



Letters to the Editor

Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma and Sjögren's syndrome



Linfoma T hepatoesplénico gamma-delta y síndrome de Sjögren

Mr. Editor,

Individuals with primary Sjögren's syndrome (pSS) have over 40-fold increased risk of the development B-cell lymphoma.¹ The relationship of SS with T-cell lymphoma is, nevertheless, enigmatic. We herein describe a case of a patient with features compatible with SS who evolved to a hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma (GDTL).

The patient, a 25-year-old white female, had complained of fatigue, "dry eyes" (confirmed by an Ophthalmologist), parotid enlargement and xerostomia for the last four years. Physical examination in December 2008 revealed increased parotid glands and hepatosplenomegaly, but no peripheral lymphadenopathy. Pancytopenia was present (hemoglobin 7.9 g/dL, white blood cell 1000 cells/mm³, platelet count 107,000 cells/mm³). The erythrocyte sedimentation rate was of 37 mm in the first hour. Polyclonal hypergammaglobulinemia was present. The antinuclear antibody test was strongly positive (1/5120, speckled pattern), and anti-SSA antibodies were detected in high levels (124 units in an ELISA). The rheumatoid factor test was weakly positive (45 units). Abdominal ecography confirmed hepatosplenomegaly. A bone marrow biopsy (BMB) showed hypercellularity, without evidence of malignancy. Considering the clinical and laboratory findings suggestive of pSS, the patient was treated with prednisone and azathioprine.

After eight months, a notable improvement of clinical and hematological features was seen. Hepatosplenomegaly remained, however, and a new BMB plus splenectomy were carried out. At that time, hemoglobin was 10 g/dL, the leukocyte count was 21,900 cells/cm³ (with 65 erythroblasts per 100 leukocytes), and the platelet count was 106,000/cm³. The spleen histology was inconclusive, and the BMB showed interstitial infiltration by atypical lymphoid cells. Immunohistochemistry of spleen and bone marrow revealed the following lymphocyte profile: CD3+, CD4–, CD5–, CD8–, Ki 67+ with a rate of 50% CD56+ focal. The karyotype showed, of importance, eight trisomy and absence of chromosome seven. Altogether, morphologic, phenotypic and genetic findings were compatible with a hepatosplenic GDTL. After eighteen months of standard chemotherapy, the patient died in September 2011.

Hepatosplenic GDTL is an aggressive and uncommon malignancy (<1% of lymphoid neoplasms). Intense gammadelta T-cell proliferation is characteristically seen in liver, spleen and bone marrow sinusoids.² The disorder usually affects young adults, and the outcome is poor.³ Hepatosplenomegaly and severe cytopenias, both seen in our patient, are usual aspects;

lymphadenopathy is rare.⁴ Of interest, hepatosplenic GDTL can mimic the hemophagocytic syndrome.⁵ In 2009, a cutaneous GDTL was diagnosed in a patient with rheumatoid arthritis using etanercept.⁶

Current ACR classification criteria for SS include autoantibodies, ocular staining and salivary gland histology, suggesting that case definition requires two of the three.⁷ pSS was initially a suitable diagnosis for our patient due to the presence of ophthalmic sicca, parotiditis, typical autoantibodies, polyclonal hypergammaglobulinemia, and peripheral pancytopenia. The first BMB showed no malignancy, and clinical features responded well to traditional immunosuppression.

The unexpected persistence of hepatosplenomegaly led to an immunohistochemistry diagnosis of hepatosplenic GDTL eight months ahead. Thus, it is conceivable that the patient firstly had pSS and later developed a GDTL. Although one cannot rule out the possibility that she presented GDTL with SS features since the beginning, the reported median survival time of six months for GDTL⁸ turns it less plausible. Also, an atypical form of SS "secondary" to GDTL could be brought about. Necessary to say, the occurrence of SS and GDTL could have been only coincidental in our patient. For any of these circumstances, no similar clinical scenario combining SS features and GDTL has been described so far.

In summary, we describe a case of a young patient with features of SS who evolved, unusually, to a hepatosplenic GDTL. The interplay of SS with non-B lymphomas has yet to be clarified.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

References

- Prochorec-Sobieszek M, Wagner T. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Otolaryngol Pol.* 2005;59:559–64.
- Tripodo C, Iannitto E, Florena AM, Pucillo CE, Piccaluga PP, Franco V, et al. Gamma-delta T-cell lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:707–17.
- Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, Tilly H, Bastard C, Angonin R, et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood.* 2003;102:4261–9.
- Vega F, Medeiros LJ, Gaulard P. Hepatosplenic and other gammadelta T-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:869–80.
- Nosari A, Oreste PL, Biondi A, Costantini MC, Santoleri L, Intropido L, et al. Hepato-splenic gammadelta T-cell lymphoma: a rare entity mimicking the hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol.* 1999;60:61–5.
- Koens L, Senff NJ, Vermeer MH, Ronday HK, Willemze R, Jansen PM. Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma during treatment with etanercept for rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:653–4.
- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:475–87.
- Lu CL, Tang Y, Yang QP, Wang M, Zhao S, Bi CF, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular characterization of 17 Chinese cases. *Hum Pathol.* 2011;42:1965–78.

Ronaldo Godinho^a, Paula Vanessa de Oliveira^b,
Deonilson Ghizoni Schmoeller^a, Henrique L. Staub^{a,*}

^a Rheumatology Department, Faculty of Medicine, Saint Lucas Hospital, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b Hematology Department, Faculty of Medicine, Saint Lucas Hospital, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author.

