

LINFOMA PLASMABLÁSTICO: CARACTERÍSTICAS E NOVAS PERSPECTIVAS  
DE TRATAMENTO  
RUHAMA DE CASTRO SANTOS<sup>1</sup>

---

1. Biomédica, Acadêmica do Curso de Pós-Graduação Lato sensu em Hematologia e Banco de Sangue da AC&T – Academia de Ciência e Tecnologia – São José do Rio Preto/SP.

Resumo:

O linfoma plasmablastico (LPB) é um linfoma não Hodgkin de células B agressivo e de baixa incidência. Ao longo dos anos, esta neoplasia que vem se mostrando de formas heterogêneas no que diz respeito a apresentação clínica, imunofenótipo da doença, dentre outros aspectos, como a prevalência tanto em grupos HIV positivos como negativos, sítios anatômicos de manifestação etc. Observa-se ainda um diagnóstico desafiador, devendo-se levar em consideração os achados clínicos, morfológicos, imunofenotipagem e patologia molecular/genética. Acerca do tratamento, ainda há muito o que se pesquisar, uma vez que a raridade e o curso muitas vezes rápido e fatal da doença impeçam que os estudos avencem, não tendo um protocolo de primeira linha a ser seguido atualmente. Entretanto, alguns ensaios clínicos demonstraram algumas condutas que tiveram seus benefícios, sobretudo a terapia combinada de daratumumabe com quimioterapia. O presente trabalho faz um compilado das mudanças na apresentação do LPB, bem como seus aspectos gerais, com foco na terapêutica demonstrada na literatura atual.

Introdução:

Linfomas são doenças onco-hematológicas linfoproliferativas de natureza maligna que se desenvolvem em algum local do tecido linfoide. Geralmente se encontram em estado sólido, como uma massa ou caroço, e são divididos em dois grandes grupos: Linfomas de Hodgkin (LH) e Linfomas não Hodgkin (LNH) (PAIVA, 2018).

O LH, subtipo mais comum de linfoma, se origina no sistema linfático e se espalha de forma ordenada, raramente com apresentação extra-nodal. Foi descrito pela primeira vez por Thomás Hodgkin em 1832, e atualmente já tem seus marcadores histoquímicos conhecidos e tratamento estabelecido, com chance de cura entre 70 e 80% (BRASIL, 2021).

Por sua vez, os LNH englobam de mais de 20 subtipos da doença, que podem se formar a partir de células B, T e Natural Killer (NK). Esses linfomas têm por característica se espalharem de maneira não ordenada, tem idade média de diagnóstico de 67 anos, 40% tem apresentação extra-nodal e tem uma taxa de 19,6 novos casos por 100.000 habitantes por ano, pelos levantamentos de 2014 a 2018; e taxa de mortalidade de 5,3/100.000, segundo dados de 2015 a 2019 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2021).

Os LNH são histologicamente divididos em indolentes e agressivos. Os indolentes têm crescimento lento, podem demorar anos até demonstrarem sintomas, então geralmente são diagnosticados já em estágios avançados da doença. Já os linfomas agressivos se proliferam de modo acelerado. Eles ameaçam a vida do paciente em um curto espaço de tempo, mas em contrapartida, geralmente são descobertos no início da doença, quando a mesma ainda se encontra localizada, aumentando a chance de cura, a depender do subtipo do linfoma (FIOCRUZ, 2020).

O Linfoma Plasmablástico (LPB) se trata de um LNH raro e agressivo. É uma neoplasia de baixa incidência, e, por isso, tem-se uma dificuldade de estabelecer um padrão para a sua manifestação clínica e achados histopatológicos. Atualmente é possível encontrar a apresentação da doença em grupos de pacientes com um perfil contrário ao que era comumente descrito: pacientes HIV negativos, sem infecção por citomegalovírus (CMV), jovens, sem histórico de imunossupressão crônica etc.

Ademais, ainda são limitadas as pesquisas para o desenvolvimento de um tratamento mais eficaz, que aumente a sobrevida dos acometidos, uma vez que o LPB tem um prognóstico ruim e não possui um protocolo para combate à doença que se mostre satisfatório. Sendo assim, o presente trabalho tem por objetivo trazer atualizações acerca do quadro clínico e tratamento desse linfoma tão raro e tão agressivo.

Desenvolvimento:

O Linfoma Plasmablástico é definido como uma neoplasia de grandes células B de alto grau com fenótipo de células plasmáticas. Foi descrito pela primeira vez por Delecluse *et al* em 1997 e acreditava-se estar relacionado ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), acometendo principalmente a cavidade oral. Tem uma prevalência maior no sexo masculino e a idade média do diagnóstico é de 50 anos. Outra associação comum do LPB é a coinfeção por CMV nas células tumorais (CHEN, 2019; MONTES-MORENO, 2017; AL SHAARANI *et al*, 2019).

