

DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS MALIGNAS – 11.06.08

REVISAO

- Doenças mieloproliferativas crônicas – não são comuns, mas qualquer uma pode ser suscetível, principalmente a LMC que pode passar muito tempo despercebida e assintomática.
- Devemos saber que toda leucemia crônica em geral e principalmente as DMC e LMC é uma doença crônica que no final tem uma leucemia aguda.
- O final de toda leucemia crônica, principalmente de linhagem mieloide é uma leucemia aguda.
- O tratamento está sendo estudado. Há estudos em pesquisa com derivados do **imatinibe**.

- Essas doenças têm uma característica comum a todas elas – afetam os linfócitos.
- Os lvs são muito pequenos e têm muitas propriedades. É a gde cel que hj em dia é inimiga ou amiga em alguns aspectos do transplante.
- São eles os responsáveis pela doença enxerto X hospedeiro.
- No TMO não se fala em rejeição (transplante de órgãos sólidos). Nela temos a doença do enxerto X hospedeiro. O ly do doador que incomoda o receptor e que causa uma reação. Isso, em algumas situações, é desejável, para modificarmos o microambiente da medula óssea e não permitimos a proliferação de cels malignas.
- São originários da medula óssea os lys T são originários do timo. O timo involui e a medula óssea distribui os lys B em todo o organismo.
- Há tecido linfóide em todos os órgãos, principalmente no tecido linfóide.

LEUCEMIAS CRONICAS

- É um grupo muito heterogêneo de doença, pelo menos 12 doenças diferentes. Todas essas doenças se originam de uma cel linfóide em algum momento da formação do leucócito há um defeito que passa a se repetir e acumular em uma cel com característica única.
- As leucemias linfocíticas crônicas – temos uma cel (normalmente um ly maduro) e esse ly maduro são cels que normalmente estão em período de repouso e não estão em ciclo celular ativo e o que ocorre é que elas vão se acumulando no Baco, MO, escapam para o sangue periférico e há uma expressão leucêmica da doença. Uma população muito gde expressa de maneira anormal no sangue.
- Dentre as leucemias, as crônicas são as mais comuns. A imensa maioria é de linhagem B (80% dos casos). Esse ly B tem uma população pequena na medula óssea, mas estão geralmente na zona do manto do gânglio que tem acúmulo de lys B.
- Também existe LLC de cels T – uma menor parcela. Geralmente de pessoas idosas – incidência acima de 65 anos. LLC raramente ocorre em pacientes abaixo de 50 anos. Ela tem uma incidência em torno de 1 a 5 casos por 100 mil hab por ano. É uma estimativa mundial e é uma doença de curso arrastado, cel matura, com baixo índice mitótico e posso esperar como resposta a agentes quimioterápicos baixa resposta porque tem pouca mitose.

❖ A quimioterapia antineoplasia atua na cel em divisão. Essas doenças são consideradas incuráveis com quimioterapia. Já que a divisão é muito lenta a resposta é muito baixa.

❖ IMAGEM

❖ No canto esquerdo – ly maduro e pequeno – cel redonda com volume importante, citoplasma escasso, cromatina madura e densa.

❖ Na esquerda em baixo – ly com característica diferente – cel maior com núcleo volumoso, cromatina mais frouxa e mais delicada e são cels tipicamente com gde nucléolo periférico (caolho) - esse é o chamado pro-ly. É uma cel um pouco mais imatura do que o ly final no sangue periférico. Posso ter uma LLC (leucemia prolinfocítica onde há proliferação de pro-lys).

❖ No canto D – citoplasma esfiapado – ly hilado, cabeludo ou Harry cell. A de baixo é uma variação --> leucemia de cels vilosas ou de cels cabeludas ou tricoleucemia ou Harry Cell Leuchemia.

❖ Todas são leucemias linfocíticas crônicas com algumas variações.

❖ CLASSIFICACAO

❖ LLC – B

❖ LLC – T

❖ LLC – NK

❖ Tudo abaixo das cels T ou NK são muito raros e são agressivas e de resposta ruim. (SLIDE - tabela)

❖ Célis B → leucemia linfocítica crônica, leucemia prolinfocítica, tricoleucemia, clássica, variante, linfomas não-Hodgkin em fase leucêmica, linfoma esplênico de lys vilosos, linfomas foliculares, linfoma linfoplasmocitoide / imunocitoma, linfoma de cels do manto, outros.

