

# LINFOMA NÃO-HODGKIN (LNH): CARACTERIZAÇÃO E DIAGNÓSTICO COM ÊNFASE NA CITOMETRIA DE FLUXO.

NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (NHL): CHARACTERIZATION AND DIAGNOSIS WITH EMPHASIS ON FLOW CYTOMETRY.

KAREN DAYANNE DA SILVA MENDONÇA\*

---

1. Biomédica, Acadêmica do Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* em Hematologia e Banco de Sangue da AC&T – Academia de Ciência e Tecnologia – São José do Rio Preto/SP;

\*Rua Rio Vermelho 540, Jardim Campos Elíseos. Maringá-PR Brasil. 87043-410.  
[karen\\_dayanne@hotmail.com](mailto:karen_dayanne@hotmail.com).

## RESUMO

Esta pesquisa foi realizada com o intuito de mostrar de maneira simplificada e didática as características que envolvem os diferentes tipos de linfomas, sendo abordada nesta revisão a classe de linfomas não-Hodgkin (LNH), bem como, os possíveis exames utilizados, para diagnóstico da doença.

Um dos exames mais utilizados dentro da imunofenotipagem é a citometria de fluxo, que ganhou espaço ao longo dos anos por sua capacidade de diferenciação, caracterização, prognóstico e monitoramento de neoplasias de tecidos sanguíneos, além de ser rápido, utilizar pouca amostra e conseguir avaliar vários pontos simultaneamente, como morfologia celular, antígenos de superfície e intracelulares, detectando até pontos de monoclonalidades.

Segundo estudos, os LNH acometem predominantemente, pacientes acima de 55 anos, sendo mais comum no sexo masculino, o que não se exclui o aparecimento na população jovem. Por se tratar de uma neoplasia de sistema linfático que pode ter desde uma evolução lenta a agressiva, os sinais e sintomas podem variar, sendo alguns pacientes assintomáticos no início, ou quando os sintomas aparecem à disseminação muitas vezes já ocorreu. O tratamento e acompanhamento desses pacientes vão depender do subtipo do linfoma, onde será levado em consideração a classificação e o estadiamento da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Linfomas não-Hodgkin, neoplasias, citometria de fluxo, estadiamento.

## ABSTRACT

This research was carried out in order to show in a simplified and didactic way, the characteristics that involve the different types of lymphomas, approaching in this review the class of Non-Hodgkin's lymphomas (NHL), as well as the possible laboratory tests used for diagnosis of disease.

One of the most used tests within immunophenotyping is flow cytometry, which has gained space over the years for its ability of differentiation, characterization, prognosis and monitor blood tissue neoplasms, in addition to being fast, using little sample and it's able to evaluate several points simultaneously, such as cell morphology, surface and intracellular antigens, detecting even monoclonality points.

According to studies, NHL predominantly affects patients over 55 years of age, more common in males, which does not exclude the appearance in the young population. Because it is a neoplasm of the lymphatic system that can range from a slow to aggressive evolution, the signs and symptoms may vary, with some asymptomatic patients in the beginning, or when the symptoms appear the dissemination has already happened. The patients' treatment and monitoring will depend on the lymphoma subtype, which will be considering the classification and staging of the disease.

**KEYWORDS:** Non-Hodgkin's Lymphomas, neoplasms, flow cytometry, staging.

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças linfoproliferativas crônicas (DLPC) abordam o sistema linfopoiético de forma clonal maligna, ou seja, neoplasia das células da série linfocíticas maduras sendo os linfócitos T, B e Natural Killer (NK). As DLPC se apresentam de formas distintas tanto nas características clínicas, morfológicas e imunológicas. Essas neoplasias acometem pessoas com mais de 50 anos, podendo acontecer em jovens às vezes, afetando mais homens do que mulheres (2:1). O “crônico” na descrição do grupo destas patologias induz erroneamente pensar que são doenças indolentes e/ou assintomáticas. Algumas DLPC têm um comportamento agressivo e de rápida evolução, muitas vezes levando ao óbito. Como foram supracitadas as DLPC são heterogêneas, porém existe uma característica comum: O fenótipo maduro das células linfoides. (PAIVA, 2018)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) realizou uma revisão em 2008 para classificar os tumores do tecido hematopoiético e linfoide. Nesta classificação temos o consenso desses tipos de neoplasias malignas. (ZERBINI *et al*, 2011)

