

24 de Abril de 2009.

Linfomas

A tendência dos linfócitos B e T ao sair da MO é migrar para o tecido linfóide.

O linfócito B é liberado como célula pronta e vai direto para o tecido linfóide.

O linfócito T é maturado no timo e a, seguir, segue para o tecido linfóide.

T = de timo.

B = de bone marrow.

No momento de maturação das células T pode haver um erro e a ocorrência do pior linfoma que existe: Linfoma Linfoblástico.

São tecidos linfóides: amígdala; baço; timo; linfonodos.

A presença de infecção da mucosa gástrica pelo *H. pylori* pode fazer aparecer o tecido linfóide associado à mucosa (MALT). Isto não quer dizer linfoma, tratando-se tão somente da proliferação de tecido linfóide. O problema é que esse tecido some e aparece repetidas vezes e, de desse modo, pode sofrer degeneração neoplásica. Após a degeneração passa a ser chamado linfoma MALT.

O tabagismo pode gerar o tecido BALM que eventualmente pode se transformar no linfoma BALM (tecido linfóide associado à brônquio) por mecanismo semelhante.

Linha

É o excesso de líquido intersticial. O excesso de líquido que estava no sangue passou para o interstício e foi coletado pelo sistema linfático (sistema paralelo).

O linfonodo vigia a linha: se estiver "suja" há desencadeamento da resposta imune.

A linha conduz PTN; m-o; pedaços de m-o.

Linfonodo

Casa de 3 pessoas: linfócito B (mora dentro do folículo linfático) e T (mora na área para-cortical) e plasmócito (pode estar na medula do linfonodo, mas frequentemente migra para a medula óssea).

Plasmócito: é um linfócito B transformado numa célula capaz de secretar Ig. Quando a linha suja entra em contato com o linfonodo, há transformação de células B em plasmócitos.

Folículo linfático

A célula mais importante é o linfócito B virgem que se localiza na zona do manto. É virgem porque nunca entrou em contato com uma linha suja.

Após ser banhado pela linha suja, o linfócito B migra da zona do manto para o centro germinativo onde se transforma numa célula grande (o centroblasto). Este centroblasto já sabe produzir Ig, mas esta célula é tão grande que não consegue sair do folículo linfático. O centroblasto, então, é transformado numa célula menor (o centrócito). O centrócito cai na circulação e vira plasmócito.

O corpo não quer perder a célula que saber fazer a Ig contra determinado antígeno: o linfonodo retém alguns dos centrócitos na zona marginal. Ou seja, na zona marginal haverá uma série de centrócitos que já sabem produzir uma série de Ig contra uma série de antígenos (linfócitos B de memória). Por este motivo a resposta imune é sempre mais exagerada após um segundo contato com determinado antígeno (o linfócito B já sai da zona marginal, não precisando migrar da zona do manto para o centro germinativo).

TB faz caverna no pulmão porque a resposta imune é exagerada pelo contato prévio que ocorreu.

Linfócito T: é o cara do deixa disso (o linfócito B é o brigão); por isso fica na periferia do folículo linfático. Ele é a célula apresentadora de antígeno. O linfócito T é o "porteiro" do linfonodo.

Tipos histológicos de linfoma

A célula que mais se transformou é a que mais faz duplicação de DNA e a que possui maior chance de formar DNA mal-feito (célula neoplásica). Assim, é muito mais simples haver linfomas de células B.

Na RI, após uma infecção, o linfonodo aumenta de tamanho porque existe uma célula grande em multiplicação (centroblasto).

Quando o linfócito B se transforma numa célula grande (centroblasto) é a maior replicação de DNA que ocorre na RI.

Um linfonodo grande pode ser uma inflamação, uma infecção ou um linfoma.

Como abordar alguém com linfonodomegalia? Quando biopsiar linfonodo?

- Tamanho superior a 2 cm: tamanho é documento.
- Supraclavicular ou escalênico: local também é documento.
- Crescimento progressivo: o da infecção cresce rápido e dói (dói exatamente por crescer rápido).
- Consistência endurecida: o da infecção é mole.
- Aderida a planos profundos.

Todos os critérios acima devem estar presentes em conjunto.

A biópsia de linfonodo para pesquisa de linfoma será **sempre excisional**. Não se faz biópsia por agulha.

