



Academia de Ciências e Tecnologia

Reportagem de caso: Linfoma não Hodgkin difuso de
grandes células B.

Natasha Juliana da Cruz

NOVEMBRO

2015

RESUMO: A palavra Linfoma, ao ser dividida em linf (linfoma) e oma (tumor) é uma neoplasia que pode ser diferenciada em Hodgkin e não Hodgkin. Este artigo terá enfoque no Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células (LNHDGCB). Esta forma difusa está presente em 40% dos LNH. Trata-se de uma reportagem de caso de paciente com 70 anos, sexo masculino, com certo grau de obesidade portador de LNHDGCB. Os primeiros indícios de alguma possível enfermidade, se iniciaram em agosto de 2013, quando seu eritrograma apresentou alterações não antes relatadas. Em relação aos aspectos clínicos o paciente apresentava perda de apetite e moderado desconforto abdominal. Após o diagnóstico de LNHDGCB, optou-se por procedimento cirúrgico e sucessivas sessões de quimioterapia. Em Agosto de 2014, o Linfoma recidivou. Este breve relato de caso terá como período Agosto de 2013 a Novembro de 2015, abordando os exames laboratoriais assim como seus sintomas ocasionados pelos ciclos quimioterápicos.

Palavras chave: Linfoma não Hodgkin, reportagem de caso, células B.

ABSTRACT: The word lymphoma, when divided into lymphoma (lymphoma) and oma (tumor) is a neoplasm that can be differentiated into Hodgkin and non-Hodgkin. This article will focus on diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma (DLBCL). This diffuse form is present in 40% of NHL. This is a case report of a 70 year-old patient, male, with a degree of obesity and barer of DLBCL. The first indications of a possible disease began in August 2013 when his erythrogram presented changes never before reported. Regarding clinical aspects, the patient had moderate loss of appetite and abdominal discomfort. After the diagnosis of DLBCL, surgery and subsequent chemotherapy sessions procedure were opted. In August 2014, the lymphoma recurred. This brief case report will have the period from August 2013 to November 2015, covering the laboratorial exams as well as its symptoms caused by chemotherapy cycles.

Key words: Lymphoma non- Hodgkin, case report, B cell

2. Introdução

O linfoma é uma neoplasia que se inicia a partir da transformação maligna de um linfócito no sistema linfático. Trata-se de uma doença adquirida e não hereditária.

Dentre as doenças onco-hematológicas, subdividindo-se ainda em mais três grupos temos:

- ✓ Doenças mieloproliferativas
- ✓ Doenças linfoproliferativas (Linfomas)
- ✓ Síndrome mielodisplásica

Os linfomas são divididos em :

Linfoma não Hodgkin (LNH) e Linfoma de Hodgkin (LH), sendo que 85% atingem células B. Ocorre dano ao DNA do linfócito, uma alteração ou mutação deste DNA, levando a uma transformação maligna resultante do crescimento descontrolado e excessivo dos linfócitos. Em certo momento ocorrerá acúmulo dessas células em divisão celular levando assim ao aumento na concentração de massas tumorais nos linfonodos e outros locais.

A incidência do Linfoma dobrou nos últimos 35 anos, todavia não se sabe ao certo as razões para esse aumento, ressaltando que este acontecimento foi verificado antes da introdução e disseminação do vírus da imunodeficiência adquirida. Contudo deve-se dar relativa importância a alguns estudos os quais associam o uso de herbicidas a ocorrência do linfoma, mas em termos quantitativos a contribuição de tais agentes para o aumento da taxa de incidência não foi definida. Exposição há agentes infecciosos como vírus, bactérias, podem ter relação com desenvolvimento do Linfoma.

2.1 Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B

Os números de casos aumentam de acordo com a idade dos pacientes. A taxa de incidência aumenta 10 vezes passando para 40 casos a cada 100 mil indivíduos na faixa etária dos 60 anos e mais de 20 vezes chegando a 80 anos por 100 mil indivíduos após 75 anos.

Sua progressão pode ser lenta (baixo grau) ou rápida (alto grau ou agressivo) Entre seus principais sintomas estão: aumento dos linfonodos (sem causa aparente), anemia e dor óssea.

O linfoma difuso de grandes células B apresenta-se em 40% dos casos do LNH.

O LNH é um grupo muito comum nessas doenças. O tratamento de escolha é a quimioterapia de associação, em especial o esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) o qual é considerado tratamento inicial padrão dos LNHDGCB.