Pelo fato de serem patologias de difícil diagnóstico, a OMS fez uma abordagem que será realizada como uma tríade e segue os seguintes parâmetros: morfológico, fenotípico e genotípico. Mas já se sabe que não tem um custo-benefício ideal para realizar os testes em todas as amostras. (PAIVA, 2018)

O diagnóstico dessas hematopatologias já foi muito dependente da citomorfologia e histologia, mas, atualmente, as técnicas de imunofenotipagem

(Citometria de Fluxo) e imunohistoquímica trazem informações importantíssimas ao diagnóstico, sendo elas: estágios de maturação das células, presença de fenótipos anormais com relevância, além de obter marcadores que mostram o prognóstico da doença e até mesmo nos mostram pontos que podem ser alvos terapêuticos. A citometria de fluxo conquistou seu espaço e hoje é um método de referência para a identificação da DLPC. (PAIVA, 2018)

Dentro das doenças linfoproliferativas crônicas, temos os linfomas. Os linfomas são neoplasias heterogêneas onde temos a proliferação e acumulação de linfócitos maduros nos gânglios e órgãos linfáticos, podendo invadir o sangue e órgãos-não linfoides. Os linfomas são divididos em dois grandes grupos e dentro deles há a caracterização específica de cada tipo. Essas patologias são divididas em: Linfomas de Hodgkin (LH) e Linfomas não-Hodgkin (LNH) (MARTINS, 2012). O LH é caracterizado, de maneira geral, se espalha de forma ordenada. Já os LNH são o oposto, se espalha de maneira disseminada (Instituto Nacional de Câncer, 2020).

Além da classificação da OMS, os LNH também são classificados de acordo com a prática onde caracterizamos de acordo com evolução clínica, onde temos: Indolentes, agressivos e muito agressivos. Geralmente, os indolentes têm uma evolução lenta e de difícil tratamento e os agressivos possuem a evolução rápida, mas com a maior chance de cura. Os linfomas indolentes são, entorno, de 40% dos casos de malignidade e tem a inclusão dos: linfoma folicular, leucemia linfocítica crônica de células B/linfoma linfocítico de células pequenas, linfoma da zona marginal e o linfoma linfoplasmocítico. O linfoma folicular é uma DLPC com característica indolente das células B do centro germinativo e é o segundo mais comum. (MARTINS, 2012)

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

As seguintes bases de pesquisa foram consultadas: SciELO (Scientific Electronic Library on Line), PubMed (NCBI US National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information) e o INCA (Instituto Nacional do Câncer) Estudos que abordaram o assunto, publicados entre 2005 e 2019 foram incluídos. Foram pesquisados os seguintes termos: Linfomas não-Hodgkin, neoplasias, citometria de fluxo, estadiamento.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 LINFOMAS NÃO HODKGIN

Como já foi dito, os LNH são neoplasias que atingem os linfócitos B, T e NK e têm a clínica dependente do subtipo do linfoma que leva em consideração a classificação e estadiamento. Inicialmente são neoplasias sólidas que acomete certos pontos do sistema linfático. Nos Estados Unidos o LNH é responsável por 4% de todos os cânceres apresentado no País, sendo um dos mais comuns a serem diagnosticados. A incidência, nos Estados Unidos, é de 19,1 casos/100 mil habitantes, com um aumento sendo apresentado pelo mundo todo, atingindo predominantemente maiores de 55 anos com uma leve disposição ao sexo masculino. (VELOSO, 2007)

#### 3.2 SUBTIPOS DE LNH

A classificação dos linfomas não-Hodgkin leva em consideração aspectos morfológicos, a imunofenotipagem, testes genéticos e os dados clínicos do paciente, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e isso gera três grandes grupos: As neoplasias de células B, as neoplasias de células T/NK e inclui os linfomas de Hodgkin. De acordo com a OMS, linfoma e/ou leucemia da mesma linhagem celular são classificações da mesma doença, porém em estágios diferentes. OS LNH também são classificados em agressivos e indolentes. (ARAÚJO *et al*, 2008).