Essa neoplasia tem por característica uma apresentação clínica heterogênea a depender do local em que se manifesta. A predileção pela cavidade oral/mandíbula ocorre no contexto da infecção pelo HIV. Quando ocorre fora da cavidade oral, pode acometer o trato digestivo, a pele e tecidos moles, os gânglios linfáticos, cavidade nasal, seios da face, genitália, sistema nervoso central e ossos. Cerca de 60% dos casos de LBP apresentam-se em estágio avançado ao diagnóstico, estando em estágio III ou IV da classificação de Ann Harbor, cujo acometimento se dá em cadeias ganglionares de ambos os lados diafragma e abaixo do mesmo (estágio III) ou ocorre metástase para fora do tecido linfoide (estágio IV) (FERNÁNDEZ-ÁLVAREZ, 2016; BRASIL, 2020).

Atualmente, já é possível encontrar relatos da manifestação do linfoma em pacientes com outras causas de imunossupressão crônica, como em pós-transplantados, com imunossupressão iatrogênica, imunossenescência em idosos e também em pacientes imunocompetentes, nos quais o mesmo se manifesta em uma variedade de localizações anatômicas, além de pacientes pediátricos (HARMON; SMITH, 2016).

## Diagnóstico

O diagnóstico dos LNH é feito com achados clínicos, morfológicos, imunofenotipagem e patologia molecular/genética (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA, 2019). Entretanto, trata-se de um desafio, uma vez que este linfoma é muito raro e tem características morfológicas e imunofenotípicas que se sobrepõem aos linfomas agressivos de grandes células B, às neoplasias de células plasmáticas e a algumas formas de mieloma múltiplo (MM), principalmente quando há infiltração da medula óssea (STOCCO *et al*, 2020).

A morfologia do LPB varia a depender do sítio anatômico de desenvolvimento da doença, entretanto há alguns achados em lâmina que são característicos, independente do local, como por exemplo: mitoses frequentes, apoptose, macrófagos de corpo tingível misturados (aparência de “céu estrelado”) e áreas confluentes de necrose. Em pacientes HIV-positivos, nos quais geralmente a manifestação da doença se dá na cavidade oral, pode-se encontrar camadas difusas de células imunoblásticas ou monomórficas plasmablásticas, com núcleos pleomórficos e excêntricos, cromatina vesicular e nucléolos centrais proeminentes e citoplasma abundante. Já em HIV-negativos, cujo linfoma surge em outras localidades, observa-se um maior grau de diferenciação plasmocítica aparente,

incluindo núcleos excêntricos, nucléolos menores e imperceptíveis e hofs paranucleares frequentes (HARMON, SMITH, 2016; STOCCO *et al*, 2020; SHAARANI *et al*, 2019).

A imuno-histoquímica é fundamental para o diagnóstico do LPB. Embora seja uma doença de células B, não há a expressão de marcadores de células B maduras, como CD19, CD20, CD45 e PAX5; entretanto apresenta um perfil de superexpressão de marcadores associados a células plasmáticas, como CD138, CD38 e Blimp1. Outro achado é um alto índice proliferativo, com KI67 a partir de 60% (entre 60 e 90%) (MONTES-MORENO *et al*, 2016; FERNÁNDEZ-ÁLVAREZ, 2016).

Um dos pontos que torna o diagnóstico do LPB desafiador é que nem sempre o imunofenótipo encontrado condiz com o esperado, como os casos de CD38 e CD138 negativos ou positivos para CD45 e CD79a. Como já citado anteriormente, é comum a infecção por EBV e HIV associada ao linfoma, mas a positividade ou não de ambos não influencia os padrões do perfil de expressão gênica da doença, não sendo, assim, um critério diagnóstico (MONTES-MORENO *et al*, 2016, FERNÁNDEZ-ÁLVAREZ, 2016).

A nível genético, a técnica de FISH (hibridização *in situ* fluorescente) demonstra rearranjos do gene MYC, frequentemente translocados com as cadeias pesadas da imunoglobulina IgH. Todavia, é importante ressaltar que, independente disso ocorrer ou não, a maioria dos casos apresenta superexpressão da proteína MYC. (AL SHAARANI *et al*, 2019; FERNÁNDEZ-ÁLVAREZ, 2016).

#### Tratamento:

Até o presente momento, não há tratamento padrão de primeira linha para pacientes com PBL, sendo esse um grande desafio, principalmente por se tratar de uma doença com um curso muito agressivo e com imunofenótipos que podem variar entre os pacientes. Infelizmente, radioterapia e a cirurgia não parecem ter efeitos significativos na sobrevida global dos pacientes, cuja duração varia entre 11 e 15 meses, diminuindo para menos de 9 meses para LPB estágio IV (ROCHÉ *et al*, 2021; AL SHAARANI *et al*, 2019).

