23084151>
 23. Ahn SS, Jung SM, Yoo J, Lee SW, Song JJ, Park YB. Clinical characteristics of patients with systemic lupus erythematosus showing a false-positive result of syphilis screening. *Rheumatology International [Internet]*. 2019 Nov 1 [cited 2023 May 19];39(11):1859-66. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04435-0>