Linfoma é doença de jovem e com potencial de cura absurdamente alto. Poucas neoplasias tem PX tão bom.

Quadro clínico (clássicos na prova, mas não tão frequentes na prática (25-55%)).

- Linfonodomegalia.
- **Sintomas B**
 - Febre vespertina.
 - Perda ponderal.
 - Sudorese noturna.
- Fadiga e prurido são frequentes na prática e aparecem pouco em prova.

Linfomas Hodgkin

Hodgkin é um linfoma sistemático...

É o nome da doença. Assim, ele é todo certinho, sistemático, chato, introspectivo. Ou seja, ele não sai da circulação linfática. O acometimento vai ser por contigüidade. No paciente com Hodgkin sabe-se qual a próxima cadeia vai ser afetada.

- Disseminação por contigüidade.
- Acometimento extra-nodal é raro (doença certinha).
- Mediastino é comumente acometido: ele é introspectivo.
- Adultos jovens: existe pico bimodal (pode pegar gente velha, mas normalmente acomete gente jovem).
- Maior chance de cura: sabemos todo o processo/evolução.
- Distribuição centrípeta dos linfonodos (para dentro).

Linfomas não-Hodgkin

Não é a doença. É todo esculhambado.

- Disseminação hematogênica: o troço pura logo para o sangue.
- Acometimento extranodal é comum.
- Não é comum acometer o mediastino, porém pode pegar o Mediastino em apenas dois subtipos histológicos; os linfomas infantis; que são de pior PX. São eles: linfomas de células pré-T (linfoblástico) e linfoma de Burkitt (interação com EBV; pode acometer mandíbula).
- Média de 60 anos (gente mais velha).
- Menor chance de cura: não sabemos para onde vai; pega gente velha; já está no sangue.
- Distribuição centrífuga.
- É comum pegar linfonodos epitrocleares e outros.

Borrelia: causa a doença da arranhadura do gato. DX: biópsia por agulha fina.

Linfoma Hodgkin

Doenças que acometem o mediastino anterior

4T: timoma; tireóide; teratoma e terrível linfoma. Também o terrível aneurisma da aorta.

E a tal da célula RS (Reed-Stenberg)?

Parece uma coruja.

Por isso é importante a biópsia excisional: não basta achar a célula RS - deve-se analisar a população de linfócitos ao redor. Do contrário, podemos confundir a célula RS e ainda não podemos classificá-lo.

Que diabo de célula neoplásica é essa que existe em pouca quantidade (vemos poucas células RS na biópsia) ?

De onde vem a célula RS?

Acreditava-se antigamente que era uma célula inocente.

Hoje, sabe-se que ela é o clone neoplásico do linfócito que mais frequentemente sofre degeneração neoplásica. Ou seja, RS normalmente é o clone neoplásico da célula B.

Não é patognomônico de Hodgkin: pode acontecer nos não-Hodgkin, nos carcinomas e alguns sarcomas.

Existe uma situação em que a pessoa pode ter linfonomegalia e esplenomegalia e não ter linfoma. Por causa desta doença não se biopsia mais as crianças que tem linfonomegalia e esplenomegalia apenas. A biópsia de linfonodo dessa doença pode mostrar células RS e acabar por confundir o DX. É a mononucleose infecciosa.

Quadro clínico

Distribuição bimodal: mulher 20-35 anos; homens > 50 anos. Ou seja, mulher jovem ou homem velho.

Adenomegalia: cervical, supraclavicular, mediastino, para-aórtico (não é comum começar com epitroclear; poplíteo porque a doença é no centro, lembra?).

Febre de Pel Ebstein: dias com febre – dias sem febre – dias com febre – dias sem febre.

Dor após ingestão alcoólica: quem tem linfoma não pode beber álcool porque a ingestão vai causar dor difusa em todos os linfonodos acometidos pelo linfoma.

Infecções: paciente com linfoma é mais susceptível a infecções pela perda da **imunidade celular**.

Síndrome nefrótica por lesão mínima: lesão renal do linfoma Hodgkin (cai em Vitória).

Diagnóstico

Biópsia do linfonodo suspeito.

