

TIPOS DE DIAGNÓSTICO EM LINFOMAS DE HODGKIN E NÃO HODGKIN

Anaclaire Miari

Os Linfomas de Hodgkin e não Hodgkin apresentam algumas Características clínicas semelhantes, mas divergem na célula de origem, forma de apresentação, de tratamento e nos resultados do tratamento sendo assim suas formas de diagnóstico também se diferenciam.

Palavras chaves: *Diagnóstico, Linfoma de Hodgkin e Linfoma não Hodgkin.*

Introdução

Linfomas são Cânceres que se iniciam a partir da transformação de um linfócito no sistema linfático. O prefixo “linfo” indica sua origem a partir da transformação de um linfócito, e o sufixo “oma” é derivado da palavra grega que significa “tumor”. Os linfomas, inclusive o linfoma de Hodgkin, são resultados de um dano ao DNA de um linfócito. Esse dano ao DNA ocorre após o nascimento e representa, portanto, uma doença adquirida e não hereditária. Essa alteração ou mutação do DNA do linfócito gera uma transformação maligna: resulta no crescimento descontrolado e excessivo do linfócito, proporcionando uma vantagem competitiva aos linfócitos malignos e às células formadas a partir da multiplicação dos mesmos. O acúmulo dessas células em divisão resulta em massas tumorais nos linfonodos e em outros locais.

Os linfomas geralmente têm início nos linfonodos ou em aglomerados de tecidos linfáticos presentes em órgãos como o estômago e os intestinos. Em alguns casos, os linfomas podem envolver a medula óssea e o sangue: é possível que eles se disseminem para outros locais. As leucemias linfocíticas se originam e ocorrem principalmente na medula óssea, passando a seguir para o sangue. Elas podem se espalhar envolvendo os linfonodos.

Classificação

Tradicionalmente existem duas classificações para os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin.

1. OMS-Publicada pela Organização Mundial de Saúde em 2001. Desde 1995 os membros das sociedades européias e norteamericanas de hematopatologia tem colaborado na elaboração de uma nova classificação da Organização Mundial de Saúde que representa uma versão atualizada do sistema REAL (Revised European-American Lymphoma Classification). Ela procura classificar o linfoma de acordo com o tipo celular.
 - 1.1 De Células B
 - Linfoma Linfocítico de pequenas células/Leucemia Linfocítica Crônica
 - Leucemia Prolinfocítica B
 - Linfoma Linfoplasmocítico/Macroglobulinemia de Waldenström
 - Linfoma esplênico da zona marginal
 - Neoplasias dos plasmócitos
 - Mieloma múltiplo
 - Plasmocitoma
 - Doença de depósito de Imunoglobulina Monoclonal
 - Doença de cadeia pesada
 - Linfoma extranodal de célula B na zona marginal (MALT)
 - Linfoma nodal de células B na zona marginal
 - Linfoma Folicular
 - Linfomas de células do manto

- Linfoma difuso de grandes células B
- Linfoma Mediastinal (tímico) de células B grandes
- Linfoma Intravascular de células B grandes
- Linfoma primário
- Linfoma de Burkitt
- Granulomatose Linfomatóide

1.2 De Células T e NK (natural Killer)

- Leucemia prolinfocítica T
- Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
- Leucemia agressiva de células NK
- Leucemia / linfomas de células T no adulto
- Linfoma Extranodal células NK/T, tipo nasal
- Linfoma de células T, tipo enteropático
- Linfoma Hepatoesplênico de células T
- Linfoma Blástico de células NK
- Micoose fungóide / síndrome de Sézary
- Doenças Linfoproliferativas de células T CD30 positivo cutâneo primário
 - Linfoma primário cutâneo anaplástico de células grandes
 - Papulose linfomatóide
- Linfoma Angioimunoblástico de células T
- Linfoma periférico de células T , inespecífico
- Linfoma anaplástico de células grandes

1.3 Linfoma de Hodgkin

- Linfoma de Hodgkin nodular linfócito predominante
- Linfoma de Hodgkin clássico
 - Esclerose nodular
 - De Celularidade mista
 - Rica em linfócitos
 - Linfócito depletado ou não

1.4 Doenças Linfoproliferativas associadas à imunodeficiência

- Associada com doença imune primária
- Associada com o HIV
- Pós transplante
- Associada com terapia de Methotrexato

1.5 De Histiócitos e Células dendríticas

- Sarcoma Histiocítico
- Histiocitose de células de Langerhans
- Sarcoma de células de Langerhans
- Sarcoma de células Dendríticas / Tumor
- Sarcoma folicular de células dendríticas / tumor
- Sarcoma de células dendríticas , inespecífica

