



ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Hematologia e banco de sangue

Marina Politto

A LUTA CONTRA O LINFOMA DE HODGKIN

São Jose do Rio Preto – SP

2015

Introdução

Os linfomas correspondem a um dos vários tipos de câncer do sistema linfático.

Além do sistema cardiovascular (circulatório) para a circulação do sangue, o corpo humano possui outro sistema de fluxo de líquido: o sistema linfático.

O sistema linfático compreende o conjunto formado pela linfa, pelos vasos linfáticos e órgãos como os linfonodos, o baço, o timo, medula óssea, amígdalas e as tonsilas palatinas. A linfa é um líquido claro, ligeiramente amarelado, que flui lentamente em nosso corpo através dos vasos linfáticos. Parte do plasma sanguíneo extravasa continuamente dos vasos capilares, formando um material líquido entre as células dos diversos tecidos do organismo – o líquido intercelular ou intersticial.

Uma parte desse líquido intercelular retorna aos capilares sanguíneos, carregando gás carbônico e resíduos diversos. Outra parte – a linfa – é recolhida pelos capilares linfáticos. Os capilares linfáticos transportam a linfa até vasos de maior calibre, chamados vasos linfáticos. Esses vasos semelhantes às veias, por sua vez, desembocam em grandes veias, onde a linfa é liberada, misturando-se com o sangue. Ao longo do seu trajeto, os vasos linfáticos passam pelo interior de pequenos órgãos globulares, chamados linfonodos.

O sistema linfático não possui um órgão equivalente ao coração. A linfa, portanto, não é bombeada como no caso do sangue. Mesmo assim se desloca, pois as contrações musculares comprimem os vasos linfáticos, provocando o fluxo da linfa.

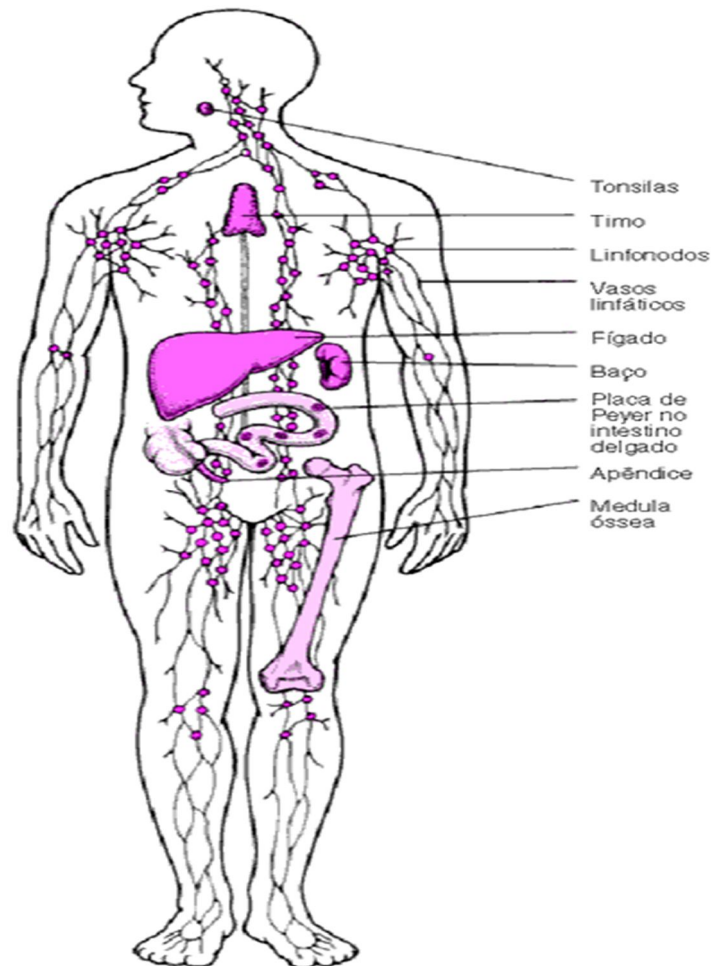
Os vasos linfáticos possuem válvulas que impedem o refluxo (retorno) da linfa em seu interior: assim, ela circula pelo vaso linfático num único sentido. O sistema linfático auxilia o sistema cardiovascular na remoção de resíduos, na coleta e na distribuição de ácidos graxos e glicéris absorvidos no intestino delgado e contribui para a defesa do organismo, produzindo certos leucócitos, como os linfócitos.

Existem três tipos de linfócitos: os linfócitos B (ou células B), os linfócitos T (ou células T), e as células “natural killer” (ou células NK). Cada um destes três tipos de células realiza uma função específica no combate a infecções, e também tem importância no combate ao câncer.