Ao contrário da leucemia onde o DX vinha da biópsia de medula, no linfoma quase nunca vamos à MO.

Tipos

São 6, mas estudamos 4.

Estranho: linfomas não-Hodgkin são 26, mas não caem normalmente.

Por ordem de frequência temos:

- Esclerose nodular: mais comum; mais frequentemente se apresenta na pessoa que mais frequentemente tem linfoma Hodgkin, ou seja, mulheres jovens.
- Celularidade mista: o que vem em segundo lugar vai acometer a pessoa que em segundo lugar mais frequentemente se apresenta com linfoma Hodgkin, ou seja, homem velho (e esquisito – com infecção ou por HIV ou por EBV).
- Predomínio "rico" linfocítico.
- Depleção linfocitária.

O predomínio linfocítico e a depleção linfocitária falam do PX.

O predomínio linfocítico significa que o linfócito predomina sobre as células neoplásicas.

A depleção linfocitária significa que as células neoplásicas predominam sobre os linfócitos.

A depleção linfocitária é o linfoma de pior PX.

O predomínio linfocítico é o linfoma de melhor PX.

O de pior prognóstico é o menos freqüente.

Quem realmente dá PX e orienta o TX não é o subtipo histológico e sim o estadiamento

Apesar de depleção linfocitária ter pior PX, o estadiamento é o que manda no TX.

Estadiamento

Quantas são as cadeias afetadas e onde elas estão?

Exames solicitados

RX de tórax: os radiologistas dizem que para avaliar tamanho de massa, o RX é melhor. Mostra o alargamento do mediastino.

TC de tórax e abdome.

PET Scan: é o grande exame do estadiamento. Mostra quantas são as cadeias e onde elas estão. Serve também para o controle de cura (compara-se imagens antes do TX com depois do TX). Melhor ainda do que PET Scan é o PET-TC.

Aspirado de MO (??): quando o linfoma avança é que ele alcança a MO. Assim, só se faz o aspirado de MO em doença avançada, ou seja, **em estágios IB ou IIB para frente.**

Estadiamento de Ann Arbor modificado em Cotswolds

Estágio I: uma cadeia ganglionar afetada (não é um linfonodo e sim uma cadeia inteira).

Estágio II: duas cadeias ganglionares afetadas do mesmo lado do diafragma.

Estágio III: cadeias afetadas dos dois lados do diafragma.

Estágio IV: acometimento extra-nodal (saiu do linfonodo; normalmente acomete pulmão, fígado e osso).

Linfoma com acometimento extra-nodal de SNC procurar por AIDS.

A: sem sintomas B (perda ponderal >10% nos últimos 6 meses; febre vespertina e sudorese noturna). Tem repercussão prognóstica.

B: com sintomas B.

X: se a massa for > 10 cm.

Junto com estadiamento de esôfago e estômago é o que mais cai.

Estadiamento determina como tratar e qual o PX.

Tratamento

Não fala do subtipo e sim do estadiamento.

A) Precoce

I ou II: QTX (ABVD) + RTX.

O hematologista conta com a cura. O problema são as seqüelas decorrentes do TX, especialmente as da RTX.

RTX queima a parótida → boca seca.

RTX no pulmão → ca de pulmão; pleura; mama.

Linfoma com câncer de pleura é igual a pleurodese.

RTX na região inguinal → infertilidade.

A tendência é tirar a RTX e fazer 6 ciclos de ABVD (ao invés de 4). Parecem ter o mesmo efeito.

B) Tardio

Só com QTX (ABVD + MOPP).

Taxa de cura de precoce + tardio: acima de 90%.

Taxa de cura somente do tardio: 70-80%.

C) Recidiva

Só com QTX (HDC/HSCT).

TX de cura da recidiva: >70%.

Ou seja, no Hodgkin contamos com a cura.

A RTX saiu dos protocolos, mas ainda está presente nos livros.

Linfomas não-Hodgkin

É estranho.

São 26 subtipos.

Vamos para o mais-mais porque não dá para saber de todos:

A divisão da OMS era em três grandes grupos: indolentes, agressivos e altamente agressivos. Os altamente agressivos passaram a ser chamados de agressivos (apenas) pela melhora do tratamento. Ou seja, a divisão atual é em dois grupos: indolentes e agressivos, mas o professor vai manter a divisão em três (incluindo também o altamente agressivo).