Não há evidências de diferença na sobrevida global entre pacientes HIV-positivos, pós-transplantados ou imunocompetentes. Entretanto, os casos de EBV positivo, expressão de CD 45, diagnóstico em estágio I e ausência de aberrações MYC tiveram melhores resultados (CHEN *et al*, 2019).

A quimioterapia convencional com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) e CHOP-like é considerada inadequada nessa doença. Entretanto, terapias mais intensivas como EPOCH (etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina) têm as taxas de resposta completa apenas de 40 a 60%. Outras opções como CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato alternando com ifosfamida, etoposido e citarabina) ou hiper-CVAD (ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina e dexametasona alternando com metotrexato e citarabina) não tem demonstrado resultados mais satisfatórios, mantendo sempre a sobrevida global já mencionada. (TAN, 2019; ROCHÉ *et al*, 2021; CHEN *et al*, 2019; AL SHAARANI *et al*, 2019)

A literatura mostra algumas outras condutas terapêuticas, mas sempre com poucos dados e com curto tempo de seguimento. Alguns exemplos são o uso de rituximab em pacientes CD20 positivos; bortezomibe em combinação com CHOP ou EPOCH, que mostrou uma remissão durável em poucos relatos; brentuximab vedotina (com e sem combinação com lenalidomida) que demonstrou uma resposta muito rápida com redução significativa nos tamanhos dos tumores, dentre outros (AL SHARRANI *et al*, 2019). Segundo Chein *et al* (2019), o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas pode produzir melhores resultados do que a quimioterapia isolada, mas os dados definitivos são escassos, especialmente em casos HIV-positivos.

Mesmo o LPB sendo classificado como um subtipo de linfoma de grandes células B, ele geralmente apresenta várias semelhanças citomorfológicas e imunofenotípicas com o MM. Como já mencionado acima, existem exceções, mas é comum que as células do LPB sejam positivas para CD79a, IRF-4/MUM-1, BLIMB-1, CD38 e CD138 e a negativas para CD19, CD20 e PAX-5, assim como ocorre no MM (ROCHÉ *et al*, 2021).

Devido a tais semelhanças, alguns ensaios clínicos têm sido feitos com o daratumumab, que é um anticorpo monoclonal IgG1 $\kappa$  (mAB) humano de primeira classe que tem como alvo o epítipo CD38, usado como como monoterapia para pacientes com MM. Ele tem atividade citotóxica dependente do complemento e de anticorpos, fagocitose celular dependente de anticorpos, apoptose, redução do crescimento tumoral, além de modular a atividade enzimática, imune, adesão celular e funções de transdução de sinal da molécula de CD38 (ROCHÉ, 2021; VIDAL-CRESPO, 2020; TAN, 2019).

O daratumumabe já foi testado em LNH de células B, demonstrando atividade citotóxica e redução do crescimento tumoral. Em combinação com rituximabe e CHOP (R-CHOP), induziu citotoxicidade dependente de anticorpos em modelos de xenoenxerto

sistêmico de linfoma folicular e em linhagens de células do manto e linfoma folicular na presença de células mononucleares do sangue periférico in vitro (PÉREZ-GALÁN *et al*, 2017; apud TAN, 2019).

Roché *et al* (2019), em seu ensaio clínico com pacientes de PBL refratária-recidivante, concluiu que a combinação de daratumumabe com a terapia convencional poderia ser melhor considerada do que daratumumabe como agente único, uma vez que seus resultados sugeriram que esta terapia não é uma boa opção em estágios tardios de LPB.

A terapia combinada teve seus benefícios reafirmados nos achados de Richer *et al* (2021), o qual descreveu quatro pacientes com diferentes graus de imunossupressão e status de HIV com PBL em estágio agressivo que alcançaram resposta completa após o tratamento com daratumumab em combinação com EPOCH ou outra quimioterapia. Seu estudo ainda se encontra em desenvolvimento, tendo incluído três novos pacientes, mas os resultados até então sugerem uma potencial eficácia do tratamento, tanto para LPB em pacientes HIV positivos quanto negativos.

#### Conclusão:

O LPB é uma doença com uma apresentação heterogênea, tanto clínica como imunofenotípica. Por ter sido descoberto há apenas 25 anos, ainda são grandes os desafios no manejo dos pacientes, principalmente pela escassez de dados e pela raridade da doença. Sendo assim, se faz necessário maiores estudos afim de definirem um esquema terapêutico que seja mais eficaz, uma vez que os protocolos convencionais não apresentam bons resultados.

