

LINFOMAS

AYLA LUCCHETTI ROCHA

RESUMO: O sistema linfático é composto por órgãos, vasos e tecidos linfáticos e pelos linfonodos, que se distribuem em posições estratégicas do corpo para ajudar a defendê-lo de infecções. Esse sistema produz e transporta os glóbulos brancos, células que combatem as infecções e participam do sistema de defesa do organismo. O linfoma ocorre quando uma célula normal do sistema linfático se transforma, cresce sem parar e se dissemina pelo organismo. Os diversos tipos de linfomas têm comportamento e grau de agressividade diversos. Eles podem ser divididos em dois grandes grupos: linfoma de Hodgkin e linfoma de não-Hodgkin.

Palavras chave: linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin

INTRODUÇÃO

Linfócitos são células especializadas do sistema imunológico responsáveis pela produção de anticorpos (linfócitos B), pelo controle do sistema imunológico e pelo ataque direto a células doentes/ infectadas (linfócitos T e NK). Estas células podem multiplicar-se normalmente frente a estímulos infecciosos ou inflamatórios, provocando aumento reacional de órgãos do sistema linfático, como os linfonodos, amígdalas e baço. Entretanto, o organismo dispõe de mecanismos de auto-controle e, cessado o estímulo, estes órgãos tendem a regredir, voltando ao seu tamanho original. Quando estas células sofrem dano em seu material genético e perdem este auto-controle, podem multiplicar-se desordenadamente podendo formar tumorações nestes órgãos e infiltrações em outros órgãos fora do sistema linfático (extra nodais), caracterizando a doença denominada de linfoma.

Os linfomas são neoplasias das células dos tecidos linfáticos, isto é, da célula primitiva do sistema linforreticular, do *linfócito* e do *histiócito*. Com raras exceções, em cada linfoma há somente a proliferação de um único tipo celular. O linfoma inicia-se mais comumente em um linfonodo. Entretanto, muitas vezes ele também se inicia no tecido linfóide do trato alimentar – por exemplo, no tecido linfóide faríngeo ou da parede do estômago ou intestino. Ocasionalmente, pode se originar em outros locais extranodais, tais como ovário, tireóide ou glândulas salivares.

Caracterizam-se por proliferação atípica e clonal de populações celulares que guardam semelhanças morfológicas, imunológicas e funcionais com as células normais a partir das quais foram originadas.

A incidência de LH e LNH é de 8% de todas as doenças malignas, entretanto esses linfomas são potencialmente curáveis. A extensão da doença é o fator mais importante que influencia a remissão e a sobrevida dos pacientes.

Os linfomas representam a sétima causamais comum de mortes nos Estados

Unidos. Oitenta por cento dos pacientes se apresentam ao médico com linfadenopatia superficial, geralmente localizada no pescoço e com menor frequência na axila e na região inguinal.

Os linfomas podem ser classificados em 2 grandes grupos: Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma Não Hodgkin (LNH), em homenagem a Thomas Hodgkin, que em 1832 descreveu pela primeira vez o tumor dos sistema linfático.

Classificação:

- 1. Linfoma de Hodgkin (LH):** O gânglio apresenta-se com pleomorfismo celular, além do predomínio de uma célula típica (célula de Reed-Stenberg) existe uma miscelânea de células como linfócitos, histiócitos e plasmócitos e diferentes fases de evolução.
- 2. Linfoma não Hodgkin (LNH):** Onde ocorre o predomínio de apenas um tipo celular (linfócito ou histiócito), podendo invadir o sangue periférico e confundir-se com algumas leucemias linfóides.

