

11 de Outubro de 2007.
Professor Fernando Pretti.

Síndrome Tumoral

Doenças hematológicas tumorais

Leucemias

Linfomas

Mieloma múltiplo

Macroglobulinemia de Waldenstrom: discrasia de células plasmáticas com produção de imunoglobulina anormal.

Policitemia Vera: discute-se se é neoplasia ou não.

Mielofibrose: fibrose idiopática da MO.

Trombocitopenia essencial

Mielodisplasia

Algumas células, em condições normais, só são encontradas na medula óssea. Já bastonetes e segmentados ocorrem no sangue periférico.

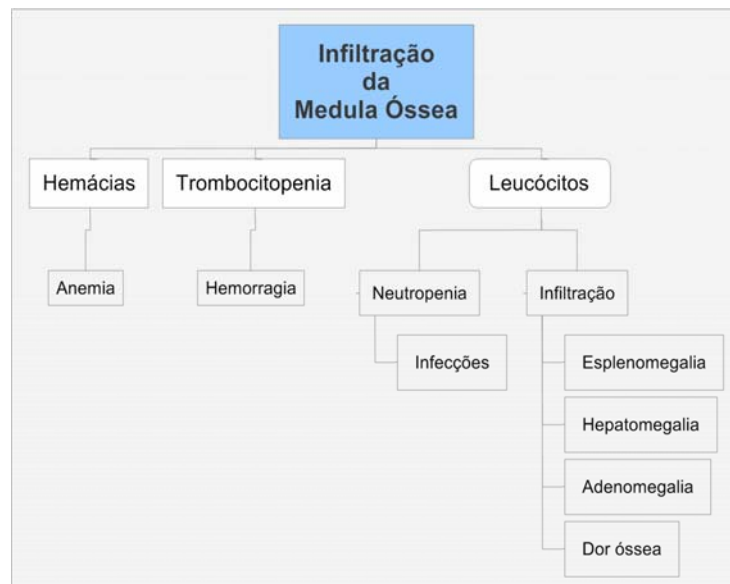
Nas leucemias agudas há uma parada em mieloblasto e não há produção das demais células. Isto explica porque o paciente com leucemia aguda faz infecção muito fácil: mesmo tendo muitos leucócitos, ele é neutropênico.

De outro modo, nas leucemias agudas há uma substituição da MO heterogênea por um único tipo de célula (bastante primitiva).

Na leucemia crônica há uma produção excessiva de células maduras (neutrófilos segmentados, bastonetes, metamielócito e mielócito. Às vezes, encontram-se também uns poucos pró-mielócitos e blastos). Na leucemia crônica, a maturação é normal, mas há uma produção excessiva de células.

É comum encontrar 1-2% de blastos em pessoas normais.

Leucemia aguda – Fisiopatologia e Quadro clínico



Na leucemia aguda há uma infiltração da MOV: o blasto, sem razão aparente, entra em parada maturativa. O primeiro reflexo é uma redução de hemácias que é responsável pela anemia: o paciente chega bastante pálido.

Também há uma trombocitopenia traduzida por hemorragias (petéquias, equimoses, gengivorragias, epistaxe).

Os leucócitos podem estar aumentados, normais ou diminuídos. Mas em todas essas situações eles estão qualitativamente ruins. Ou seja, mesmo em grande número, são leucócitos que não combatem infecções (neutropenia).

A infiltração por células plasmáticas pode se manifestar por esplenomegalia, hepatomegalia, adenomegalia e dor óssea. Assim, pode-se encontrar baço e gânglios palpáveis.

Geralmente as leucemias crônicas dão mais visceromegalias (mais infiltração) do que as agudas, mas o aumento dos órgãos ocorre em ambas.

Em hematologia não se usa a palavra metástase e sim infiltração uma vez que a doença já nasce disseminada.

Leucemias – Classificação

A) Leucemias agudas: quadro abrupto e rápido.