Boa parte surge nos linfonodos, podendo haver a possibilidade, algumas vezes de infiltrar a medula óssea (MO). Se ao acaso a MO for infiltrada e essas células se proliferarem até certo grau, células jovens tenderão a ir a corrente sanguínea originando um Linfoma Leucemizado.

Este artigo fará uma reportagem de caso de paciente com 70 anos, sexo masculino, portador do LNHDGCB recidivado. Os primeiros indícios e exames constatando o linfoma foram confirmados em outubro de 2013 sendo que por se tratar de um linfoma gástrico o paciente foi submetido a procedimento cirúrgico para retirada do linfoma. Após subseqüentes sessões de quimioterapias.

3. Objetivo

Reportagem de caso de paciente com LNHDGCB, apresentando seus resultados laboratoriais e clínicos.

4. Casuística e método

Paciente com LNHDGCB apresentando de modo sucinto seus resultados laboratoriais e clínicos. O método utilizado foi através da busca de informações relevantes ao trabalho pelos seus laudos e conversas com o mesmo e sua esposa.

Para fechamento de diagnóstico foi realizado exame Imuno-histoquímico (IHQ) que chegou a seguinte conclusão: painel IHQ associado aos aspectos histológicos de LNHDGCB em mucosa gástrica (04/10/2013).

O paciente em questão assinou uma declaração autorizando a utilização de seus dados pessoais.

4.1 Diagnóstico

O aumento dos linfonodos, em sua maioria significa uma resposta as infecções, não sendo assim um sinal específico de câncer. A biopsia de um linfonodo ou de outro órgão envolvido é relevante.

A Imunohistoquímica (IHQ) é o método de identificação de antígenos nos tecidos, utilizando o princípio da ligação específica de anticorpos e antígenos. Este termo derivou das palavras imuno e histologia. A primeira estuda o sistema imunológico, a segunda estuda tecidos e órgãos por meio da microscopia, sendo que, para facilitar a observação, diferentes tipos de colorações podem ser utilizadas para identificar diferentes partes de um tecido.

Este método de diagnóstico é rotineiramente usado para diagnosticar células anormais, como por exemplo, as encontradas em neoplasias. A IHQ também é muito utilizada na pesquisa básica que visa compreender a distribuição e localização de distintos biomarcadores e proteínas expressas em várias partes do organismo. A observação de uma interação antígeno-anticorpo pode ocorrer de diferentes maneiras. Mais comumente, um anticorpo conjuga-se com uma enzima, que por sua vez, irá catalisar uma reação que irá gerar coloração. De modo alternativo, o anticorpo pode ser marcado com um fluoróforo (fluoresceína, rodamina, Flúor DyLight ou Flúor Alexa).

4.2 Tratamento

O tratamento é preconizado para eliminar as células malignas e induzir a remissão completa, em alguns casos esse objetivo pode ser alcançado.

O tratamento pode utilizar os seguintes métodos: radioterapia, quimioterapia e imunoterapia.

Em alguns casos como no relato deste paciente, houve a necessidade de hospitalização para o tratamento.

Nestes casos de tratamentos prolongados ou severos podem ocorrer quedas nos números dos glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas podendo ser necessárias administração de citocinas e principalmente transfusão sanguínea.

4.2.1 Quimioterapia

Processo que combina várias medicações, com especificidades, capazes de destruir células malignas. Em relação a farmacologia, a quimioterapia é responsável pela inibição do crescimento quantitativo das células tumorais, estas reproduzem-se com mais intensidade que as células normais.

Os principais efeitos colaterais da quimioterapia são: diarreia, fraqueza, perda de peso, afta e mucosite oral, enjoo, vertigem e queda de cabelo e outros pelos do corpo.

Seu tratamento é feito em ciclos com duração dependendo do protocolo. O tratamento pode durar de 6 a 12 ciclos (6 a 12 meses). Em alguns casos há a necessidade de duas combinações diferentes serem utilizadas em ciclos alternados.

Após procedimento cirúrgico, o paciente submeteu-se a sessões de quimioterapia fazendo uso de EPOCH.

Uso de quimioterapia fazendo uso do esquema EPOCH: Etoposídeo 100 mg + Vincristina 0,8mg + Adriblastina 20 mg(D1-D4), isso utilizado em 18 de agosto de 2014 constatado que o LNHDGCB recidivou.

Ocorrendo assim subsequentes sessões de quimioterapia, paciente mantinha-se internado no período de uma semana para a seu tratamento.