❖ Cels T ou NK → leucemia prolinfocítica, clássica, variande de cels pequenas, **Síndrome de Sezary (equivalente leucêmico da micose fungoide** – a expressão leucêmica é a síndrome de Sézary), leucemia linfoma de cels T do adulto (meio leucemia e meio linfoma – não se conseguiu definir onde a doença começou, ela tem uma prevalência muito gde na Asia e Japao principalmente. Ela tem um agente etiológico – HTLV1 (o HIV, antes de ter esse nome, ele era chamado de HTLV3. Tanto o HIV qto o HTLV1 são retrovírus e tem tropismo pelo ly – é um vírus endêmico no Japao)– 100% desses pacientes são portadores), linfomas T periféricos (é um ly T circulante periférico – a maioria dos lys circulantes normais são de linhagem T), **micose fungoide é um linfoma cutâneo T. os linfomas T tem tropismo pela pele.**

❖ O que é mais comum é a LLC B. a pro-linfocítica, tricoleucemia, linfomas leucemizados (o individuo pode ter um linfoma não-hodgkin que são os que mais leucemizam, ou seja, invadem a medula óssea e caem no sangue periférico tendo uma expressão leucêmica). Os linfomas não-Hodgkin e leucemias crônicas – tem um caminho muito estreito. Muitas vezes, se esperar um pouco mais, também podem virar leucemia, são doenças que se misturam muito. Posso ter linfomas esplênicos de linfócitos vilosos, lys foliculares (demora anos para crescer e invadem a MO), linfoma linfoplasmocitoise (invade a MO e vira uma neoplasia).

- ❖ LLC – tenho que ter linfocitose persistente no sangue periférico por pelo menos 3 meses. Acima de 10 mil lys persistentemente no sangue periférico, podemos pensar em LLC desde que eles sejam pequenos e maduros.
- ❖ Se tiver infiltração de MO com acima de 30% com essas mesmas cels.
- ❖ CD5 – é um marcador de linhagem T. é comum no Ly T, mas é um gde marcador de LLC B.
- ❖ CD 20, CD23 e CD19 são marcadores de cels B e não é uma expressão muito alta, mas temos Igs de superfície fracamente positivas em quase todas as LLC B.
- ❖ Esses critérios são feitos porque mtos dos pacientes são assintomáticos. Vão fazer rotina e descobrem a doença.
- ❖ **Hemograma – 80 mil leucócitos com 90% de lys.** Muitas vezes não tem anemia, com plaquetas normais e sem maiores problemas. Por isso, os critérios diagnósticos são importantes nesse momento.
- ❖ O critério mais fiel é → **leucocitose acima de 10 mil leucócitos** – excluindo uma infecção e se isso persistir por 3 meses, podemos pensar em LLC.

- ❖ **DIAGNOSTICO DA LLC**
- ❖ O hemograma tem leucocitose e linfocitose. **Não tem esplenomegalia clínica, não tem anemia. O que fazer? Como saber se é LLC ou não?**
- ❖ Já vi que tem mais de 10 mil lys.
- ❖ Faço uma MO – tem 40% da medula infiltrada por lys maduros.
- ❖ Citometria de fluxo e imunofenotipagem de cels do sangue periférico – essa cel é a mesma da MO. Logo, se tiver acesso a imunofenotipagem não precisa fazer biopsia ou aspirado de medula, a não se que se faça uma contagem das cels. Podemos avaliar os marcadores de superfície com a imunofenotipagem.
- ❖ CD5 +, CD19 +, CD 23 + .. o diagnostico depende dos exames que temos.
- ❖ LLC e linfomas não-Hodgkin caminham muito perto. Então, temos que saber diferencia-los para a hora do tratamento.
- ❖ **Se não tenho citometria de fluxo, o que posso usar?**
- ❖ Fazer biopsia de MO e imuno-histoquímica do material da biopsia. Com isso vou usar marcadores histológicos e na citometria de fluxo eu uso marcadores que vão captar coloração por fluorescência. Posso fazer no sangue periférico e na medula.
- ❖ Com isso vou saber se é uma cel B, se é madura, etc.