As células B produzem anticorpos, que se ligam na superfície de certos tipos de bactérias e atraem células específicas do sistema imune e proteínas do sangue, digerindo as bactérias e células estranhas ao normal.

As células T ajudam a proteger o organismo contra vírus, fungos e algumas bactérias. Também desempenham importante papel nas funções das células B.

As células NK têm como alvo as células tumorais e protegem contra uma larga variedade de agentes infecciosos.



Revisão de literatura

Definição

Os linfomas são doenças neoplásicas do tecido linfóide que se caracterizam 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. Geralmente acometem os gânglios ou nódulos linfáticos sendo chamados de ganglionares ou linfonodais, mais raramente iniciam-se nos tecidos linfóides não ganglionares como trato alimentar, faringe, ovário ou pele, sendo chamados de extranodais.

Os linfomas atingem tecidos sólidos e constituem proliferações clonais de linfócitos B (preferencialmente), linfócitos T e de células reticulares.

Algumas condições parecem associadas ao maior risco de desenvolvimento de linfoma, como: infecções virais pelos vírus Epstein Barr, HIV e HTLVII/II, doenças auto imunes, exposição à radiação ionizantes ou agentes tóxicos, imunodeficiência e transplante de órgãos. Estes fatores somados à fatores individuais estão relacionados a alterações citogenéticas que explicam parcialmente a gênese dos linfomas.

Classificação

Desde 1960 a classificação dos linfomas vem sendo discutida e modificada.

Os linfomas são tradicionalmente subdivididos em linfomas de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin. Recebe este nome em homenagem ao médico inglês Thomas Hodgkin, que descreveu a doença em 1832.

Linfomas não Hodgkin: onde ocorre o predomínio de apenas um tipo celular linfócitos T, linfócitos B, histiócitos ou células reticulares, podendo invadir o sangue periférico e confundir-se com algumas leucemias linfóides.

Linfoma de Hodgkin: o gânglio apresenta-se com pleomorfismo celular, além do predomínio de uma célula típica (célula de Reed-Sternberg) existe uma miscelânea de

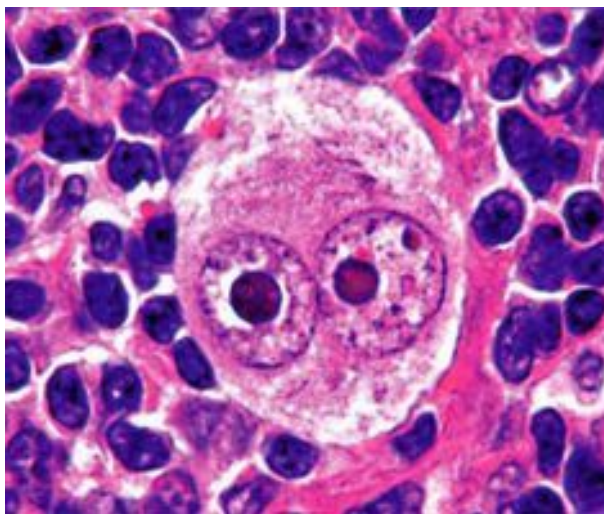
células como linfócitos, histiócitos e plasmócitos e diferentes fases de evolução. Geralmente este tipo de linfoma não acomete o sangue periférico.

Os linfomas de Hodgkin compreendem $\frac{1}{4}$ de todos os linfomas. Nos países desenvolvidos a incidência dessa doença é bimodal, com um pico em torno da segunda década de vida e outro na sétima década, já nos países em desenvolvimento a incidência é unimodal, mantendo-se elevada dos 10 aos 40 anos.

A manifestação inicial do linfoma de Hodgkin é geralmente unifocal, acometendo linfonodos de uma determinada cadeia ganglionar e expandindo-se a partir daí para os linfonodos e cadeias ganglionares adjacentes. O envolvimento extra-nodal e de tecidos não-linfóides é incomum, ocorrendo apenas nos estágios muito avançados da doença.

As células neoplásicas do linfoma de Hodgkin são células gigantes, multi ou binucleadas, denominadas células de Reed-Sternberg, as quais geralmente integram um infiltrado celular composto também por linfócitos normais, histiócitos, eosinófilos, neutrófilos e plasmócitos. Atualmente, há evidências suficientes comprovando que a célula de Reed-Sternberg se origina de uma célula B.