- Leucemias linfóides agudas.
- Leucemias mielóides agudas.

B) Leucemias crônicas: quadro insidioso. O DX normalmente é incidental. O paciente resolve fazer hemograma e descobre que possui 50-70 mil leucócitos. Um paciente com leucemia crônica não abre quadro com infecção como na aguda (ele possui muitos neutrófilos).

- Leucemias linfocíticas crônicas.
- Leucemias mielóides crônicas.

Leucemias linfóides agudas - Classificação

L1 – Linfoblastos pequenos – PX bom.

L2 – Linfoblastos grandes – PX intermediário.

L3 – Linfoma de Burkitt – PX péssimo.

A leucemia linfoblástica aguda tem muito melhor PX (80% de cura em crianças) do que a leucemia mieloblástica aguda. Na primeira, o tratamento envolve apenas quimioterapia.

A leucemia linfoblástica aguda no adulto tem um prognóstico pior do que na criança, inclusive porque no adulto é mais freqüente o Linfoma de Burkitt e na criança L1.

Leucemias mielóides agudas - Classificação

A classificação vai de M0 a M7. E é a imunofenotipagem que permite essa classificação.

Todas as leucemias mielóides agudas possuem PX pior do que as leucemias linfóides agudas.

Geralmente, nesses casos a cura se dá pelo transplante de medula óssea.

Leucemias agudas – Apresentação clínica

- Fadiga.
- Apatia.
- Febre.
- Palidez.
- Dor óssea à compressão do esterno: após pressão realizada no esterno, paciente costuma franzir os lábios.
- Sistema nervoso central: a leucemia pode infiltrar o SNC e na apresentação o paciente pode apresentar desvio de comissura labial, cefaléia, tonteira e compressão de raiz nervosa com dor. Esta última é mais comum em linfomas e mielomas.
- Petéquias e equimoses (trombocitopenia).
- Hemorragias de mucosas (gengivorragia principalmente).
- Adenomegalia (mais freqüente na linfóide do que na mielóide).
- Hepatoesplenomegalia.

Imagem

Paciente com desvio da comissura labial por infiltração do SNC.

O blasto alcança o líquido/meninge. Assim, o DX se dá pela punção lombar que identifica blastos no líquido.

Pode ser na apresentação da doença ou na sua evolução.

Imagem

Infiltração do globo ocular pela leucemia.

A leucemia pode se apresentar tumoralmente.
Chama-se cloroma e apresenta mais correlação com o globo ocular, mas pode ocorrer em qualquer lugar.

Imagem

Infiltração leucêmica na gengiva.

A leucemia mielomonocítica infiltra mais a gengiva (hiperplasia gengival).

Imagem

Petéquias no colo de paciente com leucemia.

Imagem

Lesões hemorrágicas com infecção – pústulas. A qualquer momento o paciente pode fazer sepse uma vez que não possui neutrófilos.

Leucemias agudas – Quadro laboratorial

➤ **Leucocitose: 60%**

Os 40% dos pacientes restantes podem apresentar leucócitos normais ou diminuídos (os blastos podem estar retidos na MO e ainda não foram lançados no sangue periférico). Por isso, o DX é pelo mielograma. Assim, não esperar leucocitose para pensar em leucemia.

➤ **Anemia**

Muito freqüente.

➤ **Plaquetopenia**

Muito freqüente.

➤ **Medula óssea**

➤ **Punção lombar: 3%**

A punção lombar positiva extingue a cura porque o quimioterápico não chega muito bem ao SNC, como chega à MO. O paciente pode melhorar, mas não vai se curar.

Leucemias crônicas – Apresentação clínica

Os sinais e sintomas são idênticos, mas de forma mais insidiosa.

➤ Fadiga.

➤ Perda de peso.

➤ Anorexia.

➤ Dor abdominal: geralmente pela esplenomegalia.