- ❖ Estou diante de uma doença crônica incurável. Principalmente se ele for mais idoso.
- ❖ Em oncologia, usamos muito o termo estadiamento. Leucemia aguda e LMC não tem estadiamento, mas toda doença do leucócito tem estadiamento.
- ❖ **Esse estadiamento nos informa a extensão da doença.**
- ❖ Estadiamento dos tumores sólidos – TNM.
- ❖ Aqui, o estadiamento é de maneira diferente. Toda doença do ly é doença sistêmica, então não podemos usar o TNM. O gânglio é o sitio original da doença. O termo metástase não se aplica a uma doença sistêmica, que pode estar em qualquer canto e não metastatiza.

- 2 sistemas:
- SISTEMA DE RAI
- Estádio 0 → linfocitose no sangue e MO, não tem fígado aumentando. A sobrevida é de 150 meses sem tratamento.
- Estádio 1** → linfocitose com adenomegalia localizada ou generalizada, gânglios pequenos ou volumosos, não tem anemia, esplenomegalia, alteração de plaquetas.
- Estádio 2** → linfocitose com Baco e fígado aumentados. A doença tem um volume maior comprometendo fígado e Baco. Sobrevida em torno de 70 meses.
- Estádio 3** → comprometimento maior das cels com anemia. Hb < 11 g/dl
- Estádio 4** → linfocitose + trombocitopenia – a sobrevida é de 19 meses.
- É isso que determina se vou ou não tratar o paciente.

- Nessa classificação a própria doença que vai determinar o êxito final do paciente. É um sistema RAI modificado.
- Baixo risco** → linfocitose no sangue e MO – o paciente pode ficar 150 meses bem, mas a doença pode evoluir. O paciente pode morrer das comorbidades e não da LLC. Sobrevida de mais de 10 anos.
- Risco intermediário** → linfocitose, ...
- Alto risco** → linfocitose + anemia + trombocitopenia – sobrevida de 1,5 a 2 anos – equivale ao 3 e 4 de RAI
- Essas doenças são incuráveis e o tratamento não modifica a historia natural da doença, o tratamento é para melhorar a qualidade de vida do paciente.

- O estadiamento avalia volume / quantidade de doença.** Quero diminuir a qtde de doença e quero levar o doente para uma melhor qualidade de vida.
- A LLC é a mais comum em relação as leucemias crônicas.
- A LLA é a mais comum nas crianças e tem uma gde porcentagem de cura.

- SISTEMA DE BINET
- A → menos de 3 areas de envolvimento linfóide, sem anemia ou trombocitopenia – mais de 10 anos de sobrevida.
- B → três ou mais áreas de envolvimento linfóide, sem anemia ou trombocitopenia, 7 anos de sobrevida.
- C →

- TRATAMENTO
- A doença é incurável.
- A possibilidade de cura seria TMO.
- Mas a maioria dos pacientes estão fora da faixa etária elegível para o tratamento e tem comorbidades importantes. Dependendo da extensão da doença, ele vai viver melhor sem o risco do transplante.
- Muitas das vezes tem comportamento indolente.
- Uma modalidade é não tratar – observar e acompanhar.

