



ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP
NUBIA CRISTINA FERREIRA

LINFOMA DE HODGKIN

CAMPESTRE

2015



ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP
NUBIA CRISTINA FERREIRA

LINFOMA DE HODGKIN

Professores:

Dr. Paulo César Naoum

Dr. Flávio Augusto Naoum

CAMPESTRE

2015

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	3
LINFOMA DE HODGKIN.....	4
PATOGENIA.....	5
SINTOMAS.....	6
DIAGNÓSTICO.....	7
TRATAMENTO.....	9
PROGNÓSTICO E EFEITOS TARDIOS DO LINFOMA DE HODGKIN.....	11
REFERÊNCIAS.....	12

INTRODUÇÃO

Os linfomas são um grupo heterogêneo de doenças causadas por linfócitos malignos que geralmente se acumulam nos linfonodos e produzem o quadro clínico característico de linfonodopatia. A Doença, ou Linfoma de Hodgkin, é uma forma de câncer que se origina nos linfonodos (gânglios) do sistema linfático, um conjunto composto por órgãos, tecidos que produzem células responsáveis pela imunidade e vasos que conduzem estas células através do corpo.

O sistema linfático corresponde a uma das defesas do corpo contra infecções e doenças, sendo constituído por um conjunto de células (conhecidos por linfócitos) e canais que percorrem toda a extensão do nosso corpo, por onde passa um líquido chamado linfa.

É uma doença linfoproliferativa maligna que usualmente manifesta-se como linfonodomegalia em região cervical, principalmente em adultos jovens.

A Doença de Hodgkin (ou também chamada Linfoma de Hodgkin) é uma das formas de câncer com melhor resposta ao tratamento, sendo que a taxa total de cura é altamente estimada em 75%. Noventa por cento de todas as pessoas diagnosticadas com a doença em estágio inicial e cerca de mais de 50% daqueles com um estágio mais avançado, estão vivendo mais de 10 anos após o tratamento sem qualquer sinal aparente de recaída.

LINFOMA DE HODGKIN

É uma forma de câncer se origina nos linfonodos do sistema linfático, que inclui principalmente os gânglios linfáticos, baço e amígdalas. Os gânglios linfáticos armazenam linfócitos, que são um tipo de glóbulo branco, responsável por combater infecções. A doença surge quando um linfócito se transforma em célula maligna e, de forma descontrolada, começa a crescer e se disseminar. Há dois tipos de linfócitos, chamados de linfócitos B (ou células B) e linfócitos T (ou células T). O linfoma de Hodgkin foi assim chamado devido à descrição feita por Thomas Hodgkin, em 1832. Quarenta anos mais tarde, um novo conceito de linfoma de Hodgkin foi proposto por Virchow, Cohnheim e Billroth, três proeminentes médicos do final do século 19. A enfermidade foi chamada de Doença de Hodgkin por aproximadamente 170 anos, quando foi então oficialmente alterada para linfoma de Hodgkin, após evidências suficientes que indicava a origem do câncer a partir do linfócito.

Os linfomas são divididos em linfoma (doença) de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin, com base na presença histológica de células de Reed-Stenberg (RS) no linfoma de Hodgkin.

No desenho abaixo podemos identificar os locais onde podem ocorrer o linfoma de Hodgkin:

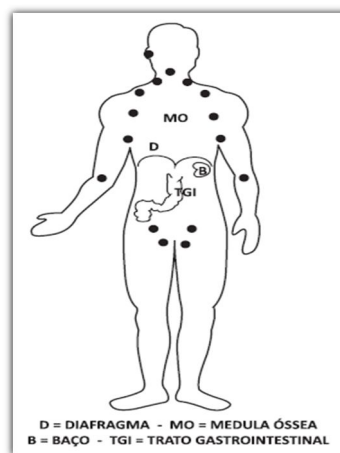


Fig. 1 – Locais onde pode ocorrer o Linfoma de Hodgkin

PATOGENIA

A doença de Hodgkin é um linfoma no qual são encontradas células RS. Aparentemente, as células RS características e as células mononucleares anormais associadas são neoplásicas, enquanto as células inflamatórias associadas são reativas.