➤ Febre: muito menos freqüente do que nas leucemias agudas. A febre, neste caso, não é por neutropenia e sim pela própria neoplasia. Geralmente é uma febrícula.

➤ Esplenomegalia: geralmente na leucemia mielóide crônica.

➤ Dor esternal: não tão pronunciada como na aguda. Depende do nível de leucocitose.

➤ Adenopatia: leucemia linfocítica crônica apresenta com mais frequência do que leucemia mielóide crônica.

➤ Hepatomegalia.

Imagem

LMC.

O excesso de neutrófilos pode sinalizar para uma infecção, mas neste caso o paciente estaria mais grave. Ou seja, na LMC o estado do paciente é grave, mas ele não está grave.

Imagem

LLC.

Não há neutrófilos segmentados, bastonetes e eosinófilos.

Na LLC, a infiltração da MO é mais em blocos o que permite que haja focos de mielopoiese. Por isso, o paciente com LLC não tem muito reflexo como na LA (infiltração como um tapete).

Imagem

Muitos gânglios aumentados.

Pensar em LLC ou em linfoma.

A seguir, solicitar hemograma.

Se o hemograma exibir leucocitose e linfocitose é LLC: não precisa fazer biópsia.

Se o hemograma não evidenciar alterações leucocitárias, faz-se a biópsia. Provavelmente é linfoma e o DX é histopatológico.

Leucemias crônicas – Quadro laboratorial

➤ Leucocitose

Sempre há leucocitose. Na LLC, o adulto apresenta mais de 10 mil linfócitos. LLC é uma doença de adulto. Na criança a linfocitose de 10 mil–15 mil células pode ser explicada por infecção viral uma vez que LLC não ocorre nesta faixa etária.

➤ Anemia

É comum o paciente não ter anemia na apresentação.

➤ Plaquetas

É comum o paciente não ter trombocitopenia na apresentação. Ao contrário, é comum haver trombocitose.

➤ Mielograma

O DX é pelo sangue periférico e o mielograma é mais reservado para fenotipagem.

LMC x LLC x LA

EXAME	LMC	LLC	LA
Hemoglobina g%	14 (ausência de anemia é frequente)	14 (ausência de anemia é frequente)	7 (anemia é muito frequente)
Leucócitos /mm ³	120.000 (tem que haver leucocitose)	120.000	3.000 7.000 120.000
Plaquetas /mm ³	500.000	250.000 60.000	20.000

Contagem diferencial do hemograma

LMC

Na LMC, vêem-se muitos segmentados. Blastos podem ser vistos, mas predominam células maduras.

LLC

Na LLC, a linfocitose intensa chama a atenção. Às vezes, há neutropenia. É importante lembrar que um paciente que apresenta 5% de segmentados pode não ser neutropênico e não manifestar infecções uma vez que sua taxa de leucócitos pode ser de 100 mil células, por exemplo. Neste caso, o indivíduo faz infecção na evolução da doença quando sua imunidade humoral declina, etc.

LA

Às vezes um paciente possui 10% de segmentados e é neutropênico uma vez que só possui 2 mil leucócitos, ou seja, possui 200 neutrófilos. Estes pacientes fazem infecção com facilidade. O hiato leucêmico caracteriza a LA: muitos blastos e células normais reduzidas.

LMC

O cromossomo Filadélfia é característico da LMC. Corresponde à translocação do C22 com o C9. Assim, o C22 fica mais curto porque uma parte sua é transferida para o C9.

Os pacientes com CFiladélfia apresentam PX melhor do que os poucos que não o possuem.

Na LMC, o tratamento é iniciado posteriormente, ao contrário do que ocorre com tumores sólidos. Assim, se o paciente apresenta uma taxa de 25 mil leucócitos e tem-se dúvida quanto ao DX de LMC, pode-se esperar para ver se sua taxa de leucócitos aumenta (TTM precoce não é obrigatório) ou procurar o Filadélfia.