As evidências dos ensaios clínicos atuais indicam novos caminhos de pesquisa para foco terapêutico, como é o exemplo da associação do daratumumab com outras quimioterapias. Todavia, é necessário um acompanhamento a longo prazo com os pacientes em teste, mais estudos para validação dos resultados, assim como a pesquisa de outros alvos para a ação de medicamentos em fenótipos diferentes do que é comumente esperado, com o intuito de melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida dos pacientes acometidos hoje com um prognóstico tão sombrio.

## Bibliografia:

AL SHAARANI M. *et al.* Plasmablastic Lymphoma, a Rare Entity in Bone Marrow with Unusual Immunophenotype and Challenging Differential Diagnosis. **Case Report in Hematology**. Set 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/crihem/2019/1586328/>. Acesso em: 9 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin**. Brasília, 2020. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/DDT\\_Linforma\\_de\\_Hodgkin\\_CP\\_11\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/DDT_Linforma_de_Hodgkin_CP_11_2020.pdf). Acesso em: 20 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fiocruz. Linfomas: Sintomas, sinais e tratamento. Rio de Janeiro, 04 ago. 2020. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/linfomas>. Acesso em: 07 mar. 2022.

CHEN, B.-J., & CHUANG, S.-S. Lymphoid Neoplasms With Plasmablastic Differentiation: A Comprehensive Review and Diagnostic Approaches. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 27(2), p. 61–74, mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725418/>. Acesso em: 20 fev. 2022.

FERNÁNDEZ-ÁLVAREZ, R., SANCHO, J.-M., & RIBERA, J.-M. Linfoma plasmablástico. **Medicina Clínica**, v. 147(9), p. 399–404, nov 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775316303347?via%3Dihub>. Acesso em: 03 mar. 2022.

HARMON, C. M.; SMITH, L. B. Plasmablastic lymphoma: a review of clinicopathologic features and differential diagnosis. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**. v. 140(10) p. 1074-1078, out 2016. Disponível em: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/140/10/1074/65262/Plasmablastic-Lymphoma-A-Review-of>. Acesso em: 20 fev. 2022.

MONTES-MORENO, S., MARTINEZ-MAGUNACELAYA, N., ZECCHINI-BARRESE, T. *et al.* Plasmablastic lymphoma phenotype is determined by genetic

alterations in MYC and PRDM1. **Modern Pathology**. v. 30, p. 85–94 jan. 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/modpathol2016162#citeas>. Acesso em: 20 fev. 2022.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma, 2021. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html#content>. Acesso em: 20 fev. 2022.

OLVERA-ACEVEDO, A., ESPINOZA-SÁNCHEZ, M. L., HURTADO-DÍAZ, J. Linfoma plasmablastico: reporte de un caso. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 58, n. 4, p. 511-516, abr. 2020. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457768632019/html/>. Acesso em: 20 fev. 2022.

PAIVA, Aldair de Sousa. Perfis imunofenotípicos das doenças linfoproliferativas crônicas no Rio Grande do Norte. 2018. 156f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/25600>. Acesso em: 03 mar. 2022.

ROCHÉ P, VENTON G, BERDA-HADDAD Y, *et al*. Could daratumumab induce the maturation of plasmablasts in Plasmablastic lymphoma? - Potential therapeutic applications. **European Journal of Haematology**. v. 106, p. 589–592, jan 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13584>. Acesso em: 23 fev. 2022.

RODRIGUES, Iago Barbosa Pinto, *et al*. Plasmablastic lymphoma in patient with infection by the human immunodeficiency virus. **Brasília Med**. Brasília, v. 56, p. 45-47, nov 2019. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v56a10.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA. **Hematopatologia – Linfoma não Hodgkin**, 2019. Disponível em: <http://www.sbp.org.br/manual-de-laudos-histopatologicos/hematopatologia-linfoma-nao-hodgkin/>. Acesso em: 9 mar. 2022.



STOCCO, D. C. *et al.* Relato de caso: descrição clínica e histopatológica de linfoma plasmablastico em paciente portador do vírus da imunodeficiência humana. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**. v. 42, p. 242-243, nov 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137920306933?via%3Dihub>. Acesso em: 9 mar. 2022.

TAN, C. R., *et al.* A Multicenter, Open-Label Feasibility Study of Daratumumab with Dose-Adjusted EPOCH in Newly Diagnosed Plasmablastic Lymphoma: AIDS Malignancy Consortium 105. **Blood**. Nov 2019. Disponível em: [https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement\\_1/1595/427347/A-Multicenter-Open-Label-Feasibility-Study-of](https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1595/427347/A-Multicenter-Open-Label-Feasibility-Study-of). Acesso em: 9 mar 2022.

VIDAL-CRESPO, Anna *et al.* Daratumumab displays in vitro and in vivo anti-tumor activity in models of B-cell non-Hodgkin lymphoma and improves responses to standard chemo-immunotherapy regimens. **Haematologica** vol. 105,4. p. 1032-1041, abr 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7109732/>. Acesso em: 9 mar 2022.