Indolentes

Mais comum: é o segundo em frequência (22%) dos linfomas não-Hodgkin, ou seja, linfoma B de células foliculares.

Idade: mulher mais velha (55-70 anos).

Curso e sobrevida: frequentemente observa-se o paciente porque ele vai morrer com linfoma e não do linfoma; e o paciente pode morrer do tratamento. Pode ser feita uma analogia com o ca de próstata (em algumas situações, como o paciente muito idoso e o tu não muito agressivo, podemos adotar conduta expectante porque a terapia traria mais riscos do que benefícios). A sobrevida é medida em anos: mais de 70% sobrevivem mais de 5 anos.

Estadiamento: o troço cresce lento → não incomoda → o cara não procura o médico → quando procura a doença é avançada. Ou seja, na maioria das vezes temos estágios III e IV (Ann Harbor).

Tratamento: rituximab + CHOPP ou RTX.

Agressivos

Mais comum: é o linfoma não Hodgkin mais comum, ou seja, linfoma de células B difuso de grandes células (31% dos casos). É a célula que sai de linfócito B virgem para centroblasto (célula grande), momento em que há muita multiplicação de DNA.

Idade: homens 40-70 anos.

Curso e sobrevida: a sobrevida é medida em meses, mas ainda assim a sobrevida é razoável para uma doença agressiva. Em torno de 46% dos casos acima de 5 anos.

Estadiamento: agressivo → procura médico rápido → estadiamento precoce → favorecendo a taxa de cura. I e II em 55% dos casos.

Tratamento: rituximab + CHOPP.

Altamente agressivos

Mais comum: os dois não-Hodgkin que pegam o mediastino; os infantis; o pior de todos (linfoblástico e células pré-T) e o de nome esquisito (linfoma de Burkitt).

Idade: infantis.

Curso e sobrevida: a sobrevida é medida em semanas. 22-44% em 5 anos.

Estadiamento: paradoxo; o linfoma é altamente agressivo → cresce tão rápido que incomoda → procura o médico cedo → mas é tão rápido que mesmo assim, a doença já está avançada. Em 3 semanas uma pessoa com linfoma altamente agressivo evolui para estágio IV. Maioria é estágio IV.

Tratamento: RTX + QTX. O paciente pode sofrer as consequências desse TX altamente agressivo: IC de alto débito; síndrome da lise tumoral.

Tratamento da síndrome da lise tumoral

Excesso de: ácido úrico; cálcio; fósforo e potássio.

Tenta-se prevenir com o mesmo conceito de rhabdomiólise e síndrome hiperhemolítica. Assim:

Hidratação vigorosa.

Rasburicase: grande droga para evitar que o ácido úrico se prenda ao rim. Essa droga transforma o ácido úrico em uma substância fácil de ser excretada pelo rim (alantoína).

Alopurinol.

Bicarbonato de sódio.

Linfomas e AIDS

A presença de AIDS aumenta absurdamente o risco de linfoma.

5-10x linfoma de Hodgkin. Normalmente é o subtipo de celularidade mista.

100x linfoma não-Hodgkin. Normalmente é o subtipo Linfoma de Burkitt.

Normalmente tem acometimento extra-nodal: acomete o SNC (local muito nobre).

Linfoma de Burkitt

Duas grandes formas.

Endêmica africana: muita lesão na mandíbula. Associada ao Epstein-Barr.

"Forma ocidental": no ocidente e no Hemisfério norte, vemos o Burkitt associado a AIDS acometendo o abdome e SNC.

Observações

Quem determina o PX do LH é o estadiamento.

Quem determina o PX do LNH é o subtipo histológico.

Mieloma múltiplo

Pico monoclonal de imunoglobulina.

Uma célula doida que produz IG decide liberar um monte de filho. Esse bando de filho sabe produzir apenas um único tipo de Ig.

Esses clones só liberam um único tipo de Ig.

Mieloma múltiplo é uma discrasia plasmocitária maligna. O linfócito B aprendeu a fazer Ig apenas contra determinado antígeno e virou plasmócito. Este plasmócito endoidou e gerou clones que só liberam uma única Ig.