Linfonodos - Linfoma

Profundos

- Cervical
- Axilar
- Mediastinal
- Retroperitoneal

Os linfonodos profundos são investigados se não houver superficiais com adenopatias e se a suspeita de linfoma for grande. Nestes casos, antigamente, realizavam-se laparotomias e toracotomias exploratórias em busca de linfonodos profundos aumentados. Hoje, a imagem fornece informações sobre adenopatias profundas e a videocirurgia realiza a biópsia.

Superficiais

- Supraclavicular
- Inguinal
- Hilar
- Amígdalas

A maioria das adenopatias é benigna e não exige biópsia.

A biópsia

Deve-se escolher os gânglios que são mais específicos para doenças hematológicas tumorais. Por exemplo, os gânglios inguinais, submandibulares, occipitais e retroauriculares costumam ser alvos de infecções que podem deixar sequelas e dificultar o DX. Assim, dê preferência aos gânglios cervicais ou supraclaviculares. Os gânglios axilares também são bastante específicos, mas são mais difíceis de ser manuseados.

Imagem

Gânglios que exibem boa possibilidade de se encontrar o problema.

Macete sobre gânglios

Gânglios que crescem devem despertar preocupação.

Gânglios com tamanho fixo não são preocupantes.

O gânglio que cresce em poucos dias, aquele em que você dorme sem e acorda com ele, não é preocupante.

O gânglio que cresce ao longo de anos não é preocupante.

O gânglio que cresce num período intermediário (semanas/meses) é preocupante.

Adenomegalia – causas neoplásicas

- Doença de Hodgkin
- Linfomas não-Hodgkin
- Leucemia linfoblástica aguda
- Leucemia mielóide aguda
- Leucemia mielóide crônica
- Leucemia linfocítica crônica

Linfomas - Classificação

➤ Doença de Hodgkin

Célula de Reed-Stenberg é característica.

O PX é muito bom e quase todos os pacientes são curados com quimio ou RTX.

➤ Linfoma não-Hodgkin

Imagem

Paciente com Doença de Hodgkin.

Massa grande e mais localizada.

Gânglios disseminados possuem mais chances de serem encontrados no Linfoma não-Hodgkin.

Imagem

Hemograma com leucocitose e linfocitose indica LLC e dispensa biópsia.

Hemograma normal requer biópsia que provavelmente vai indicar linfoma.

Imagem

Uma massa no tórax correspondente a um linfoma torácico.

Exige biópsia.

Doença de Hodgkin – Classificação histopatológica

- Predomínio linfocítico
- Esclerose nodular
- Celularidade mista
- Depleção linfocítica

Os dois primeiros tipos de Linfoma de Hodgkin são mais frequentes.

Linfoma – Sintomas constitucionais

- **Febre**

Geralmente febrícula. Febre alta é indicativa de infecção.

- **Sudorese noturna**

- **Perda de Peso**

Superior a 10% em seis meses.

- **Prurido**

Prurido deixou de ser considerado um sintoma constitucional, mas é muito importante e deve ser analisado.

Linfoma – Apresentação clínica

- Sintomas constitucionais: presentes ou não.
- Adenomegalia superficial.
- Células no SP: às vezes, a doença já invadiu a medula e lançou células no SP.
- Gânglios mediastinais ou hilares.
- Gânglios retroperitoneais: paciente sem gânglio superficial e que perde muito peso deve ser submetido a rastreamento por imagem.
- Sintomas neurológicos: paciente pode chegar ao médico com compressão de raiz nervosa (paraplegia, dor de coluna).

Localização

Doença de Hodgkin – Estadiamento.