Os linfomas de Hodgkin são ainda classificados em linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica nodular e linfoma de Hodgkin clássica. O primeiro se apresenta com padrão nodular de infiltração, envolvimento da região cervical, curso indolente e estágio inicial ao diagnóstico. Já no linfoma de Hodgkin clássico, o padrão de infiltração é difuso ou nodular e rico em células de Reed-Sternberg, a doença é geralmente diagnosticada em estágio avançado e tem evolução mais agressiva.



Sintomas e Diagnóstico

A doença de Hodgkin origina-se em um único foco anatômico (90% nos linfonodos) e dissemina-se dos gânglios para o baço, fígado e medula óssea. Os linfonodos são móveis e de consistência elástica, maiores de 1.5-2.0 cm e duradouros. Eventualmente estão endurecidos pela fibrose associada.

A adenomegalia cervical é mais frequente (47% dos casos) juntamente com a cadeia ganglionar supraclavicular. Mas pode acometer qualquer sítio.

Pode ocorrer enfartamente ganglionar axilar (5% dos casos), inguinal (3% dos casos) ou generalizado (12% dos casos).

Pode estar presente prurido e dor nos linfonodos desencadeados pela ingestão de bebidas alcoólicas (característica de Doença de Hodgkin). O prurido também é visto na policitemia vera.

As lesões extranodais viscerais dos LH são menos comuns que na doença não-Hodgkin.

Certas glândulas como mamas e tireoide podem ser atingidas.

O comprometimento extranodal atinge principalmente pulmões, fígado e a medula óssea.

Os sintomas B de valor prognóstico são de febre, sudorese noturna e perda de peso.

A febre é causada pela liberação de interleucina-1 IL-1 tanto pelas células tumorais quanto pelas células do sistema imune do paciente assim como pela reação à neoplasia.

Não possui um padrão definido, geralmente cursa com dias de febre alta, alternados com dias sem febre. É a chamada de Pel-Ebstein.

A perda ponderal (de peso) é devido à liberação de TNF-alfa (caquexina).

Em cerca de 60 a 65% dos pacientes apresentam esplenomegalia (aumento do baço).

Atualmente utiliza-se vários tipos de exames para diagnosticar a 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. Há 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 cintilografia com gálio, uma substância radioativa, ao ser injetado no corpo do paciente é aderida á locais acometidos pela tumoração inflamatória.

Além disso, são utilizados outros tipos de exames que ajudam a determinar características específicas das células tumorais nos tecidos biopssiados. Estes testes incluem:

- Estudos de citogenética - Para determinar alterações cromossômicas nas células;

- Imunohistoquímica - Na quais anticorpos são usados para distinguir entre vários tipos de células cancerosas;

- Estudos de genética molecular - São testes de DNA e RNA altamente sensíveis para determinar traços genéticos específicos das células cancerosas. Outros métodos complementares de diagnósticos podem ser acrescentados como auxiliares ao diagnóstico de LH.

- Exames complementares – O hemograma completo, a velocidade de hemossedimentação, a ferritina, o ferro sérico e a sua capacidade de armazenamento, são testes de diagnósticos auxiliares que possibilitam verificar as condições basais do paciente, no que se refere ao metabolismo do ferro.

Classificação e Estadiamento

Ao diagnosticar a Doença de Hodgkin, ela é classificada (determina-se o tipo) e seu estágio é avaliado (é realizada uma pesquisa para saber se a doença se disseminou a partir do seu local de origem e em que intensidade). Esta informação é fundamental para estimar o prognóstico do paciente e selecionar o melhor e mais adequado tratamento.

Classificação dos linfomas de Hodgkin e seus respectivos imunofenótipos.

Subtipos	Imunofenótipo
Linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica nodular	CD20+ CD45+ CD15 – CD30-
Linfoma de Hodgkin clássico	CD20- CD45- CD15+ CD30+
• LH esclerose nodular	
• LH rico em linfócitos	
• LH celularidade mista	
• LH depleção linfocítica	

Linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica nodular: caracteriza-se pelo domínio de linfócitos pequenos com raros histiocitos e raras células de Reed-Sternberg.

Ocorre no início da doença, tem prognóstico favorável e a arquitetura do gânglio é preservada sendo escassa a fibrose e necrose.

Linfoma de Hodgkin esclerose nodular: o parênquima ganglionar é formado por nódulos de tecido linfóide separados por fibras colágenas. Observam-se células de Hodgkin atípicas em espaços lacunares. Nestes casos o diagnóstico da doença pode ser feito na ausência de células de Reed-Sternberg.

Linfoma de Hodgkin celularidade mista: o gânglio apresenta uma composição heterogênea de células, como linfócitos, histiocitos, neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas e um grau moderado de fibrose, com ou sem focos necróticos.