DESENVOLVIMENTO

Linfomas constituem o terceiro câncer mais comum na infância. Dividem-se em linfoma de Hodgkin, que recebeu este nome por causa do dr. Thomas Hodgkin, que foi o primeiro a diagnosticá-la em 1832, todos os outros tipos de linfoma são chamados de linfomas não-Hodgkin. Os dois tipos são diferentes em termos de comportamento, patologia, capacidade de se disseminar e resposta ao tratamento. A incidência de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin é praticamente igual em crianças e jovens abaixo dos 20 anos. Os linfomas não-Hodgkin tendem a aparecer em crianças mais novas, enquanto a doença de Hodgkin é mais comum em crianças maiores e adolescentes

LINFOMA DE HODGKIN (LH)

O linfoma de Hodgkin (LH), define-se como uma neoplasia do tecido linfóide caracterizada pela presença de células de Reed-Sternberg e/ou células de Hodgkin, inseridas num contexto inflamatório característico, constituído por estroma, linfócitos, histiócitos, eosinófilos e monócitos. Geralmente ocorre em tecido ganglionar ou, mais raramente, em tecido extra-ganglionar, nomeadamente a medula óssea, pulmão ou osso.

As células de Reed-Sternberg constituem apenas 1 a 2% da população total de células¹. São células linfóides, que apresentam um núcleo multilobulado, com nucléolos eosinofílicos exuberantes. Ao contrário, as células de Hodgkin apresentam um núcleo unilobulado. Aceita-se hoje serem células de Reed-Sternberg, visualizadas num plano diferente, que apenas evidencia um lobo do núcleo.

Esta doença pode ocorrer em qualquer faixa etária; no entanto, é mais comum na idade adulta jovem, dos 15 aos 40 anos, atingindo maior frequência entre 25 a 30 anos. A incidência de novos casos permaneceu estável nas últimas cinco décadas, enquanto a mortalidade foi reduzida em mais de 60% desde o início dos anos 70

devido aos avanços no tratamento. A maioria dos pacientes com Doença de Hodgkin pode ser curada com tratamento atual.

É o tumor que mais progrediu em termo de cura com o avanço do tratamento quimioterápico e radioterápico nas últimas 4 décadas, com uma taxa de curabilidade de aproximadamente 80% dos casos, isto é, a grande maioria dos pacientes diagnosticados como LH ficarão curados com o tratamento disponível atualmente.

O linfoma de Hodgkin é dividido em quatro categorias:

1. *Predominância linfocitária*

A biópsia revela uma proliferação de linfócitos, mais um grau variável de proliferação histiocítica reacional. Tanto fibrose como a necrose, quando observadas, são escassas. As células de Reed-Sternberg são raras. Este tipo apresenta um bom prognóstico.

2. *Celularidade mista*

Observa-se na biópsia uma lesão polimorfa intermediária, caracterizada por um número variável de linfócitos e histiócitos reacionais; ir neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas, por pequenos focos de necrose, pequena ou moderada fibrose, que se apresenta desordenada e sem a formação de colágeno. As células de Reed-Sternberg podem ser facilmente reconhecidas. Este tipo histológico reflete uma resistência diminuída do hospedeiro e apresenta um prognóstico intermediário.

3. *Depleção linfocitária*

A biópsia revela que os elementos celulares normais do linfonodo encontram-se substituídos por 1 ou 2 padrões, ou pela associação de ambos.

a. *Fibrose difusa*

O gânglio é substituído por tecido conectivo fibrilar e pouco celular de distribuição desordenada, sem a formação de colágeno. É possível observar zonas de necrose focal e somente ilhotas esparsas residuais de linfócitos podem ser encontradas. As células de Reed-Sternberg são numerosas.

b. *Reticular*

Observam-se camadas ou conglomerados de células de Reed-Sternberg e outros histiócitos neoplásicos. Esta lesão denominava-se antigamente sarcoma de Hodgkin e é indistinguível do linfoma histiocítico pleomórfico.

A depleção linfocitária significa que a resistência do hospedeiro é baixa, e conseqüentemente, associada a um mal prognóstico.

4. *Esclerose nodular*

Esta variante comum da doença de Hodgkin – que freqüentemente se apresenta com massa no mediastino superior em mulher jovem – é caracterizada por nódulos de tecido linfóide separados por faixas ordenadas de tecido conectivo colagenoso. As células de Reed-Sternberg típicas podem ser difíceis ou impossíveis de se encontrar, e nesta exceção o diagnóstico de Hodgkin pode ser feito na ausência destas células.