O plasmócito inicial que endoidou é aquele de dentro da MO. Essa replicação enorme dentro da MO causa uma inflamação muito grande: VHS; liberação de citocinas que causam anemia da doença crônica (as citocinas alteram a hepcidina); as citocinas dentro do osso fazem confusão e alteram a dinâmica de reabsorção óssea estimulando a célula que rói osso (osteoclasto); muito cálcio é liberado;

De onde vem? Linfócito T ou B?

Plasmócito.

Em quem?

Home velho (>60 anos) e negro.

E a clínica?

Tríade diagnóstica: dor óssea por lesões líticas; anemia de Doença crônica; Hipercalcemia.

A tríade acima faz o DX de mieloma múltiplo.

Há também VHS aumentado e o excesso de cálcio pode levar à insuficiência renal.

O excesso de cálcio dando lesão renal é muito frequente, mas não é critério DX (não caia nessa).

Doença

Pico monoclonal de imunoglobulina (componente M)

Eletroforese de proteínas

Papel recebe o sangue e um choque.

Os elementos em maior quantidade vão mais longe.

A proteína que mais temos é a albumina e por isso é a que apresenta o maior pico.

A que temos menos e que fazem um menor pico é a imunoglobulina.

As globulinas são: alfa1; alfa2; beta e gama.

A imunoglobulina tem como sinônimo gama-globulina (ou seja, anticorpo).

Desse modo, o que importa é o morrinho do "gama". Ele é quem cresce.

Reação inflamatória inespecífica: a linfa vai estar suja com uma série de coisas → no linfonodo se diferenciam vários tipos de linfócitos B para matar uma série de antígenos diferentes → o morrinho sobe com a base alargada (são vários tipos de Ig produzidas por vários tipos de células B).

Mieloma: apenas um único tipo de Ig cresce; o morrinho cresce para caramba (é neoplasia), mas cresce com base estreita. É o componente M de monoclonal (também chamado de para-proteína M).

Esse pico de Ig é encontrado no sangue em 93% dos casos. Ou seja, 7% dos casos não vão ter pico de Ig. Se você tiver certeza de que é mieloma e a eletroforese veio negativa, peça a eletroforese da urina. Apesar da pesquisa de componente M na urina ser de apenas 75%, quando juntamos a pesquisa do sangue com a da urina temos uma positividade de 97%.

Aspirado de MO

É o critério diagnóstico obrigatório.

Mostra um monte de plasmócitos na MO.

Isso é obrigatório porque 3% dos pacientes podem ter negatividade, mesmo somando a eletroforese de plasma + urina.

Imunoeletroforese

Diz qual é o tipo de imunoglobulina.

IgG (+ comum). É o anticorpo-quente.

IgA.

Cadeia leve: quando o troço é grande ele não passa pelo rim. A Ig tem um pedaço pesado e um rabinho colocado para transformar num troço grande (cadeia leve ou kappa). A doença da cadeia leve é quando o plasmócito produz só cadeia leve e não a Ig inteira.

IgD (pior PX).

IgE.

Imunoglobulina

Cadeia pesada + cadeia leve (ou kappa).

As Ig em excesso no sangue começam a ser quebradas e cadeias leves são liberadas no sangue.

Essa cadeia leve pode ser filtrada no rim e quando isso acontece, ela muda de nome: vira a proteína de Bence-Jones.

Proteinúria de Bence-Jones: o paciente pode excretar toneladas de Bence-Jones que no EAS não aparece proteinúria porque a fitinha só detecta albumina. Mas, o mieloma múltiplo pode cursar com síndrome nefrótica. Assim, paciente com mieloma múltiplo complicado com síndrome nefrótica é igual a outra doença.

Observação:

IgM (anticorpo frio; é uma macroglobulina): plasmócito que endoida e libera uma quantidade absurda de IgM → não é mieloma e sim outra doença → a Macroglobulinemia de Waldenström.

O sangue fica mais espesso pela grande quantidade de macroglobulina.

Síndrome de hiperviscosidade.

Crioaglutininas.

Crioaglutinemia.

Assim, quem tem componente M não necessariamente vai ter mieloma múltiplo. Pode ser a Macroglobulinemia de Waldenström.

Assim, componente M requer saber qual a Ig.