5. Resultados

Paciente, GF, com 70 anos, sexo masculino, com certo grau de obesidade portador de LNHDGCB. Morou no campo cerca de 50 anos, hábitos saudáveis de vida: não era etilista nem tagabista. Em relação aos aspectos clínicos o paciente apresentava perda de apetite e moderado desconforto abdominal. Os primeiros indícios de alguma possível patologia iniciaram-se em agosto de

2013, quando seu eritrograma apresentou-se com alterações não antes relatadas. Seus resultados de hemoglobina estavam bem abaixo de seus padrões habituais.

Data 03/09/2013: Ultrassonografia de abdômen superior

Fígado, vesícula biliar, vias biliares intra-hepáticas, colédoco, pâncreas e baço apresentando dimensões e volumes normais.

Comentário: esteatose hepática leve .Após este resultado, em 04/10/2013 foi realizado exame Imuno-histoquímico apresentando o seguinte diagnóstico.

APC APOIO EM PATOLOGIA CIRÚRGICA
Laboratório de apoio em patologia cirúrgica e imuno-histoquímica
Dr. Roberto Falzoni CRM 40.173

exame de médico [redacted] número [redacted]

instituição Laboratório de Patologia e Citologia de Sorocaba data 04/10/2013

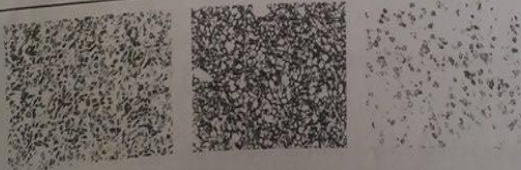
relatório de exame imuno-histoquímico página 1 de 1

material
especificação 1 bloco(s) designado A13/20914 5C
solicitação determinação da natureza da lesão em antro gástrico

método
recuperação antigênica pelo calor, amplificação por polímeros, revelação DAB, ensaios com controle positivo

reagentes

marcador (anticorpo)	clone	expressão
KI-67	MIB-1	positiva em 80% das células (figura 3)
Ciclina D1	EP12	negativa (controle interno positivo)
CD5	4C7	negativa (controle interno em linfócitos pequenos)
CD3 (pan T)	Polyclonal	negativa (controle interno em linfócitos pequenos)
CD23	DAK-CD23	negativa
CD20 (pan B)	L26	positiva difusamente (figura 2)
CD10	56C6	positiva difusamente
Bcl-2	124	positiva difusamente
AE1 + AE3	AE1/AE3	negativa (controle interno positivo)



conclusão
painel imuno-histoquímico, associado aos aspectos histológicos de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B em mucosa gástrica.

comentário
Necessária correlação clínica e laboratorial.
Patologistas:
Dr. Artur Ferreira Neto - CRM: 131279
Dr. Roberto Falzoni - CRM: 40173

Após o diagnóstico de LNHDGCB foi necessário procedimento cirúrgico cujo o quadro clínico era dor epigástrica, palidez e vômito. Em dezembro de 2013 foi realizado uma cirurgia gástrica para a melhora do estado geral do paciente e tentativa de melhora do linfoma.

No início de Janeiro de 2014, se inicia tratamento quimioterápico, com sessões que se estenderam até junho de 2014.

18 de julho de 2014, nova realização de exame IHQ e conclusão de que o linfoma recidivou.

Em 18 de agosto de 2014 é hospitalizado e foi obtida sua evolução:

Há um ano paciente havia referido sintomas gástricos. Foi realizada Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com biopsia. Há seis meses realizou o sistema Chop (R-Chop). Realizado nova EDA, ainda com massa gástrica porém com anatomopatológico negativo. Retornou com nova EDA recidivado. Internação para esquema R EPOCH.

- ✓ 20/08 fez dose reduzida de Vincristina para 0,4
- ✓ 23/08 feito ciclofosfamida 500mg
- ✓ 01/09 paciente evoluiu com flebite de MSD. Foi colhida cultura e introduzido vancomicina
- ✓ 02/09 evoluiu com neutropenia e foi introduzido granulokine
- ✓ 04/09 houve recuperação dos leucócitos e foi suspenso o granulokine

Em 05/09 Devido a intercorrências dessa internação, os intervalos para a quimioterapia seriam de 28 dias e os próximos com intervalos de 21 dias, obtendo alta neste dia.