À medida que progride a esclerose nodular, podem ser encontrados eosinófilos, granulócitos, e pequenos focos de necrose em alguns gânglios. Outros gânglios tornam-se às vezes completamente esclerosados, e um ou outro gânglio pode conter pequenos grumos de células de Reed-Sternberg típicas. Assim, na categoria da esclerose nodular pode-se encontrar a gama evolutiva da enfermidade descrita pelas três categorias precedentes. Devido à sua tendência à disseminação por contigüidade, a esclerose nodular freqüentemente apresenta um bom prognóstico.

Sintomas

A Doença de Hodgkin pode surgir em qualquer parte do corpo, e os sintomas da doença dependem da sua localização. Caso desenvolva-se em linfonodos que estão próximos à pele, no pescoço, axilas e virilhas, os sintomas provavelmente incluirão a apresentação de linfonodos aumentados e indolores nestes locais. Se a doença ocorre na região do tórax, os sintomas podem ser de tosse, "falta de ar" (dispnéia) e

dor torácica. E quando se apresenta na pelve e no abdome, os sintomas podem ser de plenitude e distensão abdominal.

Outros sintomas da Doença de Hodgkin incluem febre, fadiga, sudorese noturna, perda de peso, e prurido ("coceira na pele").

LINFOMA NÃO-HODGKIN

Os linfomas não-Hodgkin constituem proliferações clonais geralmente de células B que ocorrem nos órgãos linfóides. Frequentemente estão relacionados com alterações citogenéticas que resultam na perda de controle do ciclo celular.

O LNH é a 6ª causa mais frequente de câncer, correspondendo a aproximadamente 4% de todos os cânceres e 70% de todos os linfomas.

Caracteriza-se por padrão de disseminação não contíguo, sendo frequentemente diagnosticado como "doença disseminada". Apresenta freqüente envolvimento de órgãos extra nodais e menor curabilidade quando comparado ao LH, sendo em torno de 40-50% dos casos.

Os Linfomas Não-Hodgkin são, de fato, um grupo complexo de quase 40 formas distintas desta doença. Após o diagnóstico, a doença é classificada de acordo com o tipo de linfoma e o estágio em que se encontra (sua extensão). Estas informações são muito importantes para selecionar adequadamente a forma de tratamento do paciente, e estimar seu prognóstico.

Os Linfomas Não-Hodgkin são agrupados de acordo com o tipo de célula linfóide, se linfócitos B ou T. Também são considerados tamanho, forma e padrão de apresentação na microscopia. Para tornar a classificação mais fácil, os linfomas podem ser divididos em dois grandes grupos: indolentes e agressivos.

Os linfomas indolentes têm um crescimento relativamente lento. Os pacientes podem apresentar-se com poucos sintomas por vários anos, mesmo após o diagnóstico. Entretanto, a cura nestes casos é menos provável do que nos pacientes com formas agressivas de linfoma. Esses últimos podem levar rapidamente ao óbito se não tratados, mas, em geral, são mais curáveis. Os linfomas indolentes

correspondem aproximadamente a 40% dos diagnósticos, e os agressivos, aos 60% restantes.

Sintomas

- Aumento dos linfonodos do pescoço, axilas e/ou virilha;
- Sudorese noturna excessiva;
- Febre;
- Prurido (coceira na pele);
- Perda de peso inexplicada

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Para o diagnóstico de linfomas, é necessária a realização de biópsia, ou seja, a retirada cirúrgica de um fragmento de tecido para exame ao microscópio

Em algumas situações, porém, há necessidade de procedimentos cirúrgicos mais invasivos para obter o diagnóstico. É o caso de doentes que só apresentam gânglios tumorais em regiões pouco acessíveis, por exemplo o mediastino ou o abdômen.