Dx de mieloma múltiplo

Requer:

Componente M > 3 g/dL.

> 10% de plasmócitos na MO.

Sem clínica (sem a tríade).

Se a pessoa tem M <3; <10% de plasmócitos na MO e sem clínica o que temos?

Não sabemos.

Há uma gamopatia que não sabemos o que significa: pode evoluir para mieloma ou para Waldenström ou para nada.

Trata-se da **Gamopatia monoclonal de significado indeterminado**.

Laboratório que não chega a ser mieloma e não tem clínica.

Diagnóstico de Mieloma múltiplo

1. Maior ou igual a 10% de plasmócitos na MO (obrigatório).
2. Componente M > ou igual a 3 g / dL.
3. Clínica: lesões ósseas líticas; anemia; hipercalemia.

Grande variante: pessoas com laboratório, mas sem clínica.

Pessoas apenas com laboratório, mas sem clínica:

É o **mieloma indolente**.

O PX é melhor daquele de quem tem mieloma múltiplo normal.

Laboratório do mieloma múltiplo

Aumento do VHS.

Aumento do LDH.

Fosfatase alcalina: sempre normal. Apesar de lesões líticas rotineiramente elevarem fosfatase alcalina.

Inversão do padrão globulina-albumina

Proteínas totais altas e albumina baixa.

Normalmente a albumina é mais alta.

Ptn total faz referência a albumina + globulina.

Observação

A MT do ca de próstata é blástica.

Quadro clínico do Mieloma múltiplo

Lesões esqueléticas líticas.

- Dor óssea.
- Esqueleto axial.
- Líticas.

Imunossupressão: enquanto nos linfomas as células ficavam malucas; agora há um excesso de Ig; assim é perdida a imunidade humoral (o problema está no anticorpo).

Hipercalemia: o cálcio precisa estar maior do que 12 para ter clínica; tratada com hidratação

Lesão renal: pode ser provocada pela cadeia leve (Bence-Jones) que gera lesão tubular. A pessoa passa a perder tudo pela urina: glicosúria sem hiperglicemia; perde fosfato, bicarbonato; faz acidose tubular renal.

Lesão renal que perde tudo pela urina. É a Síndrome de Fanconi. Entretanto, a lesão renal do mieloma é causada normalmente pela hipercalemia ou pelo ácido úrico (lise tumoral).

O paciente com mieloma múltiplo e síndrome nefrótica tem uma complicação subjacente: a amiloidose (corado com o vermelho do Congo). O mieloma não dá síndrome nefrótica e sim a amiloidose.

Tratamento da Hipercalemia > 12

Hidratação + prednisona.

Ácido zoledônico: muito melhor do que o pamidronato; grande droga para ser feita nos dias atuais.

Pamidronato.

Síndrome de POEMS – Mieloma múltiplo osteoesclerótico

Polineuropatia.

Organomegalia.

Endocrinopatia.

Mieloma.

Alteração da pele (**s**kin).

Estadiamento do mieloma múltiplo

Normalmente não é utilizado.

Atualmente solicitamos **beta-2-microglobulina** e albumina.

Eles fornecem o PX do paciente: quanto mais baixa albumina; maior a quantidade de globulina e pior o PX.

Tratamento do mieloma múltiplo

Transplante de MO

O problema é o mesmo da AF: o paciente é imunossuprimido e não tolera a fase de mieloaplasia.

É o ideal.

Melfalan + prednisona

É o esquema mais utilizado na prática.

Eventualmente o uso das drogas faz o paciente evoluir com a doença em uma qualidade de vida inaceitável.

Nesses casos podemos utilizar uma droga que mata essa neoplasia de fome e de falta de ar. Esta droga é um inibidor de angiogênese. Esta grande droga foi utilizada na década de 50 e gerou uma série de teratogênias:

Talidomida ou lenalidomida (esta última tem menos efeito colateral) + pulsoterapia ou Bortezomib + pulsoterapia

Existem genes que promovem a apoptose de células defeituosas.

O cromossomo 13 alterado que facilita o aparecimento do mieloma múltiplo e de sua forma mais grave.

A Bortezomib é a grande droga do mieloma refratário pois tenta inibir a falta de trabalho do cromossomo 13.

Bortezomib = mutação do 13.