Deu entrada no PS da Santa Casa de sua cidade no dia 08/09/2014 com o quadro de celulite em fossa cubital esquerda após punção venosa. Na cultura de material coletado de abscesso houve crescimento de *Serratia Marcesenses* multi sensível. Foi realizado então 21 dias de antibioticoterapia com Vancomicina e 15 dias de Cefepime, esquema prolongado pela lenta melhora da lesão. Recebeu alta dia 01/10/2014.



Figura 2

Em 13/10/2014, é hospitalizado novamente para segundo ciclo quimioterápico utilizando EPOCH: Etoposídeo 100 mg + Vincristina 0,8mg + Adriplastina 20 mg(D1-D4). Segue tabela com seus resultados laboratoriais:

Tabela 1

Hemograma	30/09/2014	17/10/2014	27/10/2014
Hemoglobina	11,4 g/dl	12,3 g/dl	11,2 g/dl
Leucocitos	6310/ul	8290/ul	1600/ul
Plaquetas	210 mil	165 mil	141 mil

27/10/2014: paciente teve alta.

10/11/2014 a 14/11/2014 terceiro ciclo quimioterápico, quarto ciclo em dezembro, quinto em janeiro de 2015 e o ultimo em fevereiro de 2015.

Dezembro de 2014 foi introduzido Portcath para as realizações dos ciclos quimioterápicos, devido ao quadro de celulite apresentado na figura 2.

Em abril de 2015 apresenta processo febril e inicia o tratamento em outro centro de referência. Em 15 de julho é realizada Ultrassonografia com estudo abdominal total e os seguintes relatos:

- Observa-se no final do estomago, entre vesícula e superior ao pâncreas, imagem nodular, hipocogênica, medindo 70.0mm X 56.2mm

- Ultrasson compatível com nódulos metastáticos em fígado, bile espessa e massa nodular entre vesícula e superior ao pâncreas (sugestivo tumor gástrico)

Procedimento cirúrgico em 04 de agosto:

- Colangiopancreatografia retrograda endoscópica
- Retirada de corpo estranho do esôfago, estomago e duodeno
- Papilotomia endoscópica retirada calculo coledociano/biliar
- Colocação de prótese coledociana por via endoscópica

Tabela 2

Hemograma	19/05/2015	13/05/2015
Hemoglobina	9,5 g/dl	9,4 g/dl
Hematócrito	29,9 %	29,6 %
Leucócitos	4000/ul	5630/ul
Plaquetas	240 mil	219 mil

Tabela 3

Hemograma	16/07/2015	20/07/2015	22/08/2015	12/09/2015
Hemácias	4,6/uL(milhões)	4,7/uL(milhões)	3,3/uL(milhões)	4,1/uL(milhões)
Hemoglobina	10,7 g/dl	11,1 g/dl	8,5 g/dl	9,8 g/dl
Hematócrito	32 %	33,6 %	25,0%	30,0%
Leucócitos	4700/ul	5920/ul	3200/ul	2100/ul
Plaquetas	188 mil	222 mil	227 mil	140 mil

Apartir do segundo semestre de 2015 suas enzimas hepáticas começam a apresentar alterações.

Tabela 4

Enzimas hepáticas	20/07/2015	29/07/2015
GGT	1774 U/L	1199 U/L
FAL	875 U/L	464 U/L
TGO	31 U/L	45 U/L
TGP	72 U/L	83 U/L

Em 26/10 paciente retorna a consulta com sua hematologista, apresentando fraqueza, processos febris, dores no corpo e severa icterícia. Devido a este quadro é hospitalizado no mesmo dia e em 27/10 novo esquema é introduzido no paciente (Etoposídeo+ Vincristina). Recebeu alta no dia 01/11 e é orientado a qualquer problema voltar a Emergência do hospital. Ao receber os resultados dos exames, apresentados na tabela abaixo, sua esposa encaminha-o para a emergência.

Tabela 5

Hemograma	06/11/15
Hemácias	2,5/UL(milhões)
Hemoglobina	6,8 g/dl
Hematócrito	20%
Leucócitos	800 U/L
Plaquetas	94 mil

6. Discussão

O paciente apresentado nesta reportagem de caso, anterior ao diagnóstico de LNHDGCB, não havia apresentado nenhum sinal ou sintoma que levasse ao seguinte linfoma. Com hábitos alimentares saudáveis, nasceu e cresceu no campo vindo habitar há cidade com seus 50 anos. Não era etilista nem tabagista. Um ponto a ser considerável porém não se deve focar como causa do Linfoma, é o caso de que alguns dos fatores de risco para esta patologia é a exposição a componentes químicos como herbicidas e pesticidas, utilizados durante boa parte da vida do paciente em questão. Após o diagnóstico ocorreu uma cirurgia gástrica e sucessivas sessões de quimioterapia.