Segundo Hoffbrand, sabe-se que a maior parte dos casos de linfoma de Hodgkin ocorre quando uma célula de defesa, chamada de linfócito B, desenvolve uma mutação em seu DNA:

Estudos de rearranjo gênico de imunoglobulina sugerem que a célula RS é de linhagem linfóide B com gene de imunoglobulina deformado por mutações que impedem a síntese de toda a expansão d imunoglobulina. O genoma do vírus Epstein-Barr (EBV) foi detectado em 50% ou mais dos casos no tecido Hodgkin, mas seu papel na patogenia é incerto. (HOFFBRAND,2008, p.207)

Assim essa mutação faz com que as células acabem dividindo muito rapidamente e dessa maneira continuam a viver – diferente de uma célula normal, que naturalmente morreria. Com esse processo diferenciado, o sistema linfático logo passa a ter um amontoado de células mutantes e anormalmente grandes, que ocupam o espaço que poderia ser de células saudáveis, causando, assim, os sinais e sintomas característicos do linfoma de Hodgkin.

A doença pode surgir em qualquer idade, embora seja rara em crianças e possua um pico de incidência em adultos jovens. Nos países desenvolvidos a relação entre adultos jovens e crianças e entre tipo esclerose nodular e outros tipos é alta. Existe a predominância no sexo masculino de quase 2:1.

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.

Conforme a média das taxas brutas encontradas nos 17 Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) do Brasil que possuem mais de 3 anos de informações consolidadas, estima-se que o número de casos novos (incidência) de Linfomas de Hodgkin para o Brasil em 2009 será de aproximadamente 1.600 para o sexo masculino e 1.270 para o sexo feminino no ano de 2009.

SINTOMAS

O sintoma inicial mais comum do linfoma de Hodgkin é o aumento indolor e perceptível dos linfonodos, ou seja, o surgimento de caroços no pescoço, axilas ou virilha. Mas há também aumento na porção superior do peito, interior do peito (mediastino) e abdômen. O envolvimento de linfonodos em outros locais ocorre com menor frequência. Outros sintomas incluem febre, suores noturnos (que geralmente obrigam o doente a trocar a roupa de cama), perda de peso sem motivo (pelo menos 10% do peso ao longo de seis meses sem dieta) e coceira na pele.

Quando o linfoma de Hodgkin afeta os gânglios linfáticos do peito, o inchaço desses gânglios pode comprimir a traqueia e causar tosse, falta de ar e dor torácica. Além disso, o baço também pode aumentar (esplenomegalia).

Os sintomas mais comuns podem ser os seguintes: grande parte dos pacientes possuem volume assimétrico de linfonodos periféricos, que não tem dor espontânea e nem à palpação, sendo firmes, separados e possuem consistência de borracha. Os Linfonodos Cervicais são envolvidos em 60 a 70% dos casos, axilares em cerca de 10 a 15% e inguinais, em 6 a 12%. Em alguns casos, o tamanho dos linfonodos diminui e aumenta de modo espontâneo. Eles ainda podem se fundir. Tipicamente a doença localiza-se, em início em uma única região de linfonodos periféricos, e sua progressão posterior é por contiguidade dentro do sistema linfático. Linfonodos retroperitoneais com frequência também estão envolvidos, mas, via de regra, são diagnosticados apenas por tomografia computadorizada (TC).

Podemos observar na Figura 2 abaixo o linfonodopatia cervical em um paciente:

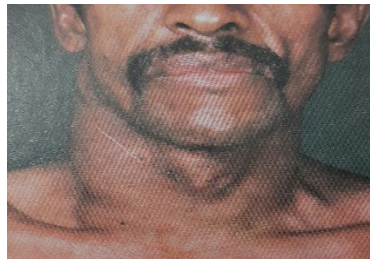


Fig.2 Linfonodopatia cervical em paciente com doença de Hodgkin.