Linfoma de Hodgkin depleção linfocítica: observa-se sob um ou dois padrões:

1) Fibrose difusa: o gânglio apresenta uma distribuição desordenada das fibras de reticulina, com proliferação fibroblástica, raras células de Reed-Sternberg e raros linfócitos.

2) Forma Reticular: histologicamente encontramos células de Reed-Sternberg e histiocitos atípicos com depleção de outros elementos celulares.

Esta forma inclui o chamado Sarcoma de Hodgkin.

A necrose está quase sempre presente. Esta fase é de mau prognóstico visto que com a depleção linfocitária temos diminuição da resistência do paciente.

Após reunir todas as informações disponíveis nos testes diagnósticos, procede-se o estadiamento da doença, ou seja, determinar o quanto se disseminou. Existem quatro estágios, correspondendo o estágio I à doença mais limitada, e o estágio IV, a mais avançada. (Ex: Se um paciente tem doença avançada (estágios III ou IV), e tem sintomas B, determina-se o estadiamento como IIIB ou IVB). A importância desse tipo de pesquisa não deve se sobrepor à certeza da necessidade de quimioterapia, a qual pode levar a cura da doença, no entanto, pode ser a responsável pelo aparecimento de uma segunda neoplasia, ou seja, surgimento de um novo tecido para substituir o que foi destruído.

Tratamento e Prognóstico

O tratamento consiste na combinação da radioterapia com a quimioterapia e é adequado aos diferentes estágios de progresso da doença que se relacionam ao grau de envolvimento do linfoma (linfonodos ou órgãos extralinfáticos).

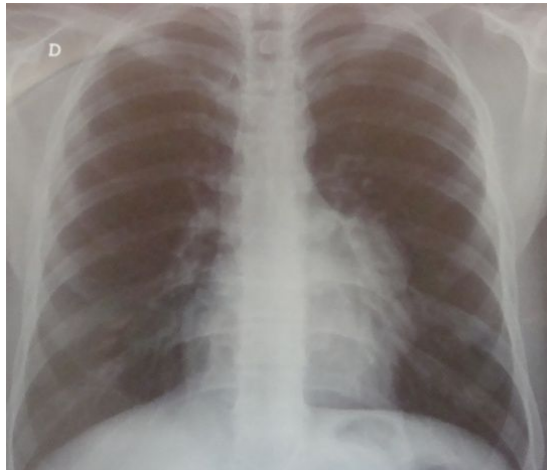
O prognóstico está relacionado com a quantidade de massa tumoral, estadiamento, idade e sexo do paciente. São candidatos ao transplante de medula óssea, os pacientes com LH de alto risco que apresentem idade inferior a 40 anos e doador compatível.

Pós-tratamento

A radioterapia e os esquemas de quimioterapia empregados regularmente trazem riscos para os pacientes após o tratamento. Entre os mais importantes está 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 continuamente após o tratamento, com consultas periódicas, cujos intervalos podem ir aumentando progressivamente.

Relato de Caso.

Paciente do sexo feminino, 20 anos, solteira, branca, natural de Americana-SP, foi encaminhada para o Hospital Amaral Carvalho, Jaú-SP, devido à presença de linfonodos aumentados e indolores na região do pescoço, com queixas de febre, sudorese noturna e falta de ar. A paciente relatou ter feito uma radiografia em fevereiro de 2010, do local do tórax, onde foi visualizada com clareza a opacidade do mediastino.



Foi realizada então tomografia computadorizada no mesmo mês, onde foram confirmadas a presença de linfonomegalias cervical inferior e periclavicular bilateral,

mais volumosa e numerosa à esquerda, com massa de aspecto linfonodalmediastinal superior, sugeridos de Linfoma.

No mês seguinte, a paciente foi submetida a uma biópsia de um linfonodo retirado do pescoço. O exame mostrou macroscopicamente um fragmento ovalado constituído por tecido branco-amarelado, de consistência elástica, medindo 3,2 x 2,3 x 1,0 cm. , e microscopicamente revelaram fragmentos de linfonodo com população variável de células lacunares, algumas com morfologia de células de Reed-Sternberg, concluindo que esse quadro morfológico era compatível com Linfoma de Hodgkin variante Esclerose Nodular (LHEN).

Os exames laboratoriais, hemograma completo, uréia, creatinina, desidrogenase láctica (DHL), fosfatase alcalina, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), não demonstraram nenhuma anormalidade.