Durante seu segundo ciclo quimioterápico utilizando EPOCH, com início no dia 13/10/2014, após alguns dias (27/10), apresentou leucopenia 1600/ul e plaquetas de 141 mil, essas alterações laboratoriais são consequências do processo quimioterápico, pois este tratamento tende a enfraquecer o sistema imunológico ocasionando a leucopenia e a queda nas plaquetas. Neste último exame (06/11) também é possível constatar que após as sessões quimioterápicas, os exames apresentaram-se alterados, como por exemplo a leucopenia 800 U/L e plaquetopenia, sendo assim consequência do uso dos quimioterápicos.

Apresentou também ao decorrer das sessões anemia ocasionando assim uma série de sintomas: palidez, fadiga e palpitações. No caso do paciente em questão ele referia falta de ânimo, perda de apetite, cansaço a mínimos esforços.

É de ciência que pacientes em tratamento quimioterápico apresentam efeitos colaterais secundários ao tratamento. Os sintomas mais relatados são: fadiga, náuseas, dores constipação, insônia, falta de apetite entre outros.

As alterações no perfil hepático do paciente pode ser consequência de seu linfoma obstruindo a cabeça do pâncreas. No final da reportagem o paciente apresenta-se icterico, fazendo uso de quimioterapia e quadro instável.

Quanto aos fatores ambientais de risco, segundo estudos em fazendas, em aplicadores de pesticidas e em trabalhadores de indústrias, pesticidas têm sido associados a LNH (Zahm and Blair, 1992). Existe ainda estreita associação entre LNH e o uso de herbicidas, principalmente o 2,4-D (Hoar et al.,1986)(17). Apesar dos diversos trabalhos realizados sobre esse tema, a etiopatogenia dos LNH permanece controversa.

7. Conclusão

O LNHDGCB, ocasiona uma série de sinais e sintomas os quais foram relatados pelo paciente. Logo após a descoberta, foi realizado procedimento gástrico, após sucessivas quimioterapias, contudo como acontece em vários casos o linfoma recidivou ocasionando assim novo processo quimioterápico. Por conseguinte o paciente apresentou piora em seu quadro: perda de apetite, fadiga, prostração, processos febris entre outros.

A quimioterapia visou a redução da população das células tumorais, porém acarreta, após alguns dias do ciclo, quedas relevantes na série vermelha e branca, sendo que a leucopenia leva o paciente a estar mais suscetível a infecções. Alguns dias aproximadamente, perto do próximo processo quimioterápico, os exames apresentar relativa melhora.

Alterações nas enzimas hepáticas podem ser por consequência do tratamento, todavia neste caso também há a possibilidade de ser ocasionado a nódulos metastáticos no fígado. A acentuada icterícia foi consequência do linfoma estar obstruindo a cabeça do pâncreas.

Assim, apesar de não ter uma causa específica para o surgimento do LNH há estudos de que alguns dos fatores de risco para esta doença é a exposição a componentes químicos como herbicidas e pesticidas, utilizados durante boa parte da vida do paciente.

Referências bibliográficas

www.cccancer.net/downloads/linfoma.net

www.inca.gov.br

<http://www.einstein.br/Ensino/eventos/Documents/linfoma-difuso-de-grandes-celulas-b.pdf>

http://www.abrale.org.br/uploads/files/Os%20Linfomas%20Fase5%282012%29_Pd.pdf

<http://www. Roche.pt/sites-tematicos/linfomas/index.cfm/tratamentos/quimioterapia/tipos-quimioterapia/>

<http://www.cancerbio.com.br>

Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Doenças dos leucócitos, linfonodos e baço. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Patologia Estrutural e Funcional. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1996 557-97 e 452-53

Yarbro JW. The scientific basis of cancer therapy. In: The Chemotherapy Source Book, New York: Williams and Wilkins, pp.3-18

Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346(4):235-42.

Cheson BD, Hornin SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244-53. Erratum in: J Clin Oncol. 2000;18(11):2351.

Risco de linfoma não-Hodgkin resultante da exposição a solventes orgânicos: revisão de estudos epidemiológicos. *Cad. Saúde Pública* [online]. 1998, vol.14, suppl.3, pp. S41-S66. ISSN 0102-311X.

Mckeithan TW. Molecular biology of non-Hodgkin's lymphomas. *Sem Oncol* 1990;17:30-42.