E-mail address: reumatoacademico@gmail.com (H.L. Staub).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.12.005>

Elevación de transaminasas secundaria a uso de adalimumab



Transaminase elevation secondary to the use of adalimumab

Sr. Editor:

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por inflamación sacroilíaca y dolor lumbar asociado de características inflamatorias. Pertenece al grupo de las espondiloartritis, en las cuales es común la presencia de sacroilitis, manifestaciones extraarticulares y positividad del HLA-B27^{1,2}.

El tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) tiene limitada eficacia, especialmente en los pacientes con compromiso axial, por lo cual se introdujo el uso de terapia biológica con anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF), entre ellos el adalimumab, con el cual se ha obtenido respuesta clínica importante³. Dentro de los episodios adversos de los anti-TNF se han reportado casos de elevación de las enzimas hepáticas, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)⁴, e incluso insuficiencia hepática subaguda⁵.

Se expone el caso de un varón de 32 años con EA de 2 años de evolución, HLA-B27 positivo, con pobre respuesta a sulfasalazina 1 g/8 h, y a un antiinflamatorio no esteroideo; tuvo persistencia de dolor intenso en la región lumbosacra, asociado a rigidez y limitación funcional. Al examen físico presentaba dolor en las articulaciones sacroilíacas y limitación en los arcos de movimiento. La resonancia magnética de columna evidenciaba osteítis, edema medular y cambios tempranos de anquilosis sacroilíaca.

Se consideró EA en progresión, con alto puntaje en las escalas de BASFI y BASDAI, por lo cual se inició tratamiento con adalimumab, a dosis de 40 mg cada 15 días, logrando una adecuada respuesta clínica. Durante el seguimiento se documentó elevación progresiva de las aminotransferasas, con bilirrubinas y fostasa alcalina dentro de los límites normales. En vista de que en ese momento el paciente no recibía otro medicamento, se sospechó de posible hepatotoxicidad por adalimumab, por lo que se suspendió la terapia biológica con descenso de las aminotransferasas (tabla 1). Se hizo prueba diagnóstica con la administración de nueva dosis de adalimumab, una vez que se normalizaron las aminotransferasas, con lo que se presentó una nueva elevación de las mismas, confirmándose el origen medicamentoso. Se complementó el abordaje diagnóstico con perfil viral para virus de hepatitis B y C, anticuerpos antimúsculo liso, antimitocondriales y biopsia hepática, descartándose origen autoinmune.

La terapia con anti-TNF puede originar hepatotoxicidad, la cual puede ir desde las alteraciones de las de pruebas de función

hepática, hasta los casos de fallo hepático grave, pasando por reactivación de hepatitis virales⁶. Hagel et al. publicaron el caso de un paciente de 44 años con antecedente de psoriasis sin enfermedad hepática previa, quien desarrolló fallo hepático subagudo 4 meses después del tratamiento con adalimumab. Después de la suspensión de la terapia e inicio de prednisona se documentó descenso de los valores de las aminotransferasas hasta la normalidad. Los mismos autores reportaron elevación leve de aminotransferasas, hasta 3 veces el valor de referencia en 1 al 4% de los pacientes tratados⁵. Van der Heijde et al., en 208 pacientes con EA tratados con adalimumab, reportaron a la semana 12 de seguimiento, elevación de las aminotransferasas en 6 pacientes, con concentración de ALT 3 veces por encima del valor de referencia, y posterior normalización de los niveles en 4 de ellos sin suspensión. A la semana 24 de seguimiento, solo 6 pacientes (2,8%) presentaron episodio adverso serio, incluyendo un caso de elevación de enzimas hepáticas con necesidad de biopsia hepática, en un paciente con consumo moderado de alcohol y tratamiento concomitante con indometacina⁷.

Un estudio japonés documentó episodio adverso hepático en el 31,7% de los pacientes tratados con adalimumab, incluyendo elevación de las aminotransferasas, hasta 2,5 veces el valor normal, y esteatosis hepática. En ninguno de los casos se consideró episodio grave y no fue necesaria la suspensión del fármaco. También se han reportado casos de reactivación de hepatitis B que comienzan con aminotransferasas elevadas^{2,8}.

Los investigadores del programa de recolección de datos CORRONA (Consorcio de Investigadores de Reumatología de Norte América, por sus siglas en inglés) compararon pacientes que recibían terapia anti-TNF (infliximab, etanercept o adalimumab) y presentaban alteraciones en las pruebas de función hepática, encontrando las siguientes razones de momios para un aumento > 2 veces en pruebas de función hepática: infliximab 2,4 (IC 95%: 1,53-3,76), adalimumab 1,72 (IC 95%: 0,99-3,01) y etanercept 1,1 (IC 95%: 0,64-1,88), sin embargo, anotan que la frecuencia de aparición de esta alteración es muy poco frecuente⁴.

Nuestro caso muestra elevación de las aminotransferasas después del inicio de terapia con adalimumab, que se resolvió a continuación de la suspensión del fármaco.

La elevación de las aminotransferasas es un efecto que se puede presentar en los pacientes con EA que reciben anti-TNF, sin embargo, es rara la evolución a hepatitis grave y en la mayoría de pacientes es un episodio adverso temporal que resuelve de forma espontánea y no genera síntomas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis Jr JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:442-52.
- Kobayashi S, Harigai M, Mozaffarian N, Pangan AL, Sharma S, Brown LS, et al. A multicenter, open-label, efficacy, pharmacokinetic, and safety study of adalimumab in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2012;22:589-97.

Tabla 1

Niveles de aminotransferasas durante la terapia con adalimumab

	Inicio	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 20	Suspensión	Reinicio
AST	18 U/l	23 U/l	61 U/l	93 U/l	64 U/l	35 U/l	93 U/l
ALT	34 U/l	30 U/l	38 U/l	50 U/l	34 U/l	21 U/l	43 U/l

Valor normal de AST hasta 32 U/l y de ALT hasta 40 U/l.