

Síndrome de Richter

Autora: Evelyn Santos Cardoso

Academia de ciências e tecnologia

Pós graduação - Hematologia de Banco de Sangue

Resumo

A síndrome de Richter é uma complicação com prognóstico desfavorável, no qual a leucemia linfocítica crônica ou linfoma linfocítico pequeno se modifica em um tipo de linfoma mais agressivo, mais habitualmente em linfoma difuso de células B grandes ou menos comumente no linfoma de Hodgkin.

Nesse sentido, este trabalho se propõe a discorrer sobre a Síndrome de Richter, descrevendo seus processos fisiológicos.

Materiais e métodos

A metodologia utilizada na elaboração deste artigo foi a apanhe de informação proveniente de artigos publicados, referências bibliográficas atualizadas disponíveis, tanto no formato de livros e periódicos, quanto retiradas de plataformas online ou sites. Foram também consultados artigos científicos, estudos estatísticos, e ensaios clínicos.

Desenvolvimento

Os elementos compostos do sangue são os eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Tem sua origem a partir de células tronco pluripotentes hematopoiéticas, dividindo-se e diferenciando em multipotentes de origem mieloide e linfóide (Azevedo, 2003). A célula linfóide pode originar precursores de células T, células B e células natural Killer. Os linfócitos T são direcionados para o Timo e os linfócitos B na medula óssea, locais denominados como órgãos linfóides primário. O direcionamento para as linhagens B ou T depende do estímulo

recebido da superfície celular, seguida de indução de reguladores específicos (Abbas 2008).

As células T sofrem ativação nos linfonodos que são denominados como órgão linfóide secundário. São formadas nesse local células T efetoras e células T de memória, que futuramente serão lançadas na circulação, onde podem migrar para os tecidos periféricos. As células B depois de sofrer sua maturação parcial na medula óssea, entram na circulação, infiltram os órgãos linfóide secundário, onde completam sua maturação (Abbas 2008).

A definição de linfoma ou leucemia está relacionada com o local onde a transformação maligna tem origem. O linfoma é um tipo de neoplasia que tem origem em um linfócito circulante, célula linfática nodular ou tecido medular. Na leucemia, a neoplasia oriunda de um mesmo clone e expressa-se no sangue periférico. Em qualquer dos casos as células podem migrar da sua fonte de origem (Robbins; Cotran, 2005).

Leucemia Linfóide Crônica - LLC

É definida por uma proliferação maligna de linfócitos com características maduras. É uma leucemia de fase senil, com a maioria dos casos a LLC é do tipo B, porém existem também alguns casos do tipo T (Azevedo, 2003).

O diagnóstico é feito através de um conjunto de testes; resultado do sangue periférico, mielograma, imunofenotipagem e molecular, dependendo do caso. No Sangue periférico observa-se linfocitose absoluta, superior ou igual a 5.000 /mm³ linfócitos por pelo menos três meses, com presença de linfócitos maduro, de pequeno porte com alta relação núcleo-citoplasmática, com cromatina densa e citoplasma escasso, podendo encontrar até 15% de prolinfócitos e manchas de Grumpretch (Jamili Z. Bonicenha, 2019)

As características genéticas iniciais da LLC são importantes na previsão de transformações na RS. O risco de desenvolver um SR é intimamente influenciado pela aquisição somática pelo clone da LLC de lesões genéticas que levam à expressão de moléculas de interação específicas entre o clone e o microambiente, em especial a expressão do gene IGHV 4-39 e o rearranjo estereotipado do receptor de células B, que se liga à proteína do citoesqueleto da vimentina exposta por células apoptóticas (Rossi D, Clin Cancer Res, 2009).

Linfoma

É a proliferação que surge como massas de tecidos localizados. Muitos tipos de linfoma se apresentam inicialmente com um quadro leucêmico,

acompanhado de um comprometimento medular, mas também tumores idênticos a leucemias surgem ocasionalmente como massas de tecido moles, sem evidencia de doença na medula óssea (Robbins; Cotran, 2005).

Linfoma é classificado em dois grandes grupos mais importante: Linfomas não Hodgkin (LNH) e Linfomas Hodgkin (LH) (Azevedo, 2003), essa divisão também é feita com base na presença de células Reed- Sternberg que aparece em LH (Hoffbrand, 2011).

Linfomas não Hodgkin (LNH) é subdividido dividido em indolentes e agressivos (tendo como principal representante o Linfoma difuso de grandes células B - LDGCB), e também em relação a região de origem que pode ser nodal ou extranodal. É quinto câncer com maior incidência no Brasil, cerca de 55 mil casos por anos 26 mil mortes por ano. (Hallack, 2006).

Linfoma Hodgkin (LH) é uma neoplasia linfóide derivado de linfócitos B do centro germinativo, caracterizado pela presença de células de Reed-Sternberg e/ou células de Hodgkin, inseridas numa situação inflamatória característica. Com incidência no tecido ganglionar ou em ocasiões mais raras, em tecido extra-ganglionar. (Chauffaille, 2016).

Síndrome de Richter

A síndrome de Richter –SR é a desenvolvimento da leucemia linfóide crônica – LLC em Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células. A ocorrência da Síndrome é rara, com prevalência de 5% a 10% dos casos de LLC (Rossi DI ; Jain N, 2016).