**Quadro 1. Classificação dos Linfomas não-Hodgkin**

| <b>Células B</b>   | <b>Células T e NK</b>                         |
|--|---|
| Leucemia Linfocítico Crônica / Linfoma Linfocítico de células pequenas | Linfoma de células T do adulto                |
| Leucemia Prolinfocítica de células B                                   | Linfoma Extranodal de Células NK              |
| Linfoma Esplênico de Zona Marginal                                     | Linfoma de Células T associados a enteropatia |
| Leucemia “Hair Cell”   | Síndrome de Sézary                            |
| Linfoma Linfoplasmocítico  | Micose Fungoide                               |
| Mieloma Múltiplo   | Linfoma de células T periférico               |
| Plasmocitoma   | Linfoma Angioimunoblástico de Células T       |

|                                     |                                       |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Linfoma “MALT”                      | Linfoma Anaplástico de células grande |
| Linfoma Folicular                   |                                       |
| Linfoma de células do Manto         |                                       |
| Linfoma Difuso de células grandes B |                                       |
| Linfoma Burkitt                     |                                       |

**Fonte:** Adaptado de SARTOR, Jaíne Paulina; GRANEMANN, Marine Alage. Linfomas. In: RICCI, Vitor Hugo Parpinelli; MAMAN, Maria Julia Cavaler De. Guia prático de hematologia. Criciúma: Unesc, 2019. p. 86-112.

### 3.3 SINAIS E SINTOMAS DE LNH

Geralmente, os pacientes com a linfadenopatia têm os seguintes sintomas: Febre, sudorese noturna e emagrecimento. Esses sintomas são apresentados em 40% dos pacientes com a forma agressiva da patologia. Outros sinais e sintomas podem surgir com menor predominância: 20% apresentam a massa mediastinal; 3% - 8% podem ter a síndrome de veia cava superior. (ARAÚJO *et al*, 2008)

A doença pode passar de localizada para disseminada, coisa que classifica o estadiamento, em 10 a 35% dos casos e muitas vezes acometem mais o sistema digestório. Os linfomas indolentes acabam tendo um grande percentual de infiltração medular, entorno de 30% a 50%. O LNH também pode ser caracterizado como uma neoplasia pouco diferenciada tendo um sítio primário desconhecido e essa demarcação representa até 65% dos casos. (ARAÚJO, 2008)

Os pacientes com LNH que chegam aos setores de emergência com: síndrome de lise tumoral, compressão medular e hipercalcemia. Esses sinais e sintomas são fatais e devem ser reconhecidos e tratados. (ARAÚJO, 2008)

### 3.4 ESTADIAMENTO

Os exames que são utilizados para auxiliar no estadiamento da neoplasia são: Hemograma, bioquímicos de rotina, dosagem de lactato desidrogenase, albumina, microalbumina-β2 e sorologias. Os exames de imagens solicitados: radiografia de tórax,

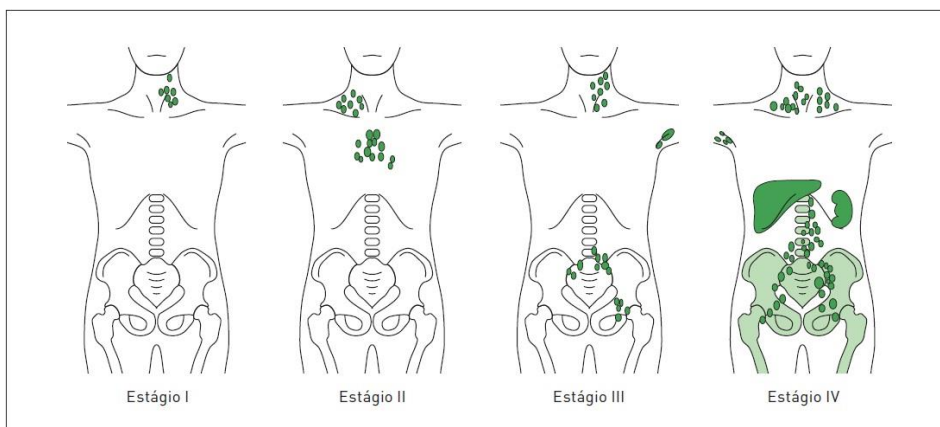
tomografia computadorizada (TC) de tórax, de abdome e pelve além da tomografia por emissão de pósitrons. Certos casos exigem biópsias dos locais suspeitos. Além disso, deve-se realizar uma boa anamnese. Após a realização de todos os exames, devem-se dispor as características clínicas e físicas dos pacientes na classificação de Ann Arbor. (SARTOR & GRANEMANN, 2019)