- ❖ Muitas vezes, usando drogas, induzimos efeitos colaterais, imunossupressão, o paciente já pode ter comorbidades e com a quimio podemos modificar o organismo do paciente.
- ❖ Um diagnóstico de LLC não significa tratar LLC.
- ❖ Temos que dizer ao paciente o porque de não tratar.
- ❖ Uma maneira de avaliar a progressão da doença é avaliar o volume da doença. Se o paciente tem 40 mil leucócitos e daí 6 meses ele tem mais de 100 mil – ele dobrou.
- ❖ Alguns fatores a serem levados em consideração:
 - ❖ Citogenética:
 - ❖ O cariótipo convencional de pacientes com LLC – em torno de 50% tem alteração. Se usarmos Fish – usa-se sondas, acurácia muito menor para detectar alterações genéticas, sobe para quase 70%.
 - ❖ Mal prognóstico – deleções no cromossomo A11 ou 17. Raramente vamos tratar se não tiver trombocitopenia, Baco gde, etc.
 - ❖ **O tratamento é sempre de controle e não curativo, diferente da LMC.**
 - ❖ Na LMC, não tem que esperar. Ele tem que ser tratado porque pode evoluir para leucemia aguda.
 - ❖ Aki o paciente esta normal, tem uma vida normal, seu status de performance é ótimo. Se tiver uma vida ativa, deixar o paciente viver. Uma droga pode trazer muito mais malefício do que benefício.
 - ❖ Se o paciente é de mau prognóstico, estágios 3 ou 4, alto risco, C → Baco enorme, 150 leucócitos, 90% linfócitos, muitas plaquetas – tem que tratar. A sobrevida não vai melhorar, mas podemos melhorar a qualidade de vida.
 - ❖ Em relação ao tratamento → hj, o tratamento clássico e mais antigo é o **Leuqueran (Clorambucil)** – é uma droga de uso oral, bem tolerada, usada há anos na LLC. Não vai curar, mas consegue baixar a contagem linfocitária. É uma droga de acúmulo e pode fazer imunossupressão. Não vai atuar apenas sobre o linfócito. Atua sobre a linhagem mieloide e granulocítica. Pode induzir neuropatia, mas em geral é bem tolerada.
 - ❖ **Análogos da purina – Fludarabina** – muito ativa em LLC e agora teve um avanço. Durante mtos anos só tinha EV e hj tem VO. Não é tão bem tolerada, tem sintomas gastro-intestinais com diarreia, náuseas. Em torno de 20% dos pacientes desenvolvem anemia hemolítica. **Pode ser um fator importante de restrição em LLC – porque???** A LLC é uma doença linfoproliferativa – logo, há muitas manifestações imunológicas. Essa droga é indutora de Anemia hemolítica auto-imune. Ela é mais aumentada a incidência em doenças linfoproliferativas. Também faz imunossupressão. A doença é do linfócito. Os pacientes com doença linfoproliferativa em geral são imunodeprimidos. O tratamento pode piorar em determinadas fases a imunodepressão.
 - ❖ **Corticóides** – podem ser associados. Prednisona e Clorambucil. Se usar a prednisona aumenta o risco de DM e HAS. Eles tem gde papel em pacientes com doenças imunológicas e o paciente pode se beneficiar com os corticóides. Não trata LLC, mas melhora as manifestações imunológicas.
 - ❖ **2-CDA** – é um quimioterápico = indicação formal em tricoleucemia. É uma doença que faz uma das esplenomegalias mais comuns. É de idosos. O paciente pode ficar em remissão por 7 anos. Pode ser usado em qualquer das LLCs, tendo papel relevante na

tricoleucemia. No SUS, o IFN é a droga de primeira escolha no SUS, mas o 2-CDA é melhor.

- ❖ **ACS monoclonais** – Alentuzumab – droga nova – Campat – melhora muito as cels do sangue mas não tem tanta ação contra organomegalias. **Rituxomab(?)** – mais direcionado para cels com CD20 – melhora muito organomegalias.
- ❖ **TMO** – restrito. O paciente pode morrer no transplante. Seria o tratamento curativo, mas a maioria dos pacientes não estão em faixa elegível para TMO.
- ❖ **Radioterapia** – não deve ser usada porque ela é bem usada para doenças localizadas. É usada apenas se tiver infiltração. O papel que ela representa é para tratar doenças localizadas eventualmente.
- ❖ **Esplenectomia** – Tricoleucemia / Leucemia Prolinfocítica. A 2ª é uma LLC muito ruim que não responde a quase nada, faz baços muito volumosos e muitas vezes tentamos irradiar o Baco. Indicamos esplenectomia se tiver indicações. A primeira responde bem ao tratamento.
- ❖ Mtos pro-linfocitos no sangue periférico pode indicar mau-prognostico.
- ❖ LLC podem sofrer transformação para linfoma. No curso dela, pode ter desenvolvimento de linfomas de alto grau (doença de ly maduro que envolve adenomegalia, esplenomegalia, etc).
- ❖ A transformacao linfomatosa da LLC é chamada de Síndrome de Rishter. É uma condição que tenho uma LLC se transformando em um linfoma de alto grau de malignidade, diferente da cel originaria da LLC. Se tenho uma lesão muito localizada e muito volumosa e biopsio – linfoma difuso de gdes cels – não é mais LLC e sim um linfoma.
- ❖ Essas doenças são muito imbricadas porque o ly tem esse tipo de comportamento.