A definição da Síndrome de Richter pode se dada de duas formas biologicamente diferentes; a transformação da leucemia linfóide crônica em linfoma difuso de células B grandes relacionado clonalmente, e desenvolvimento de um linfoma difuso de células B grandes não relacionado ao clone LLC. “Uma vez ocorrida à transformação de RS, todos os subclones secundários de LLC desapareceram e foram substituídos pelo clone dominante de RS por seus próprios descendentes.” (Rossi D., Spina V, Forconi F, 2012). A partir da classificação da OMS 2008, são reconhecidas essas duas variantes patológicas da RS: a variante do linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) e a variante do linfoma de Hodgkin (LH).

Os mecanismos patogênicos da Síndrome de Richter não esta muito bem esclarecida. O acúmulo de múltiplas lesões genéticas sugere que há instabilidade genômica na RS que predispõe as células neoplásicas à transformação (Fülop ZI, 2003).

As pesquisas mais recentes destacaram aspectos genéticos e moleculares que podem orientar o surgimento de SR, em particular a variante DLBCL relacionada clonalmente. A patogênese da variante SR não relacionada clonalmente DLBCL conhecida (Rossi D, 2016).

Epidemiologia

A Síndrome é uma patologia com pouco incidência que pode ocorrer em 5% a 10% dos pacientes com LLC, com uma taxa de transformação de 0,5% a 1% ao ano (Rossi D et AL, 2008). A forma de maior incidência da SR, cerca de 90% a 95% dos casos é a transformação de uma LLC em DLBCL (Tadmor, 2014). Em uma parte menor dos casos cerca de 30%, a Síndrome de Richter representa o resultado de uma evolução ramificada da LLC e da DLBCL a partir de uma célula progenitora comum. No entanto, não é possível identificar uma única lesão ou uma combinação de lesões genéticas responsáveis pela transformação na variante SR relacionada clonalmente DLBCL (Rossi D, 2016).

O intervalo médio entre o diagnóstico de LLC e o desenvolvimento da DLBCL variante da SR é de aproximadamente 2 ano, isso indica que essa pode ser uma complicação rápida de uma LLC, em pacientes que não foram tratados previamente e em pacientes pré- tratados pode ocorrer em cerca de 6 anos a partir do diagnóstico de LLC (Parikh SA 2013: Parikh SA, 2015).

Conclusão

A síndrome de Richter pode originar da transformação da LLC em linfoma agressivo de células B. A maioria dos casos de síndrome de Richter são linfomas secundários difusos de células B grandes, mas alguns são variantes da doença de Hodgkin.

A patologia é relativamente rara, mas que tem uma complicação rápida merecendo então muita atenção.

Referencias

ABBAS, abul K; Lichtman, Andrew H. Imunologia celular e molecular. 6ª edição, Rio de Janeiro, 2008.

ABRAHÃO, Juliana P; Neto, Hallack. Diagnostico e tratamento, volume 2, 2006.

AZEVEDO, Maria Regina A. Hematologia básica, Fisopatologia e estudos laboratorial, 3º edição, São Paulo, 2003.

BONICENHA, Jamili Z. O que é leucemia linfocítica crônica e como tratar?. Publicação online, 2019.

CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes. Diagnostico em Hematologia, 1º edição, São Paulo, 2016.

FAROOQUI MZ, Valdez J, Mártir S, et al. Ibrutinibe para leucemia linfocítica crônica previamente não tratada e recidivada ou refratária com aberrações ao TP53: um estudo de fase 2, com um braço . Lancet Oncol, 2015.

FÜLOP Z, Csernus B, Tímár B, Szepesi A, Matolcsy A. Instabilidade microssatélites e hipermetilação do promotor hMLH1 na transformação de Richter da leucemia linfocítica crônica. Leucemia, 2003.

HABERMANN, Parikh SA TM, Chaffee KG, et al. Transformação de Hodgkin da leucemia linfocítica crônica: incidência, resultados e comparação com o linfoma de Hodgkin de novo. AmJHematol, 2015.

HAROUSSEAU JL, Flandrin G, Tricot G, Brouet JC, Seligmann M, Bernard J. Linfoma maligno superveniente na leucemia linfocítica crônica e distúrbios relacionados. Síndrome de Richter: um estudo de 25 casos .1981.

HALLEK, M. Chronic Leucemia Linfocitica. Publicação online, 2018.

HALLEK, M. Guidelines Diretrizes para diagnostico, indicação para tratamento, avaliação de resposta e manejo suportivo de Leucemias Linfocítica crônica. Publicação online, 2018.

HOFFBRAND, P. A. H. Moss. Fundamentos de Hematologia 7º edição, 2011.

LANGERBEINS P, Busch R, Anheier N. Má eficácia e tolerabilidade do R-CHOP na leucemia linfocítica crônica recidivada / refratária e na transformação de Richter , 2014.

MADDOCKS-CHRISTIANSON K, SLAGER SL, ZENT CS. Fatores de risco para o desenvolvimento de uma segunda malignidade linfoide em pacientes com leucemia linfocítica crônica . J Haematol, 2007.

ROBBINS; COTRAN. Patologia, Bases patológicas das doenças, 7º edição, 2005.

ROSSI D., Spina V, Forconi F. História molecular da síndrome de Richter: origem de uma célula já presente no momento do diagnóstico de leucemia linfocítica crônica, 2012.

ROSSI D., Cerri M., Capello D. Fatores de risco biológicos e clínicos da transformação da leucemia linfocítica crônica na síndrome de Richter, 2008.

SWERDLOW, S. H. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008.

TADMOR T, SHVIDEL L, BAIREY O. Transformação de Richter para difundir linfoma de células B grandes: Um estudo retrospectivo relatando dados clínicos, resultados e os benefícios da adição de rituximabe à quimioterapia, do Grupo de Estudo Israelense CLL. Am. J. Hematol, 2014.