Após essa avaliação a paciente foi submetida à realização do exame mielograma, onde a medula óssea encontrava-se ricamente celular com presença das três series e ausência de infiltração neoplásica no presente material e a biópsia de medula apresentava-se com hiper celularidade, hiperplasia granulocítica e ausência de infiltração neoplásica.

A paciente então foi encaminhada a um tratamento de duração de seis meses, com seis ciclos de quimioterapia e tratamento ionizante com sessões de radioterapia, com dose diária.

Após o término do tratamento a paciente foi submetida a uma Tomografia por Emissão de Pósitrons/Tomografia Computadorizada (PET/TC), onde se observou baixa probabilidade de viabilidade tumoral.

A paciente continuou a realizar exames de TC e exames laboratoriais com intervalos pequenos. Espaçando a cada retorno.

No momento é submetida a exames periódicos com intervalos de seis meses. Até completar o total de cinco anos após o término do tratamento. O qual o mesmo ocorrerá em dezembro de 2015.

Hoje com 26 anos, encontra-se em perfeito estado de saúde, e escreve este artigo como forma a mostrar que entre tantos, venceu as barreiras e as dificuldades que é enfrentar uma vida, lutando contra uma doença a qual leva tantas pessoas a morte.

Conclusão

Foi visto que o Linfoma de Hodgkin é composto por um conjunto de patogenias que afeta o tecido linfóide, tanto local como disseminado. A etiologia dessa doença ainda está indefinida, no entanto, atribuem-se ao seu aparecimento fatores relacionados ao paciente, como imunocomprometimento e causas genéticas, assim como os fatores relacionados ao ambiente que interagem com o organismo, tais como, doenças infecciosas e exposição á radiações.

Trata-se de entidade clinica caracterizada por intenso comprometimento do tecido linfóide, que passa a ser infiltrado por células malignas, as quais podem se disseminar por todo organismo.

O Diagnóstico do LH é baseado em dados clínicos, confirmados por exames radiográficos e laboratoriais, onde a presença de células de Reed-Sternberg estabelece, por fim, a existência da doença.

Atualmente o tratamento é baseado nos dados clínicos e nas condições biológicas do paciente, onde os vários métodos de tratamento combinados possibilitam desde o controle até a remissão total da patogenia.

O pós-tratamento é necessário para prevenir e evitar possíveis agravos, em casos de recidiva do LH, visto que o monitoramento adequado do paciente tratado é opção simples e segura que o clinico dispõe para constatação do sucesso da terapeuta aplicada.

Resumo

A Doença de Hodgkin, também designada de Linfoma de Hodgkin, é uma neoplasia maligna do tecido linfóide que se apresenta sob variadas formas clínicas, constituindo casos mais atenuantes até situações mais sérias do ponto de vista clínico, cujo prognóstico está relacionado com as condições biológicas basais do paciente e o poder de agressividade da patogenia. A manifestação da doença de Hodgkin pode ocorrer em qualquer faixa etária de vida, com maior incidência em adultos jovens e pessoas de meia idade, entre 10 e 40 anos, com uma média de aproximadamente 30 anos. A etiologia não é totalmente conhecida, porém atribui-se a fatores genéticos e ambientes o desencadeamento da doença. O diagnóstico baseia-se em dados clínicos e em exames laboratoriais específicos. Todos os casos, salvo determinação médica, requerem tratamento adequado. O prognóstico para o paciente devidamente tratado é satisfatório, na maioria dos casos, alcança remissão total da doença em até 71% dos pacientes.

Referencias bibliográficas

Azevedo, Maria Regina de Azevedo, **Hematologia Básica**, 4ª edição: 223-230. 2008.

Naoum, Flavio Augusto; Naoum, Paulo Cesar, **Hematologia Laboratorial Leucócitos**, 3ª edição: 127-129. 2015.

Melo, Marcio; Silveira, Cristina da, **Leucemias e Linfomas**, 2ª edição: Capítulo 6. 2013.

Pinterest. **Células de Reed Sternberg**, 2015. Fotografia. Disponível em: <http://www.pinterest.com/permanganiptero/linfomas>. Acesso em Agosto, 2015.

Só Biologia. **Sistema Linfático**. Fotografia. Disponível em: <http://www.sobiologia.com.br>. Acesso em Setembro, 2015.

Fotografia de radiografia de tórax. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br>. Acesso em Setembro, 2015.

Linfoma de Hodgkin. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em Outubro, 2015.

Linfoma de Hodgkin. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em Outubro, 2015.

Linfoma de Hodgkin. Disponível em: <http://www.abrale.org.br>. Acesso em Outubro, 2015.