2. Working formulation, publicada em 1982 é uma classificação descritiva sendo usada mas em menor escala que a da OMS.

2.1 Baixo grau

- Leucemia linfocítica crônica, linfocítico pequeno
- Linfoma folicular, predominantemente pequeno de células clivadas
- Linfoma folicular, misturado (pequeno clivado e grandes células)

2.2 Alto grau

- Linfoma imunoblástico, de células grandes
- Linfoma linfoblástico
- Linfoma de Burkitt de células pequenas não clivadas

2.3 Miscelanea

- Composite
- Micoose fungóide
- Histiocítico
- Plasmocitoma Extramedular
- Inclassificável

Linfoma não Hodgkin

Diagnóstico Diferencial

A Sintomatologia de enfraquecimento geral, com febre, emagrecimento e palidez, costuma intensificar-se com a evolução da doença não tratada. As hemorragias não constituem sintomas frequentes, mas podem estar presentes e ser muito graves quando o tumor infiltra a medula óssea, evoluindo para a fase de disseminação sanguínea (linfoma leucemizado ou leucossarcoma).

É necessário ter em mente tais patologias ao ser feito o diagnóstico diferencial dos linfomas não Hodgkin.

Diagnóstico Laboratorial

Hemograma – conforme o grau de disseminação, pode haver amenia, leucopenia ou leucocitose e plaquetopenia. Plaquetopenia e anemia também aparecem quando as células linfomatosas já infiltraram a medula óssea. Nos linfomas disseminados de células grandes, estas são encontradas no sangue circulante em elevada porcentagem de casos. O número de células neoplásicas que circula varia, mas não é tão elevado como nas leucemias. O achado de células linfomatosas no sangue periférico e na medula óssea (mielograma) é importante para avaliar a disseminação do linfoma não Hodgkin, em casos de doença aparentemente localizada.

Mielograma- pode ser normal, mas com frequência há infiltração linfomatosa que, por si só, define doença disseminada.

Biópsia de Medula Óssea – é importante para localizar células neoplásicas. Estas dispõem-se em agrupamentos que lembram nódulos linfóides normais ou podem infiltrar de modo difuso, o parênquima medular. O estabelecimento de estágio não disseminado da doença exige a realização de biópsia óssea bilateral e seqüencial durante o tratamento.

Reações Citoquímicas – Toda vez que se encontra linfocitose no sangue e ou na medula óssea, com presença de blastos em maior ou menor porcentagem, suspeita-se de leucemia de tipo linfóide ou de linfoma leucemizado. Algumas reações citoquímicas são importantes para confirmar tal diagnóstico, como por exemplo a reação da peroxidase, a do Sudan black, a fosfatase ácida e a do PAS.

Imunofenotipagem – tanto a imunofluorescência como a imunocitoquímica se prestam para definir: se os linfócitos presentes no sangue, medula óssea, gânglios ou qualquer outro crescimento tumoral tem os mesmos marcadores imunológicos, ou seja, se pertencem ao mesmo clone ou qual o tipo de linfócitos proliferantes, T ou B, ou ainda se o tumor é da linhagem reticular. A imunofenotipagem é feita com os anticorpos monoclonais que detectam anticorpos de diferenciação celular e também pode ser feita em material medular ou ganglionar incluído em parafina ou em plástico, revelando positividade para anticorpos monoclonais anti-Igs ou anticadeias leves. Pela citometria de fluxo torna-se mais fácil a verificação de células linfomatosas no sangue, medula óssea e em material ganglionar.

Southern – Blot – A análise molecular se presta para evidenciar os arranjos genéticos dos genes de receptores de células T (TcR) ou das imunoglobulinas (Ig) para o diagnóstico de proliferação clonal. Rearranjos típicos de algumas formas de linfoma correspondem a anomalias citogenéticas bem definidas.

Reação em cadeia da Polimerase (PCR) – o uso desta técnica aumenta muito o rendimento da análise molecular, pois permite a amplificação da sequência de um determinado gene, por intermédio da ação catalisadora da polimerase.

Linfoma de Hodgkin

Diagnóstico Diferencial

A adenomegalia é a principal queixa do Linfoma de Hodgkin, estando presente em mais da metade dos casos como sintoma inicial. Pode ser acompanhada dos sintomas gerais de febre, emagrecimento e suores noturnos. A adenopatia cervical é a localização mais freqüente, seguida de aumento dos gânglios nas regiões axilar e inguinal. Em alguns casos, há adenomegalia generalizada já por ocasião da primeira consulta clínica. Na doença de Hodgkin, é característico o estado de imunodeficiência, que varia em grau conforme o caso. A doença progride com metástases que se propagam por duas vias, por contigüidade e por via sanguínea. No primeiro caso, a doença passa de um gânglio que é sede do linfoma para outro próximo a ele. Frequentemente, o ponto inicial é acometendo, enfim, órgãos infradiafragmáticos, como o baço. A invasão da medula óssea e do fígado demonstra que há uma via de disseminação hematogênica, o que também ocorre quando estruturas ou órgãos não-linfóides são afetados.