## Quadro 2. Classificação de Ann Arbor

| Estadiamento | Características   |
|--------------|---|
| I            | Envolve apenas uma região de linfonodo ou apenas um órgão extralinfático.   |
| II           | Comprometimento de duas ou mais regiões linfonodais e/ou órgão extralinfático do mesmo lado do diafragma  |
| III          | Envolvimento de regiões linfonodais dos dois lados do diafragma que também acomete um órgão ou sítio extralinfático ou do, no mínimo, baço (ou ambos) |
| IV           | Comprometimento disseminado de um ou mais órgãos extralinfático com ou sem linfonodo aumentado.   |
| A            | Sem sintomas “B”  |
| B            | Perda de peso inexplicável há seis meses, febre noturna >38° C e sudorese noturna.  |

**Fonte:** Adaptado de SARTOR, Jaíne Paulina; GRANEMANN, Marine Alage. Linfomas. In: RICCI, Vitor Hugo Parpinelli; MAMAN, Maria Julia Cavaler De. Guia prático de hematologia. Criciúma: Unesc, 2019. p. 86-112.

**Figura 1.** Estadiamento dos linfomas



**Fonte:** Adaptado da Aula do Dr Mário José Aguiar de Paula disponível em <<https://pt.slideshare.net/HCCancerBarretos/02-capacitao-2014-39239313>>

### 3.5 DIAGNÓSTICO

Anos atrás, a morfologia celular e imunohistoquímica eram cruciais para o diagnóstico das neoplasias linfoides. Atualmente, a imunofenotipagem, dentre elas a citometria de fluxo, a genética molecular vêm ganhando cada vez mais espaço para o fechamento do diagnóstico já que os métodos antigos possuem certos problemas, tais como: diferenciação entre as populações celulares neoplásicas linfoides e reativas; a diferenciação entre neoplasias linfoides e mieloídes; e a subclassificação dos linfomas. (VELOSO, 2007)

### 3.6 PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AFULHA FINA (PAAF)

A punção aspirativa por agulha fina é uma técnica utilizada desde o século XIX, mas não teve sua devida importância por conta das complicações relacionadas ao calibre das agulhas utilizadas naquela época. As agulhas finas, propriamente ditas, só foram utilizadas em meados da década de 50. Conforme o passar dos anos e os avanços na área médica, o uso da técnica como diagnóstico veio se ampliando por se tratar de um método simples, rápido, seguro e de baixo custo. A PAAF permite a utilização de métodos como a imunocitoquímica, análise citogenética, microscopia eletrônica e citometria de fluxo. A técnica de aspiração por agulha fina é indicado para qualquer massa visível ou palpável, mas pode ser aplicada para lesões profundas, mas que sejam guiadas por qualquer exame de imagem (GOIS *et al*, 2008)

A PAAF tem sido a primeira escolha de procedimentos para avaliações iniciais, mesmo com sua confiabilidade sendo questionada em alguns estudos como, por exemplo, os linfomas de tireóide que surgem em glândulas com processo inflamatório linfocítico crônico, sendo assim tendo dificuldade para distinção das patologias, principalmente quando lidamos com linfomas de baixo grau. Porém, um estudo mostrou que o diagnóstico por PAAF é correto em até 80% dos casos. (AZAMBUJA *et al*, 2004)

Já em 2005, foi comparada a eficácia da PAAF em diagnósticos de linfomas não-Hodgkin combinando a citologia, imunofenotipagem e citometria de fluxo através das amostras obtidas pela punção aspirativa por agulha fina onde tivemos o diagnóstico final conclusivo. Esta metodologia foi comparada com a biópsia convencional de linfonodo, sendo assim, o método proposto pôde obter um diagnóstico seguro, rápido e não invasivo. (COSTA *et al*, 2005)