Comprovada a existência de tumor, torna-se necessário saber sua extensão (ou seu estadiamento). Existem quatro estádios nos linfomas, numerados progressivamente de acordo com o grau de disseminação:

Estádio 1: corresponde a acometimento de uma única área de linfonodos ou estrutura linfóide (ex: baço);

Estádio 2: acometimento de duas ou mais áreas de linfonodos contidas do mesmo lado do diafragma que se encontra na base da caixa torácica;

Estádio 3: acometimento de áreas de linfonodos localizadas acima e abaixo do diafragma;

Estádio 4: acometimento de uma ou mais estruturas não linfonodais (ossos, pulmão, fígado e medula óssea).

Para a verificação da extensão de linfomas, alguns exames de sangue e também de imagem são utilizados como raio-x, tomografia computadorizada, cintilografia e PET CT.

Fatores de Risco

Os poucos conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de Linfomas Não-Hodgkin são:

- **Sistema imune comprometido** - Pessoas com deficiência de imunidade, em consequência de doenças genéticas hereditárias, uso de drogas imunossupressoras e infecção pelo HIV, têm maior risco de desenvolver linfomas. Pacientes portadores dos vírus Epstein-Barr, HTLV1, e da bactéria *Helicobacter pylori* (que causa úlceras gástricas), têm risco aumentado para alguns tipos de linfoma;
- **Exposição Química** - Os Linfomas Não-Hodgkin estão também ligados à exposição a certos agentes químicos, incluindo pesticidas, solventes e fertilizantes. Herbicidas e inseticidas têm sido relacionados ao surgimento de linfomas em estudos com agricultores e outros grupos de pessoas que se expõem a altos níveis desses agentes químicos. A contaminação da água por nitrato, substância encontrada em fertilizantes, é um exemplo de exposição que parece aumentar os riscos para doença;
- **Exposição a altas doses de radiação.**

Tratamento

Quimioterapia

A quimioterapia refere-se a um tratamento realizado com drogas isoladas ou em associação, que atuam em diferentes fases da divisão celular ou síntese de proteínas essenciais. O intuito é o de destruir as células tumorais ou impedir o seu crescimento/ multiplicação levando a remissão da doença completa (ausência de qualquer sinal/ sintoma da doença). Podem ser administrados por diferentes vias – via oral, endovenosa, subcutânea, intramuscular, intratecal (líquor), entre outros.

Apresentam a desvantagem de não ter ação específica contra a célula tumoral oferecendo, conseqüentemente, toxicidade às células do nosso organismo, que normalmente multiplicam-se rapidamente, como as do tubo digestivo, folículo piloso (queda de cabelos), medula óssea (células sanguíneas – anemia, plaquetopenia, leucopenia), entre outros.

Radioterapia

A radioterapia é uma modalidade de tratamento que utiliza radiações ionizantes (ondas de alta energia) através de fonte externa (teleterapia) ou interna (braquiterapia) para a destruição ou diminuição do crescimento das células tumorais. A radiação afeta o material genético das células tumorais atingindo diretamente o mecanismo de divisão celular. Há necessidade de um planejamento cuidadoso da dose e da área que deve ser submetida a radiação para minimizar os efeitos adversos sobre os órgãos vizinhos. Pode ser utilizada isoladamente ou associada à quimioterapia, geralmente em doenças localizadas (estadiamento I e II), embora também possa ser utilizada como consolidação após quimioterapia em regiões com grande massa tumoral mesmo em estadiamento avançado. Apesar do planejamento cuidadoso, a radiação pode atingir tecidos adjacentes, causando efeitos adversos como queimaduras de pele, boca seca, feridas na boca (mucosite), dificuldade de deglutição, náuseas, diarreia, dor para urinar, diminuição das células sanguíneas, dependendo da área irradiada.