Diagnóstico Laboratorial

Hemograma – A anemia costuma estar presente em casos de doença avançada ou quando há hiperemólise. Os leucócitos são normais, mas pode haver leucopenia ou leucocitose. Um fator de mau prognóstico é a neutrofilia associada a linfopenia absoluta. As plaquetas raramente estão em número reduzido e não há blastos circulantes. As células de R-S muito raramente são vistas em esfregaços de sangue periférico.

Mielograma – costuma ser normal, mas as vezes mostra hiperplasia da série vermelha. A eosinofilia é achado freqüente, porém as células de R-S aparecem mais raramente.

Punção-Biópsia de Gânglio Linfático – a punção de linfonodo pode ser realizada com agulha fina já na primeira consulta do paciente. Trata-se de método de exploração inócua que muitas vezes fornece dados importantes para o diagnóstico diferencial. O encontro de células R-S, de aspecto típico, faz o diagnóstico do linfoma de Hodgkin. Outras vezes, o achado de material purulento, com bactérias ou fungos pode afastar a suspeita de linfoma. A punção-biópsia não dispensa a realização da biópsia.

Biópsia de Glânglio Linfático – na maioria dos casos se faz o diagnóstico.

Biópsia de Medula Óssea – presta-se para estadiar o linfoma. A presença de tecido granulomatoso com células R-S, faz o diagnóstico de estágio IV da doença. Pode haver ou não aumento de tecido fibroso.

Testes Imunológicos – os testes cutâneos para pesquisa da imunidade celular costumam estar alterados quando a doença é ativa e disseminada. Eles costumam normalizar-se durante as remissões.

Outros testes laboratoriais – é importante que se faça a avaliação global das condições clínicas antes do início da terapêutica. Exames de hemossedimentação, dosagem das proteínas séricas, eletroforese de proteínas, lactodesidrogenase, mucoproteínas, provas funcionais do fígado (transaminases) , fosfatase alcalina no soro, testes de função renal , exames de fezes e de urina devem ser requisitados.

Estudo por técnicas de imagem em linfomas de Hodgkin e não Hodgkin

Cabe salientar a importância dos métodos de avaliação por imagem. Em primeiro lugar, tanto a tomografia computadorizada quanto a ultrassonografia são métodos corriqueiramente empregados para localizar lesões e guiar biópsias. Lesões superficiais são acessíveis a ultrassonografia, ao passo que em lesões mais profundas a tomografia computadorizada é o método de escolha. O desenvolvimento de aparelhos menores e abertos de ressonância magnética possibilitou a realização de procedimentos intervencionistas por este método, o que no Brasil ainda não é uma realidade. Em segundo lugar, no controle evolutivo das lesões, deve-se dar preferência ao mesmo método de avaliação por imagem empregado no pré-tratamento para melhor acompanhamento da dimensão e da proliferação das lesões. O controle evolutivo feito por ultrassonografia , tomografia computadorizada ou por ressonância magnética, baseia-se na variação da morfologia, do conteúdo e das dimensões de uma lesão específica de um exame antigo para o outro mais recente. A ressonância magnética, por vezes, pode prover informações clínicas a respeito de uma lesão, mas sua sensibilidade é relativamente baixa. Interessantes resultados vem sendo obtidos nos controles evolutivos realizados com FDG-PET, no sentido de distinguir fibrose de tecido tumoral remanescente em pacientes com massas residuais vistas aos exames radiológicos. Deve-se ressaltar o achado de falso-positivos com FDG-PET quando da presença de processo inflamatório. Já existe há alguns anos um sistema de software que sobrepõe as imagem de tomografia computadorizada ou ressonância magnética com imagens de medicina nuclear, obtidas em suas respectivas salas de exames, no sentido de tornar mais eficiente os achados de exames desses métodos nos controles evolutivos. Mais recentemente, desenvolveu-se o PET-CT, que une em um só aparelho as duas modalidades.

Referências Bibliográficas

- 1- www.inca.gov.br
- 2- www.socbrascan.br
- 3- www.anatpat.unicamp.br
- 4- www.wikipedia.org
- 5- Lorenzi T.F.; D'amico E.; Daniel M.M.; Silveira P.A.A.; Buccheri V. Manual de Hematologia propedêutica e clínica, 393-435 e 614-619, 2003.
- 6- Moura R.A.; Wada C.S.; Purchio A.; Almeida T.V.; Técnicas de Laboratório, 317-332, 2005.