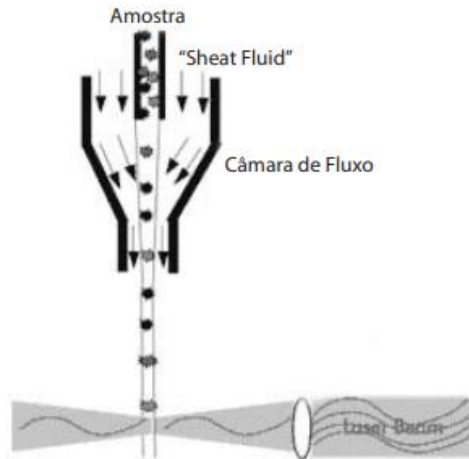
### **3.7 CITOMETRIA DE FLUXO**

O citómetro de fluxo é constituído por cinco elementos que são: as fontes de radiação (que podem ser as lâmpadas de mercúrio ou laser), uma câmara de fluxo, filtros ópticos para selecionarem de acordo com o comprimento de onda, fotodiodos ou fotomultiplicadores para detecções sensíveis para processar os sinais de interesses e por fim a unidade que processa os dados recolhidos. Para se obter a análise da amostra, coloca-se a suspensão celular através da câmara onde se dá a passagem de uma célula por vez através do feixe de radiação. A passagem individual das células é feita através da focagem hidrodinâmica da amostra que é injetada na câmara com uma solução salina, a diferença das velocidades entre os dois fluídos, o da suspensão e a solução salina, gera um fluxo laminar. A velocidade da solução é superior ao da amostra, permitindo assim controlar a espessura da suspensão de forma que passe apenas uma célula por vez, podendo detectar-se até mil células (ou eventos também chamados) por segundo. Após as células passarem pelo feixe de radiação sofrem dispersões nas diferentes direções, sendo assim, a radiação dispersada é detectada pelos fotodiodos, quando a radiação for para a direção frontal, ou quando desviadas por lentes, espelhos e filtros que são focados em fotomultiplicadores. A combinação deste tipo de dispersões da radiação mostra informações importantes das células, como: dimensão, complexidade e morfologia. A fluorescência de certos compostos intrínsecos, como a clorofila, se liga aos fluorocromos e permitem a diferenciação seletiva de subpopulações de acordo com as ligações aos corantes fluorescentes que são detectados por



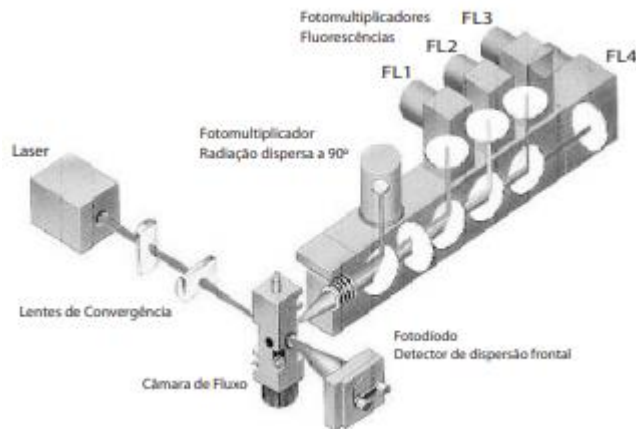
fotomultiplicadores. Os atuais citômetros podem ter até 26 detectores simultâneos fato que permite analisar múltiplas características celulares de um número elevado de células. (SILVA *et al*, 2004)