Transplante de medula óssea

Outra modalidade terapêutica é o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), que utiliza quimioterapia em altas doses, combinadas ou não à radioterapia com o intuito de intensificação do tratamento para eliminação de células tumorais. Em conseqüência da utilização de altas doses de quimioterapia, ocorre uma toxicidade intensa sobre as CTH da medula óssea, com falência da produção de células sanguíneas, sendo necessário o resgate com infusão de CTH de fonte autóloga (do próprio paciente) ou alogênica (de doador aparentado ou não). No

transplante autólogo, as CTH são previamente coletadas por aférese (semelhante a procedimento realizado em banco de sangue para coleta de alguns hemocomponentes), após estímulo adequado com fator de crescimento de colônia de granulócitos ou, naqueles que não conseguem por este método, através de punção e aspiração de medula óssea em centro cirúrgico (minoridade dos casos). No transplante alogênico, o procedimento é semelhante, porém as CTH são coletadas de doador sadio compatível para os testes de HLA (Antígeno Leucocitário Humano), aparentado ou não. Em geral, oferece maior risco de complicações do que no transplante autólogo pela possibilidade de desenvolvimento da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), situação na qual a nova imunidade produzida pelas CTH do doador reconhece o próprio organismo do receptor como estranho, atacando-o.

Um dos maiores avanços no tratamento de linfoma não-Hodgkin nos últimos anos foi o desenvolvimento dos anticorpos monoclonais, uma forma de imunoterapia. Os anticorpos monoclonais são substâncias desenvolvidas com ação específica direcionada contra os marcadores das células tumorais, tendo efeito semelhante a uma “arma teleguiada”, quando comparada a quimioterapia convencional conhecida como “bomba com efeito de massa”.

CONCLUSÕES

Os linfomas quando descobertos precocemente tem grande chance de cura, portanto é necessário estar atento aos gânglios do pescoço, virilha, axilas, pelve, abdômen e tórax, locais estes mais comuns para o desenvolvimento da doença.

Hoje, entre 80 e 90% dos linfomas de Hodgkin podem ser curados com quimioterapia. Já os não-Hodgkin podem ser mais agressivos e causar a morte de um paciente em menos de três meses.

Sintomas como perda de peso inexplicável, sudorese noturna, febre e prurido podem ser manifestações iniciais no desenvolvimento de linfomas, devendo o indivíduo procurar o médico.

O que já se sabe de forma consistente é que pessoas com imunodepressão (baixa imunidade), seja congênita ou adquirida (pela infecção pelo vírus HIV ou HTLV, por exemplo), têm maior propensão a desenvolver linfomas. Também já houve associação com algumas bactérias como *Helicobacter Pylori* (que vive no muco que reveste a superfície do estômago). Exposição à agente químicos e radioativos também contribuem para o desenvolvimento.

Tratamentos como quimioterapia e radioterapia podem minimizar ou levar à cura da doença, dependendo do tipo de linfoma e de sua disseminação. Imunoterapia (anticorpos clonais) e transplante de células-tronco hematopoéticas são outras modalidades terapêuticas, mais recentes, utilizadas no tratamento dos linfomas.

Referências bibliográficas

Massumoto, Celso; Inaoka, Riguel Jun **Novidades no tratamento de linfoma**, 2006.

Rapaport, Samuel I. **Introdução à Hematologia**, 1990.

Byrd Stuart Leavell, M.D.; Oscar Andreas Thorup, Jr., MD **Hematologia Clínica**, 1976.

Andrade A. Oliveira, Maria Regina , **Hematologia Básica**, 2003.

Naoum, Flávio Augusto; Naoum, Paulo César , **Hematologia Laboratorial Leucócitos**, 2010.

Machado, Mariana et al , **Conceitos atuais**

Ataliba Caldas, Flávio Augusto et.al **Análise de achados de imagem e alterações clínicas em pacientes com linfoma**

Hamerschlak, Nelson **Temas em psico-oncologia**, 2008

Instituto Nacional do Câncer (INCA), **Linfoma não hodgkin**. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma_ao_hodgkin Acessado em 29.mai.2011.

Bigni, Ricardo **Linfoma não-Hodgkin**. Disponível em: <http://www.ici-rs.org.br/sobre-a-doenca/tipos-de-cancer/linfomas>. Acessado em 03.julho.2011.