Table 1 Staging Classification of Lymphoma

Stage*	Ann Arbor Classification	Cotswold Modification
I	Involvement of a single lymph node region (I) or of a single extralymphatic organ or site (I _E)	Involvement of a single lymph node region or lymphoid structure
II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm alone (II) or with involvement of limited, contiguous extralymphatic organ or tissue (II _E)	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm (the mediastinum is considered a single site, whereas the hilar lymph nodes are considered bilaterally); the number of anatomic sites should be indicated by a subscript (e.g., II ₃)
III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III), which may include the spleen (III _S); a limited, contiguous extralymphatic organ or site (III _E); or both (III _{ES})	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm: III ₁ (with or without involvement of splenic hilar, axillary, or portal nodes) and III ₂ (with involvement of para-aortic, iliac, and mesenteric nodes)
IV	Multiple or disseminated foci of involvement of one or more extralymphatic organs or tissues, with or without lymphatic involvement	Involvement of one or more extranodal sites in addition to a lymph node region for which the designation E has been used

*All cases are subclassified to indicate the absence (A) or presence (B) of the systemic symptoms of significant fever (> 38.0° C [100.4° F]), night sweats, and unexplained weight loss exceeding 10% of normal body weight within previous 6 mo. The clinical stage (CS) denotes the stage as determined by all diagnostic examinations and diagnostic biopsy only. In the Ann Arbor classification, the term pathologic stage (PS) is used if a second biopsy of any kind has been obtained, whether negative or positive. In the Cotswold modification, the PS is determined by laparotomy; X designates bulky disease (widening of the mediastinum by more than one third or the presence of a nodal mass > 10 cm), and E designates involvement of a single extranodal site that is contiguous or proximal to the known nodal site.

Este estadiamento é importante para conduta e PX.

Estágio I: gânglios localizados e separados pelo diafragma.

Estágio II: regiões anatômicas diferentes, mas do mesmo lado do diafragma.

Estágio III: gânglios acima e abaixo do diafragma são comprometidos.

Estágio IV: infiltração de vísceras (fígado e medula óssea). O fígado encontra-se aumentado; a biópsia mostra MO infiltrada. Pacientes em estágio IV apresentam clínica mais exuberante.

Embora o baço seja uma víscera, sua análise para fins de PX é diferente porque é um órgão que pode ser retirado totalmente.

Antigamente, um paciente com um linfoma no estágio III podia ter apenas os gânglios acima do diafragma diagnosticados como comprometidos e, então, somente estes recebiam tratamento adequado e os gânglios inferiores “recidiam” com frequência. Desse modo, após a identificação de gânglios supra-diafragmáticos comprometidos, fazia-se laparotomia exploradora. Atualmente, a imagem substituiu a laparotomia exploradora. Antigamente também se fazia mais RTX e hoje se realiza mais quimioterapia.

Mieloma múltiplo

- 10% das neoplasias hematológicas.
- Incidência anual: 4 casos/ 100.000 habitantes.
- Idade média: 65 anos.
- Dor óssea – lesões líticas – fratura patológica – IRC (a proteína precipita-se no rim) – sintomas neurológicos (por compressão).
- Anemia – Rouleaux (a hematoscopia realizada no hemograma mostra hemácias empilhadas. Proteínas provocam a junção das hemácias, devido a um fenômeno de interação de cargas entre as proteínas e as hemácias. A cirrose também pode dar Rouleaux) – Pico monoclonal – Proteinúria.
- Mielograma: DX definitivo.

Corresponde à uma leucemia no plasmócito.

Por não lançar células para o SP, o mieloma múltiplo não é classificado como leucemia, embora no final da doença os plasmócitos podem estar presentes no SP. O clone de um único plasmócito invade a MO: ele pode sair da medula; pode fazer tumoração; pode comprometer qualquer órgão ou tecido.

O mieloma fornece muita alteração em eletroforese de proteínas: o clone de um único plasmócito produz uma única imunoglobulina (Ig monoclonal) que gera um pico na eletroforese.

Todo paciente idoso deve ser submetido a uma eletroforese de proteínas uma vez que já pode haver pico na eletroforese, sem clínica evidente.