**Figura 2.** Representação esquemática da câmara de fluxo.



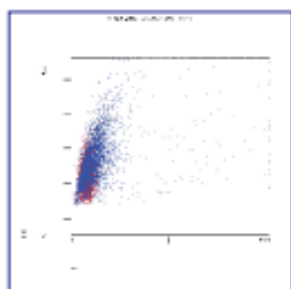
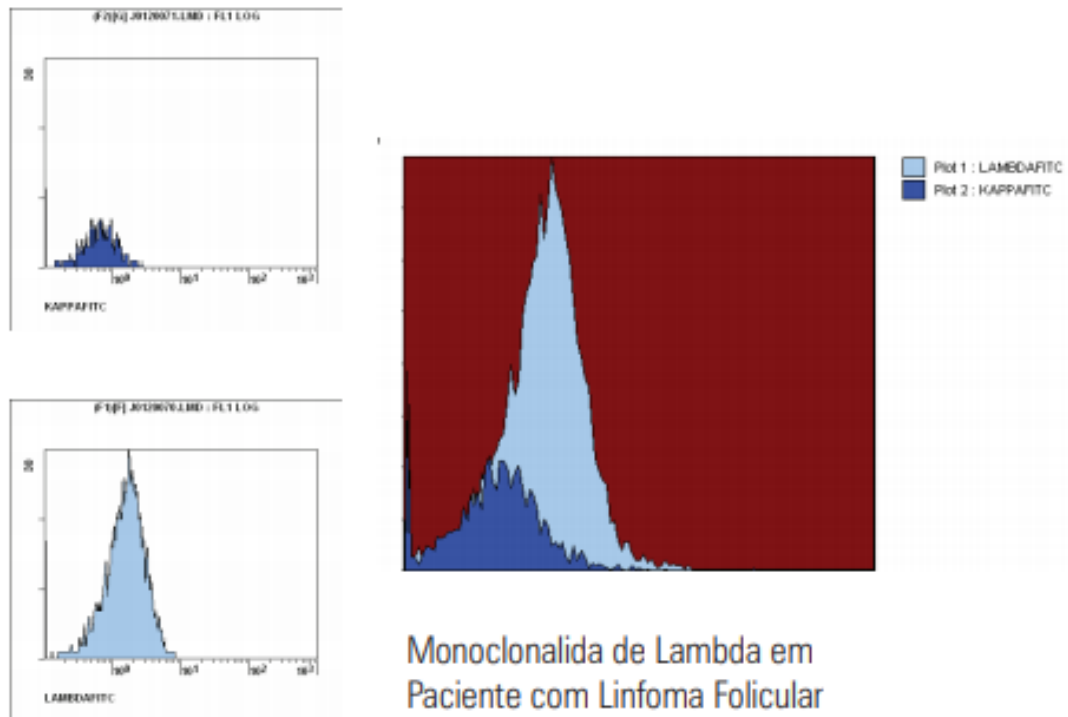
Fonte: SILVA, Teresa Lopes da; REIS, Alberto; HEWITT, Christopher; JOSEIRO, José Carlos. Citometria de Fluxo – Funcionalidade celular on-line em bioprocessos. Boletim de Biotecnologia. p. 33 – 40.

**Figura 3.** Configuração de um citómetro.

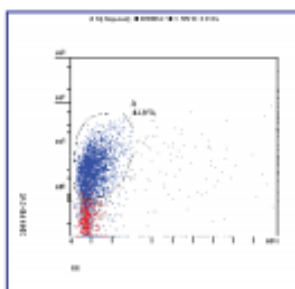


Fonte: SILVA, Teresa Lopes da; REIS, Alberto; HEWITT, Christopher; JOSEIRO, José Carlos. Citometria de Fluxo – Funcionalidade celular on-line em bioprocessos. Boletim de Biotecnologia. p. 33 – 40.

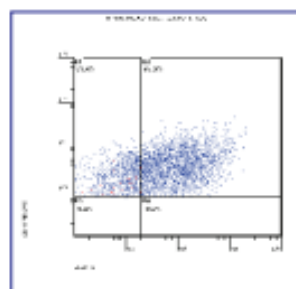
**Figura 4.** Análise por citometria de fluxo de adenomegalia axilar de paciente com linfoma folicular



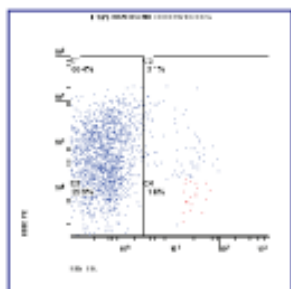
FS x SS



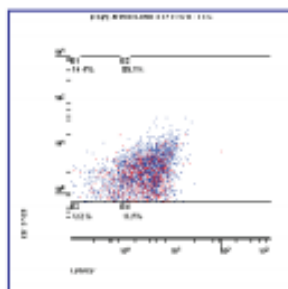
CD19PC5 x SS



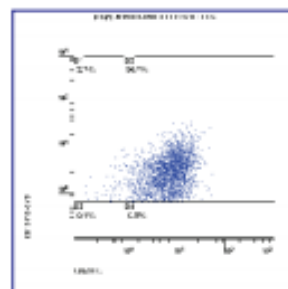
CD20FITC x CD19PC5



CD5FITC x CD19PC5



CD10PE x CD19PC5



CD22FITC x CD19PC5

Fonte: BEZERRA, Alanna Mara Pinheiro Sobreiro

A stem cell, também conhecida como célula tronco hematopoiética, tem como definição a grande capacidade de auto renovação e potencial proliferativo permitindo