Ocorre esplenomegalia clínica durante a evolução da doença em 50% dos casos. O aumento do baço raramente é maciço. Pode haver envolvimento hepático com hepatomegalia. É encontrado envolvimento do mediastino no início em 6 a 11% dos casos. Essa é uma característica do tipo esclerose nodular, em particular em mulheres jovens. Também pode haver derrame e obstrução da veia cava superior. A Doença de Hodgkin cutânea ocorre como complicação tardia em cerca de 10% dos casos. Outros órgãos, por exemplo medula óssea, trato gastrintestinal, ossos, pulmões, medula espinhal e cérebro) também podem ser envolvidos mesmo no início, mas isso é incomum.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito por exame histológico do linfonodo excisado. A célula de Reed-Sternberg (RS) distintiva, multinucleada, é fundamental para o diagnóstico dos quatro tipos clássicos e as células mononucleares de Hodgkin também são parte do clone maligno. Como pode ser observado na figura 3 abaixo:

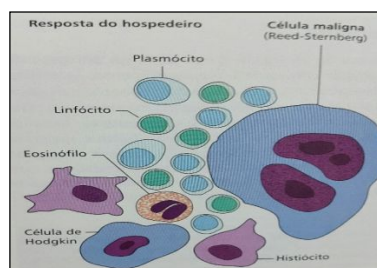


Fig. 3 – Representação diagramática das diferentes células observadas na histologia da doença de Hodgkin

Utilizam-se vários tipos de exames para diagnosticar Doença de Hodgkin. Estes procedimentos permitem determinar seu tipo específico, e esclarecer outras informações úteis para decidir sobre a forma mais adequada de tratamento. A biópsia é considerada obrigatória para o diagnóstico de Doença de Hodgkin. Durante o procedimento, remove-se uma pequena amostra de tecido para análise, em geral um gânglio linfático aumentado. Existem vários tipos de biópsia:

- Biópsia excisional ou incisional - o médico, através de uma incisão na pele, remove um gânglio inteiro (excisional), ou uma pequena parte (incisional);
- Biópsia de medula óssea - retira-se um pequeno fragmento da medula óssea através de agulha. Esse procedimento não fornece diagnóstico da Doença de Hodgkin, mas é fundamental para determinar a extensão da disseminação da doença;

Também são necessários exames de imagem para determinar a localização das tumorações no corpo. Radiografias são empregadas para detectar tumores no tórax; usando-se Tomografia Computadorizada, são obtidas imagens detalhadas do corpo sob diversos ângulos. Já a Ressonância Magnética utiliza ondas magnéticas e de rádio para produzir imagens de partes moles e órgãos; e na Cintigrafia com Gálio, uma substância radioativa, ao ser injetada no corpo do paciente é atraída para locais acometidos pela doença.

Além disso, são utilizados outros tipos de exames que ajudam a determinar características específicas das células tumorais nos tecidos biopsiados. Estes testes incluem: Estudos de citogenética para determinar alterações cromossômicas nas células; Imunohistoquímica, na qual anticorpos são usados para distinguir entre vários tipos de células cancerosas; Estudos de genética molecular, que são testes de DNA e RNA altamente sensíveis para determinar traços genéticos específicos das células cancerosas.

TRATAMENTO

O tratamento clássico da Doença de Hodgkin, em geral, consiste de poliquimioterapia, com ou sem radioterapia. Dependendo do estágio da doença no momento do diagnóstico, pode-se estimar o prognóstico do paciente com o tratamento. O esquema de quimioterapia utilizado de rotina no INCA é denominado ABVD. Para os pacientes que sofrem recaídas (retorno) da doença, são disponíveis alternativas, dependendo da forma do tratamento inicial empregado. As formas empregadas usualmente, e com indicações relativamente precisas, são o emprego de poliquimioterapia e do transplante de medula.