Imagem

RX de crânio mostrando muita lesão lítica.

Imagem

Lesão lítica que promove fratura patológica.

Imagem

Não analisar só o resultado quantitativo.

O proteína gama-arrastada corresponde a um pico policlonal. A eletroforese é normal.

No mieloma, o clone deixa de fabricar as imunoglobulinas normais e só produz um tipo determinado de Ig (gama) que fica impactada, semelhante à albumina correspondendo a um pico monoclonal. Essa proteína gama pode ser chamada de proteína M (de mieloma; ou de monoclonal). Este padrão de eletroforese pode ser encontrado na Macroglobulinemia de Waldenström ou na Hipergamaglobulinemia Benigna (estes pacientes podem ter o mieloma no futuro).

Policitemia Vera (ou primária)

- É uma doença clonal.
- Incidência: 5 a 26/ milhão – 60 anos.
- Sintomas gerais: cefaléia – prurido – tontura e sudorese. Cefaléia e tontura pela viscosidade aumentada do sangue.

- Esplenomegalia – reforça o DX porque a policitemia por DPOC, enfisema, tumor renal, estenose de artéria renal não costuma ter esplenomegalia.
- Trombose: paciente morre frequentemente por trombose (viscosidade aumentada).
- Hemorragia: a plaqueta, apesar de aumentada, pode não ser funcionante.
- Eritrocitose – leucocitose – trombocitose.
- Evolução: trombose – mielofibrose – mielodisplasia – leucemia aguda.

Discute-se se é uma doença maligna ou não.

Deve sofrer diagnóstico diferencial com a policitemia secundária.

Acredita-se ser uma neoplasia porque o paciente costuma ter alterações dos 3 setores: eritrocitose, leucocitose e trombocitose. Além disso, frequentemente o paciente evolui para LMA.

Inicialmente a doença é benigna, mas na fase final tem comportamento maligno.

Na abordagem o paciente pode não apresentar todas as citoses, mas vai apresentando aos poucos.

A incidência em Judeus é maior.

O DX é de exclusão.

Imagem

Fáscie característica: pessoa pletórica.

Trombocitemia essencial

- Incidência: 2,5 casos / 100.000 indivíduos por ano.
- Plaquetas > 600 000 / mm³. Acima de 1 milhão, o DX é mais preciso.
- Hiperplasia megacariocítica na MO.
- Ausência de trombocitose reacional: anemia ferropriva, infecção, inflamação, pós-hemorragia, anemia hemolítica dão trombocitose. Crianças com carência de ferro podem apresentar até 600 mil plaquetas.
- 30% são assintomáticos no DX.
- Trombose – hemorragia: a plaqueta pode ser trombogênica ou hipofuncionante.

Uma doença de plaquetas que também se questiona se é neoplasia ou não.

Antigamente era considerada uma doença de idoso, mas com o refinamento da contagem de plaquetas, tem-se diagnosticado mais em pessoas mais jovens.

O DX é de exclusão.

Síndromes mielodisplásicas

- Anemia.
- Leucopenia por neutropenia: 50%.
- Trombocitopenia: 25%.
- Hematoscopia: ponteados basófilos – eritroblastos – granulócitos imaturos – Pelger Huet.
- MO: normal ou hiperplásica (raramente hipocelular).
- Alterações citogenéticas: não há nada patognomônico.
- Diagnóstico de exclusão.

É compatível com paciente anêmico com dificuldade de DX: não é anemia ferropriva, IRC, infecção, inflamação, ausência de B12. Ou seja, o paciente tem ausência de DX.

Normalmente há uma bicitopenia. Quando os 3 setores estão comprometidos deve-se fazer diagnóstico diferencial com aplasia de medula (faz-se punção de MO e se esta estiver normal afasta aplasia).

Vários pacientes caminham para LMA, mostrando que a doença primária deveria ser uma neoplasia.

Os pacientes precisam de transfusão sanguínea.