assim sua diferenciação em células progenitoras de todas as linhagens sanguíneas. Fazem parte de apenas 0,1% da medula óssea humana e das células hematopoiéticas circulantes. O fenótipo expresso pela stem cell são dos marcadores: CD 34, CD 90 e pela falta do CD38. Cada marcador tem sua função, por exemplo: CD 34 é uma molécula de adesão e o CD 90 pode estar envolvido na sinalização da transdução gênica. (GROTTO e NORONHA, 2003)

A citometria de fluxo é um método de imunofenotipagem que vêm conquistando à sua importância no diagnóstico bem como na caracterização das neoplasias que acometem os tecidos sanguíneos. Esta metodologia tem inúmeras vantagens: rapidez, utilização de pouca amostra, avaliação de diversos pontos simultaneamente (tais como: morfologia celular, antígenos de superfícies e intracelulares), detectando até pontos que indicam a monoclonalidade (que é importantíssimo para o diagnóstico de uma neoplasia clonal). A importância da imunofenotipagem é grande, já que além de realizar o diagnóstico pode oferecer alternativas terapêuticas. (COSTA *et al*, 2005) No estudo de COSTA *et al* realizado 2005, mostrou que, naquele momento, a citometria permitiu o diagnóstico correto em 85% dos casos e os demais foram classificados apenas em linfomas B ou T.. Um linfoma bem predominante é o folicular, os marcadores mais comuns deste tipo de neoplasias são: CD10 e CD43 mais os marcadores de linfócitos B (CD19, CD20 e CD79) Outro linfoma bem conhecido, porém de caráter agressivo, que é o de difuso de grandes células B tem marcadores bem definidos sendo tais: os de linfócitos B (CD 19, CD 20 e CD79) tendo o marcador universal de linfócitos CD45, mas sendo negativo para os CD 5, CD 10 e CD23. (SARTOR e GRENNEMANN, 2019)

#### **4. CONCLUSÃO**

Analisando o ponto de vista a qualidade e precisão do diagnóstico, a citometria de fluxo é utilizada para a caracterização das células linfóides clonais neoplásicas. Além desta atuação, a citometria vem ganhando espaço na área clínica como: análise do prognóstico, monitoramento da doença e seleção de alvos para terapia. Este tipo de imunofenotipagem tem a comprovação da utilidade no diagnóstico de linfomas pela punção aspirativa por agulha fina (PAAF) tendo uma especificidade 87 – 100% e sensibilidade de 80 – 97%, comprovados por estudos. Existe outras pesquisas que mostram que a citometria de fluxo tem sido ótima em relação a histopatologia e imunohistoquímica. (SABAINI, 2010)

## REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, L.H.L; VICTORINO, A.P.R.S; DE MELO, A.C; ASSAD, D.X; LIMA; D.S; DE ALENCAR, D.R.; MOREIRA, M.M.L; METZGER FILHO, O.; COELHO, R.F.S; ASMAR, S.B; PEREIRA, B.S.V; SCHELIGA, A. Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau - Revisão da Literatura, INCA. 24/01/2008.
- AZAMBUJA, Evandro de et al . Linfoma não-Hodgkin em tireóide: relato de caso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 48, n. 3, p. 414-418, June 2004 .
- BEZERRA, Alanna Mara Pinheiro Sobreira et al . Correlation between flow cytometry and histologic findings: ten year experience in the investigation of lymphoproliferative diseases. Einstein (São Paulo), São Paulo , v. 9, n. 2, p. 151-159, June 2011 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-45082011000200151&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082011000200151&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 02 Maio 2020.
- COSTA, Flávia P. S. et al . A utilidade da citologia por punção com agulha fina aliada a imunofenotipagem no diagnóstico dos linfomas não-Hodgkin. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto , v. 27, n. 1, p. 16-20, Mar. 2005 .
- DA SILVA, T.L; REIS, A; HEWITT, C; ROSIEIRO, J.C; Citometria de fluxo - funcionalidade celular on-line em bioprocessos. Acesso em 02 de Abril de 2020 <<http://repositorio.lneg.pt/bitstream/10400.9/1316/1/CITOMETRIA%20DE%20FLUXO.pdf>>
- FARIA, J.R. Fatores prognósticos em portadores de Linfoma não-Hodgkin, 2005.
- GALLARDO, F; PUJOL, R.M; Diagnóstico y tratamiento dos los linfomas cutáneos primários de células B. Actar Dermo-Sifiliográficas, v.95. ed. 9, pag. 537 - 547.2004.
- GARCÍA, Míriam Méndez. Linfoma folicular y su transformación histológica factores predictivos y características generales de una serie nacional. 2017. Acesso em 25 de Março de 2020 <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/dctes?codigo=153077>>
- GOIS, Wallace Acioli Freire de et al . Punção aspirativa por agulha fina no diagnóstico de linfadenopatias e tumores sólidos em crianças e adolescentes. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro , v. 35, n. 1, p. 5-8, Feb. 2008