Após o tratamento a radioterapia e os esquemas de quimioterapia empregados regularmente trazem riscos para os pacientes após o tratamento. Entre os mais importantes estão o desenvolvimento de outros tipos de câncer (mama, pulmão, tireóide, linfomas e leucemias) e possível infertilidade. No entanto, estes riscos não são suficientemente grandes a ponto de se questionar o uso dessas formas de tratamento, visto que a Doença de Hodgkin é curável se tratada adequadamente. Os pacientes devem ser seguidos continuamente após o tratamento, com consultas periódicas cujos intervalos podem ir aumentando progressivamente.

RADIOTERAPIA

Os pacientes com doença de Hodgkin no estágio I e IIA podem ser curados apenas com radioterapia. Uma dose de 4.000rad (40Gy) é capaz de destruir tecido de Hodgkin em linfonodos em cerca de 80% desses pacientes. Técnicas melhoradas de radioterapia com alta voltagem permitem o tratamento de regiões de linfonodos acima ou abaixo do diafragma por “manto superior” único ou blocos “Y invertido”. A radioterapia também possui papel importante no tratamento de massas volumosas do tumor, como tumor mediastinal remanescente após quimioterapia e de depósitos dolorosos esqueléticos, linfonodais e de tecidos moles.

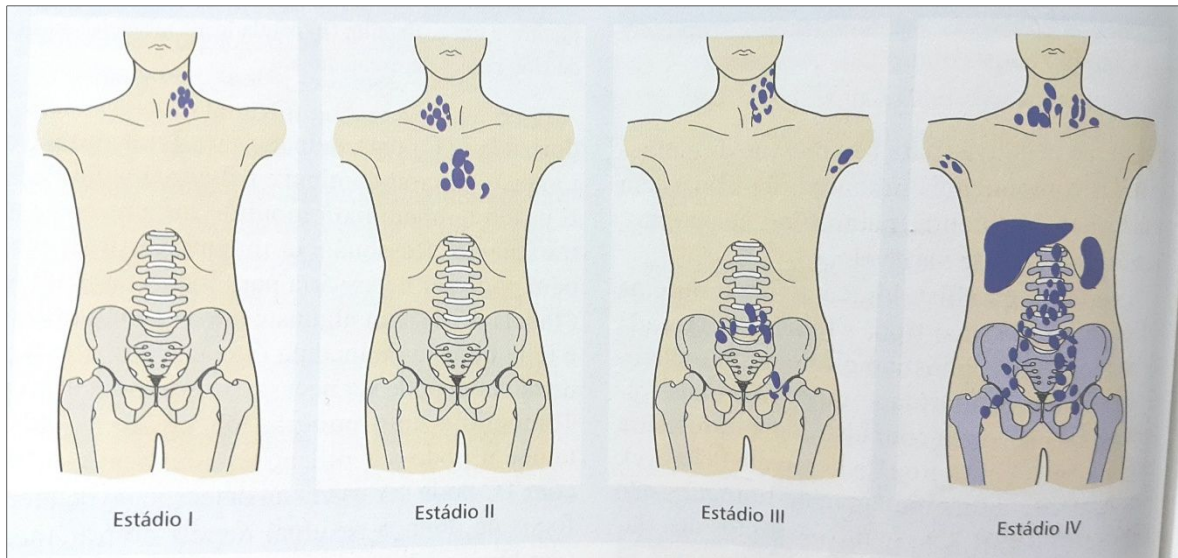


Fig. 4 – Estadiamento da doença de Hodgkin

No estágio I, há envolvimento de uma região de linfonodos. No estágio II, a doença envolve duas ou mais regiões de linfonodos confinadas em um lado do diafragma. No estágio III, a doença envolve linfonodos acima e abaixo do diafragma. No estágio IV, ocorre o desenvolvimento fora das regiões de linfonodos e doença difusa ou disseminada na medula óssea, no fígado e em outros locais extranodais. O número de todos os estádios é seguido da letra A ou B indicando ausência (A) ou presença (B) de um ou mais dos seguintes finais: febre inexplicável acima de 38°C, sudorese noturna, perda de mais de 10% de peso em seis meses. A extensão extranodal a partir de uma massa de linfonodos não avança o estágio

QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia é a utilização de um conjunto de medicamentos para combater o LH e é chamada de terapia sistêmica, ou seja, os medicamentos entram na corrente sanguínea e circulam por todo o corpo para alcançar e destruir células doentes. O tratamento é dado em ciclos e alterna um período de descanso para permitir ao corpo tempo para se recuperar. Cada ciclo de quimioterapia geralmente dura várias semanas e a maioria dos tratamentos é dada em regime de ambulatório. Alguns podem exigir internação. Vários medicamentos são combinados na quimioterapia para o linfoma de Hodgkin, porque diferentes drogas destroem as

células do câncer de maneiras diferentes. Estes são os mais comuns: Doxorubicina (Adriamicina®), Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina (DTIC®).

A Quimioterapia Cíclica é empregada nos estádios III e IV e, também, em pacientes nos estádios I e II com doença volumosa, sintomas B ou que sofram recidiva depois da radioterapia inicial. A combinação de adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD) atualmente é a mais usada. Ela substitui a terapia quádrupla clássica, com mustina, vincristina (Oncovin), procarbazina e prednisona (MOPP), que foi introduzida nos anos 1970, mas que tem maior probabilidade de causar esterilidade e leucemia secundária. Variantes desta, como ChIVPP, substituindo mustina por clorambucil ou ciclofosfamida, às vezes são usadas. É comum fazer seis ciclos de quimioterapia ou quatro após remissão completa. (HOFFBRAND, 2008, p.211)

PROGNÓSTICO E EFEITOS TARDIOS DO LINFOMA DE HODGKIN

As estatísticas relativas à sobrevida de cinco anos variam de 50% até mais de 90%, dependendo da idade, do estágio e da histologia. O acompanhamento a longo prazo de pacientes tem-se mostrado com uma carga considerável de doença tardia, após tratamento. Tumores malignos secundários, como câncer de pulmão e de mama parecem ser relacionados à radioterapia, enquanto mielodisplasia e leucemia mielóide aguda estão mais associadas ao uso de agentes alquilantes. Complicações não malignas incluem esterilidade, problemas intestinais, infarto do miocárdio e outras complicações cardíacas e pulmonares da radiação mediastinal e da quimioterapia. Esses aspectos são a principal razão para a atual pesquisa que surge na busca de regimes de tratamentos menos intensivos.

REFERÊNCIAS

BURTON, C. ELL, P. Linch D. The role of Pet imagining in lymphoma. BRJ Haematol 126, 2004. 772-84.

CARTWRIGHT, R.A. and Watkin G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. Hematol Oncol. 2004. 22, 11-26.

DIEHL V., Thomas R.K. Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma – diagnosis and treatment. 2004. 5,19-26.

HOFFBRAND, A. V., PETTIT, J. E. Fundamentos em hematologia. Tradução Renato Failace, 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 400p.

MANUAL DO PACIENTE – Linfoma de Hodgkin. Ed. Revisada. Rio de Janeiro. 01/2014.

THOMAS, R.K., Re D., Wolf J., Diehl, V. Part I. Hodgkin's Lymphoma: molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Lancet Oncol. 2004.5,11-8.

ZERIK, J.M., Mouncey, P., Hancock, B.W. Trials in advanced Hodgkin's disease: more than 30 years experience of the British National Lymphoma Investigation. Clin Lymphoma. 2004. 5,174-83.