GROTTO, Helena Z. W.; NORONHA, José F. A.. Identificação de células tronco hematopoiéticas: citometria de fluxo convencional versus contador hematológico automatizado. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 25, n. 3, p. 169-172, 2003 .

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Linfoma Não-Hodgkin. 04 de Fevereiro de 2020.

MACHADO, M; CORREIA, A; FALCÃO, L.M; RAVARA, L.P; Linfoma de Hodkin - Conceitos actuais. Acesso em 29 de Março de 2020 <[https://www.spmi.pt/revista/vol11/vol11\\_n4\\_2004\\_207-215.pdf](https://www.spmi.pt/revista/vol11/vol11_n4_2004_207-215.pdf)>

MARCONDES, Natália Aydos. Avaliação da expressão de BTK e Ki-67 em doenças linfoproliferativas crônicas de linhagem B por citometria de fluxo - 2017.

MARTINS, Cláudio Alexandre de Souza. Linfoma folicular: o estado da arte. 2012. Acesso em 18 de Março de 2020 <<http://hdl.handle.net/10316/47686>>

MAZARO, Renata D. et al . Aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos do linfoma folicular em cães. *Pesq. Vet. Bras.*, Rio de Janeiro , v. 38, n. 9, p. 1772-1780, 2018

MILITO, Cristiane Bedran et al . Classificação dos linfomas não-Hodgkin: estudo morfológico e imunoistoquímico de 145 casos. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro , v. 38, n. 4, p. 315-324, 2002 .

PAIVA, Aldair de Sousa. Perfis imunofenotípicos das doenças linfoproliferativas crônicas no Rio Grande do Norte. 2018. 156f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.

PALMEIRA, C; RIBEIRO, N; GODINHO, I; LIMA, E; MARTINS, G. Avaliação do conteúdo de DNA por citometria de fluxo em linfomas não-Hodgkin de células B: Situação actual e perspectivas futuras.

SABAINI, CARLOS SITTA. Correlações entre histopatologia, imuno-histoquímica e imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico de linfomas não-hodgkin

de células B maduras, HU-UFSC, 1999-2007. 2010. Dissertação de bacharel, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

SARTOR, Jaíne Paulina; GRANEMANN, Marine Alage. Linfomas. In: RICCI, Vitor Hugo Parpinelli; MAMAN, Maria Julia Cavaler De. Guia prático de hematologia. Criciúma: Unesc, 2019. p. 86-112.

VELOSO, G.D.C. Linfoma Não-Hodgkin: revisão morfológica, clínica, tratamento e evolução. Experiência do Hospital das Clínicas da UFMG no período de 2000 a 2005. Dissertação de Mestrado - Univeridade Federal de Minas Gerais, 2007.

ZERBINI, M.C.N; SOARES, F.A; MORAIS, J.C; VASSALO, J.; VELLOSO, E.D.R.P; CHAUFAILLE, M.L.L.F; CHIATTONE, C.S; ALDRED, V.L; SIQUEIRA, S.A.C; ALVES, A.C; CASTELLI, J.B; DE OLIVEIRA, C.R.G.M.C; MENEZES, Y.PAES, R.P; Classificação do tumores hematopoéticos e linfoides de acordo com a OMS: Padronização da nomenclatura em língua portuguesa, 4ª edição. J. Bras. Patol. Med. Lab. v. 47, n.6. p. 643 - 648. 12/2011.